

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI - UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
CURSO DE BACHARELADO EM ENFERMAGEM

LUZIMAR MOREIRA DE OLIVEIRA NETO

EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS EM HIPOGLICEMIANTE ORAIS

PICOS - PIAUÍ
2019

LUZIMAR MOREIRA DE OLIVEIRA NETO

EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS EM HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal do Piauí, *campus* Senador Helvídio Nunes de Barros, Curso de enfermagem, modalidade bacharelado, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientador (a): Prof. Me. Francisco Gilberto Fernandes Pereira

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí

- O48e** Oliveira Neto, Luzimar Moreira de.
Excipientes farmacêuticos em hipoglicemiantes orais. /
Luzimar Moreira de Oliveira Neto -- Picos,PI, 2019.
46 f.
CD-ROM: 4 ¾ pol.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em
Enfermagem). – Universidade Federal do Piauí, Picos, 2019.
“Orientador(A): Prof. Me. Francisco Gilberto Fernandes
Pereira.”
1. Diabetes Mellitus. 2. Hipoglicemiantes. 3. Excipientes -
Medicamentos. I. Título.
- CDD 616.462**

Biblioteca José Albano de Macêdo

Elaborada por Rafael Gomes de Sousa CRB 3/1163

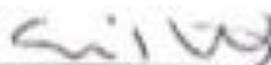
LUZIMAR MOREIRA DE OLIVEIRA NETO

EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS EM HIPOGLICEMIANTE ORAIS

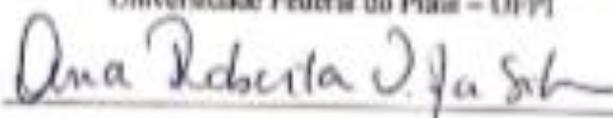
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal do Piauí, campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Curso de enfermagem, modalidade bacharelado, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Data de aprovação: 04, 12, 19

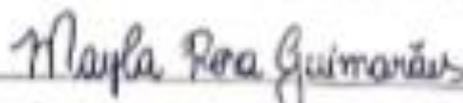
BANCA EXAMINADORA



Prof. Me. Francisco Gilberto Fernandes Pereira (Orientador e Presidente da Banca)
Universidade Federal do Piauí - UFPi



Prof. Dr.ª Ana Roberta Vilarouca da Silva (1º Examinador)
Universidade Federal do Piauí - UFPi



Prof. Me. Mayla Rosa Guimarães (2º Examinador)
Universidade Federal do Piauí - UFPi

Sandra Karielly de Alencar (Suplente)
Secretaria Municipal de Saúde de Picos

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela bondade e por me guiar neste mundo com saúde, alegria e livre de todo o mal;
Que com suas bênçãos, eu possa ajudar outras vidas;

As minhas mães, **Sheila, Diuza e Jane Eire**, pelo amor e apoio incondicional. Sem vocês, sem dúvidas, este momento tão importante não aconteceria. Palavras não medem o meu agradecimento;

Aos meus pais, Junior, Luzimar e Cley Petro, também pelo amor, apoio e suporte oferecido, amo vocês.

À minha família, pelo apoio e presença em todas as horas, ainda que, a distância não pudesse proporcionar a sua participação nos momentos de maior necessidade;

Ao meu quarteto, são os melhores amigos que posso ter. Larissa, Breno e Gabriel, vocês são pessoas excepcionais e que sempre os levarei comigo. Durante este tempo juntos, criamos um laço significativo, e isso definitivamente deixou o tempo mais leve. Obrigado por tudo, principalmente me tolerar;

Ao meu amigo Fellipe e Edvaldo, obrigado por estarem ao meu lado durante esse tempo. Sentirei sua falta, foram muitos momentos inesquecíveis!

Ao meu orientador, Prof^o Gilberto Pereira, pela credibilidade que me ofertou, incentivo e orientação nos momentos de dúvida, além de toda contribuição dada a mim. Foram alguns momentos altos e baixos, mas na reta final estamos juntos na construção deste trabalho incrível. Obrigado por tudo!

A Residência Universitária, ambiente plural em que me acolheu e que me fez possível estar aqui hoje. Durante quatro longos anos, momentos de convivência que sempre lembrarei;

A minha turma, feliz em saber que fizemos parte de uma história de sucesso. Boa sorte a todos!

“Tudo é uma questão de manter
A mente quieta
A espinha ereta
E o coração tranquilo”
(Walter Franco)

RESUMO

O estudo sobre os excipientes presentes em medicamentos orais tem sido aprofundado em pesquisas recentes. No entanto, em relação a como estes compostos associados a hipoglicemiantes orais potencialmente prejudicam a saúde do paciente diabético é escasso, especialmente em estudos brasileiros. Dessa forma, este estudo teve como objetivo geral: analisar os excipientes farmacêuticos em hipoglicemiantes orais. Trata-se de um estudo documental, realizado entre fevereiro e novembro de 2019, no Campus Senador Helvidio de Nunes de Barros da Universidade Federal do Piauí – UFPI. A amostra compreende os hipoglicemiantes orais recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes na sua diretriz dos anos 2017/2018. A coleta ocorreu entre os meses de setembro a novembro e se deu em duas fases: a primeira com a busca das bulas destes medicamentos no Bulário Eletrônico Nacional e em sites das fabricantes; e a segunda com o preenchimento de informações em instrumento de coleta, elaborado pelo pesquisador. Os dados foram organizados em tabelas e analisados através do *Handbook of pharmaceutical excipients*. Os princípios éticos inerentes à pesquisa e à propriedade intelectual foram respeitados. Os resultados permitiram realizar as seguintes implicações: todos os medicamentos preconizados no método foram encontrados. Ainda, a menor média de excipientes foi 4 e a maior média 12 por medicamento. Verificou-se que quatro formas farmacêuticas foram encontradas, as quais estão distribuídas como segue: comprimido (n=13), comprimido revestido (n=10), comprimido de liberação prolongada (n=4) e comprimido sulcado (n=1). Ainda em relação aos excipientes, foi encontrado um total de 31. Os mais citados foram estearato de magnésio (20), celulose microcristalina (12) e lactose monohidratada (8). Quanto à função do excipiente, foram verificadas maiores frequências para diluente (10) e lubrificante (8). Do total, 18 excipientes foram descritos com potencial causador de efeitos adversos. Os efeitos adversos predominantes após a análise foram os gastrointestinais. Em relação às bulas dos medicamentos, verificou-se que todas estavam de acordo com a legislação sanitária vigente. Sobre a descrição quantitativa, nenhuma bula informou o percentual utilizado, assim não sendo possível, verificar se estão dentro dos padrões permitidos. Conclui-se que os excipientes com risco de causar reações adversas foram detectados entre os hipoglicemiantes orais, com possíveis efeitos adversos ao tratamento do diabetes mellitus. Portanto, é necessário, tornar real a sensibilização dos profissionais de saúde sobre o assunto, para que possam realizar a identificação prévia de pacientes predispostos a hipersensibilidades e alertar a população consumidora sobre os riscos associados.

