



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO FARMÁCIA**

FRANCISCO ANGELIM DE SOUSA

**ANÁLISE DE EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS E SUA TOXICIDADE: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**FORTALEZA
2020**

FRANCISCO ANGELIM DE SOUSA

**ANÁLISE DE EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS E SUA TOXICIDADE: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo a ser apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II do Curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO – UNIFAMETRO – como requisito para aprovação na disciplina, sob a orientação da Prof^ª. Ms. Patrícia Fernandes da Silveira.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Patrícia Fernandes da Silveira

Orientador - Centro Universitário Fametro -UNIFAMETRO

Prof^ª. Dra. Julia Aparecida Lourenço de Souza

Membro – Centro Universitário Fametro -UNIFAMETRO

Prof^ª. Dra. Cinthia Regina da Silva Rebouças

Membro – Centro Universitário Fametro -UNIFAMETRO

**FORTALEZA
2020**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por sempre está presente na minha vida, me dando forças e sabedoria em todos os momentos, por cuidar de mim e por permitir que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha família, por todo incentivo e confiança, por todo carinho e amor, por estarem ao meu lado nos momentos de dificuldades e por serem presentes nessa árdua caminhada.

Agradeço á minha professora e orientadora Patrícia Fernandes, por todo ensinamento, apoio, dedicação e paciência, em todas as fases de trabalho.

Agradeço aos demais professores que contribuíram para a minha formação. A todos a minha gratidão.

ANÁLISE DE EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS E SUA TOXICIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Francisco Angelim de Sousa¹
Patrícia Fernandes da Silveira²³

RESUMO

A contribuição farmacêutica para humanidade teve origem a centenas de anos, com a preparação de medicamentos e insumos de um modo rústico que com o decorrer da evolução humana e industrial passou a ser mais controlada por órgãos regulamentadores, como FDA – The Food and Drug Administration, responsável pela aprovação de medicamentos nos Estados Unidos e a ANVISA–Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no Brasil. Na preparação de medicamentos além do princípio ativo utilizado são utilizados também excipientes que são substâncias sem cunho terapêutico, porém usados como adjuvantes na estabilidade, propriedades organolépticas e físico-química dos fármacos. Tais excipientes podem ter características sintéticas ou semissintéticas, de simples até uma complexa mistura quimicamente heterogênea. Dessa maneira, possuem em suas próprias características que podem ter interação física ou química com os fármacos. Esse trabalho teve como objetivo analisar a legislação brasileira sobre os excipientes farmacêuticos assim como realizar uma revisão integrativa com evidências científicas publicadas em periódicos quanto as suas toxicidades frente as suas incorporações em formulações farmacêuticas. Para a seleção dos artigos foram utilizadas duas bases de dados, a saber: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed, com o recorte temporal de 2008 até 2019. De acordo com os 7 artigos selecionados, 2 excipientes farmacêuticos foram descritos com potencial de provocar efeitos adversos, parabenos e polissorbatos foram os citados podendo causar reações alérgicas; hipersensibilidade, efeito carcinogênico. Além disso, podem estar associados aos disruptores endócrinos. Diante desse estudo, verificou-se a necessidade de mais estudos sobre os excipientes farmacêuticos com potencial de causar Reações Adversas a Medicamentos (RAM), em especial na população de mulheres em período fértil e população pediátrica, tornando esses estudos importantes para a clínica e contribuindo para que seja assegurada a saúde dos pacientes.

Palavras chaves: excipientes farmacêuticos, toxicidade.

¹Discente do curso de Farmácia da UNIFAMETRO: Francisco Angelim de Sousa; E-mail:frangelimds@gmail.com.

²Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará, com habilitação em Indústria Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará. Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Unifametro. E-mail: patricia.silveira@professor.unifametro.edu.br.

1 INTRODUÇÃO

A palavra excipiente é dada aos compostos que formulam um pró-fármaco ou fármaco e possuem funções que variam desde dar aparência, controle microbiológico, aceitabilidade, auxílio no preparo das formulações (BRASIL,2012; MIRANDA; CARDOSO; MORAES, 2013). Apesar disso, o conceito de excipiente vem gradativamente evoluindo, pois é sabido que várias formas farmacêuticas dependem deles para obtenção de um produto final, pois ajudam na interação entre princípio ativo e organismo garantindo um efeito terapêutico (PESSANHA *et al.*,2012).

Esses excipientes durante muito tempo foram dados como inertes, uma vez que, não exerciam função terapêutica. Porém, com as pesquisas, passaram a serem considerados essenciais nas formulações, pois apresentam propriedades diferentes que contribuem para o melhoramento da biodisponibilidade no organismo humano desde que suas formas tenham compatibilidade físico-química, promovendo eficácia e estabilidade terapêutica (FRAZON, 2010).

Considerando que o peso dos excipientes seja maior que a do princípio ativo, existe a probabilidade de no produto final ter derivação indesejada, como reações idiossincráticas ou anafiláticas, alergias, hipersensibilidade tardia ou imediata devido às formas acrescidas, que podem ser corantes, aromatizantes, conservantes, espessantes, emulsificantes, antioxidantes, estabilizantes ou edulcorantes. Por esse motivo, são discriminados na bula do medicamento (GONÇALVES,2016).

Tais excipientes podem ter origem sintéticas ou semissintéticas, de simples até uma complexa mistura quimicamente heterogênea. Dessa maneira possuem em suas próprias características a possibilidade de ter interação física ou química com os fármacos. Estas interações causam, por exemplo, aumento ou retardo da liberação do princípio ativo no organismo e velocidade de degradação rápida. Como consequência pode resultar em uma dosagem subterapêutica ou transformação em substâncias tóxicas (ARAUJO,2012).

Segundo Abrantes (2015), os excipientes possuem as seguintes funções farmacotécnicas quando participam da fórmula de um medicamento (Quadro 01).

