



**UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR CURSO DE
FARMÁCIA MODALIDADE DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA –
METODOLOGIA PRESENCIAL DA UNIVERSIDADE
PARANAENSE - UNIPAR**

KARINE ANDRESSA RUPPEL SILVA

**INTERFERÊNCIA DO EXCIPIENTE NA
BIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO**

**CASCAVEL
UNIPAR - PR
2022**

KARINE ANDRESSA RUPPEL SILVA

**INTERFERÊNCIA DO EXCIPIENTE NA
BIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado de à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – Campus Cascavel, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia sob orientação da Prof^a Barbara Sackser Horvath.

**CASCADEL
UNIPAR – PR
2022**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. DESENVOLVIMENTO	7
2.1 OS MEDICAMENTOS SOB UMA PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	7
2.2 EXCIPIENTES	10
2.2.1 Conceito	11
2.2.2 Classificação	13
2.2.3 Legislação	16
2.3 A FARMÁCIA MAGISTRAL	17
2.3.1 Formulação de Medicamentos	19
2.3.2 Uso de Excipientes	20
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24
ANEXOS.....	28

INTERFERÊNCIA DO EXCIPIENTE NA BIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO

Karine Andressa Ruppel da Silva¹; Barbara Sackser Horvath²

¹Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR

²Docente de Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR.

RESUMO

Desde o início da história das ciências farmacêuticas, percebeu-se uma relativa preocupação do ser humano em elaborar fórmulas, procedimentos e meios de suprir suas necessidades voltadas à saúde. Com a evolução da história dos medicamentos e da farmácia, um dos elementos que é alvo de diversos estudos na atualidade são os excipientes farmacêuticos. De modo geral, os excipientes são utilizados na formulação de fármacos, e embora não sejam princípios ativos, possuem a capacidade de interferir nessas substâncias, causando alterações no tratamento farmacoterapêutico, se utilizados de maneira equivocada. Assim sendo, a presente revisão bibliográfica buscou evidenciar de que modo a escolha da classe de excipiente pode interferir no efeito do fármaco. Percebeu-se que esse é um assunto que deve ser tratado com seriedade, sobretudo no contexto das farmácias magistrais, e como peças-chave, os farmacêuticos devem possuir conhecimentos teóricos e práticos, com a finalidade de realizar escolhas e utilizações apropriadas dos excipientes, visando uma melhor resposta ao tratamento farmacológico e adequando os medicamentos às demandas do paciente.

Palavras chave: Excipientes farmacêuticos. Medicamentos. Tecnologias farmacêuticas. Biodisponibilidade.

ABSTRACT

Since the beginning of the pharmaceutical sciences history, a relative concern of the the human being in elaborating formulas, procedures and means to meet the health necessities. With the evolution of the pharmaceuticals and medicine history, one of the elements that is target of several studies that are currently being carried out are the pharmaceuticals excipients. In general, the excipients are used in the formulation of medicines and, although it is not the active ingredient, it has the ability to interfere in these substances, causing changes in pharmacotherapeutic treatment, if misused. Therefore, this review literature sought to show how the choice of excipient class may interfere with the effect of the drug. It was realized that this is a subject that should be treated seriously, especially in the context of pharmacies magisterial, and as key pieces, pharmacists must have theoretical and practical knowledge, in order to make choices and appropriate uses of the excipients, aiming at a better response to the pharmacological treatment and adapting the drugs to the demands of the patient.

Keywords: Pharmaceutical excipients. Medicines. Pharmaceutical technologies. Bioavailability.

Unidade Unipar, 20 de setembro de 2022.

1. INTRODUÇÃO

Os excipientes são definidos como elementos que se envolvem na composição dos mais variados tipos de medicamentos, ainda em seu processo de constituição. Estas substâncias são extremamente importantes na formulação dos fármacos, pois atuam diretamente na forma em que o medicamento irá agir, bem como em seus efeitos ativos, podendo influenciar o princípio ativo presente no fármaco. A composição dos excipientes é relativamente simples possuem três classificações, que se distinguem por sua origem, sendo elas: animais, vegetais ou sintéticas (RAMOS; MORAIS, 2013).

De forma geral, a utilização dos excipientes ocorre em quase todos os fármacos e são importantes no desempenho do princípio ativo, portanto, dada a correlação dos excipientes a um fármaco, possibilita-se a formação de um produto efetivo e formal, embora a literatura aponte para outras funções ligadas aos excipientes, sendo necessário analisá-los sob a perspectiva de cada composição farmacológica em que se insere (ABRANTES, 2015).

Uma das principais funções dos excipientes é a de garantir a estabilidade da composição farmacológica, sua efetividade, bem como sustentar as qualidades farmacológicas inerentes aos medicamentos, contribuindo para a receptividade do tratamento farmacológico por parte do paciente que se utiliza da terapia medicamentosa. Além disso, também assumem aplicabilidades como colorir, emulsificar, espessar, solubilizar, entre outras (ARAUJO; BORIN, 2012).

Estes elementos também são considerados como substâncias inativas, ou seja, que não possuem a possibilidade de atuação nos efeitos desejados terapêuticamente, contudo, são de grande valia para o mantimento das propriedades e da estabilidade do fármaco em seus aspectos físico-químicos e organolépticos (BALBANI; STELZER; MANTOVANI, 2006).

Salienta-se que tal qual os medicamentos, os excipientes também são possuintes de características termodinâmicas que possibilitam sua interação com o fármaco ativo e/ou entre diferentes excipientes, por intermédio de relações físicas ou químicas. É válido ressaltar, portanto, que as interações químicas possuem a capacidade de degradação da substância farmacológica e podem resultar no surgimento de impurezas, enquanto as reações físicas podem causar alterações relacionadas ao tempo de dissolução da substância sólida. Isto posto, evidencia-se

que os excipientes contribuem para a alteração dos fármacos no quesito dissolução ou incitar a decomposição do medicamento, bem como a geração de toxicidade (ARAUJO; BORIN, 2012).

A utilização dos excipientes pode vir a afetar a segurança e qualidade dos fármacos, podendo ser considerados, ainda, como grandes causadores de efeitos adversos. Diversos excipientes vêm sendo analisados pelos pesquisadores como causas de reações imunológicas tais como a hipersensibilidade, além de reações anafilactóides, bem como respostas tóxicas às substâncias (SENA *et al.*, 2014).

Em território brasileiro, a Resolução RDC nº 34 publicada em 07 de agosto de 2015, visa expor as boas práticas que devem ser acolhidas pelos profissionais na fabricação de excipientes farmacêuticos, baseados nos padrões estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Com o intuito de unificar as definições, a resolução define em seus capítulos algumas conceituações que devem estar claras aos profissionais, além de explicitar aos fabricantes a necessidade de qualidade desses produtos, testes, métodos e controles que deverão seguir um padrão de qualidade.