Palavras-chave: Excipientes. Hipoglicemiantes. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

The study of excipients present in oral medications has been deepened in recent research. However, how these compounds associated with oral hypoglycemic drugs potentially harm the health of diabetic patients is scarce, especially in Brazilian studies. Thus, this study aimed to: analyze the pharmaceutical excipients in oral hypoglycemic agents. This is a documentary study, conducted between February and November 2019, at the Senador Helvidio de Nunes de Barros Campus of the Federal University of Piauí - UFPI. The sample comprises oral hypoglycemic agents recommended by the Brazilian Society of Diabetes in its 2017/2018 guideline. The collection took place between September and November and took place in two phases: the first with the search for package leaflets of these medicines in the National Bulgarian Electronic and manufacturers' websites; and the second with the filling of information in a collection instrument prepared by the researcher. Data were organized into tables and analyzed through the Handbook of pharmaceutical excipients. The ethical principles inherent in research and intellectual property have been respected. The results allowed to realize the following implications: all the recommended drugs in the method were found. Still, the lowest average of excipients was 4 and the highest average 12 per drug. It was found that four pharmaceutical forms were found, which are distributed as follows: tablet (n = 13), coated tablet (n = 10), prolonged release tablet (n = 4) and grooved tablet (n = 1). Still regarding the excipients, a total of 31 were found. The most cited were magnesium stearate (20), microcrystalline cellulose (12) and lactose monohydrate (8). Regarding the function of the excipient, higher frequencies were verified for diluent (10) and lubricant (8). Of the total, 18 excipients were described as potentially causing adverse effects. The predominant adverse effects after analysis were gastrointestinal. Regarding the package leaflets, it was found that all of them were in accordance with current sanitary legislation. Regarding the quantitative description, no package leaflet informed the percentage used, so it is not possible to verify if they are within the allowed standards. It is concluded that excipients at risk of causing adverse reactions were detected among oral hypoglycemic agents, with possible adverse effects on the treatment of diabetes mellitus. Therefore, it is necessary to make real awareness of health professionals on the subject, so that they can perform the prior identification of patients predisposed to hypersensitivity and alert the consumer population about the associated risks.

Keywords: Excipients. Hypoglycemic agents. Diabetes mellitus.

LISTA DE SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de ética em Pesquisa
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DM	Diabetes Mellitus
FF	Forma Farmacêutica
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HOs	Hipoglicemiantes Orais
IDF	<i>Internacional Diabetes Federation</i>
OMS	Organização Mundial De Saúde
PNM	Politica Nacional de Medicamentos
RDC	Resolução Diretriz Colegiada
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
TTGO	Teste Tolerância Glicose Oral
URM	Uso Racional de Medicamentos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 Geral	13
2.2 Específicos.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Excipientes farmacêuticos: conceito, classificação e finalidade	14
3.1.1 Edulcorantes	15
3.1.2 Corantes	15
3.1.3 Conservantes.....	16
3.1.4 Antioxidantes.....	16
3.1.5 Aromatizantes.....	16
3.2 Hipoglicemiantes orais e tratamento do DM tipo 2	17
4 MÉTODO	21
4.1 Tipo de estudo	21
4.2 Local e período do estudo.....	21
4.3 Composição/definição do grupo documental	21
4.4 Coleta de dados.....	22
4.5 Análise dos dados	23
4.6 Aspectos Éticos	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICES	45
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	46

1 INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos como recurso terapêutico evoluiu no decorrer da história da humanidade tornando-se o principal instrumento tecnológico do campo da saúde, cuja evolução maior deu-se a partir da Segunda Guerra Mundial, através da sua industrialização, acompanhada de avanços na ciência, que permitiram a elaboração de novos fármacos, bem como a utilização de recursos instrumentais que pudessem comprovar sua eficácia e segurança de uso (RENOVATO, 2008).

O medicamento industrializado moderno é um objeto científico híbrido, que deve ser considerado tanto nas suas dimensões de instrumento terapêutico, como de bem de consumo. Sua caracterização enquanto bem de consumo é necessária para compreender de maneira crítica o conceito de uso racional (SEVALHO, 2003), que é um dos elementos-chave recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as políticas de medicamentos (BRASIL, 2012).

Na Política Nacional de Medicamentos (PNM), o Uso Racional de Medicamentos (URM) é definido como o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade e sua promoção faz parte de uma das diretrizes prioritárias (BRASIL, 2002).

O crescimento excessivo no uso destas substâncias terapêuticas em muitos países tem sido apontado como uma importante barreira para o alcance do URM, ainda, uma série de hábitos e práticas que impedem sua efetivação, tais como: multiplicidade de produtos farmacêuticos registrados como novidades que não se diferem dos já existentes, difusão do uso sem uma avaliação dos impactos da adoção do produto ocasionando efeitos adversos, como outras doenças e resistência microbiana (WANNMACHER, 2004).

Uma formulação farmacêutica é composta, além do fármaco ou insumo farmacêutico ativo, de vários componentes conhecidos como excipientes, com função variada e especializada. Quanto à sua finalidade, podem ser classificados em: conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes, antioxidantes, diluentes, umectantes, solventes, promotores de absorção e matrizes de liberação prolongada (ROWE, 2009; NAHATA, 2009).

Por anos, os excipientes foram descritos como substâncias inertes que não apresentam ação farmacológica ou toxicológica e, dessa forma, praticamente nunca eram considerados quando o paciente apresentava reações adversas. Contudo, sabe-se que estes compostos podem afetar o perfil de segurança dos medicamentos, sendo responsáveis por diversos efeitos adversos (PIFFERI, 2003; NAPKE, 2004).

De uma maneira geral, os excipientes têm sido relacionados ao desencadeamento de reações imunológicas que podem resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia e também a mecanismos não imunológicos com produção de reações anafiláticas (COORS et al, 2005; SWERLICK, 2013). Além disso, podem apresentar resposta toxicológica dependendo da dose, da susceptibilidade do paciente e do grau de desenvolvimento dos órgãos responsáveis pelo metabolismo e eliminação (NAHATA, 2009).

Ademais, existem efeitos ligados a características específicas dos indivíduos, como enfermidades geneticamente transmitidas ou predisposição genética (PIFFERI, 2003), e alguns grupos podem estar mais suscetíveis à ocorrência de efeitos adversos como, por exemplo, pacientes com asma, crianças, e doentes crônicos, a exemplo dos diabéticos (BALATSINO, 2004; ZUCCOTTI, 2011).

A cronicidade relacionada ao adoecimento é invariavelmente uma condição que requer tratamento por tempo prolongado, ou até indeterminado, em que a polifarmácia será a alternativa terapêutica mais viável dada à sintomatologia diversificada e as complicações clínicas associadas. Essa proposição é aplicada às doenças como o Diabetes mellitus (DM), em que o paciente utiliza em média 7,5 comprimidos ao dia, e, mesmo com altas quantidades de medicamentos, 87% destes pacientes, aderem ao tratamento proposto (PENAFORTE et al, 2017).

