

UNDERGRADUATE RESEARCH

Análise Físico-Química de Soluções Orais Produzidas em um Hospital Pediátrico em Manaus – AM

DEBORA CAMILA GOMES DUARTE

SAYONARA BRITO SOUSA

CONCEIÇÃO BRITO SOUSA

SANCRIA ALINE BRITO FIGUEIREDO

Acadêmicas do curso de Farmácia pela Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM. Brasil

ANDRÉ VINICIUS CUNHA PEREIRA

Mestre em Biologia Experimental e especialista em farmacologia
Docente do curso de farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM. Brasil

Abstract

Liquid oral preparations such as solutions, suspensions or emulsions are the most suitable dosage forms for use in pediatrics, due to children's difficulties in administering solid dosage forms. To provide the stability of liquid pharmaceutical forms, the objective of this study was to evaluate the physical and chemical characteristics of syrups prepared in a pediatric hospital in Manaus. The analyses were carried out with Hydrochlorothiazide, Hydrochlorothiazide + Spironolactone, Furosemide, Baclofen, Ciprofloxacin and Omeprazole oral solutions/suspensions. The tests carried out were pH, viscosity and organoleptic characteristics, the analyzes were followed at zero (D0), D3, D7, D14, D21, D28, as well as those stored at different temperatures (room temperature between 15-30°C and refrigerated between 2-8°C). Ciprofloxacin organoleptic characteristics were stable during the study period, while the other syrups and the oral suspension of Omeprazole change the appearance, color or odor in D28 when compared with D0. The viscosity of syrups that use tablets for its preparation is considerably higher. Baclofen was the syrup with the highest viscosity, and it also uses the largest amount of powder during its preparation. The values

obtained with the pH analysis were in accordance with the consulted literature, except for furosemide syrup, which showed instability for both the sample stored at room temperature and refrigerated. These characteristics may influence the treatment of the patient, being important to reach the therapeutic objective.

Keywords: Quality control. Oral solutions. Extemporaneous preparations. Pediatrics

Resumo

Preparações líquidas orais como soluções, suspensões ou emulsões são as formas farmacêuticas mais indicadas para uso em pediatria, devido a dificuldade das crianças de ingerir formas farmacêuticas sólidas. Considerando a relevância que é observar a estabilidade de formas farmacêuticas líquidas, o objetivo deste trabalho foi avaliar as características físico-químicas de xaropes produzidos em um hospital pediátrico em Manaus. As análises foram realizadas com amostras de xaropes de Hidroclorotiazida, Hidroclorotiazida + Espironolactona, Furosemida, Baclofeno, Ciprofloxacino e solução oral de Omeprazol. Os testes realizados foram de pH, viscosidade e características organolépticas, as análises repetidas seis vezes, nos tempos dia zero (D0), D3, D7, D14, D21, D28, com as amostras armazenadas em diferentes temperaturas (temperatura ambiente entre 15 e 30°C e refrigerado entre 2 e 8°C). As características organolépticas mostraram que somente o Ciprofloxacino apresentou uma boa estabilidade durante o período de estudo, que não apresentou nenhuma alteração, enquanto que os demais xaropes e a solução oral de Omeprazol apresentaram diferenças no aspecto, cor ou odor no D28 ao serem comparados com o D0. A viscosidade dos xaropes que utilizam comprimidos na formulação foi consideravelmente maior. O Baclofeno foi o xarope com maior viscosidade, sendo também o que utiliza maior quantidade de pó durante o seu preparo. Os valores obtidos com as análises do pH estavam de acordo com a literatura consultada, exceto para o pH do xarope de furosemida, que apresentou instabilidade tanto para a amostra armazenada em temperatura ambiente, quanto para refrigerada. Estas características podem influenciar no tratamento do paciente, sendo importante para atingir o objetivo terapêutico.

Palavras-Chave: Controle de qualidade. Soluções orais. Preparações extemporâneas. Pediatria.

1 INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas líquidas em especial, soluções e as suspensões orais são as mais indicadas para o uso em pediatria, já que além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, permitem certa autonomia e praticidade de doses a administrar durante o tratamento, em função do quadro clínico e do desenvolvimento infantil (PINTO; BARBOSA, 2008).