Os fabricantes deverão instaurar sistemas efetivos que assegurem a qualidade do material, bem como a manipulação por parte de indivíduos que possuam treinamentos e formações para lidar com os materiais em questão de maneira segura, além de efetivar todas as questões documentais e burocráticas que envolvem a manipulação, por parte de profissionais devidamente qualificados e com experiência para a atividade (BRASIL, 2015).

Diante desta contextualização, o presente trabalho tem como principal objetivo evidenciar de que modo a escolha da classe de excipiente pode interferir no efeito do fármaco de acordo com a literatura especializada.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 OS MEDICAMENTOS SOB UMA PERSPECTIVA HISTÓRICA

No decorrer da história, os seres humanos sempre buscaram formas e estratégias de fazer com que suas necessidades fossem atendidas. Tal fato também se relaciona com a história da evolução farmacêutica e dos medicamentos, que foram – e ainda são - alvos de estudos desde os primórdios, representando marcos extremamente significativos no campo das ciências farmacêuticas (PERUCHI, 2021).

Conceitua-se como medicamento, todas aquelas substâncias - sozinhas ou em conjunto - que possuem a intenção de curar ou prevenir doenças e/ou sintomas de doenças na espécie humana e que alguma forma, buscam contribuir com o diagnóstico médico por meio de ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, visando restaurar a saúde dos indivíduos ou corrigir e modificar algumas funções fisiológicas de forma intencional (SILVA; ALVIM, 2020).

De acordo com Cabral e Pita (2015) a história de surgimento dos medicamentos é muito ampla e sofreu com inúmeras transformações desde o início de seus conhecimentos, pois as ciências farmacêuticas são mutáveis e se alteram com o decorrer do tempo e através de achados que demonstram relevância e efetividade para a comunidade científica. Por isso, não é nenhuma novidade que algumas formas medicamentosas já tenham sido extintas ou mudadas, além da inserção constante de novas formas farmacêuticas que estão em constante estudo e evolução. Dada essa vastidão, considera-se que a história dos medicamentos se correlaciona à história da farmácia e das artes curativas.

Lemes *et al.* (2018) explicam que desde a antiguidade, os seres humanos recorriam ao uso de medicamentos para minimizar o padecimento causado por diversas doenças. Ademais, o aumento no potencial de qualidade de vida são motivações que levam as pessoas a buscarem utilizar-se de substâncias que contribuam para esse efeito.

Para Silva e Alvim (2020) as transformações na visão dos medicamentos e suas formas são construções que se deram ao longo do tempo e que foram mudadas de acordo com o contexto histórico e as crenças prevalentes na época, bem como o surgimento de novas descobertas pelas pessoas e suas necessidades específicas. Por isso, considera-se que a história do surgimento dos medicamentos remonta ao

ano 2.000 a.C, que se fundamentava inicialmente na botânica.

É válido dividir a história dos medicamentos em alguns feitos históricos, a fim de compreender de que modo seu desenvolvimento foi acontecendo. O primeiro período a ser ressaltado é denominado como “mágico-religioso”, em que os indivíduos se utilizavam de plantas medicinais com o intuito curativo, porém, havia-se a ideia de que as misturas de ervas, plantas e diversos compostos naturais eram mágicas e tinham caráter religioso. Ainda neste período, o primórdio do medicamento eram as mezinhas que consistiam em misturas naturais com a utilização de recursos minerais, vegetais e animais (CABRAL; PITA, 2015).

Para Moretto e Brandão (2016) o primeiro marco histórico na evolução dos medicamentos durante o período mágico-religioso foi o Papiro de Ebers, que tem seu surgimento no Egito Antigo, a aproximadamente 1550 a.C. Esse Papiro é classificado como o primeiro tratado médico, que continha diversas fórmulas e procedimentos de cunho cirúrgico, contendo cerca de 700 formulações consideradas como mágicas para a época, pois validava-se das diversas composições naturais descobertas até então.

Um dos primeiros documentos de que se tem conhecimento na história, que evidenciava considerações sobre os medicamentos e seus usos surgiram na Mesopotâmia, por volta no ano 3.000 a.C., nas intituladas tábulas de argila de Nippur. Além disso, também se tem como fundamentais para a história dos medicamentos o Papiro de Ebers, que foi um importante tratado, elucidando a preocupação dos egípcios em dedicar-se ao assunto (GALLETTO, 2006).

No período correspondente à 1.500 a.C. até o ano de 1.700, poucos foram os conhecimentos farmacêuticos vistos como inovadores na área dos medicamentos, uma vez que durante este período eram conciliados os saberes medicinais, religiosos e a bruxaria para a cura das doenças da época (ANGELOVA, 2018).

Posteriormente, também se destaca a influência de Cláudio Galeno para a história dos medicamentos. Popularmente conhecido como o pai da farmácia, Silva e Alvim (2020) explicam que o médico foi uma grande influência para área, devido a seu trabalho de sistematização de matérias-primas destinadas à manipulação de medicamentos, de um modo nunca metodizado anteriormente.

Este importante estudioso, de acordo com as informações levantadas por Cabral e Pita (2015) consideram que ele descreveu aproximadamente 500 tipos diferentes de fármacos naturais e buscou pesquisar sobre suas respectivas propriedades terapêuticas, posteriormente classificando-os. Algumas das formas que

eram utilizadas pelo pesquisador eram as infusões, as pastilhas, as pílulas, os supositórios, cozimentos, entre outros.

Galeno trouxe consigo uma mudança referente à patologia humoral, de modo a constituí-la em uma teoria racional e devidamente sistematizada, em que havia a necessidade específica de classificar os medicamentos em três grandes grupos: “1) *simplicia que compreendiam apenas uma das quatro qualidades (seco, úmido, quente ou frio; 2) composita, aqueles que tinham mais de uma delas ; e 3) os que agiam através de efeitos próprios da substância, apresentavam efeito específico, inerente à própria substância, como os purgativos (DIAS, 2005).*

Sobre a terapêutica galênica, destaca-se que havia especificidades para sua aplicação, que se baseava em variados elementos, que deveriam considerar as particularidades de cada doente, tais como sua idade, etnia, bem como o clima natural, uma vez que se acreditava que as mudanças climáticas também influenciavam diretamente no funcionamento e nas mudanças do corpo humano (PERUCHI, 2021).

Um claro exemplo disso, é que Galeno sugeria que o temperamento na infância possuía diferenças se comparado com o temperamento na velhice, sendo um dos fatores que afetava a administração do medicamento e suas propriedades, pois para o médico o que mais importava estava relacionado à qualidade e não à quantidade de medicamento que seria administrada no paciente em tratamento (LEMES *et al.*, 2018).