Ressalta-se, neste sentido, que é importante estudar a relação entre o uso de medicamentos e seus excipientes farmacêuticos no contexto da pessoa com DM, visto que o número de indivíduos diabéticos em todo o mundo é crescente, principalmente nos países em desenvolvimento (WILD et al, 2004), dos quais, cerca de 90% poderão ser categorizados como portadores de DM do tipo 2. A estimativa é que até 2030 a incidência de DM2 nos países em desenvolvimento dobrará (WHO, 2013).

O tratamento comumente utilizado para o DM2 consiste em dietas e exercícios físicos adequados. Entretanto, nos casos em que mesmo o tratamento de mudanças comportamentais não resulta em regularidade no metabolismo, faz-se necessário o uso de medicamentos hipoglicemiantes orais (HOs) (SONG et al, 2004).

Atualmente dispõe-se de vários HOs: sulfonilureias (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida) e glinidas (repaglinida, nateglinida) aumentam a secreção de insulina; biguanidas (metformina) diminuem a produção hepática de glicose; tiazolidinedionas ou glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona) aumentam a resposta dos tecidos à insulina; inibidores da α -glicosidase (acarbose, miglitol) diminuem a absorção intestinal de glicídios e incretinomiméticos (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina) aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e diminuem a secreção de glucagon (ARAUJO, 2000).

Neste sentido, surge a indagação: quais as características dos excipientes presentes nos HOs e de que forma podem impactar no tratamento do DM?

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 157 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 31 de maio de 2002, os excipientes são substâncias farmacêuticas auxiliares que, do ponto de vista farmacológico, são inativas e permitem que o fármaco apresente estabilidade e biodisponibilidade quando administrado em determinada forma farmacêutica (FF), ou seja, esses compostos têm a finalidade de favorecer a manipulação do produto, garantir maior estabilidade, disponibilidade e melhorar a adesão do paciente ao tratamento.

Entretanto, não se pode considerar que esses excipientes sejam totalmente inertes, podendo causar diversas reações adversas por meio de diversos mecanismos de ação, em especial aos grupos de risco, como pacientes pediátricos, doentes crônicos e pessoas alérgicas a componentes presentes na formulação.

No Brasil, o DM tem grande impacto epidemiológico. Observando a lacuna na exploração acadêmica sobre como excipientes farmacêuticos podem influenciar na vida do indivíduo diabético, a pesquisa mostra a importância de buscar e expor informações as questões retro citadas, de como a presença destes possam afetar o trato gastrointestinal (TGI) ou até o controle glicêmico, conseqüentemente, piorando o prognóstico da doença.

Trazer esta discussão é de alta relevância e importância, uma vez que, pode explicar aos profissionais de saúde que a prescrição de medicamentos a pacientes diabéticos, a avaliação da composição do fármaco é de fundamental importância para uma prescrição efetiva e segurança ao paciente conseqüentemente originando uso seguro de medicamentos e melhor prognóstico da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os excipientes farmacêuticos em hipoglicemiantes orais.

2.2 Específicos

Verificar os excipientes farmacêuticos em hipoglicemiantes orais e classifica-los quanto à função;

Identificar o grau de conformidade entre as informações dos excipientes farmacêuticos disponibilizadas nas bulas dos medicamentos e a legislação sanitária vigente.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A fundamentação teórica é necessária e embasa a importância de pesquisar a influência dos excipientes farmacêuticos presentes nos HOs. Diante disto, o foco da revisão de literatura se dará nos seguintes tópicos: excipientes farmacêuticos: conceito, classificação e finalidade; e, HOs e tratamento do DM tipo 2.

3.1 Excipientes farmacêuticos: conceito, classificação e finalidade

Excipientes farmacêuticos são substâncias auxiliares presentes em praticamente todos os medicamentos. Sempre apresentando características auxiliares, apresentam propriedades diferentes daquelas pertencentes aos princípios ativos e podem ser classificados quanto à sua finalidade em algumas categorias como: conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes, antioxidantes, diluentes, umectantes, solventes, promotores de absorção e matrizes de liberação prolongada (ROWE, 2009). Na sua maioria, mantêm os medicamentos livres de microrganismos e adequados ao consumo por mais tempo, além de torná-los agradáveis ao paladar, favorecendo a aderência ao tratamento.

Na área da saúde são descritos como substâncias inertes, que não apresentam ação farmacológica ou toxicológica, e, dessa forma, praticamente nunca eram considerados quando o paciente apresentava reações adversas ao medicamento. Porém, sabe-se que estes compostos podem afetar o perfil de segurança de medicamentos, sendo responsáveis por vários efeitos adversos (PIFFERI, 2003; NAPKE, 2004).

O exemplo disto cita-se a tragédia ocorrida em 1937 nos Estados Unidos, em que mais de 100 pessoas, entre elas crianças, morreram devido à exposição à grande quantidade de dietilenoglicol, um solvente utilizado para produzir o xarope de sulfanilamida, uma forma farmacêutica líquida deste fármaco de baixa dissolvência em meio aquoso (GEILING, 1938, STEINBROOK, 2002).

Da mesma forma que os fármacos, os excipientes possuem propriedades termodinâmicas próprias e, assim, podem interagir com o fármaco, com outros medicamentos ou até com outros excipientes. Estas interações podem ser: físicas, podendo modificar, por exemplo, o tempo de dissolução de uma forma farmacêutica sólida, devido às forças de atração entre o fármaco e os excipientes ou à adsorção de excipientes na superfície de fármacos; e químicas, que causam a degradação do fármaco ou o aparecimento de impurezas causando prejuízos para as fabricantes (URSINO et al, 2011).

As reações de degradação mais frequente são a hidrólise, a oxirredução, a fotólise, a isomerização e a polimerização. Desta forma, os excipientes podem aumentar ou diminuir a solubilidade de um fármaco, interferindo em sua liberação, absorção, e podem alterar sua taxa de dissolução ou induzir o aparecimento de reações de decomposição do fármaco, o que pode produzir medicamentos com doses sub-terapêuticas de fármaco ou mesmo promover a produção de substâncias tóxicas ao corpo humano (ARAUJO, 2012).

Para o manejo da toxicidade destes compostos, com a finalidade de garantir a segurança do paciente, não é uma tarefa simples e fácil, pois há um grande número de substâncias existentes no mercado, e que aumentam a cada dia, com uma ampla diversidade de perfis, sejam eles físicos ou químicos, além de haver a presença de produtos secundários e/ou contaminantes que podem ser as reais causas de reações adversas (PIFFERI, 2003).

Complementa-se a isso a classificação destes excipientes presentes nos medicamentos, sendo classificados em três tipos de acordo com a sua origem: animal, como a gelatina e a lactose; vegetal, como a celulose e os açúcares; e sintéticos, como o polietilenoglicol, polissorbatos e povidona (ARAUJO, 2012). Cada excipiente possui finalidade específica no fármaco, sendo descritos a seguir:

3.1.1 Edulcorantes

Os edulcorantes são substâncias doces utilizadas nos medicamentos com finalidade de mascarar o sabor desagradável de alguns medicamentos e, assim, permitir maior adesão do paciente ao tratamento. Houve aumento no consumo de adoçantes em várias áreas da saúde, com o intuito de prevenir o aparecimento de cáries dentárias, obesidade e diabetes, causados pela ingestão excessiva de açúcar (BALDRICK, 2000).