A quantidade de produtos disponíveis para uso pediátrico é baixa, visto que o uso é relativamente especializado e esses pacientes raramente são incluídos em estudos clínicos de novos fármacos. A carência de medicamentos para esta população na indústria farmacêutica, possui razões econômicas, éticas e técnicas. As preparações extemporâneas são utilizadas para a administração de medicamentos que não estão comercialmente disponíveis pela indústria farmacêutica. Isso faz com que as preparações magistrais sejam opções vantajosas para a obtenção de medicamentos com forma farmacêutica adequada para o uso pediátrico (PEREIRA et al., 2005; BRITO et al., 2017).

As crianças apresentam importantes diferenças e alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, conforme cada faixa etária. Estas diferenças devem ser consideradas no momento da elaboração de esquemas terapêuticos, para que sejam atingidos os efeitos desejados com menor toxicidade possível (PEZZANI, 1993; SHIRKEY, 1999; SOLDIN, 2002). As preparações farmacêuticas líquidas apresentam vantagens sobre os medicamentos sólidos, pela facilidade e administração, além da absorção ser mais rápida, pois o fármaco apresenta-se dissolvido no meio dispersante sendo facilmente disponibilizado para a absorção (BILLANY, 2005).

O uso de medicamentos na forma líquida por via oral tem se justificado pela facilidade de administração a pacientes que apresentam dificuldade para deglutir, a exemplo dos pacientes pediátricos. Um ponto extremamente relevante a ser observado nas formas farmacêuticas líquidas é a sua estabilidade. Existem relatos na literatura que atestam complicações como contaminação microbiológica

de produtos para administração oral, sendo importante lembrar também que a instabilidade físico-química e microbiológica de um fármaco é sempre aumentada quando em solução (LACHMAN et al., 2001).

A adaptação da forma farmacêutica de medicamentos para uso pediátrico é frequente nos hospitais brasileiros devido à carência de formulações adequadas para administração em crianças, sendo esta prática definida como uso não licenciado (NOBREGA, 2018). No entanto, nota-se a carência na fabricação desse tipo de formulação, provavelmente devido ao fato de que alguns fármacos apresentam diminuição da efetividade quando formulados em solução aquosa e devido à indisponibilidade de recursos e estrutura nos hospitais (CORNÝ, 2015).

Devido à indisponibilidade de diversos fármacos direcionados à população pediátrica, isto é, em formas farmacêuticas líquidas, em ambientes domésticos, e principalmente em hospitais, há a constante necessidade de adaptar as formas farmacêuticas e medicamentos de uso adulto, para serem utilizadas por crianças. Essa adaptação envolve, muitas vezes, a utilização de comprimidos para a produção de suspensões ou soluções de uso oral para facilitar a administração em crianças (COSTA, 2009).

O Instituto de Saúde da Criança do Amazonas (ICAM) tem como público paciente pediátricos (entre 0 e 18 anos), e dispõe de uma sala para a produção de preparações magistrais, seguindo as normas da RDC 67/2007. Por isso, este trabalho busca avaliar os aspectos físico-químicos de qualidade, de modo a atestar as características padrão destas preparações produzidas no hospital em estudo.

2 OBJETIVO

Avaliar as características físico-químicas (pH, viscosidade e características organolépticas) das soluções orais produzidas em um hospital pediátrico de Manaus – AM e comparar os resultados obtidos com as normas e recomendações vigentes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida em um hospital pediátrico da cidade de Manaus, Amazonas, que atende pacientes encaminhados de outras unidades de saúde e não possui atendimento de emergência. Trata-se

de um estudo descritivo, quantitativo em que foram analisadas amostras de xaropes disponibilizadas pelo setor de farmácia do hospital.