Ademais, a influência árabe na história dos medicamentos também merece destaque, pois esteve muito presente na Europa, conforme afirma Galletto (2006). Segundo esse estudioso, o período medieval foi marcado pelos conventos no que tange ao preparo dos medicamentos, pois através dessas instituições foram sendo formalizadas autorizações voltadas ao preparo dos medicamentos em local próprio, as intituladas boticas. Porém, ainda era perceptível que a espiritualidade estava presente neste contexto, tanto para a formulação e preparação dos medicamentos, quanto para a sua utilização, que eram permeados por superstições.

Considera-se que até o início do século XVI, a influência de Galeno sobre a farmácia e os medicamentos na Europa foi a mais significativa. Contudo, diante do grande avanço da expansão europeia em território oriental e americano, foram sendo exportadas drogas que eram desconhecidas até então. Posteriormente, surge a farmácia química proposta por Paracelso (CABRAL; PITA, 2015).

No período correspondente entre o fim do século XV até XVIII, a proposta de Galeno prevaleceu, porém com o acréscimo de algumas novas substâncias que foram

sendo descobertas na América e no Oriente, seguindo os pressupostos da farmácia química que pouco a pouco ganhava espaço. Esse feito contribuiu para o surgimento de laboratórios e herbários, considerando a influência árabe (DIAS, 2005).

Durante todo o período supracitado, algumas inovações foram sendo incorporadas à cultura farmacêutica dos medicamentos, incluindo alguns tratados e farmacopeias, que foram extremamente significativos para sistematizar os conhecimentos obtidos até então. O declínio da terapêutica de Galeno é percebido ao findar do século XVIII, mas é inegável que tais contribuições tiveram uma fundamental importância para o desenvolvimento da história dos medicamentos e sua consequente evolução em muitos aspectos (LEMES *et al.*, 2018).

Os estudos sobre os medicamentos ainda continuavam ascendendo, e segundo Moretto e Brandão (2016) o ano de 1850 é fortemente marcado pelo surgimento dos primeiros laboratórios, que visavam realizar produções em largas escalas, com a intenção de comercializá-los. Neste momento, há uma transição entre o que anteriormente era visto como arte, para que seja reconhecido como uma ciência.

Sendo assim, destaca-se que as primeiras descobertas em torno dos princípios ativos, data o século XIX e fez com que a humanidade conhecesse novos medicamentos. No período correspondente ao século citado, os campos das análises químicas e da química orgânica subsidiaram possibilidades para o surgimento de novos fármacos, viabilizando o aumento do conjunto farmacêutico que demonstrava grande potencial de desenvolvimento. Ademais, passa-se a conceber a preparação dos medicamentos de forma científica e embasada (PERUCHI, 2021).

2.2 EXCIPIENTES

Referindo-se aos medicamentos, é importante compreender que há todo um processo de fabricação por trás de sua forma final, que é a que chega aos consumidores, tanto por intermédio da indústria farmacêutica ou pela farmácia magistral. Para que esse produto seja disponibilizado aos consumidores finais e seja própria para o consumo humano, há um rígido controle e uma produção minuciosa, que demanda variadas pesquisas e testes (CABRAL; PITA, 2015).

Em referência ao Decreto-Lei de nº 176, de 30 de agosto de 2006, essa forma final farmacêutica é entendida enquanto o "estado final que as substâncias ativas ou

excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado".

Logo, entende-se que as substâncias ativas são substâncias - ou conjuntos de substâncias - que são utilizadas para a fabricação de um determinado fármaco, e que agem enquanto o princípio ativo deste medicamento, visando se obter a reação de cunho terapêutico, imunológico, metabólico ou farmacológico, atuando sobre a restauração da saúde do indivíduo, ou corrigindo distúrbios e/ou doenças previamente diagnosticadas (RAMOS; MORAIS, 2013).

Em contrapartida, os excipientes são definidos como toda e qualquer composto de um fármaco que não seja a substância ativa ou então o material da embalagem (SILVA, 2003). Dada essa conceituação, a subseção a seguir debruça-se em investigar o conceito dos excipientes, para uma melhor compreensão sobre o assunto.

2.2.1 Conceito

O termo excipiente é proveniente do latim *excipiens*, que pode ser interpretado como algo para tomar ou se receber. Logo, através da própria origem da palavra é possível compreender sua intenção, que é a de garantir que um determinado fármaco possua características específicas corretas para a sua utilização, tais como o peso, o formato, o volume, entre outros aspectos pertinentes (ABRANTES, 2015).

Sena *et al.* (2014) identificam que os excipientes, também popularmente denominados como adjuvantes farmacêuticos, são considerados como substâncias auxiliares, estando presentes na composição da maioria dos medicamentos existentes e criados até o momento. Para os autores, o principal objetivo os excipientes é realizar a conversão do fármaco em uma forma farmacêutica que possua um perfil condizente de liberação.

No entendimento de Sousa (2020), é possível conceituar como excipiente aqueles compostos que fazem parte da fórmula de um medicamento, cujas principais funções são: auxiliar no preparo de suas respectivas formulações, estabelecer uma aparência ao fármaco, melhorar a aceitabilidade durante o tratamento farmacológico e realizar um controle microbiológico. Além disso, sua origem pode ser distinguida entre sintética ou semissintética.

Os excipientes são substâncias que não podem ser confundidas com os princípios ativos de um determinado medicamento, pois eles possuem como principal função a garantia de estabilidade. Esses materiais possuem uma composição química considerada heterogênea, e exibem três possíveis classificações que variam conforme a origem do excipiente, podendo ser animal, vegetal ou sintética (ARAUJO; BORIN, 2012).

Estudos anteriores, acreditavam que os excipientes eram substâncias inertes, que não possuíam potenciais específicos de toxicidade ou de terapia dentro da composição de um medicamento. Sena *et al.* (2014) ressaltam que, por esse fato, durante muito tempo os excipientes não eram considerados enquanto possibilidades na apresentação de reações adversas por parte dos pacientes, passando despercebidos. Contudo, essa informação já é refutada por diversos estudos, tais como os de Amaral e Sant'Anna (2016) ao esclarecerem que esses componentes podem ter variadas reações dentro da formulação de um medicamento, que podem ser benéficas ou inclusive adversas.

Araujo e Borin (2012) também explicitam que, os excipientes contêm propriedades termodinâmicas que são particulares, e por conta disso, podem causar reações de interação com o fármaco ou até mesmo com outros excipientes quando combinados. Logo, não podem ser considerados como substâncias inertes, pois a comunidade científica já esclarece que suas reações são possíveis e sua influência dentro da formulação de um medicamento é inegável.

Considera-se, portanto, que os excipientes são distinguidos entre sintéticos ou semissintéticos, possuindo formas simples ou complexas e possuem a capacidade de interagir quimicamente ou fisicamente com os medicamentos. É válido ressaltar que, essa interação pode viabilizar o aumento ou diminuição da liberação de princípio ativo no organismo humano, além de possuir uma rápida degradação. Por isso, é necessário cautela na hora da escolha dos excipientes, considerando que as dosagens podem acarretar na toxicidade do medicamento, influenciando o tratamento negativamente (SOUSA, 2020).