Quadro 1: Excipientes e suas funções farmacotécnicas

Excipientes	Definição	Função
Ácido Edético, Edetatodissódico	Substância que forma complexos estáveis solúveis em água (quelatos) com metais; utilizado em algumas preparações líquidas como estabilizadores para complexos de metais pesados que possam provocar a instabilidade da formulação. Neste caso, também são designados de agentes sequestrantes	Agentes quelantes e/ou complexantes
Ácido Algínico, Açúcar compressível, Gelatina	Substâncias utilizadas para fazer com que haja adesão entre as partículas de pó durante a granulação dos comprimidos	Aglutinante
Ascorbato de sódio, Bissulfito desódio	Utilizado para prevenir a deterioração das preparações por oxidação	Antioxidantes
Cloreto de benzalcônio	Utilizado em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenir o crescimento de microorganismos.	Conservante antimicrobiano
Caramelo, Óxido de ferro	Utilizado para dar cor às preparações líquidas e sólidas (por exemplo, em comprimidos e cápsulas)	Corante
Ácido algínico, Poliacrilato de potássio, Alginato de sódio, Amido	Utilizado em formas sólidas para promover a ruptura da massa em partículas menores, permitindo que sejam mais facilmente dispersas ou dissolvidas	Desagregante
Fosfato de cálcio dibásico, Caulim, Lactose, Manitol, Amido	Consiste em material de enchimento inerte utilizado para criar quantidades de volume desejado, propriedades de fluxo e as características de compressão dos comprimidos e cápsulas	Diluyente
Aspartame, Dextrose	Utilizado para tornar a preparação mais doce	Edulcorantes
Glicerina, Propilenoglicol (Pg), Sorbitol	Utilizado para evitar a secagem das preparações, especialmente pomadas e cremes	Humectante/Solubilizante
Estearato de cálcio, Estearato de magnésio, Óleo mineral	Utilizado em formulações de comprimidos para reduzir o atrito durante a compressão	Lubrificante
Metafosfato de potássio, Fosfato de potássio	Utilizado para reagir às alterações de pH após a diluição ou a adição de agentes ácidos ou alcalinos	Modificador de pH: Solução Tampão
Dióxido de titânio	Utilizado para tornar o revestimento opaco, pode ser utilizado isolado ou em conjunto com um corante	Opacificante de Comprimidos ou Cápsulas
ftalato de dietilo, Glicerina	Agente de revestimento da película que permite tornar o filme mais maleável, aumentar a propagação do revestimento sobre os comprimidos, esferas e grânulos	Plasticizante
Hidroxietilcelulose	Utilizado para revestir o comprimido para protegê-lo contra a decomposição pelo oxigênio atmosférico ou umidade, para proporcionar um padrão de liberação desejado, para mascarar o sabor ou o odor, ou para fins estéticos.	Revestimento

Fonte: Adaptado de Abrantes, 2015.

1.1 Legislação Brasileira

Com a finalidade de manter as especificações e qualidade dos excipientes farmacêuticos as instalações de ser bem projetadas e adaptadas para que seja mantido adequadamente em temperatura e umidade compatível com os materiais, a fim de minimizar os erros e riscos à saúde (BRASIL, 2015).

A produção deve seguir procedimentos claros, sem deixar lacunas para erros, e que devem ser verificados antes do início da produção. Nas verificações deve-se certificar se os equipamentos estão limpos corretamente e adequados para uso. Se os profissionais estão treinados para a execução do procedimento de fabricação. Se os excipientes estão devidamente pesados e livres de impurezas, sendo cada etapa fundamental para o produto final e que seja produzido de acordo com as especificações estabelecidas (BRASIL,2015).

Segundo a ANVISA, para que as fórmulas farmacêuticas tenham os efeitos desejados e sem que promovessem prejuízos no organismo, surgiu a necessidade de uma regulamentação sanitária para esta categoria de insumos, sendo estabelecida a RDC nº 34 de 7 de agosto de 2015, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos. No Capítulo X, Seção IV, é abordado o controle do excipiente farmacêutico, onde:

Art. 113. Devem ser executados testes em cada lote para garantir que o excipiente farmacêutico esteja em conformidade com as suas especificações.

Art. 115. No certificado de análise devem constar, no mínimo: I - Nome do excipiente farmacêutico;

II - Número de lote;

III - Data de fabricação;

IV - Data de validade ou de reteste;

V - Cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;

VI - Data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e

VII - Nome e endereço do fabricante (BRASIL,2015).

A resposta terapêutica satisfatória é o principal objetivo quando se pensa em desenvolver a formulação de um medicamento novo. Como característica fundamental para garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, estima-se que os aspectos físico-químicos e biológicos tenham bons resultados, apesar destes possuírem baixa funções terapêuticas e até mesmo não possuir efeitos farmacológicos ativos, pois tais fatores podem acarretar em degradação e instabilidade do fármaco e com isso possíveis efeitos adversos ou tóxicos ao serem administrados (SILVA *et al.*, 2008).

Diversos fatores devem ser levados em consideração para a seleção dos excipientes que farão parte da formulação farmacêutica. Deve-se fazer estudos prévios para que, ao final, se obtenha ação farmacológica, segurança e não toxicidade após sua administração. Alguns fatores de estudo podem ser (RAMOS; MORAIS,2013):

- ✓ Ter inércia química e física;
- ✓ Ter compatibilidade com os demais excipientes e princípio(s) ativo(s);
- ✓ Não possuir toxicidade ou ter toxicidade de baixa;
- ✓ Disponibilidade para diversas formulações;
- ✓ Não ter custo elevado;
- ✓ Possuir as mesmas características em todos os lotes;
- ✓ Apresentar boa fluidez

Para isso, todos os excipientes precisam passar por um processo de controle de qualidade que são previstos por legislação específica e compêndios oficiais; só após passar por esses controles poderão ser liberados para fazer parte na preparação de fármacos, pois a maioria das formulações os excipientes compreendem parcela maior no produto final (RAMOS; MORAIS, 2013).

Para que os desenvolvimentos dos produtos farmacêuticos sejam realizados, a toxicidade dos insumos e excipientes são realizados na fase pré-clínica, onde são usadas metodologias que variam de células sintéticas até ou só de animais; sempre respeitando os comitês de ética das legislações vigentes (SOUZA,2013).

Para a determinação da segurança de excipiente em formulação pediátrica há sempre vieses que devem ser respondidos antes da resposta ser 'sim' ou 'não'. A princípio, a revisão desses excipientes tem que ser crítica e abrangente, deve-se estabelecer do excipiente os limites de exposição, os riscos previamente estudados, entendimento da relação da farmacocinética, farmacodinâmica, metabolismo e excreção. Além disso os seguintes passos devem ser seguidos previamente, são eles (ABRANTES, 2015):

- Avaliar a segurança dos excipientes fazendo uma revisão ampla de todos os dados possíveis;
- Verificar os contextos que os excipientes estão sendo usados.