Normalmente, os medicamentos são compostos por combinações de vários edulcorantes. Os principais utilizados nas indústrias farmacêuticas são: aspartame, sorbitol, lactose, sacarina e o ciclamato de sódio.

3.1.2 Corantes

Corantes são utilizados na indústria farmacêutica para distinguir e melhorar a aparência dos medicamentos. Eles podem ser: orgânicos sintéticos, que são aqueles por síntese orgânica; orgânicos naturais, obtidos por extração de fontes vegetais ou,

eventualmente, animais; inorgânicos, extraído de substâncias minerais e submetidos a processos de elaboração e purificação adequados para seu emprego (ROWE, 2009).

O corante orgânico sintético pode, ainda, ser subdividido em artificial, não encontrado em produtos natural, e idêntico ao natural, sendo este último quando sua estrutura química é semelhante à estrutura do corante orgânico natural (ARAÚJO, 2012).

Os corantes não são excipientes essenciais na composição dos medicamentos, pois apenas melhoram o aspecto visual do produto. Assim, quando possível, essas substâncias devem ser evitadas para minimizar o risco do aparecimento de efeitos adversos.

3.1.3 Conservantes

Conservantes são substâncias adicionadas a produtos farmacêuticos e cosméticos para prevenir ou retardar a deterioração microbiana. São um importante meio de limitar o crescimento de meio microbiano em vários tipos de produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentícios (RUSSELL, 1991).

Alguns dos conservantes que podem causar reações adversas são os parabenos, o cloreto de benzalcônio, o benzoato de sódio e o álcool benzílico. A maioria dos medicamentos contém combinações de conservantes para melhorar sua eficácia de conservação e ampliar o espectro de ação (ARAÚJO, 2012).

3.1.4 Antioxidantes

Antioxidantes são utilizados na indústria farmacêutica e de alimentos para impedir que os produtos sofram processos oxidativos e, assim, percam sua função em curto e longo prazo. Em medicamentos, esses compostos impedem ou retardam a oxidação do fármaco e de outros excipientes (KALÁSZ, 2006; TEUBER, 2006). Através do seu mecanismo de ação, os antioxidantes podem ser classificados em: primários, sinergistas que se ligam ao oxigênio, agentes quelantes e antioxidantes mistos.

3.1.5 Aromatizantes

Esses ingredientes são usados para melhorar o sabor dos medicamentos. De forma geral e em muitos casos são segredos industriais, portanto não vêm especificados nas bulas. Também chamados de flavorizantes, podem ser naturais (óleos essenciais extraídos de plantas

e sabores naturais de frutas) ou artificiais (álcoois aromáticos, aldeídos, bálsamos, fenóis, terpenos, etc.). O acetato de benzila, por exemplo, é um dos componentes dos medicamentos com sabor artificial de cereja, abricô, pêssego e morango (KUMAR, 1993).

Diante das informações retrocitadas, é necessário conhecer de forma mais profunda e ampla os excipientes, principalmente suas interações na fisiologia humana e em relação a outros medicamentos. Ainda mais importante é conhecer tal como a dinâmica destes excipientes pode provocar efeitos adversos em indivíduos com doenças crônicas como o DM2, doença de grande prevalência mundial em que a farmacoterapia é um dos tratamentos mais utilizados e eficazes.

3.2 Hipoglicemiantes orais e tratamento do DM tipo 2

O DM é um distúrbio metabólico de causa multifatorial, de forma caracterizada por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações de forma crônica, afetando o doente em longo prazo (SBD, 2017). É caracterizado por metabolismo anormal dos carboidratos que cursa com hiperglicemia, além de complicações microvasculares, macrovasculares e neuropáticas (RANG et al, 2016).

Etiologicamente, pode ser classificada em diabetes tipo 1 (DM1) quando resulta de uma destruição das células pancreáticas produtoras de insulina, mediada por mecanismo autoimune, ocasiona deficiência completa na secreção de insulina. Já o DM2, forma mais comum, é consequência da resistência periférica à ação da insulina e é frequentemente associado com falha progressiva na secreção desse hormônio com o passar dos anos, resultado da disfunção das células pancreáticas devido à glicotoxicidade, lipotoxicidade e formação amiloide (SBD, 2017).

Os critérios para diagnóstico do DM2 são amplos e polissêmicos, mas de acordo com SBD (2017), Internacional Diabetes Federation (IDF) (2017) e American Diabetes Association (ADA) (2019) são: hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ou Glicemia venosa de jejum ≥ 126 mg/dL (ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 h) ou glicemia pós 2 h com Teste Tolerância Glicose oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL ou, pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, com glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL.

Atualmente, estima-se que no Brasil exista aproximadamente 14,3 milhões de pessoas com diabetes (SBD, 2017). A partir disso, faz-se necessário uma análise epidemiológica, econômica e social do número crescente de pessoas que vivem com DM,

mostrando a necessidade da implantação de políticas de saúde que minimizem as dificuldades e necessidades dessas pessoas e de suas famílias, e propiciem a manutenção da sua qualidade de vida (BRASIL, 2013).

Permanecendo sem nenhum tratamento ou mudanças de hábitos de vida, é uma doença altamente debilitante para a pessoa, levando a insuficiências e disfunções orgânicas crônicas. As complicações agudas e crônicas do diabetes causam alta morbimortalidade, acarretando elevados custos financeiros para o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Gastos relacionados ao diabetes mundialmente, em 2010, foram estimados em 11,6% do total dos gastos com atenção em saúde (IDF, 2012).

Para promover o bem-estar do paciente e conseguir um bom controle glicêmico, o tratamento do DM ocorre através de terapia não farmacológica (dieta, atividades físicas), farmacológica (insulina, medicamentos orais) e educação em diabetes (MULCAHY et al, 2003).

A insulina é essencial para o tratamento do DM1 sendo mais eficaz na redução da glicemia, promove efeitos benéficos sobre os triglicérides e colesterol HDL, porém tem efeitos indesejáveis como hipoglicemia e ganho de peso, dentre outros. No tipo 2 o tratamento inicial é com dieta e a prática de exercícios físicos, mas na maioria dos casos os hipoglicemiantes orais são necessários, e cerca de 33% dos pacientes finalmente precise de insulina (KATZUNG, 2010; RANG et al, 2016).

De acordo com o mecanismo de ação principal, os HOs podem ser separados em diversas classes: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (SBD, 2017).

HOs que aumentam a secreção de insulina são os secretagogos de insulina e dentre esta classificação compreendem as sulfonilureias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem uma queda aproximada de 1,5 a 2% na HbA1c; e as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação total, cobrindo principalmente o período pós-prandial, ou seja, o período com maior índices glicêmicos totais, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. Estas favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia se não bem manejados (LAURENCE et al, 2012).