3.1 AMOSTRAS

Foram incluídos os xaropes mais utilizados no hospital (com produção maior que 1.000 mL por mês), que estivessem registrados nos protocolos de dispensação internos da farmácia e que tivessem sacarose (85% p/v) em sua composição: Hidroclorotiazida, Baclofeno, Ciprofloxacino, Hidroclorotiazida + Espironolactona, Furosemida. Também foram incluídas suspensões orais de Omeprazol que não utilizam xarope na composição. As análises físico-químicas foram realizadas no laboratório de farmacotécnica da Faculdade Estácio do Amazonas.

3.2 PROCEDIMENTOS E ANÁLISES DE DADOS

As análises físico-químicas foram realizadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) através dos testes de viscosidade, pH e características organolépticas.

3.2.1 DETERMINAÇÃO DE pH

A medida do pH foi realizada utilizando peagâmetro (Medidor de pH Bancada – mPA210), calibrado com soluções tampão PH 4,0/ 7,0/ 10,0. De modo concomitante, foi realizada a determinação colorimétrica do pH (utilizando fita reativa) para comparação de valores entre os métodos. Essas análises foram repetidas seis vezes nos tempos D0 (dia zero), D03, D07, D14, D20, D28, com amostras armazenadas em temperatura ambiente (15 e 30°C) ou sob refrigeração (2 a 8°C).

3.2.2 VISCOSIDADE

A viscosidade foi determinada com o auxílio do viscosímetro de Efluxo – modelo tipo Ford. O viscosímetro e as amostras estavam em temperatura ambiente no momento da verificação. O orifício do copo foi fechado utilizando uma lâmina de vidro plana e o copo preenchido com a amostra até o nível mais elevado, em seguida a amostra foi nivelada no copo utilizando uma placa de vidro. A amostra se manteve retida dentro do copo. Após isso, foi retirada a lâmina de vidro do orifício e o cronômetro acionado quando a amostra começou a escoar. Na primeira interrupção do fluxo de escoamento, o cronômetro foi parado e o tempo

transcorrido, anotado. Esse ensaio foi realizado em triplicata com todas as amostras, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

3.2.3 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Foram avaliados os seguintes parâmetros: aspecto, cor e odor. Estes parâmetros possibilitam detectar alterações como: partículas em suspensão, formação de cristais, sedimentação, turvação e alteração da coloração.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as soluções (n=6) foram testadas em duplicata e o pH verificado no dia zero (logo após a sua produção) e posteriormente nos dias selecionados de acordo com o armazenamento em temperatura ambiente (TA) ou sob refrigeração (RF). Os resultados da análise de pH estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Resultado da determinação do pH em intervalos de sete dias

Amostra	Temperatura ambiente (15 a 30°C)						Sob refrigeração (2 a 8°C)					
	D0	D03	D07	D14	D21	D28	D0	D03	D07	D14	D21	D28
Hidroclorotiazida	5,05	5,00	5,50	5,50	5,00	4,50	5,05	5,00	5,00	5,50	6,00	6,00
Hidrocloro + Espiro	5,45	6,03	6,00	5,95	5,85	6,20	5,45	6,00	6,00	6,03	6,03	6,60
Furosemida	7,0	7,50	7,50	6,00	6,00	5,50	7,0	7,50	7,00	7,00	7,00	6,50
Baclofeno	4,85	4,90	4,95	4,93	4,90	5,00	4,80	4,65	4,80	4,60	4,69	4,70
Ciprofloxacino	4,31	3,90	3,80	3,85	3,80	3,80	4,20	4,00	3,90	3,60	3,80	3,90
Omeprazol	8,15	9,16	9,90	9,00	8,62	8,60	8,18	9,20	8,50	8,40	8,52	8,53

Conforme observado por Ferreira e Souza (2005), o pH de soluções líquidas pode estar associado à perda da ação farmacológica do medicamento, pois se inadequado, interfere tanto na composição química do medicamento e, conseqüentemente na estabilidade do fármaco. Aplica-se a determinação de pH a preparações farmacêuticas veiculadas em água ou em associação a outros líquidos miscíveis em água. Entre outras, as formas farmacêuticas de uso oral, tais como xaropes (SANTINHO, WALDOW & SANTOS, 2008)