1.2 Garantia e controle de qualidade de excipientes nos processos de obtenção de medicamentos

A Vigilância Sanitária foi um marco na história brasileira, a Lei de nº 6.360 em 23 de setembro de 1976, ainda vigente, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Contudo, nos anos 90 foi criada a ANVISA que a partir de então inicia o monitoramento de produtos que necessitam de Boas Práticas de Fabricação(BFF), coordena e executa ações de vigilância no país todo, fazendo participação também nos órgãos internacionais (SCHMIDT,2019).

Um fator importante para a qualidade dos medicamentos são os controles que são realizados durante os processos de fabricação a fim de serem detectados desvios nas características que podem provocar riscos à saúde dos pacientes (PUGENS, 2017).

No passado, a preocupação do controle de qualidade de medicamentos restringia-se apenas às análises físico-químicas, a fim de determinar o teor da substância ativa e sua uniformidade na formulação, não se questionando a capacidade desta em liberar o fármaco para que fosse absorvido em quantidade e velocidade adequadas para o alcance do efeito terapêutico desejado (ARAÚJO, 2010).

Ferreira (2008) demonstra as influências e as propriedades dos excipientes nas formas farmacêuticas sólidas, a partir das análises do controle de qualidade destas formulações conforme quadro 2.

Quadro 2: Propriedades dos excipientes e as possíveis influências nos ensaios de qualidade dos medicamentos.

PROPRIEDADES	INFLUÊNCIAS
Tamanho e forma da partícula	Peso, Uniformidade de conteúdo (UC), desintegração, dissolução.
Densidade e granulometria	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Hidratação	Estabilidade físico-química, desintegração, dissolução.
Área superficial e porosidade	desintegração, dissolução, formação de película de revestimento.
Condições de armazenamento	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.
Forma cristalina e grau de cristalinidade	Peso, UC, desintegração, dissolução, dureza.

Fonte: Adaptado de Ferreira, 2008.

1.3 Farmacovigilância

Durante muito tempo a segurança dos medicamentos foi a preocupação principal no produto final, deixando menos desassistida a segurança no que diz respeito aos excipientes que compõe esse medicamento, pois o conceito de que os mesmos eram inofensivos a saúde perdurou por muito tempo. Hoje, estudos mostram que os excipientes produzem efeitos no organismo, provocando ações indesejadas, pois sabe-se que são extraídos, isolados de plantas, animais e minerais e até mesmo sintetizados em laboratórios, surgindo a partir daí a necessidade de ter um controle maior desses produtos (ABRANTES, 2015).

Devido ao conceito superficialmente incorporado de que os excipientes são inertes, algumas das reações adversas a medicamentos (RAM) não são notificadas deixando de gerar dados epidemiológicos importantes para a clínica médica (PAULINO *et al*, 2015).

De forma simplificada, existem duas categorias de toxicidade; uma que atinge uma população de modo geral e outra que atinge uma população específica. Na primeira categoria se encontram os efeitos já conhecidos dos excipientes, identificados através de estudos clínicos comprovados, levando em consideração tempo de uso, dosagem, sexo, peso, idade; na segunda categoria os efeitos que ocorrem de forma isolada, ou seja, determinado indivíduo tem sensibilidade a determinado composto que fórmula aquele medicamento, que varia desde o excipiente como o próprio princípio ativo. Esses efeitos tóxicos ainda podem ser também relacionados tanto como dependente quanto não dependente da dose (MONTEIRO, 2013).

O uso de medicamentos ocupa o topo da pirâmide no que diz respeito a acidentes envolvendo intoxicação no mundo. No Brasil, os altos índices de intoxicação são caracterizados por uma frágil política nacional de medicamentos, o uso irracional, a grande variedade de fármacos que têm seus estudos superficiais no que diz respeito à segurança e eficácia e a falta de qualificação dos profissionais formados que ficam incapacitados de orientar o paciente de forma correta. Por sua vez, a mídia tem papel fundamental nesse contexto, por apresentar um marketing convincente que acarretam uma não procura do profissional de saúde (MARGONATO *et al*, 2008).

Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) são uma resposta não intencional a um fármaco (LIMA, 2018). Vários fatores podem estar associados a RAM, como sexo, idade, comorbidades, uso de outras drogas (terapêuticas ou não). Para a farmacovigilância, a notificação de uma RAM implica em dados que podem ser úteis para posterior a esses estudos, objetivando a saúde do paciente. Essas notificações podem ser espontâneas, o que implica na

velocidade na identificação de reações e o impedimento de um novo caso (MODESTO *et al*, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como “ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos” (BRASIL, 2017). A Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009, estabelece que os farmacêuticos atuantes em farmácias e drogarias tem o papel de contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias.

Na RDC 301 de agosto de 2019 dispõe na art. 13 sobre o controle de qualidade esclarece:

O Controle de Qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (BRASIL, 2019).

Os testes de controle de qualidade das matérias-primas são realizados na recepção delas com testes de pH, organolépticos, ponto de fusão, solubilidade, peso e os demais testes contidos na farmacopeia. Podendo esses serem realizados por laboratórios terceirizados, desde que habilitados e certificados pela ANVISA e que façam parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). Para que as matérias-primas sejam liberadas para a produção dos medicamentos é preciso que estejam de acordo com os parâmetros farmacopeicos de qualidade. Além disso, os excipientes devem ser utilizados de forma controlada, evitando que suas quantidades se excedam, requerendo acompanhamento e controle de seus efeitos junto ao usuário do medicamento (MARTINS, 2008).

1.3 Excipientes e toxicidade

O predomínio de estudos do tipo avaliativo é de fundamental importância para futuras pesquisas relacionadas aos excipientes por serem substâncias que auxiliam na preparação final de diversas formulações farmacêuticas apesar de ter total diferença do princípio ativo. Uma vez que, esses excipientes podem desencadear efeitos desejados ou não no organismo. São pesquisadas várias formas de inovações farmacêuticas e essas inovações estão ligadas

diretamente aos excipientes farmacêuticos (SILVA *et al.* 2008).

Ao se aplicar vários excipientes em uma formulação se espera que eles sejam quimicamente e fisicamente compatíveis e sem que haja reações indesejadas tanto no preparo do medicamento quanto no organismo. A indústria farmacêutica durante anos esteve apenas preocupada com o progresso de princípios ativos, porém, percebeu-se a necessidade de avaliar os excipientes por desempenharem diversas funções tecnológicas (DAUDT, 2012). No quadro 3 estão descritos alguns efeitos adversos que podem ser ocasionados pelos excipientes.