Os que não aumentam a secreção de insulina, em geral estão relacionados com um risco bem reduzido de produzir hipoglicemia, portanto podem ser utilizados sob esse ângulo, desde o início da doença. Fazem parte desse grupo: acarbose, metformina, pioglitazona. A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, predominantemente na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,5 a 1% na HbA1c. Pode promover intolerância gastrintestinal. (HANEFELD et al, 2004; OLIVEIRA, 2003; LEBOVITZ, 2004).

Durante períodos de jejum, alguns agentes (sulfonilureias e glinidas) reduzem a concentração de glicose e as doses precisam ser modificadas e/ou os agentes suspensos. Outros previnem o aumento dos níveis de glicose (metformina, análogos do Glucagon Like Peptide - GLP-1 e inibidores da enzima dipeptidil peptidase IV- DPP-IV) e podem ser continuados sem o risco de desencadear hipoglicemia (BARKER et al, 2015).

A metformina age como um sensibilizador à insulina e inibe a gliconeogênese (DUNCAN et al, 2007). Tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, reduz a HbA1c em 1,5 a 2%, mas pode promover intolerância gastrintestinal e é contraindicada em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica. (CUSI, 1998)

As glinidas apresentam mecanismo de ação semelhante às sulfonilureias e, por terem meia vida curta (1 h) e pico de ação precoce, são usadas para controle da glicemia pós-prandial, e, portanto, a hipoglicemia com esse tipo de agente é menos comum (JOSHI et al, 2010). Similar à metformina, as glitazonas ou tiazolinedionas agem através da sensibilização periférica à insulina. Não estão associadas à acidose láctica, embora possam estar associadas à retenção hídrica e possível pioria do edema e da insuficiência cardíaca em pós-operatório (SUDHAKARAN, 2015).

Os inibidores da alfa-glicosidase inibem as enzimas oligossacaridasas e dissacaridasas e reduzem a absorção de glicose após as refeições, não cursam com hipoglicemia e tem meia-vida curta (JOSHI, 2010).

A escolha do medicamento hipoglicemiante oral deve levar em conta: o estado geral do paciente e as comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações), os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c, o peso e a idade do paciente, as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações (SBD, 2017).

Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dl, com sintomas leves ou ausentes (sem a presença de outras doenças agudas concomitantes), estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (MARRE et al, 2009; NAUCK et al, 2009). Nos casos de intolerância à metformina, as preparações de ação prolongada podem ser úteis. Já, havendo alguma persistência do problema, outro HO pode ser escolhido como terapia adjuvante.

Paciente com manifestações moderadas, quando a glicemia de jejum for > 200 mg/dl e < 300 mg/dl, na ausência de critérios para manifestações graves, o tratamento deve ser iniciado com modificações de estilo de vida associado à metformina e outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo agente dependerá do predomínio de resistência à insulina ou de deficiência de insulina/falência da célula beta (OLIVEIRA, 2003).

Com o tempo de evolução do DM2 ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico dos níveis de insulina e glicemia (BAYLEY et al, 2010). Assim, há necessidade de combinar medicamentos, preferencialmente ou idealmente, com mecanismos de ação diferentes e, algumas vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral (GAEDE et al, 2008). No que tange à escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento insulínico já pode ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada.

Por meio desta revisão, é visto que existe uma quantidade elevada de medicamentos para tratamento do DM. O paciente diabético, comumente já faz uso de um grande número deles e a depender do seu estado atual de saúde esse número é ainda maior.

Diante disto, é necessário aprofundar estudos sobre como os medicamentos, especialmente os excipientes, ainda pouco estudados, são utilizados, e como há a influência destes na fisiologia do paciente. O enfoque nos excipientes faz-se necessário devido ainda a baixa importância dada a estes, especialmente em momentos fundamentais como a prescrição medicamentosa, o que pode originar reações adversas ao paciente.

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo documental, que visa o registro, análise e ordenação dos dados, sem manipulá-los, isto é, sem interferência do pesquisador. A pesquisa descritiva procura descobrir a frequência com que um fato ocorre, sua natureza, suas características, causas e relações com outros fatos. Assim, para coletar tais dados, utiliza-se de técnicas específicas, dentre as quais se destacam a entrevista, o formulário, o questionário, o teste e a observação (PRODANOV & FREITAS, 2013).

Caracteriza-se também pela busca de informações em documentos que receberam ou não tratamento científico, como relatórios, reportagens de jornais, revistas, cartas, filmes, gravações, fotografias, entre outras matérias de divulgação. Na pesquisa documental, o trabalho do pesquisador requer uma análise mais cuidadosa (OLIVEIRA, 2007).

A modalidade mais comum de documento é a constituída por um texto escrito em papel, mas estão se tornando cada vez mais frequentes os documentos eletrônicos, disponíveis sob os mais diversos formatos. O conceito de documento, por sua vez, é bastante amplo, já que este pode ser constituído por qualquer objeto capaz de comprovar algum fato ou acontecimento (GIL, 2017). Neste estudo, a fonte documental utilizada compreendeu as bulas comercializadas junto aos medicamentos.

4.2 Local e período do estudo

A pesquisa foi realizada na Universidade Federal do Piauí, *campus* Senador Helvidio Nunes de Barros - UFPI- CSHNB, em Picos-Piauí, no período de fevereiro a novembro de 2019. Foi utilizada a rede de acesso à internet da instituição de ensino superior para acesso a bancos de dados de domínio público e coleta de informações em bulários eletrônicos.

4.3 Composição/definição do grupo documental

Os documentos necessários para a construção dos dados da pesquisa são as bulas dos medicamentos selecionados, neste caso, a classe de hipoglicemiantes orais encontrados e comercializados no Brasil que são indicados pela diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes

(SBD) para o manejo clínico do DM2, sendo eles: Clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, repaglinida, nateglinida, metformina, pioglitazona, acarbose, miglitol, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina.

A bula, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é um documento legal sanitário que serve para obter informações e orientações sobre medicamentos necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz. Ela pode ser de dois tipos: Bula para o Paciente (que é aquela destinada ao paciente, com termos mais acessíveis e diretos) e Bula para o Profissional da Saúde (que é aquela destinada ao profissional, com termos mais técnicos e informações mais complexas). Devem conter informações sobre a prescrição, preparação, administração, advertência e outras orientações necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz (BRASIL, 2016).

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre os meses de outubro a novembro de 2019. Inicialmente acessaram-se as diretrizes da SBD (2017) e selecionou-se um total de 15 medicamentos de uso oral, utilizados no manejo clínico do DM 2, e disponíveis no mercado brasileiro.

Considerando que no Brasil a indústria farmacêutica é ampla e existe uma grande variedade de laboratórios produtores com patentes abertas ou restritas, optou-se neste primeiro caso pela seleção dos laboratórios de maior faturamento anual de acordo com a INTERFARMA (2019), sendo, codificados por sigla genérica A, B e C. Já para os de patentes restritas, utilizou-se a bula de laboratório específico.