A tabela 1 mostra as medidas de pH realizadas em diferentes dias dos xaropes analisados neste trabalho. Foi observado que a Hidroclorotiazida, em temperatura ambiente apresentou uma diminuição de 10,7% do pH do primeiro (D0) para o vigésimo oitavo dia (D28) de análise. Já a amostra que foi mantida sob refrigeração,

apresentou aumento de pH de 23,3% quando comparado do primeiro (D0) ao último dia (D28) de análise. É provável que a forma de armazenamento das amostras tenha interferido nos valores do pH. Notou-se que em TA, após 28 dias o pH ficou abaixo do que o descrito na literatura como ideal, que segundo Souza (2003) é entre 5,00 e 6,00. já os valores do pH da amostra refrigerada permaneceram dentro do preconizado, durante todo o período de análise.

Para o xarope de Hidroclorotiazida + Espironolactona, em TA foi observado um aumento de 13,7% do pH ao comparar o pH do D0 com o D28. A amostra que foi refrigerada apresentou aumento de pH de 21,1% considerando os valores do primeiro e último dia. Ao comparar as formas de armazenamento, percebeu-se que quando refrigerado, o pH desse xarope eleva gradativamente. O xarope de Furosemida que foi armazenado em TA, no primeiro dia de análise apresentou o pH 7,0, esse decaiu no decorrer dos dias das análises, e no último dia (D28) apresentou pH de 5,50, o que representa uma queda de 17,9% de pH, com a amostra que foi mantida em refrigeração se observou uma queda de pH de 4,3%. Em ambas as formas de armazenamento o pH estava abaixo do recomendado para esse fármaco, que em condições ideais se apresenta entre 8,00 – 9,5 (SOUZA, 2003).

O Baclofeno no primeiro dia (D0) de análise, em temperatura ambiente mediu pH igual a 4,85 e não apresentou variação significativa nos 28 dias de análise. O mesmo ocorreu com a amostra refrigerada (D0=4,85 vs. D28=4,70). O pH desse xarope se manteve estável nas duas formas de armazenamento, e de acordo com a literatura consultada, o pH deve estar próximo a 5,0.

As amostras do xarope de Ciprofloxacino apresentaram uma queda gradual de pH, tanto para a amostra que foi armazenada em temperatura ambiente, quanto para a refrigerada, medindo 4,31 e 4,20 no D0 e 3,80 e 3,90 no D28, respectivamente. No entanto, a diminuição do pH da amostra refrigerada foi de 7,2%, enquanto para o de temperatura ambiente a queda foi de 11,9%. A solução oral de Omeprazol apresentou 5,5% e 7,3% de aumento de pH em temperatura ambiente e refrigerado, respectivamente, mantendo-se dentro dos valores ideais para favorecer a sua estabilidade.

É chamada de viscosidade a resistência de um líquido ao escoamento (ACCIARI et al., 2012), e um dos instrumentos mais utilizados para determinar a viscosidade é viscosímetro copo Ford

(MONTEIRO, 2013). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), ao utilizar esse modelo de viscosímetro, é necessário realizar o ensaio em triplicata e a viscosidade será a média dos valores obtidos a partir da primeira interrupção do líquido.

A viscosidade das soluções orais (xaropes) pode variar conforme a quantidade e tipos de excipientes. Esse parâmetro pode interferir na administração do medicamento, uma vez que, dependendo da viscosidade a quantidade da solução retida nos recipientes como copos ou seringas dosadoras pode variar consideravelmente. A alta viscosidade também pode diminuir a velocidade de administração e causar obstrução de sondas utilizadas (LUBI et al., 2013; MONTEIRO, 2013).

A variação de viscosidade observada entre as soluções pode ser explicada pelo fato de que a solução de furosemida é preparada através da diluição de uma solução líquida em xarope simples, enquanto que, para as outras soluções há a mistura de comprimidos triturados, para obtenção de pós a serem misturados com o xarope. O xarope de baclofeno utiliza cerca de 40 comprimidos para a produção da amostra analisada, o que representa uma grande quantidade de pó triturado, e conseqüentemente influencia na viscosidade pela quantidade de partículas sólidas.