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa com evidências científicas publicadas em periódicos quanto as suas toxicidades frente a suas incorporações em formulações farmacêuticas.

Quadro 3: Excipientes, seus principais efeitos adversos e grupo de risco mais susceptível.

EXCIPIENTE	EFEITOS ADVERSOS	GRUPO DE RISCO
Amarelo Tartrazina	Broncoespasmo agudo, urticária, eosinofilia, angioedema, elevação da púrpura vascular alérgica	Pacientes intolerantes ao ácido acetilsalicílico
Aspartame	Deficiência mental, convulsão, redução na pigmentação, retardo no crescimento.	Pacientes com fenilcetonúria. Crianças com crises de ausência não controladas.
Cloreto de benzalcônio (BAC)	Pode causar desconforto ocular, tais como: lacrimejamento, coceiras, manchas, ardor, desconforto, doenças na superfície ocular, opacidade, risco do aparecimento de catarata Constricção das vias aéreas brônquicas. Interfere na cicatrização pós-operatório.	Pacientes que utilizam colírios por longos períodos ou que fazem terapias tópicas. Indivíduos com síndrome asmática. Pacientes em tratamento de glaucoma
Lactose (Anidra)	Diarreia severa prolongada, desidratação e acidose metabólica. Pessoas mais sensíveis, pequenos traços de lactose podem desencadear severas crises intestinais.	Pacientes com intolerância a lactose.
Manitol	Quando administrado via intravenosa: reações de hipersensibilidade. Na via oral: diarreia osmótica.	
Propilenoglicol (PG)	Pode causar alergia ou irritação, desequilíbrio ácido-básico e hiperosmolalidade, depressão respiratória, arritmias, hipotensão e convulsão. Níveis elevados: hiperlactemia Dor de cabeça, náusea, confusão mental e dor abdominal. Raramente alucinação, tontura, mudanças de humor.	Pacientes com insuficiência renal. Crianças Neonatos
Sacarina	Problemas com o tônus muscular, irritabilidade e insônia. Urticária, fotossensibilidade, chiado no peito, náuseas, diarreia, taquicardia e dor de cabeça	Crianças e lactentes.
Sorbitol	Não é considerado totalmente seguro Fase aguda: inchaço e flatulência; Fase crônica: cólicas e diarreia. Em casos severos: dano hepático podendo evoluir para coma e morte. Dermatite de contato causando irritação ou alergia, urticária de contato. Raro os casos de problemas respiratórios, batimentos cardíacos irregulares,	Pacientes utilizando sonda de alimentação enteral. Pacientes com <i>diabetes mellitus</i> Lactantes Crianças intolerantes a frutose Pacientes que utilizam corticosteroides tópicos
Sucrose	Formação de cáries quando utilizadas em formas líquidas, dores de estômago, inchaço, flatulência, diarreia, câibras musculares, desidratação e dor de cabeça. Geralmente sintomas gastrointestinais leves.	Pacientes com <i>diabetes mellitus</i> Pacientes intolerantes a lactose.

Fonte: Adaptado de Sena, 2014.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho remete a uma revisão sistemática do tipo integrativa. De acordo com Marconi (2017), a revisão sistemática trata-se de um estudo secundário, que busca analisar na literatura todas as evidências atreladas a temática em questão.

Foram incluídos artigos que estavam dentro do recorte temporal de 2008 a 2019 publicados em português e inglês, atrelados com a estratégia de busca viabilizada através do estabelecimento dos seguintes descritores localizados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*pharmaceutical excipients*” e “*toxicity*”.

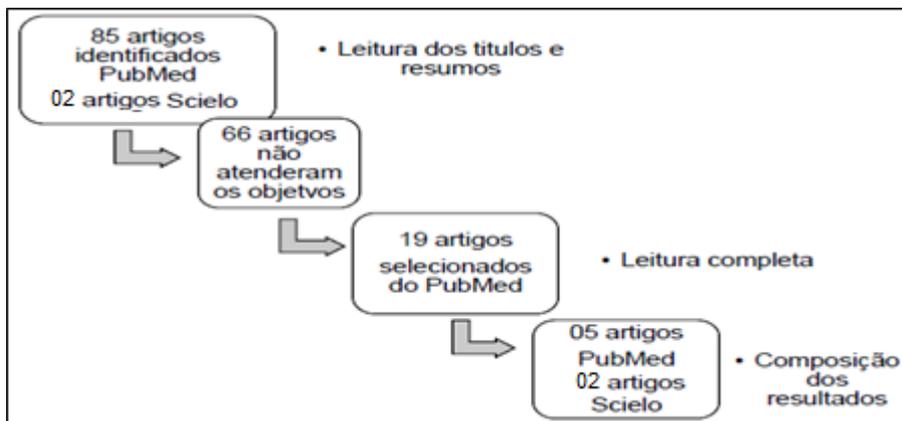
Para maximizar os resultados provenientes da busca, foram utilizados os operadores booleanos “*and*” e “*not*”, permitindo um refinamento consistente das pesquisas e exclusão de trabalhos duplicados. A pesquisa eletrônica foi realizada em outubro e novembro de 2020, utilizando as seguintes bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed.

No processo de coleta de dados dos artigos inseridos elaborou-se o quadro 4, onde foram analisados os seguintes aspectos dos artigos incluídos: nome da pesquisa; nome dos autores; intervenção estudada; resultados; recomendações e conclusões. As fases posteriores compreenderam a apresentação dos resultados e discussão no intuito de atingir o objetivo proposto.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Durante as estratégias de busca nas bases de dados, inicialmente foram identificados com os descritores e com os critérios de inclusão previamente definidos 85 artigos relacionados ao tema no PubMed. Destes, após leitura dos títulos e resumos foram selecionados 19 para leitura completa e 2 artigos na base de dado SciELO. Após leitura analítica dos 19 artigos científicos do PubMed, 5 atenderam as questões norteadoras definidas previamente. Da base de dados SciELO, 2 artigos atenderam as questões norteadoras (Figura 1). No quadro 4 estão disponibilizados os estudos, sendo 4 estudos avaliativos, 1 descritivo e 2 estudos de revisão. No Quadro 5, estão os resultados e as conclusões dos artigos.