Esse anonimato quanto aos nomes dos laboratórios atende às recomendações de Silva, Fonseca, Arrais e Francelino (2008), que justificam tal ação para evitar que profissionais e especialmente consumidores, fiquem persuadidos a alguma mudança de uso de medicamentos ou laboratório fabricante referido, sem prévia consulta ao prescritor, e evita que as fabricantes sintam-se prejudicadas com a exposição do nome comercial do fármaco. Para os de patente restrita foi realizada a busca das bulas diretamente no site dos fabricantes, também sendo usadas as mesmas siglas genéricas.

Para identificar as características específicas de cada medicamento e seus componentes, recorreu-se ao Bulário Eletrônico Nacional, site publicado por BRASIL (2016) que facilita o acesso e busca de forma rápida e gratuita pela população e profissionais de saúde às bases de dados das bulas. Optou-se por utilizar as bulas disponíveis para

profissionais devido a maior quantidade de informações técnicas fornecidas. Portanto, para cada medicamento, até três bulas foram selecionadas para análise.

Em seguida, de posse das bulas preencheu-se um instrumento (APÊNDICE A), no qual busca informações dos medicamentos selecionados em um amplo escopo de perguntas, seguindo dados técnicos e de informações básicas sobre os medicamentos que foram estudados, além de apurar informações como quantidade, classificação, função dos excipientes, se o documento encontra-se de acordo com as normas vigentes nacionais e de que forma as substâncias presentes presumivelmente podem agir sinergicamente ao tratamento do DM2.

4.5 Análise dos dados

Os dados foram organizados por meio dos softwares *Microsoft Excel 8.0 e Word 8.0*. Os resultados obtidos estão expostos em forma de tabelas e/ou figuras, sendo posteriormente feita a discussão com base na literatura pertinente.

A análise das características dos excipientes ocorreu por meio da consulta ao *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. É a literatura base para investigação dos excipientes presentes em medicamentos. É uma base abrangente e uniforme para diversos usos, onde fornece informações de nomes não-proprietários, sinônimos, nome químico, fórmula empírica, peso molecular, fórmula estrutural, categoria funcional, aplicações em formulação ou tecnologia farmacêutica, descrição, especificações farmacopeias, propriedades típicas, condições de estabilidade e armazenamento, incompatibilidades, método de fabricação, segurança, precauções de manuseio, substâncias relacionadas, referências específicas, referências gerais, autores, data da revisão, propriedades e segurança de excipientes farmacêuticos (ROWE, 2009).

É uma fonte de referência essencial para os envolvidos no desenvolvimento, produção, controle ou regulação de preparações farmacêuticas. Por finalidade, serão estabelecidas as relações entre os excipientes e os seus potenciais riscos quanto ao uso prolongado por pacientes com diabetes.

4.6 Aspectos Éticos

A execução de pesquisa de cunho documental, de acordo com a Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2016) não é necessária ser submetida ao registro

nem avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No entanto, o pesquisador deve cumprir requisitos éticos e morais como: a imparcialidade na escolha, coleta, análise e exposição dos documentos necessários à pesquisa, a não modificação dos dados colhidos nas bulas dos fármacos, assim como na parcialidade na escolha das empresas fornecedoras destes medicamentos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os medicamentos selecionados para compor o grupo amostral da pesquisa, foram encontradas bulas disponíveis no bulário eletrônico nacional. Destes, metformina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, linagliptina, pioglitazona, que possuem patentes abertas, achou-se as três bulas preconizadas. Já acarbose, saxagliptina encontraram-se duas bulas, e por fim, clorpropamida alogliptina, nateglinida, repaglinida, sitagliptina, vildagliptina, localizou-se uma bula, visto que possuem restrição de patente, perfazendo assim, um total de vinte e oito bulas.

Houve variação considerável na quantidade de excipientes nos HOs. Listados no quadro 1, há a especificação dos medicamentos por classe, a média de excipientes encontrados por medicamento e a forma farmacêutica.

Quadro 1: Média de excipientes por medicamento. Picos, PI, Brasil, 2019
(Continua)

Classe terapêutica	Nome do princípio ativo	Média da quantidade de excipientes*	Forma farmacêutica
Sulfonilureias	Clorpropamida	7	Comprimido
	Glibenclamida	4,5	Comprimido, comprimido sulcado
	Gliclazida	5,3	Comprimido liberação prolongada
	Glimepirida	6,3	Comprimido
	Glipizida	5	Comprimido
Glinidas	Repaglinida	9	Comprimido
	Nateglinida	11	Comprimido. revestido
Biguanida	Metformina	5,3	Comprimido revestido, Comprimido liberação prolongada
Glitazona	Pioglitazona	5,6	Comprimido
Inibidor α -glicosidase	Acarbose	5	Comprimido
Incretinomiméticos	Sitagliptina	12	Comprimido revestido
	Vildagliptina	4	Comprimido
	Saxagliptina	9	Comprimido revestido

(Conclusão)

	Linagliptina	10,6	Comprimido revestido
	Alogliptina	9	Comprimido revestido

Fonte: elaboração própria.

* Média calculada com base na quantidade de excipientes nas bulas encontradas.

Encontrou-se a menor média de 4 excipientes no medicamento Vildagliptina e a maior com valor 12 no Siltagliptina. Portanto, nota-se uma quantidade média superior a 4 excipientes para todos os HOs analisados. Esta verificação pode ser explicada pelo fato de que os excipientes podem corresponder por até 99% da constituição de uma formulação, portanto, sua presença pode ter um impacto significativo sobre a característica final das FF (BARBOSA, 2017). Daniel et al (2015) diz que é fundamental que seja feita a caracterização adequada dos excipientes a serem utilizados na formulação, pois as características do fármaco podem se alterar na presença de determinados excipientes, o que compromete a qualidade do produto.

Para um perfil de segurança adequado, o quantitativo de excipientes deve ser avaliado durante os processos de fabricação dos medicamentos, para atingir os melhores status de qualidade, conservação e liberação. Pifferi e Restani (2003) reiteram que é aconselhável resumir as fórmulas ao máximo, reduzindo o número de excipientes ao puramente necessário para a produção do medicamento. Além disso, levar em consideração o risco e benefício da presença do excipiente na formulação para que não somente a funcionalidade seja observada, mas também a segurança para o paciente, precavendo assim possíveis reações adversas.

Verificou-se que quatro formas farmacêuticas foram encontradas, as quais estão distribuídas como segue: comprimido (n=13), comprimido revestido (n=10), comprimido de liberação prolongada (n=4) e comprimido sulcado (n=1).

É compreensível que a maior parte dos HOs seja na forma de comprimidos e suas variações, visto que é a forma farmacêutica mais comercializada no mundo (TEIXEIRA et al, 2016). Além disto, apresentam inúmeras vantagens, tanto para a indústria: simplicidade, economia na preparação, boa apresentação, estabilidade físico-química; quanto para o paciente: precisão na dosagem, fácil administração, manuseio, reduz percepção de sabores e odores desagradáveis. Ainda, apresentam desvantagens, como menor absorção se comparado a outras formas farmacêuticas, provocam irritação gástrica e favorecem a formação de complexos com os alimentos (FERRAZ, 2000-2019).