Segundo Abrantes (2015) esses materiais podem ser também usados com o intuito de proteção, auxílio e melhora quanto à estabilidade na formulação farmacológica, além de em certos casos, contribuírem para a administração do medicamento, auxiliando no tratamento farmacoterapêutico.

Na atualidade, os excipientes possuem variadas utilidades dentro de um

composto farmacológico. Nas palavras dos pesquisadores, eles podem dispor de especificidades para obter-se a forma farmacêutica desejada, auxiliando em aspectos tais como o volume, o peso e a consistência, agindo enquanto simplificadores das técnicas nas farmácias de manipulação, auxiliando até mesmo na desintegração e absorção do medicamento (AMARAL; SANT'ANNA, 2016).

Abrantes (2015) destaca que os excipientes representam a maior parte da composição de um medicamento, uma vez que seu peso e seu volume geralmente são superiores ao princípio ativo na forma farmacêutica. Segundo o pesquisador, essas substâncias por vezes são usadas com o intuito de contribuir com a complementação do volume da forma farmacêutica, ajudando também na biodisponibilidade do princípio ativo.

Porém, Sousa (2020) verifica que devido a esse fato, há a possibilidade de que a forma final do medicamento desencadeie reações indesejadas, por isso, destaca-se a importância de que todos os excipientes sejam devidamente discriminados na bula do medicamento.

2.2.2 Classificação

Devido ao fato de serem substâncias auxiliares, Sena *et al.* (2014) explicam que as propriedades dos excipientes possuem diferenças daquelas que estão presentes nos fármacos, sendo possível classificá-los conforme sua finalidade.

Segundo Balbani, Stelzer e Mantovani (2006), os excipientes são diferenciados entre conservantes, edulcorantes, flavorizantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes. A principal função deles é a de manter os fármacos isentos de microorganismos, e mantê-los apropriados para o uso por um maior período de tempo, além de deixá-los toleráveis ao uso, contribuindo para a adesão ao tratamento.

No entendimento de Ramos e Morais (2013) os excipientes estão presentes em todos os tipos de formulação e são divididos entre excipientes tecnológicos, cujos compostos atrelados às substâncias ativas com o intuito de dispô-lo em forma de comprimido, que por sua vez vai comprimir as características adequadas da compressão ou facilitar sua cedência. Vale acrescentar que quase todas as fórmulas necessitam dessa inclusão de maneira obrigatória, tais como os aglutinantes, lubrificantes, diluentes ou desagregantes. Já os que não necessitam dessa adição

obrigatória são os absorventes, molhantes ou tampões, exemplificados pelos corantes, edulcorantes e aromatizantes.

Na pesquisa realizada por Balbani, Stelzer e Mantovani (2006), os conservantes são excipientes amplamente usados por vários ramos de produção, como a indústria farmacêutica e de alimentos e cosméticos. Os autores salientam como principal conservante os parabenos, considerados como antimicrobianos geralmente sem cor, cheiro e sabor, além de serem hidrossolúveis. Alguns exemplos de antioxidantes usados frequentemente na indústria farmacêutica e de alimentos são os sulfitos, entre eles sulfito de sódio, meta-bissulfito de potássio, metabissulfito de sódio, bissulfito de potássio e bissulfito de sódio, o BHA e o BHT.

Especialmente na formulação de medicamentos, diversos tipos de conservantes podem ser utilizados, sendo que a sua quantidade na composição é variável. Segundo pesquisas que exemplificam o uso de parabenos, esses conservantes são metabolizados de modo parcial e suas estruturas são bastante parecidas com a do ácido acetilsalicílico (SILVA *et al.*, 2008).

A literatura especializada explica que reações adversas aos conservantes são pouco comuns, consideradas como mínimas pelas pesquisas existentes até então. Contudo, reações anafiláticas são possíveis e podem acarretar sintomas tais como angioedema e até mesmo urticária e mesmo que seja incomum sua ocorrência, essa possibilidade não pode ser descartada (ANDRIOLLI, 2021).

Já os corantes podem ser divididos em duas classes, que são orgânicos e inorgânicos. Os orgânicos são aqueles que derivam de materiais naturais tais como animais ou plantas, e já os inorgânicos são aqueles elaborados em laboratórios. Alguns exemplos clássicos de corantes inorgânicos são o dióxido de titânio e óxidos de ferro (BALBANI *et al.*, 2006).

Os estudos de Sena *et al.* (2014) estabelecem que os corantes e os edulcorantes desempenham pouquíssimas funções na interação com o princípio ativo durante a formulação do medicamento, mas que devem ser utilizados com cautela sobretudo em fármacos voltados à pacientes pediátricos. Os corantes orgânicos podem apresentar alguns riscos de reação sobretudo diante do seu processo de extração, pois durante esse momento pode acabar restando vestígios de proteínas, que de acordo com a literatura especializada, desempenham o maior potencial de alergia em pacientes que já têm essa predisposição anteriormente.

Para Silva, Dias Junior e Pinheiro (2021), acerca dos aromatizantes - também

chamados de flavorizantes - estes são usados com o intuito de refinar o sabor dos medicamentos utilizados via oral, tornando-os mais aceitáveis ao tratamento e podem ser distinguidos entre naturais ou artificiais. Para os autores, essas substâncias são abundantemente utilizadas na fabricação de medicamentos destinados às crianças, auxiliando na adesão ao tratamento farmacológico e seus consequentes resultados.

Balbani, Stelzer e Mantovani (2006) exemplificam a classe dos flavorizantes, incluindo óleos essenciais que podem ser retirados de substâncias naturais, ao passo que os aromatizantes sintéticos mais utilizados são os aldeídos, fenóis, terpenos e alguns aromáticos.

Os edulcorantes, conhecidos popularmente como adoçantes também são salientados no estudo de Silva *et al.* (2021) como substâncias bastante utilizadas na formulação de medicamentos para o público pediátrico, pois auxiliam também na melhora do sabor e podem ser naturais ou artificiais. Sua especificidade adversa é relacionada a pacientes diabéticos e normalmente sua composição específica não é discriminada na bula do medicamento, sendo apenas salientada a contraindicação de utilização do remédio por pacientes com essa especificidade.

Abrantes (2015) explica que a classificação dos excipientes é complexa, por isso, em 1962 foi-se idealizada a criação de uma lista de classificação dos excipientes na Europa. Essa lista é organizada de forma numérica, para uma melhor compreensão profissional. Segundo o autor, os principais espessantes, estabilizadores e emulsionantes citados são as gomas e emulsionantes naturais, compostos de celulose e ácido, e alginatos. De acordo com Bezerra Neto (2017) a principal função do espessante é promover ao medicamento sua consistência, relacionando-se diretamente a sua textura, além de compreenderem boa parte do volume na forma farmacêutica.