Figura 1: Metodologia para seleção dos artigos que fazem parte da revisão integrativa.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 4: Estudos selecionados para análise.

Nº	BASE DE DADOS	TÍTULO	AUTORES	ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO
1	PubMed	Segurança pediátrica de polissorbatos em formulações de medicamentos	Christina Kriegel; Matthias Festag; Ravuri S.K. Kishore; Dieter Roethlisberger; Georg Schmitt.	2019	Suíça	Revisão bibliográfica
2	PubMed	Eficácia da preservação antimicrobiana de veículos de xarope simples diluídos e extemporâneos para pediatria	Ana Santoveña- Estévez; Javier Suárez-González; Martín Vera; Cristina González-Martín; Mabel Soriano; José B. Fariña.	2018	Não informado	Avaliativo
3	PubMed	Interação entre diferentes excipientes farmacêuticos em formas de dosagem líquida – avaliação da citotoxicidade e atividade antimicrobiana	Dániel Nemes; Renátó Kovács; Fruzsina Nagy; Mirtill Mez; Nikolett Poczok; Zoltán Ujhelyi; Ágota Pet; Pálma Fehér; Ferenc Fenyvesi; Judit Váradi; Miklós Vecsernyés; Ildikó Bácskay.	2018	Hungria	Avaliativo
4	PubMed	Avaliação da toxicidade para o desenvolvimento de excipientes comuns usando um modelo de morfogênese in vitro baseado em células-tronco	Chloe J. Yuan; Yusuke Marikawa.	2017	EUA	Avaliativo
5	PubMed	Implicações clínicas para medicamentos não apropriados na esclerose múltipla foco no fingolimod	Jorge Correale; Erwin Chiquete; Alexey Boyko; Roy G Beran; Jorge Barahona Strauch; Snezana Milojevic; Nadina Frider.	2016	Argentina	Revisão bibliográfica
6	Scielo	Estudo das propriedades do amido de pinhão visando a sua utilização como excipiente farmacêutico.	Renata Moschini Daudt .	2012	Brasil	Avaliativo
7	Scielo	Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil	Antonio Vinicios Alves da Silva; Said Gonçalves da Cruz Fonseca; Paulo Sérgio Dourado Arrais; Eudiana Vale Francelino.	2008	Brasil	Descritivo

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 5: Apresentação dos principais resultados e conclusões dos artigos incluídos na revisão sistemática

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR	RESULTADOS E CONCLUSÕES
Segurança Pediátrica de Polissorbatos em Formulações de Medicamentos	Christina Kriegel <i>et al</i> , 2019	Existem amplos dados de segurança sobre a polissorbatos como excipiente em formulações farmacêuticas adultas, porém, pouco tem sido estudo para a população pediátrica, em comparação com a exposição frequente das crianças a esse excipiente; O fator de segurança pediátrica progressiva (PPSF) é utilizado como ferramenta para auxiliar estudos que estão envolvidos nas fases iniciais dos casos iniciais de desenvolvimento de deformações pediátricas, particularmente com planos pediátricos para as autoridades de saúde regulatória.
Eficácia da preservação antimicrobiana de veículos de xarope simples diluídos e extemporâneos para pediatria	Ana Santoveña-Estévez, <i>et al</i> , 2018	Quando o xarope simples diluído é necessário para usar na formulação de uma API na pediatria, é possível utilizar água com parabeno sem proporções adequadas sem ser em excesso para garantir a eficácia de sua preservação antimicrobiana e sem propilenoglicol usado com o solvente.
Interação entre diferentes excipientes farmacêuticos em formas de dosagem líquida - avaliação da citotoxicidade e atividade antimicrobiana	Daniel Nemes, <i>et al</i> , 2018	A citocompatibilidade e atividade antimicrobiana dos parabenos depende do comprimento das cadeias de alquila, do ambiente químico e das células-alvo. Os valores IC50 de diferentes parabenos podem ser modificados por outros excipientes. Pode-se obter como resultado que os teste <i>in vitro</i> precisam ser firmados em teste <i>in vivo</i> , pois tais testes não são preditivos.
Avaliação da toxicidade para o desenvolvimento de excipientes comuns usando um modelo de morfogênese <i>in vitro</i> baseado em células- tronco	Yuan Marikawa, 2017	Excipientes, como corantes e conservantes, são ingredientes farmacologicamente inertes que compõem vários medicamentos, alimentos e cosméticos. Entretanto, existem concentrações que podem afetar o desenvolvimento embrionário e muitos desses excipientes são desconhecidas as concentrações que podem promover efeitos adversos. Muitas pessoas, incluindo mulheres em idade fértil, estão inconscientemente expostas a várias excipientes através de alimentos e medicamentos; Este estudo fornece uma abordagem <i>in vitro</i> com fim de investigar a potencial toxicidade do desenvolvimento de excipientes comuns.
Implicações clínicas para medicamentos não apropriados e não apropriados na esclerose múltipla foco no fingolimod	Correale <i>et al</i> , 2016	Leis, políticas e/ou regulamentos em quase todos os países foram adotados para reduzir custos e aumentar o acesso aos cuidados de saúde. A Farmacovigilância fortalece o monitoramento de eventos adversos; Pode haver sérias consequências ao usar cópias de medicamentos inadequadamente testadas e abaixo do padrão, particularmente em pacientes que necessitam de tratamentos bem controlados. Pode haver falta de equivalência terapêutica para cópias que podem ser bioequivalentes, mas ainda estão fora da faixa recomendada de biodisponibilidade; Esta revisão da literatura sobre cópias ilustra os riscos no uso de produtos que não são adequadamente testados.
Estudo das propriedades do amido de pinhão visando a sua utilização como excipiente farmacêutico.	Daudt, 2012	Os resultados mostraram que a extração do amido de pinhão nativo (APN) foi eficiente, uma vez que o percentual de amido em base seca (b.s.) encontrado foi de 94,53 ± 0,13 %. O amido de pinhão cozido (APC) apresentou rendimento de extração muito mais baixo que APN e menor conteúdo de amido, demonstrando menor eficiência de extração.
Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil	Silva, <i>et al</i> , 2008	Das 35 apresentações farmacêuticas foram detectadas 9 com excipientes que poderiam causar risco a saúde. E dentre esses três poderiam provocar reação adversa; No Brasil os excipientes com risco de causar reações adversas foram detectados entre as formulações farmacêuticas mais consumidas, pois são medicamentos de venda livre, principalmente as de uso pediátrico.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Kriegel *et al.*, (2019), fez um estudo sobre os surfactantes, mais precisamente sobre o polissorbatos (PS20 e PS80), onde são bastante usados em formulações como também são adicionada sem cosméticos e alimentos com a função de emulsificação, podendo ser usados em medicamentos de uso oftalmológicos, orais, tópicos e parenterais. Identificou que medicamentos como Amiodarona 300mg e Doxercalciferol 20 mg podem ser encontradas altas doses de polissorbatos 80 e 20, e essas doses podem ser bem aceitas por uma pessoa adulta. Porém, nos últimos anos foram identificados que pacientes tiveram hepatotoxicidade, pseudo-alergia, reações de hipersensibilidade e choque anafilático devido ao uso de altas doses de polissorbatos presentes em formulações farmacêuticas. Apesar desses casos serem raros, passou a desenvolver mais estudos para garantia que doses mais seguras sejam incorporadas a medicamentos e conseqüentemente, o não aparecimento de reações adversas nos pacientes.