Os comprimidos também apresentam qualidades e desvantagens ao comparar-se a outras FF. A capsula é uma FF sólida na qual as substâncias ativas e/ou inertes são encerradas

em um pequeno invólucro de gelatina ou outras substâncias como açúcar, gelatina e água (ALLEN et al, 2013), que também pode ser de celulose ou de outras substâncias (BRASIL, 2010), podendo ser classificado como capsula dura ou mole dependendo de sua composição e teor em água.

São utilizadas para envolver e aumentar a biodisponibilidade de substâncias oleosas ou fármacos hidrofóbicos e para melhorar a estabilidade de fármacos altamente susceptíveis à oxidação, sendo estas, vantagens alcançadas por esta forma farmacêutica (BHATT, 2007).

Outra FF alternativa aos comprimidos, há muito tempo comercializada, embora, não utilizada amplamente, as pastilhas estão entre as formas farmacêuticas alternativas mais promissoras, principalmente em pediatria. Permitem a formulação de fármacos com ação local e sistêmica, incluindo anestésicos, antibióticos, antitússicos, corticoesteróides, descongestionantes, entre outros. Apresentam uma taxa de adesão muito elevada, devido não só à sua forma atrativa e fácil administração, mas também por serem aromatizadas, mascarando eficazmente o sabor desagradável do fármaco. Possuem ainda a vantagem de proporcionar liberação prolongada do fármaco na cavidade bucal (PRISTA et al, 2003).

Estes são exemplos de outras FF nas quais os HOs podem ser utilizados e fabricados. Com determinadas vantagens sobre outras, a análise individual da necessidade do paciente, com o proposto de manter sua adesão ao tratamento proposto, portanto a avaliação do prescritor sobre a FF é fundamental.

Ainda em relação aos excipientes, foi encontrado um total de 31. Estão apresentados em consonância aos seus respectivos fármacos e função no quadro 2. Os mais citados foram estearato de magnésio (20), celulose microcristalina (12) e lactose monohidratada (8). Quanto à função do excipiente, foram verificadas maiores frequências para diluente (10) e lubrificante (8). Do total, 18 excipientes foram descritos com potencial causador de efeitos adversos.

Quadro 2: Excipientes encontrados, funções e possível reação adversa. Picos, PI, Brasil, 2019 (Continua)

EXCIPIENTES ENCONTRADOS	MEDICAMENTOS	FUNÇÃO DO EXCIPIENTE	POSSIVEL REAÇÃO ADVERSA
Celulose microcristalina	Acarbose, alogliptina, glimepirida, glipizida, metformina, nateglinida, pioglitazona, repaglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.	Diluyente, lubrificante	Possível efeito laxante
Estearato de magnésio	Acarbose, Alogliptina, Clorpropamida, Glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, linagliptina, metformina, nateglinida, pioglitazona, repaglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	Lubrificante	Possível efeito laxante, irritação em mucosa
Álcool isopropílico	Acarbose	Antimicrobiano, desinfetante, solvente	Duas vezes mais tóxico que o etanol, não deve ser ingerido.
Oxido de ferro amarelo	Acarbose, alogliptina, glimepirida, nateglinida, saxagliptina, sitagliptina	Corante	Sem efeito esperado
Manitol	Alogliptina, linagliptina	Diluyente, flavorizante	Laxativo, reação alérgica, hipersensibilidade.
Hiprolose	Alogliptina, gliclazida, linagliptina, metformina, nateglinida, pioglitazona	Agente de controle de liberação, estabilizante.	Tido como atóxico e não irritante o consumo oral pode ser laxativo.
Croscamelose sódica	Alogliptina, glimepirida, nateglinida, pioglitazona, saxagliptina, sitagliptina	Desintegrante de capsula	Sem efeito esperado

(Continua)

Dióxido de titânio	Alogliptina, linagliptina, metformina, nateglinida, saxagliptina, sitagliptina	Agente de revestimento	Sem efeito esperado
Macrogol	Alogliptina, linagliptina, metformina, nateglinida, sitagliptina	Solubilizante, diluente	Sem efeito esperado
Carbonato de cálcio	Clorpropamida, repaglinida	Agregante, revestimento	Constipação e flatulência. Interfere na absorção de medicamentos
Amidoglicolato de sódio	Clorpropamida, glimepirida, pioglitazona, vildagliptina	Emulsificante	Altas quantidades provavelmente seja prejudicial à saúde
Laurilsulfato de sódio	Clorpropamida, repaglinida	Lubrificante, agregante	Irritante para mucosas, olhos e estômago.
Lactose monohidratada	Glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, nateglinida, pioglitazona, saxagliptina, vildagliptina	Diluente, enchimento	Se intolerância a lactose, reações gastrointestinais presentes
Talco	Glibenclamida, linagliptina, nateglinida, saxagliptina, sitagliptina	Diluente, lubrificante	Não absorvido pelo TGI, dificulta absorção de medicamentos. Se contaminado com asbestos, torna-se carcinogênico e se com hexaclorofeno, é um neurotóxico irreversível.
Amido	Glibenclamida, Acarbose, Clorpropamida, glipizida, linagliptina, repaglinida	Diluente, espessante, agregante	Se doença celíaca presente, reações gastrointestinais
Dióxido de silício coloidal	Glibenclamida, linagliptina, metformina, nateglinida	Melhorador de fluxo, adsorvente, estabilizante	Sem efeitos esperados
Fosfato de cálcio	Gliclazida, repaglinida,	Melhorador de	Sem efeitos observados

(Continua)

	sitagliptina	fluxo, fonte suplementar de cálcio	
Maltodextrina	Gliclazida	Diluyente, agente de revestimento, espessante	Um carboidrato de rápida absorção. Provoca hiperglicemia, o que influencia no metabolismo do diabético.
Povidona	Gliclazida, glimepirida, metformina, nateglinida, repaglinida	Desintegrante, intensificador de dissolução, agente de suspensão	Não absorvido pelo organismo, acumula-se no TGI.
Oxido de ferro vermelho	Glimepirida, linagliptina, repaglinida, sitagliptina	Corante	Sem efeitos esperados
Hidróxido de sódio	Glimepirida	Agente tampão e alcalinizante	Irritante para mucosas
Acido estearico	Glipizida	Emulsificante, solubilizante, lubrificante	Pode ser prejudicial a saúde.
Amido pregelatinizado	Linagliptina	Diluyente, agregante, lubrificante.	Consumo de quantidades excessivas pode ser prejudicial.
Copovidona	Linagliptina	Agente formador de filme, auxiliar de granulação	Moderadamente tóxico por ingestão, produzindo distúrbios gástricos
Crosopovidona	Linagliptina, metformina, repaglinida	Agente desintegrante, diluyente	Sem efeitos esperados
Esterilfumerato de sódio	Linagliptina, sitagliptina	Lubrificante	Sem efeitos esperados
Álcool povinilico	Linagliptina, saxagliptina, sitagliptina	Agente de revestimento, lubrificante, agente	Sem efeitos esperados