Relacionado a isso, também se tem os emulsificantes que, como o próprio nome sugere, buscam emulsificar duas fases, que normalmente são água e óleo. Souza (2012) aponta essas substâncias geralmente aparecem em medicamentos orais ou tópicos. Seguindo o raciocínio do pesquisador, considera-se que muitas das emulsões validadas da farmacoterapia são do tipo O/A, em que a fase dispersa é oleosa e a fase contínua é aquosa. Tais emulsões são laváveis e removíveis da pele e roupas sem grandes esforços, apresentando uma excelente biodisponibilidade.

2.2.3 Legislação

Diante dos conceitos apresentados, é importante salientar a necessidade e a importância da criação, implantação e seguimento de uma legislação que disponha acerca dos excipientes, uma vez que a literatura especializada já evidencia que esses compostos possuem potenciais de interação dentro de uma composição farmacológica (RAMOS; MORAIS, 2013).

No Brasil, um importante órgão que regulamenta boas práticas, cuidados e controle de qualidade de variados assuntos, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Segundo Sousa (2020) é relevante que o país estabeleça critérios mínimos a serem seguidos, buscando manter a qualidade dos produtos que estão sendo fabricados e sua utilização de forma apropriada.

De acordo com a Resolução RDC nº 34, publicada em 07 de agosto de 2015, faz-se essencial o seguimento de boas práticas no que tange à fabricação e utilização dos excipientes. Essa resolução, estabelece em suas disposições, alguns critérios que devem ser seguidos pelos estabelecimentos.

O primeiro ponto a ser destacado pela supracitada, é de que as instalações para fabricação dos excipientes devem ser adequadas para tal finalidade, além de possuírem temperatura pertinente, controle da umidade e locais apropriados para o mantimento dos insumos, visando sempre a manutenção da saúde e a não ocorrência de riscos ao público e aos próprios profissionais (BRASIL, 2015).

Sincas (2016) compreende que durante o processo de fabricação de um determinado composto farmacológico, é fundamental que os procedimentos que serão realizados sejam claros e estejam devidamente especificados, para que possíveis erros durante esse processo sejam evitados. Ademais, a verificação do ambiente bem como dos objetos e equipamentos que serão utilizados no decorrer da fabricação devem ser analisados. Além disso, também é importante que haja um treinamento adequado para a condução deste processo por parte dos profissionais atuantes.

Em relação aos excipientes de um modo geral, Sousa (2020) verifica que a ANVISA estabelece um critério, a fim de averiguar a possibilidade de utilização dos excipientes, além de verificar se estão adequados para compor a formulação dos medicamentos, sendo imprescindível a realização de todas as etapas de fiscalização com grande afinco, de modo a chegar a um produto de qualidade.

De acordo com a Resolução citada, alguns dos critérios mínimos a serem

seguidos, na fabricação dos excipientes, pelos seus respectivos fornecedores são: a aprovação de fornecedores para materiais, matérias-primas, excipientes e embalagens, controle de qualidade e correção de medidas visando a prevenção de acidentes e contaminações, realização de autoinspeção de maneira efetiva e correta, estudos de estabilidade e treinamentos direcionados ao trato e conhecimento dessas substâncias, visando uma atuação de qualidade.

Sousa (2020) também esclarece que uma das preocupações da ANVISA, evidenciadas neste documento, relacionam-se aos efeitos terapêuticos que devem ser promovidos pelos fármacos e que não devem ser minimizados pelos excipientes. Assim, é imprescindível esse controle de qualidade e de boas práticas, para que sua ação compreenda às expectativas, sem trazer prejuízos para a saúde e para o tratamento dos indivíduos.

Em conformidade ao documento citado, para a realização de controle de qualidade do excipiente, espera-se que sejam efetuados testes nos lotes, a fim de verificar se estão em conformidade e seguem o padrão de qualidade. Também é importante destacar que nos certificados, precisam haver a devida identificação, constando o nome do excipiente, número de seu lote, data de fabricação, data de validade, testes executados, data da emissão do certificado devidamente assinado pelo pessoal autorizado e os dados (nome e endereço) do fabricante (BRASIL, 2015).

Silva *et al.* (2008) explicam que ao buscar o desenvolvimento de um fármaco novo, sua maior influência é a resposta ao tratamento, que deve demonstrar-se eficaz. Por isso, visando garantir a qualidade desse produto, além de sua eficiência, também se espera resultados satisfatórios nos aspectos físicos, químicos e biológicos.

Para Ramos e Moraes (2013) apenas depois que os excipientes passarem pelos critérios mínimos estabelecidos pela legislação, é que eles poderão ser utilizados na composição farmacológica. Ainda na perspectiva dos autores, existem vários fatores a serem considerados durante a escolha do excipiente farmacêutico, tais como sua inércia, seu custo, fluidez, disponibilidade e compatibilidade com diversos princípios ativos, visando manter sua eficácia e não trazer alterações para a formulação do medicamento.

2.3 A FARMÁCIA MAGISTRAL

A história da Farmácia também possui aspectos históricos que remontam a antiguidade, partindo da necessidade do ser humano de diminuir seus desconfortos. Na definição etimológica, Nunes (2011) descreve que *pharmakon* é um termo grego, que pode ser definido como veneno ou medicamento.

Especificamente em território brasileiro, para se pensar na história que remonta a manipulação dos medicamentos, é essencial retomar a história colonizadora. Diante da chegada dos Jesuítas, foram instituídas as boticas e enfermarias pioneiras em suas escolas, sendo estes ambientes que proporcionavam a formulação de variados medicamentos e até mesmo a dispensação de alguns fármacos já existentes e vindos da Europa. Vale também ressaltar que neste contexto, muitas eram as doenças que assolavam o país (MESQUITA *et al.*, 2021).

Lindner e Kabarite (2011) evidenciam que as boticas, na época que corresponde à Colônia, eram caixas simples feitas com madeira ou folhas, criadas exclusivamente para o armazenamento de frascos com medicamentos, ervas medicinais e outras drogas, sendo de fácil transporte e voltadas à recuperação tanto de pessoas quanto de animais. Outra definição possível para a botica, eram os espaços que existiam em hospitais voltados para a realização da manipulação de possíveis medicamentos, embora ainda ecoasse um aspecto místico em torno da sua utilização e fabricação.

Vale destacar que nessa época, as informações e conhecimentos farmacêuticos eram mínimos, além de não haver um controle sobre o uso, fabricação e dispensação de qualquer medicamento. Foi apenas em 1808 que, por intermédio da criação da Escola de Cirurgia, aspectos inerentes à profissão farmacêutica e médica passaram a possuir um maior controle, onde também foram instituídos os cursos superiores em Farmácia, no Hospital Real Militar. Paulatinamente, os boticários foram dando espaço aos farmacêuticos e as boticas aos laboratórios e farmácias (SOUSA *et al.*, 2017).