Os dados de segurança destes excipientes são vastos para produtos farmacêuticos adultos, porém, para formulações pediátricas, existem poucos estudos, não havendo, assim, limite aceito de segurança para a administração de medicamentos contendo polissorbato. Conforme o FDA, são considerados como compostos seguros analista de excipientes. Para a OMS, é preconizado que os polissorbatos não ultrapassasse a ingestão diária de 25 mg/Kg, que em comparação como Comitê Científico de Alimentos a ingestão é de 10mg/Kg (KRIEGELETAL, 2019).

O polissorbato quando em doses excessivas no organismo em recém-nascidos ocorreram alterações funcionais e morfológicas nos ovários e útero. Estando também associados a efeitos adversos em superfície ocular, reações anafiláticas (DAMICO, 2017).

Santoveña-Estévez(2018), descreve em seu estudo que foram preparados cinco tipos de xaropes com excipientes diferentes e todos derivados do xarope simples, na proporção 50:50(v/v), ou seja, metade excipiente e metade derivados do xarope, comparando o efeito de diferentes concentrações de parabenos nessas formulações. Todas as quatro preparações atenderam os critérios de aceitação para a preparação do xarope, porém, na formulação preparada sem propilenoglicol houve crescimento bacteriano no 14º dia, implicando dizer que formulações de xarope contendo 0,008% de metilparabeno e 0,005% de propilparabeno não são recomendadas, ao passo que, as formulações contendo 0.04% metilparabeno e 0.01% de propilparabeno inibem o crescimento bacteriano, porém, suas quantidades são tóxicas quando usadas na pediatria.

Nemes (2018), destaca ainda que as preparações líquidas são bastantes usadas como recurso terapêutico por pacientes, e que tais preparações do decorrer do seu uso são abertas e

fechadas várias vezes o que pode acarretar em contaminação cruzada. Por esse motivo são usados conservantes como os parabenos para que ocorra o bloqueio do crescimento microbiano. Os mecanismos da ação desses conservantes ainda precisa de estudos, porém, esses compostos sintéticos e naturais são amplamente utilizados nas produções cosméticas e farmacêuticas, por ter um amplo bloqueio no crescimento microbiano.

O xarope simples é composto por sacarose e água podendo ser facilmente preparado e tem um período de estabilidade de quinze dias. Definição que foi esclarecida após ser microbiologicamente testado. A partir desse período pode ser encontrado fungos. Nessa preparação pode conter ainda conservantes e tampões objetivando o aumento da sua estabilidade. Algumas farmacopeias ou formulações nacionais de compostos farmacêuticos tem uma água chamada água conservada, que nada mais é uma água preparada com parabenos (metilparabeno), o que pode ocorrer um acúmulo e ocasionar depressão do sistema nervoso central, hipoglicemia, acidose láctica, convulsões, coma e hemólise. Porém com poucas evidências clínicas sobre o uso de parabenos, que continuam sendo usados em pequenas concentrações que variam de 0,015% para metilparabeno e 0,01% para propilparabeno (SANTOVEÑA-ESTÉVEZ,2018).

Esses ésteres também possuem riscos conhecidos, que variam desde dermatite de contato, reações alérgicas, hipersensibilidade, efeito carcinogênico, além de estarem associados a problemas no ciclo menstrual. Podem ultrapassar a barreira placentária, como também podem ser encontrados no leite materno. Tais achados apesar de serem evidentes em testes *in vitro* e *in vivo* ainda contém poucos estudos, e para que um excipiente seja aprovado pelos órgãos regulamentadores esses devem ser não tóxicos (NEMES,2018).

Segundo Quirino (2018), devido seu uso excessivo por conta da sua fácil solubilidade em água apresenta efeito cumulativo na pele causando dermatites, urticárias, reações de hipersensibilidade que pode vim na forma de edemas, eritema e secreção, essas reações podem ser no local da aplicação do produto ou em outros lugares do corpo, apesar de sua classificação como “compostos seguros” pelo FDA. Os parabenos podem interferir na atividade estrogênica e no trato reprodutivo masculino (MACHADO *et al*, 2017).

Chloe (2017), avaliou a toxicidade e desenvolvimento dos excipientes usados em morfogênese *in vitro* de embriões P19C5. Nesse estudo seis excipientes foram avaliados na seguinte distribuição: três excipientes usados como corante (AC allura vermelho, FCF azul brilhante e tartrazina) e os outros três como conservantes (hidroxianisol butil, metabissulfito e metilparabeno). A princípio foram testados a resposta a dose de cada excipiente a morfogênese

e, em seguida, o impacto na expressão gênica dos excipientes butil hidroxianisol e metilparabeno, pois esses foram os que tiveram mais impacto sobre os testes.

Tal estudo identificou que vários compostos podem ser tóxicos e que muitas pessoas, incluindo as mulheres em período fértil, estão expostas a uma grande quantidade de excipientes tóxicos que podem ser advindos tanto de alimentos como medicamentos, acrescentando que, para mulheres, quaisquer compostos podem afetar toxicamente em quantidade mínima ou não o desenvolvimento do embrião em períodos críticos. É imprescindível que as quantidades de determinadas drogas sejam mantidas abaixo do LOEL (NOEL), ou seja, nível sem efeito observável para garantir que não afete o embrião (CHLOE, 2017). Tais compostos não estão sendo avaliados pelos órgãos regulamentadores e propõe que o LOEL de cada composto não farmacêutico tenha seu potencial identificados para assim melhorar as diretrizes regulatórias químicas.