Tabela 2: Resultado do teste de viscosidade das amostras de xarope – Cup Ford

Amostra	Viscosidade Temperatura ambiente
Hidroclorotiazida	212,96
Hidro+Espironolactona	295,24
Furosemida	91,96
Baclofeno	505,78
Ciprofloxacino	217,8

Carvalho (2015) considera importante avaliar as características organolépticas das formulações, pois elas representam uma análise de aceitação do produto pelo consumidor, uma vez que para realizar a avaliação leva-se em conta tato, olfato e paladar. Essas características podem influenciar na aceitação dos pacientes internados que fazem uso por via oral, e conseqüentemente na adesão terapêutica.

As características organolépticas dos xaropes analisados neste estudo foram avaliadas em dois tempos, D0 e D28. Os resultados estão descritos na tabela 3. Aspecto, cor e odor do D0 foram considerados

características normais e sem alteração para os xaropes, no D28, Hidroclorotiazida apresentou-se amarelado, com partículas suspensas e um odor mais adocicado, o mesmo aconteceu para Hidroclorotiazida + Espironolactona. Observou-se alteração no aspecto da Furosemida, que apresentou maior turbidez no D28, bem como alteração na cor, que no D0 se apresentava numa coloração bege e no D28 estava levemente amarelado. O Ciprofloxacino se manteve estável quanto ao aspecto e cor, apresentando suave diferença no odor. Já o Omeprazol apresentou consideráveis diferenças na cor e no odor, mostrando uma coloração amarela no D28 e um odor característico de álcool, quando no D0 tinha uma apresentação turva, cor branca e um odor característico do medicamento.

Medeiros e colaboradores (2020) realizaram um estudo com um xarope fitoterápico onde acompanharam por três meses os parâmetros físico-químicos do xarope base e do xarope com ativo. As amostras demonstraram boa estabilidade, pois não apresentaram alterações.

Tabela 3: Resultado da análise das características organolépticas

Amostras	D0			D28		
	Aspecto	Cor	Odor	Aspecto	Cor	Odor
Hidroclorotiazida	Turvo, com partículas brancas em suspensão	Creme	Característico	Partículas amarelas em suspensão	Amarelo	Adocicado
Hidroclorotiazida+ Espironolactona	Turvo	Creme	Característico	Partículas amarelas em suspensão	Amarelo	Adocicado
Furosemida	Levemente turvo	Amarelo claro	Característico	Turvo, com partículas de cristais em suspensão	Caramelo	Adocicado
Baclofeno	Levemente turvo, com partículas brancas em suspensão	Bege	Característico	Levemente turvo, com partículas amarelas em suspensão	Levemente amarelado	Adocicado
Ciprofloxacino	Leitoso	Branco	Característico	Leitoso	Branco	Característico
Omeprazol	Turvo	Branco	Característico	Turvo	Amarelo	Alcoólico

No presente trabalho, se observou mudança nas características analisadas do tempo D0 ao D28 para quatro dos cinco xaropes, o Ciprofloxacino foi o único que se manteve com as características organolépticas sem alteração durante o período do estudo. A solução oral de Omeprazol também demonstrou instabilidade, apresentando diferenças significativas tanto no aspecto, quanto na cor e odor.

5 CONCLUSÃO

Considerando os testes realizados com relação ao pH, o xarope de Hidroclorotiazida apresentou melhor estabilidade quando mantido sob refrigeração, Hidroclorotiazida + Espironolactona se manteve estável tanto em temperatura ambiente, quanto na refrigerada até o D21. O xarope de Furosemida apresentou pH abaixo do recomendado na literatura, do primeiro ao último dia de análise em ambas as formas de armazenamento. Na análise do Baclofeno, o pH permaneceu dentro dos parâmetros descritos durante o período de estudo. Ciprofloxacino e Omeprazol apresentaram pH estável estando refrigerados ou em temperatura ambiente.