No que tange às farmácias de manipulação na história brasileira, percebeu-se que na década de 50, com a industrialização, sua notoriedade acabou diminuindo, visto que algumas indústrias estrangeiras foram pouco a pouco tomando espaços no Brasil, pois contavam com amplas e inovadoras tecnologias, fabricando medicamentos em massa. Devido à falta de investimento nas áreas de tecnologias e pesquisas para a produção farmacêutica, muitas empresas nacionais acabaram falindo, e diante disso, a manipulação dos fármacos foi entrando em escassez

(NUNES, 2011).

Porém, com a ascensão da Constituição Federal de 1988 e a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), diversas transformações ocorrem no cenário nacional. Uma dessas mudanças, envolvia o debate acerca do papel do farmacêutico e dos lapsos causados pela acentuação das indústrias multinacionais. Por isso, com a busca pela utilização de medicamentos alternativos, foi-se retomada a manipulação dos medicamentos, a fim de atender essa demanda. Logo, começa-se a perceber, a partir deste marco histórico, o renascimento das farmácias de manipulação em contexto nacional (OLIVEIRA; ANDRADE, 2021).

De acordo com Nunes (2011), mesmo diante de todas as dificuldades encontradas pela farmácia magistral, hoje em dia já se percebe uma significativa mudança na dinâmica dessa instituição. Diferentemente das boticas, na atualidade, há um grande investimento em tecnologia e inovação no setor.

Dentre as inovações relacionadas à farmácia de manipulação, destaca-se o atendimento personalizado, que busca atender as demandas de cada paciente, de forma única, contribuindo para o tratamento efetivo e para a entrega de produtos de qualidade, que contribuam positivamente para o tratamento farmacoterapêutico (SOUZA *et al.*, 2018).

Bonfilio *et al.* (2010) refletem que as farmácias magistrais são de grande importância para o mercado brasileiro. Além disso, essas instituições são fundamentais na promoção do acesso à saúde e ao uso racional de medicamentos, contribuindo para a minimização da automedicação. Segundo os autores citados, a farmácia magistral busca trabalhar de modo multidisciplinar às equipes da saúde, valorizando a prescrição médica e viabilizando uma melhora acerca das relações entre médicos e pacientes, adaptando as formulações já estabelecidas, de modo a estabelecer um melhor resultado terapêutico.

2.3.1 Formulação de Medicamentos

Em consonância à RDC nº 87 de 21 de novembro de 2008, que regulamenta o funcionamento das farmácias magistrais, especifica-se que para as boas práticas relacionadas à manipulação e preparações, é essencial a consulta à “Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA e na

ausência de monografia oficial, pode ser utilizada como referência a especificação estabelecida pelo fabricante” (BRASIL, 2008).

Ademais, essa Resolução também traz a indispensabilidade de monitoramento do processo magistral por meio de análises bimestrais, que devem contar com no mínimo formulações que analisem o teor e a uniformidade de cada princípio ativo contido nas fórmulas com 25 mg ou menos. Esses resultados devem expressar a real necessidade de utilização de determinados excipientes (SOUZA; ALÉSSIO; GOMES, 2009).

Durante o processo de produção dos medicamentos, caberá, também, às farmácias magistrais o controle de qualidade de sua produção, devendo ser estabelecidos previamente uma forma de registro e de avaliação da efetividade de todas as medidas adotadas para a melhora do desempenho dos produtos, em casos cujas amostras analisadas se demonstrem insatisfatórias (BRASIL, 2008).

Além disso, de acordo com Maciel *et al.* (2021), nas preparações sólidas é imprescindível que haja ensaios de descrição, contendo características organolépticas, aspecto e peso em consonância aos padrões previamente estabelecidos pela ANVISA. Também é necessário a análise das fórmulas dentro de um período mínimo de dois meses, constando o número de unidades componentes da amostra, possibilitando a realização de demais análises.

2.3.2 Uso de Excipientes

Costa *et al.* (2021) verificam que a utilização de excipientes pelo profissional farmacêutico inserido na farmácia magistral deve ser realizada de forma cautelosa, com o intuito de minimizar impactos indesejados tais como reações adversas e interações inapropriadas.

Por isso, cabe ao profissional conhecer – e estudar – sobre esses materiais, especialmente os atuantes na farmácia magistral, compreendendo quais são suas formulações físicas e químicas, para que a preparação do _medicamento possua critérios de segurança necessários à administração, garantindo ao mesmo tempo uma boa resposta farmacoterapêutica, uma vez que a escolha e uso inadequado dos excipientes podem acarretar em prejuízos diretos na biodisponibilidade do medicamento, o que acaba fazendo com que seu potencial seja comprometido e o tratamento farmacológico não possua o efeito desejado inicialmente (AMARAL;

SANT'ANNA, 2016).

De acordo com Oliveira e Andrade (2021), as farmácias magistrais valem-se de uma ampla gama de excipientes. Contudo, as formas mais utilizadas por esse ramo são as sólidas, com destaque especial para os medicamentos encapsulados. Os autores explicam que essa utilização, pode estar ligada à versatilidade dos excipientes, sobretudo por conta da facilidade de manipulação. Nas fórmulas também são encontrados agentes essenciais que conferem à fórmula a estabilidade farmacêutica necessária à adesão ao tratamento.

Reis (2022) adverte que para a liberação da utilização de excipientes na formulação de medicamentos, o controle de qualidade deve ser prezado e seguir os parâmetros estabelecidos na farmacopeia. Ademais, é de grande importância que seu uso seja racional, evitando excessos, além de haver a necessidade de controle de seus efeitos, para que sua utilização não influencia negativamente o tratamento farmacoterapêutico.

No entendimento de Pessanha (2021) cabe ao profissional inserido na farmácia magistral realizar a escolha do excipiente mais adequado, buscando atender às especificidades da formulação do medicamento solicitado. Para isso, deve-se optar por aqueles excipientes que não sofram com a interação, visando manter a qualidade da fórmula e seu potencial terapêutico.

Por conta da existência de inúmeros excipientes, os princípios ativos idênticos – quando são manipulados de forma diferente com outros excipientes – possuem alterações na dissolução. Diversos estudiosos colaboram com a ideia de que as diferentes formulações implicam diretamente na biodisponibilidade do fármaco, impedindo seu efeito farmacológico (RAMOS; MORAIS, 2013).

Portanto, a utilização correta dos excipientes é fundamental, uma vez que a literatura especializada explicita que alguns destes podem não ser compatíveis farmacologicamente com certos princípios ativos, influenciando seu funcionamento e, conseqüentemente, o tratamento medicamentoso (PESSANHA, 2012).