Vários tipos de testes *in vitro* são realizados para avaliação da toxicidade, pois os efeitos nas expressões gênicas são considerados pontos essenciais para o desenvolvimento de novos compostos. No estudo de Chloe (2017) é avaliado o impacto que o BHA e o MP expressam sobre 16 genes que codificam reguladores da camada germinativa formação e padronização axial, porém, é possível que os excipientes tenham afetados outros genes que não eram de interesse na pesquisa e que também são importantes para o desenvolvimento embrionário.

Vieira (2013) afirma que todo medicamento deve ser bem avaliado muito bem antes de prescrito e administrado por uma gestante, devido as diversas alterações biológicas e fisiológicas que acontece no período de gravidez. Durante a gestação a mulher têm alterações farmacocinéticas que podem afetar o efeito do medicamento e sua terapêutica. Nesse período há um aumento sanguíneo o que pode aumentar a distribuição das drogas no organismo. Fatores hormonais também são elevados e isso pode alterar a atividade metabolizadora enzimática o que torna efetiva ou não a biotransformação de drogas hidrossolúveis. O aumento do fluxo renal está associado a dose/resposta. A tartrazina por exemplo pode provocar efeitos tóxicos sistêmicos, afetar o desenvolvimento corpóreo e genotoxicidade por causar transmissão vertical durante a gravidez.

As variações farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas em crianças são bem características da faixa etária, pois ocorrem mudanças no decorrer do crescimento. Em geral alguns corantes podem promover prejuízos no crescimento causando broncoconstrição, hiperatividade, alergias, relacionando-os ao uso de corantes (ANASTÁCIO *et al.*, 2016).

Para Silva, *et al.*, (2008), avaliaram em 35 medicamentos em diferentes apresentações farmacêuticas. Em 9 foram constatadas a presença de excipientes de risco, que podem levar a reações adversas. Similiar ao que foi feito no estudo de Silva *et al.* (2008), no quadro 6 foram demonstrados os excipientes citados nos estudos e suas possíveis toxicidades.

Quadro 6: Excipientes identificados na revisão integrativa e suas toxicidades

EXCIPIENTES	TOXICIDADE
Parabenos	Dermatite de contato; Reações alérgicas; Hipersensibilidade; Efeito carcinogênico; Além de estarem associados a problemas no ciclo menstrual; penetra a barreira placentária; Podem ser encontrados no leite materno; Depressão do Sistema Nervoso Central; Hipoglicemia; Acidose láctica; convulsões; coma; hemólise; e Impacto na expressão gênica
Polissorbatos	Hepatotoxicidade; Pseudo-alergia; Reações de Hipersensibilidade; e Choque anafilático

Fonte: Dados da pesquisa, 2020

Destaca ainda que esses excipientes podem induzir a uma reação adversa a medicamentos, e que podem ser potencialmente perigosos para a população pediátrica e que a grande maioria possui venda livre (SILVA *et al.*, 2008). Diante deste contexto, surge a RDC 301/2019, um mecanismo na legislação brasileira para garantir as boas práticas de fabricação, permitindo a avaliação preventiva dos excipientes e demais compostos químicos presentes nos medicamentos por meio de solicitação, de modo a evitar efeitos adversos aos seus usuários.

Correale *et al.* (2016) afirma que medicamentos quando são fabricados sem os devidos controles podem gerar falha na terapêutica. São nocivos e ineficazes podem causar agravo da doença, resistência a medicamentos com aqueles excipientes e até mesmo a morte, assim causando prejuízo e desconfiança dos pacientes, os profissionais de saúde, o sistema e saúde, indústrias e distribuidoras ficam desacreditados.

Após anos de debates deixou de ser usado o teste de DL50 e passou-se a adotar as normas da OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*), que constrói melhorias para os testes em animais e humanos. Presente em diversos países, inclusive no Brasil (VALADARES, 2006).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os artigos selecionados 2 excipientes farmacêuticos foram descritos com potencial de provocar efeitos tóxicos. Parabenos e polissorbatos foram os citados podendo causar disruptores endócrinos, interferindo no sistema hormonal.

O uso racional de medicamentos e a prática de consulta médicas podem evitar que medicamentos contendo excipientes que podem ser tidos como tóxicos, alérgicos ou causa sensibilidade, podem vir provocar reações adversas a medicamentos (RAM) em pacientes de grupos susceptíveis a essas formulações.

Diante desse estudo verificou-se a necessidade de mais estudos sobre os excipientes farmacêuticos com potencial de causar RAM, em especial e na população de mulheres em período fértil e população pediátrica, pois esses estudos se tornam importantes para a clínica e contribui para que seja assegurada a saúde dos pacientes.

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS AND THEIR TOXICITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Francisco Angelim de Sousa⁴
Patrícia Fernandes Silveira⁵

ABSTRACT

The pharmaceutical contribution to humanity originated hundreds of years ago, with the preparation of medicines and supplies in a rustic way that, with the course of human and industrial evolution, became more controlled by regulatory bodies, such as the FDA – The Food and Drug Administration, responsible for drug approval in the United States and ANVISA-National Health Surveillance Agency, in Brazil. In the preparation of drugs in addition to the active ingredient used, excipients are also used, which are substances without a therapeutic nature, but used as adjuvants in the stability, organoleptic and physicochemical properties of drugs. Such excipients can have synthetic or semi-synthetic characteristics; from simple to a complex chemically heterogeneous mixture. In this way, they have in their own characteristics that they can have physical or chemical interaction with drugs. This work aims to analyze pharmaceutical excipients for their toxicities, in view of their incorporation into pharmaceutical formulations and dosages, from an integrative review with scientific evidence published in journals. For the selection of articles, two databases were used, namely: SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed, with range from 2008 to 2019. According to the selected articles, 02 pharmaceutical excipients have been described with the potential to cause adverse effects. Parabens and polysorbates were the ones mentioned that can cause allergic reactions; hypersensitivity, carcinogenic effect. In addition, they may be associated with endocrine disruptors. In view of this study, there was a need for further studies on pharmaceutical excipients with the potential to cause Adverse Drug Reactions (ADRs), especially in the population of women in fertile period and pediatric population, making these studies important for the clinic and contributing so that the health of patients is assured.