A viscosidade dos xaropes que utilizam comprimidos na formulação foi consideravelmente maior. O Baclofeno foi o xarope com maior viscosidade, sendo também o que utiliza maior quantidade de pó durante o seu preparo. As características organolépticas da maioria das soluções orais no último dia de análise apresentaram dessemelhanças quando comparadas ao D0. Somente o xarope de Ciprofloxacino permaneceu com suas características de aspecto, cor e odor durante o período de análise. Estas características podem influenciar no tratamento do paciente, sendo importante para atingir o objetivo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. **Arq Med**, v. 22, n. 2-3, p. 75-84, 2008.
- ACCIARI, H. A.; ASSIS, A.; CODARO, E. N.; VAZ, E. L. S. uma experiência didática sobre viscosidade e densidade. **Química Nova na Escola**, v. 34, p. 155- 158, 2012.
- BRITTO, J. F. et al. Utilização De Preparações Magistrais Extemporâneas Em Pacientes Pediátricos De Um Hospital Público. **Saúde.com**, v. 13, n. 1, p. 797– 805, 2017.
- PEZZANI VALENZUELA, M. Manejo de medicamentos en lactentes y niños. **Fundamentos de farmacia** clínica. Santiago: Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Universidad de Chile, p. 253-263, 1993.
- RADDE IC. Mechanisms of drug absorption and their development. **Pediatric Clinical Pharmacology**. v.8, p.17-43, 1985.
- SHIRKEY, H. Therapeutic orphans. **Pediatrics**, v.104, n.3, p. 583-584, 1999.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA(ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 6ªed. Vol.1., 2010.
- SOLDIN, O. P.; SOLDIN, S. J. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. **Ther Drug Monit**. v.24, n.1, p.1-8, 2002.

Debora Camila Gomes Duarte, Sayonara Brito Sousa, Conceição Brito Sousa, Sancrria Aline Brito Figueiredo, André Vinycius Cunha Pereira- **Análise Físico-Química de Soluções Orais Produzidas em um Hospital Pediátrico em Manaus – AM**

PEREIRA, A. V.; FARAGO, P. V.; PEREIRA, F. P. M.; BRITO, F. S.; SCARANELLO, V. F. L. An analysis of compound aqueous solutions of Curcuma zedoaria (Bergius) Roscoe. UEPG Ci. **Biol. Saúde**, v.10, n.2, p.39-47, 2004.

MONTEIRO, M.A.A. et al. Determinação de sacarose no xarope artificial de groselha por medidas de viscosidade: Uma abordagem interdisciplinar. **Cad. Bras. Ens. Fís.**, v.30, n.3, p.566-578, 2013.

BILLANY, M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, p.318-329, 2005.

NOBREGA, E. P.; CHAGAS, S. O.; MAGALHÃES, I. R. S. Avaliação da adaptação de formas farmacêuticas em um hospital pediátrico de Manaus. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v.9, n.1, p.1-5, 2018.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: **Fundação Calouste Gulbenkian**, 2001.

CORNY, J.; LEBEL, D. et al. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. **J Pediatr Pharmacol Ther.** v.20, n.4, p.316-328, 2015.

SANTINHO, A. J. P.; WALDOW, C.; SANTOS, S. B. Estudo sobre a correlação do potencial carcinogênico e o pH de xaropes pediátricos **Rev. Bras. Farm.**, v.89, n.2, p.88-90, 2008.

SINKO, P.J. **Martin: físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, 810p.

LUBI, N. C.; SATO, M. E. O.; GAENSLY, F. Desenvolvimento de forma farmacêutica líquida de uso oral, isenta de substâncias glicogênicas, com extrato fluido de Mikania glomerata Sprengel -Asteraceae (guaco). **Rev. Bras. Farmacogn.** v. 13, p. 43-46, 2003.

COSTA, P.Q.; LIMA, J.E.S.; COELHO, H.L.L. **Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. p. 47-66, 2009.

MEDEIROS A. et al. Accelerated stability study of phytotherapy syrup. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 69918-69930, 2020.

SOUZA, G. B. **Manipulação magistral de medicamentos em pediatria**. São Paulo: Pharmabooks, 2003.

FERREIRA, A.O.; SOUZA, G.F.; **Preparações orais líquidas**. São Paulo: Pharmabooks, 2005.