A qualidade, quantidade e tipo de substâncias que serão usadas na fabricação do medicamento devem ser verificadas antes da manipulação, pois algumas pesquisas verificaram que princípios ativos similares possuem uma velocidade de dissolução diferente, que varia conforme os excipientes que estão sendo utilizados (LIMA, 2015).

Contemporaneamente, percebe-se uma mudança paulatina em relação à

utilização dos excipientes, uma vez que, conforme explícito por Sena *et al.* (2014), essas substâncias possuem o potencial de influenciar a forma farmacêutica dos medicamentos, podendo também intervir no efeito do fármaco, por constituírem-se enquanto uma parte significativa na composição.

No entanto, Amaral e Sant'Anna (2016) alertam que, alguns profissionais ainda não conseguem perceber a importância e a influência dos excipientes na formulação de medicamentos. Esse desconhecimento ou até mesmo a falta de atenção por parte dos farmacêuticos, pode desencadear reações adversas, devido à utilização inadequada de determinadas substâncias. Ainda conforme asseguram os autores, alguns profissionais prezam apenas pelo custo-benefício da formulação, não se atentando aos critérios de segurança e à qualidade do produto, sendo imprescindível que os farmacêuticos possuam formações adequadas sobre o assunto, bem como constantes aperfeiçoamentos ligados à área, que está em constante mudança e transformação.

Outra preocupação evidenciada por Costa *et al.* (2021) é relativa à inadequação dos estabelecimentos farmacêuticos, que não consideram ou que abrem brechas para falhas relacionadas aos procedimentos, conforme previamente estabelecido pela ANVISA, não realizando o controle de qualidade que é essencial para a formulação dos medicamentos.

De forma geral, diversos estudos ainda apontam uma relativa escassez frente às pesquisas desenvolvidas sobre os excipientes, sendo essencial que outras investigações sejam realizadas, a fim de contribuir para a formação dos profissionais e para a efetividade do uso dos excipientes (AMARAL; SANT'ANNA, 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do exposto no decorrer desta revisão, percebeu-se que compreender a história dos medicamentos é fundamental para que se possibilite a criação de entendimentos significativos acerca do funcionamento dos fármacos e suas manipulações na atualidade, pois desde a mais tenra idade, houve interesse em dedicar-se à criação de formulações que auxiliassem a saúde dos indivíduos.

A utilização dos excipientes farmacêuticos representa um grande avanço no que tange às tecnologias das ciências farmacêuticas, auxiliando na biodisponibilidade, na forma farmacêutica e no potencial terapêutico que cada medicamento pode promover. Diversas pesquisas apontam que, na atualidade, o estudo dos excipientes e a escolha adequada na formulação dos fármacos é essencial, pois apesar de não serem substâncias ativas dentro de uma composição, eles possuem potencial de interação e reações, o que pode vir a afetar o tratamento dos pacientes.

No contexto das farmácias magistrais, é fundamental que haja uma criteriosa seleção e utilização dos excipientes, cabendo ao profissional farmacêutico possuir conhecimentos teóricos e práticos que auxiliem na formulação do fármaco e na escolha das substâncias, auxiliando adequadamente e de forma efetiva a terapêutica proposta, com o intuito de evitar reações adversas e proporcionar o tratamento medicamentoso de modo mais adequado possível.

Além disso, é importante que esses estabelecimentos sigam rigorosamente as legislações estabelecidas, para que haja um controle de qualidade assertivo sobre esses produtos e suas formulações. Outrossim, faz-se necessário a constante formação e atualização dos profissionais que estão lidando com a manipulação, para que suas práticas sejam aperfeiçoadas e haja a entrega de um medicamento de qualidade em todos os sentidos para os pacientes.

Embora seja um assunto bastante retratado, as pesquisas ainda são escassas na área. Por isso, é importante que novos estudos sejam elaborados e reflitam sobre tais questões, a fim de que novos conhecimentos sejam elaborados, contribuindo para a comunidade científica e para a atuação dos profissionais que necessitam apropriar-se de tais conhecimentos para sua atuação.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, C. F. G. **Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica**. 2015, 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015. Disponível em: <https://recil.ensinolusofona.pt/bitstream/10437/6355/1/Seguran%c3%a7a%20dos%20excipientes%20utilizados%20pela%20Ind%c3%baustria%20Farmac%c3%aautica.pdf>. Acesso em 02 ago. 2022.

AMARAL, P. A.; SANT'ANNA, J. L. U. C. Análise de excipientes utilizados em cápsulas preparadas em farmácias magistrais. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 19, n. 1, p. 47-57, 2016. Disponível em: <https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/365>. Acesso em 01 ago. 2022.

ANDRIOLLI, C. R. **Desenvolvimento de método utilizando a microextração líquido-líquido dispersiva em fase reversa para determinação de As, Cd, Hg, Pb, Co, Ni e V em excipientes farmacêuticos oleosos**. 2021. 88 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/23097/DIS_PPGQUIMICA_2021_ANDRIOLLI_CRISTIAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 03 ago. 2022.

ANGELOVA, K. I. **Evolução da farmácia até a atualidade**. 2018. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, 2018. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/12506>. Acesso em 01 set. 2022.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Med**, v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v49n4a06.pdf>. Acesso em 02 ago. 2022.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, n. 3, p. 400-406, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/sZ3ZkqKxXVjM3jcvbpTDcbN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 03 ago. 2022.

BONFILIO, R. *et al.* Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 653-664, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279690080_FARMACIA_MAGISTRAL_SUA_IMPORTANCIA_E_SEU_PERFIL_DE_QUALIDADE. Acesso em 10 ago. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução - RDC nº 34 de 7 de agosto de 2015**. Brasília: DF, 2015. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/32389320/do1-2015-08-10-resolucao-rdc-n-34-de-7-de-agosto-de-2015-32389030. Acesso em 01 ago. 2022.

CABRAL, C.; PITA, J. R. **Ciclo de exposições: Saúde, Farmácia e Sociedade**. Coimbra: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX, 2015. Disponível em: https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_2exp.pdf. Acesso em 01 ago. 2022.

COSTA, A. S. *et al.* A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16659-16670, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-180>. Acesso em 10 ago. 2022.

DIAS, J. P. S. A farmácia e a história. In: MENEZES, R. F. (Org.). **Da história da farmácia e dos medicamentos**. Rio de Janeiro: Editora da UFRJ, 2005. Disponível em: http://www.farmacia.ufrj.br/consumo/leituras/Im_historiafarmaciamed.pdf. Acesso em 01 ago. 2022.

GALLETTO, R. **História da Farmácia: do surgimento da espécie humana ao fim da Antiguidade Clássica**. Revista UNINGÁ, v. 1, n. 10, p. 41-53, 2006. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/515/174>. Acesso em 01 set. 2022.

INFARMED. **Decreto-Lei nº 176 de 30 de agosto de 2006**. Estatuto do Medicamento. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f. Acesso em 05 ago. 2022.