Keywords: pharmaceutical, excipients, toxicity.

⁴ Student of the Pharmacy course at UniFametro;

⁵Teacher of Pharmacy course at UniFametro.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, C. F. G. SEGURANÇA DOS EXCIPIENTES UTILIZADOS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. Dissertação, Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. LISBOA 2015.

ALVES A. P. *et al.*, Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. Ver. Bras. Farm., 90(1): 75-80, 2009.

Anastácio et al. Corantes Alimentícios Amarantho, Eritrosina B e Tartrazina, e seus possíveis Efeitos Maléficos à Saúde Humana. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences – JAPHAC, 2016

ARAUJO, A. C. F. influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. Brasília Med 2012;49(4):267-278.

ARAÚJO, L. P. ESTUDO ANALÍTICO DA ASSOCIAÇÃO DE LISINOPRIL E HIDROCLOROTIAZIDA CÁPSULAS MAGISTRAIS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA. Alfenas/MG 2010.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVA, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. REV. BRAS. DE OTORRINOLARINGOLOGIA 72 (3) MAIO/JUNHO 2006.

CORREALE. J. *et al.* Clinical implications for substandard, nonproprietary medicines in multiple sclerosis: focus on fingolimod. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2109-2117. Published 2016 Jun 30. doi:10.2147/DDDT.S106802

DAMICO F. M. Injeção intravítrea de polissorbato 80: estudo funcional e morfológico. Ver. Col. Bras. Cir. 2017

DAUDT, R. M. Estudo das propriedades do amido de pinhão visando a sua utilização como excipiente farmacêutico. Dissertação de mestrado, Porto Alegre, RS, 2012.

FERRAZ *et al.*, AVALIAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS COM MANIPULAÇÃO NA CIDADE DE SOROCABA, SP. Revista de Estudos Universitários, Sorocaba, SP, v.34, p.135-148, set. 2008.

FERREIRA, O. Guia Prático de Farmácia Magistral. Excipientes e Adjuvantes Farmacêuticos. v.1.3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. p.43- 140. Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira 2ª edição - Revisão 02 2012.

FRAZON; SILVESTRIN. LEVANTAMENTO SOBRE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE CURITIBA. Visão Acadêmica, Curitiba, v.11, n.2, Jul. - Dez./2010.

GONÇALVES, A. A. L. Alergias a alimentos ou a derivados usados como excipientes em medicamentos. Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como

parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Porto, 2016.

KRIEGEL C, FESTAG M, KISHORE RSK, ROETHLISBERGER D, SCHMITT G. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children* (Basel, Switzerland). 2019 Dec;7(1). DOI: 10.3390/children7010001.

MACHADO, E. S. et al. Aspectos toxicológicos relacionados ao uso de cosméticos em conservação, alisamento e tingimento capilar: Uma revisão de literatura. *Revista Internacional*. vol. 10 Edição 1. 2017.

MANZOTTI, L. R.; FELIPE, D. F. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO HIDROQUINONA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS DE MARINGÁ – PR. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 6, n. 3, p. 379-385, set./dez. 2013.

MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO M. M. B. Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(2):333- 341, fev, 2008.

MIRANDA, L. P.; CARDOSO, M. G.; MORAES, A. J. PROPOSTA DE FORMULAÇÕES PARA EXCIPIENTES-PADRÃO DE FÁRMACOS CLASSIFICADOS PELO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA. 2013.

MONTEIRO, A. S. C. L. Segurança dos excipientes utilizados nos medicamentos genéricos numa população pediátrica Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação, Covilhã, 2013.

NEMES D, KOVÁCS R, NAGY F, *et al.* Interaction between Different Pharmaceutical Excipients in Liquid Dosage Forms-Assessment of Cytotoxicity and Antimicrobial Activity. *Molecules*. 2018;23(7):1827. Published 2018 Jul 23. doi:10.3390/molecules23071827.

Osorio-de-Castro, C. G. S. et al. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004

PAULINO, A. C., *et al.*, Risco de Reações Alérgicas a Excipientes de Medicamentos Utilizados por Idosos com Vestibulopatias. *Rev. Equilíbrio Corporal Saúde*, v.7, n.2, p.41-1, 2015. PESSANHA, A. F. V. et al., Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. *Rev. Bras. Farm.* 93(2): 136- 145, 2012.

QUERINO, E. T. S.; SILVA, R. P. Análise dos riscos à saúde, dos parabens em cosméticos. *Curso de Bacharelado em Ciência e Tecnologia Trabalho de Conclusão de Curso* (2018).

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 34, DE 7 DE AGOSTO DE 2015.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC 67, de 8 de outubro de 2007.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC 301, de agosto de 2019.

RAMOS, G.; MORAIS, D. C. REVISÃO DE LITERATURA SOBRE EXCIPIENTES EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO. Dezembro 2013.

SANTOVEÑA-ESTÉVEZ A, SUÁREZ-GONZÁLEZ J, VERA M, GONZÁLEZ-MARTÍN C, SORIANO M, FARIÑA JB. Effectiveness of Antimicrobial Preservation of

Extemporaneous Diluted Simple Syrup Vehicles for Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(5):405-409. doi:10.5863/1551-6776-23.5.405

SCHMIDT, Danielli Padovani. A importância do controle sanitário no transporte e armazenagem de Insumos Farmacêuticos Ativos importados para a Logística Farmacêutica. 2019. 109f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

SENA, L. C. S. Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.* São Paulo v.5 n.4 25-34 out./dez. 2014.

SILVA, A. V. A, Fonseca, S. G. C, Arrais, P. S. D, Francelino, E. V. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 44, n. 3, jul./set., 2008

SOUZA, A. M. T. Avaliação da toxicidade de pseudoboemita para liberação controlada dos fármacos. São Paulo, 2013.

VALADARES. M. C. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a “era do teste DL50”. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol 3(2), 93-98, 2006.

VIEIRA, A. E. S. Reações adversas a medicamentos em gestantes internadas em uma unidade de alto risco na cidade de Aracaju/se. Aracaju, SE, 2013. TCC (Graduação em Medicina) - Departamento de Medicina, Aracaju, 2013.

YUAN C. J, MARIKAWA Y. Developmental toxicity assessment of common excipients using a stem cell-based in vitro morphogenesis model. *Food Chem Toxicol.* 2017;109(Pt 1):376-385. doi:10.1016/j.fct.2017.09.023.