LEMES, E. O. *et al.* História do Medicamento Genérico no Brasil. **Ensaio e Ciência**, v. 22, n. 2, p. 119-123, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2018v22n2p119-123>. Acesso em 01 ago. 2022.

LINDNER, L.; KABARITE, E. A botica de ontem e a farmácia de hoje: balcões de procura de alento. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação, Inovação e Saúde**, v. 5, n. 2, p. 99-101, 2011. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/viewFile/779/1421>. Acesso em 01 ago. 2022.

LIMA, D. M. **Estudo de excipientes para cápsulas magistrais contendo hidroclorotiazida 25mg e furosemida 40mg**. 2015. 131 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2015. Disponível em: https://biocienciasims.ufba.br/sites/biocienciasims.ufba.br/files/danyo_maia_lima.pdf. Acesso em 10 ago. 2022.

MACIEL, K. C. *et al.* Análise da qualidade de cápsulas de cefalexina produzidas em farmácias de manipulação comercializadas na cidade de Caruaru-PE. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16949-16961, 2021.

MESQUITA, L. N.; ANIJAR, H. S.; SOLER, O. The history of pharmacy in Belém, Pará. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. 1-23, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22529>. Acesso em 01 set. 2022.

MORAIS, D. C. M.; RAMOS, G. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2013. Disponível em: <http://revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/30>. Acesso em 10 ago. 2022.

MORETTO, L. D.; BRANDÃO, D. C. A história dos medicamentos: a fantástica evolução. **Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 1, p. 8-10, 2016. Disponível em: <http://www.academiafarmacia.org.br/A%20hist%C3%B3ria%20dos%20Medicamento%20-%20A%20fant%C3%A1stica%20evolu%C3%A7%C3%A3o%20->

%20Prof.%20Dr.%20Lauro%20D.%20Moretto%20e%20Dagoberto%20de%20Castro%20Brand%C3%A3o.pdf. Acesso em 10 ago. 2022.

NUNES, G. A. R. **Legislação e qualidade em farmácias magistrais**. 2011. 54 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA, Ariquemes, 2011. Disponível em: <https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/730/1/NUNES%2C%20G.%20A.%20R.%20-%20LEGISLA%C3%87%C3%83O%20E%20QUALIDADE%20EM%20FARM%C3%81CIAS%20MAGISTRAIS.pdf>. Acesso em 10 ago. 2022.

OLIVEIRA, T.; ANDRADE, L. G. Produção de medicamentos em farmácia de manipulação: análise da qualidade dos fármacos e sua estabilidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidade, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 378-391, 2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2221/881>. Acesso em 01 set. 2022.

PERUCHI, A. **A institucionalização da farmácia no Brasil no século XIX**. 2021. 79 f. Tese (Doutorado em História e Cultura) – Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Franca, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/210963>. Acesso em 10 ago. 2022.

PESSANHA, A. F. V. *et al.* Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 136-145, 2012. Disponível em: <https://silo.tips/download/influencia-dos-excipientes-multifuncionais-no-desempenho-dos-farmacos-em-formas>. Acesso em 10 ago. 2022.

PINHEIRO, L. S. *et al.* Excipientes usados na manipulação de formulações pediátricas. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 5, n. 1, p. 1-15, 2018. Disponível em: <http://reservas.fcrs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/2988>. Acesso em 10 ago. 2022.

REIS, M. S. **Propriedades que influenciam a absorção de fármacos no trato gastrointestinal**. 2022. 36 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário UniAGES, Paripiranga, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/23787/1/TCC%20Mateus%20Santana%20Reis.pdf>. Acesso em 10 ago. 2022.

SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/v1/public/artigos/2014050405000621BR.pdf>. Acesso em 01 ago. 2022.

SILVA, A. V. A. *et al.* Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 397-405, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/h5myZpcrnyD4dJ9c7wsBJZn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 10 ago. 2022.

SILVA, I. A.; ALVIM, H. G. O. A história dos medicamentos e o uso das fórmulas: a conscientização do uso adequado. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7,

p. 475-488, 2020. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/777/117>. Acesso em 02 ago. 2022.

SILVA, I. V.; DIAS JUNIOR, F. S.; PINHEIRO, I. M. Efeitos de edulcorantes e flavorizantes em soluções orais para tratamento infantil: uma revisão integrativa de literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25701>. Acesso em 04 ago. 2022.

SILVA, D. C. **Ensaio físico dos excipientes e avaliação das farmacopeias**. 2013. 54 f. Monografia (Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7771/2/7.pdf>. Acesso em 01 ago. 2022.

SINCAS, L. P. G. **Controle de qualidade de medicamentos orais e injetáveis contendo acetato de medroxiprogesterona**. 2016. 54 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/1462/1/Luziane%20Priscila%20Giason%20Sincas.pdf>. Acesso em 08 ago. 2022.

SOUSA, D. S. F. *et al.* A farmácia universitária discutindo o tema Farmácias Magistrais: inovações e seus desafios nos seus 30 anos de existência. **Saúde, Saúde Pública e Hospitais Universitários**, 2017. Disponível em: <https://conferencias.ufrj.br/index.php/sufrj/sufrjcem/paper/viewPaper/1080>. Acesso em 05 ago. 2022.

SOUSA, F. A. **Análise de excipientes farmacêuticos e sua toxicidade: uma revisão integrativa**. 2020. 26 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário FAMETRO, Salvador, 2020. Disponível em: http://repositorio.unifametro.edu.br/bitstream/123456789/673/1/FRANCISCO%20ANGELIM%20DE%20SOUSA_TCC.pdf. Acesso em 02 ago. 2022.

SOUZA, G. *et al.* A atuação farmacêutica na manipulação de formulações semissólidas para utilização em úlceras por pressão. **Revista Ciência em Extensão**, v. 14, n. 4, p. 50-58, 2018. Disponível em: http://200.145.6.170/index.php/revista_proex/article/view/1883/2158. Acesso em 03 ago. 2022.

SOUZA, H. C. **Apostila teórica de Farmacotécnica I**. Unipar Araguari, 2012. Disponível em: https://www.academia.edu/22791205/APOSTILA_TE%3%93RICA_DE_FARMACOT%3%89CNICA_I. Acesso em 10 ago. 2022.

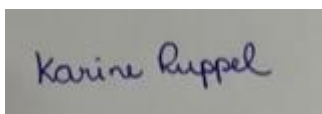
ANEXOS

ANEXO 1 – Declaração de Autoria

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Karine Andressa Ruppel Silva, RG: 7.951.113-7 – SSP-PR, aluna do Curso de Farmácia sou autora do trabalho intitulado: “Interferência do excipiente na biodisponibilidade do fármaco”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia.

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink that reads "Karine Ruppel".

Karine Andressa Ruppel Silva
Assinatura digital