(Conclusão)

		estabilizador.	
Lecitina de soja	Linagliptina	Emoliente, emulsificante, agente solubilizante, estabilizante	Sem efeitos esperados
Goma xantana	Linagliptina	Agente gelificante, estabilizador; agente de suspensão; agente de liberação sustentada; agente de aumento da viscosidade.	Não tóxico e não irritante nos níveis empregados como excipiente farmacêutico.
Carmelose sódica	Metformina	Excipiente estabilizante, suspensor, viscosificante, desintegrante diluente, aglutinante.	Sem efeitos esperados
Polietilenoglicol	Saxagliptina	Conservante; plastificante; solvente; base de supositório; lubrificante para comprimidos e cápsulas	Foram relatadas reações adversas aos polietilenoglicóis, sendo a maior toxicidade para os glicóis de baixo peso molecular.
Fonte: elaboração própria			

Um dos excipientes encontrados foi o estearato de magnésio, ainda que atóxico, o consumo repetitivo e em altas quantidades, torna-se laxante e irritante para mucosas (ROWE, 2009). Atenção deve ser dada, uma vez que foi o excipiente mais presente nos medicamentos estudados, conseqüentemente, o seu uso pela população é mais frequente e elevado em paralelo a outros.

Daniel et al (2015) relata que este excipiente tem sido relatado como incompatível com outros fármacos, como o cetoprofeno, desloratadina e o AAS. A explicação para este fato é a ocorrência de reações químicas entre componentes da fórmula, com formação de ácidos graxos e sais. Portanto, além de apresentar reações adversas intrínsecas, pode desenvolver conflitos com o princípio ativo, assim, mostra-se como um excipiente não estável para algumas formulações farmacêuticas (TITA et al, 2013).

O estearato de magnésio afeta diretamente a solubilidade e absorção dos princípios ativos. Por formar uma barreira impermeabilizante após a compressão, dificulta a solubilização do ativo. Ainda influencia no tempo de desintegração dos medicamentos, elevando este parâmetro a valores não desejáveis em formulações de liberação imediata como os comprimidos (COSTA, 2015).

Ainda, a diluente celulose microcristalina presente em 12 HOs, de acordo com o Rowe (2009), é amplamente utilizado em formas farmacêuticas de uso oral, é tido como atóxico e não irritante. No entanto, como não é amplamente absorvido sistematicamente, acumula-se no organismo, especialmente no TGI e pode causar efeitos laxativos.

Este excipiente é muito utilizado para substituir excipientes considerados ultrapassados como o talco e amido convencionais. Por apresentar características como micro cristais porosos, bom fluxo, 5% de umidade, pH 5-7 e densidade de: 0,45-0,60 g/ml, é excelente para manipulação de capsulas e comprimidos magistrais, substituindo ou diminuindo excessivamente o uso de outros excipientes (MARTINS, 2000-2019).

Novas formas de uso da celulose estão sendo desenvolvidos. O exemplo é o excipiente Celulomax. Não causa nenhuma interação, assegurando biodisponibilidade e efeito farmacológico. São simples, confiáveis e de alta confiabilidade (FRAGA, 2015).

No que se refere lactose monohidratada é uma substância comumente utilizada como diluente nas formas farmacêuticas sólidas. A sensibilidade da população em geral à ingestão de lactose é variável, sendo dose-dependente o surgimento dos sintomas. Pacientes intolerantes apresentam valores baixos ou nulos da enzima lactase no organismo, na qual é responsável pela hidrólise da lactose. No indivíduo sensível, os sintomas variam em termos de gravidade, sendo as reações comuns à ingestão da lactose os efeitos no TGI como: inchaço,

dores estomacais, diarreia, flatulência e dores abdominais. Em pacientes pediátricos, estes efeitos são ainda mais severos, com presença de diarreia prolongada e desidratação (SENA et al, 2014).

O manitol, com função de diluente e flavorizante, pouco utilizado nos HOs pesquisados, apresenta capacidade laxativa se consumido em elevadas quantidades, e, mesmo em pequenas quantidades, foram reportadas reações alérgicas e hipersensibilidade quando utilizados como excipientes (ROWE, 2009).

Ao mesmo tempo em que o manitol pode ser utilizado como excipiente ele é caracterizado como um fármaco potente para regulação da osmose e controle da quantidade de água presentes internamente no organismo. Do ponto de vista farmacológico ele pode aumentar a liberação de água e sódio pelos ductos renais, alterando assim sua permeabilidade e maior liberação de glicose. Ao mesmo tempo diminui a reabsorção de água pelo intestino, o que pode desencadear, em doses elevadas, mudanças no hematócrito e hiperconcentração de glicose sanguínea, verificando assim, que esse excipiente pode acarretar em prejuízos ao tratamento medicamentoso para o DM (OLIVEIRA et al, 2008).

Fernandes e Aguiar (2007) realizaram pesquisa sobre uso do manitol em preparações homeopáticas e concluíram que embora haja possibilidades de prejuízos renais quanto ao uso deste excipiente, a dose mínima necessária para provocar efeitos adversos é de 20 gramas/diárias. Porém, a mensuração dessa dosagem é impossível ao prescritor e ao consumidor dos HOs, dado que nenhuma das bulas apresentou informação quantitativa deste constituinte.

Outro excipiente contido nos HOs foi o amido. Sabe-se que o mesmo se consumido em mínimas quantidades, por apresentar elevado índice glicêmico, eleva rapidamente os níveis de glicose sanguínea, e para o paciente diabético, isso é deletério por inúmeras razões. O consumo além do intencionado nos limites diários pelo paciente, pode levar a desequilíbrios metabólicos, hiperglicemias e seus efeitos consequentes (MAHAN, 2013).

Assim como o estearato de magnésio, o amido possui capacidades de alterar a liberação dos ativos presentes nos medicamentos. Portanto, o uso deste em insumos de liberação imediata ou rápida é tido como prejudicial ao efeito. Dependendo da concentração utilizada, e se houver a presença da lactose na fórmula, o amido altera características de liberação de medicamentos como o paracetamol (CASTRO et al, 2003).

O álcool isopropílico é utilizado como desinfetante e solvente, é um composto amplamente e rapidamente absorvido pelo TGI. Duas vezes mais tóxico que o etanol, não

deve ser administrado de forma oral. Os sintomas de intoxicação por álcool isopropílico são semelhantes aos do etanol, exceto que não possui ação eufórica inicial, e gastrite e vômito são predominantes (ROWE, 2009).

Intrinsicamente relata-se que a prevalência de sintomas no TGI é mais elevada em pacientes com DM do que na população geral. Em um estudo de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes ambulatoriais de uma clínica de pacientes com DM2, verificou-se que 76% apresentavam pelo menos uma manifestação clínica, e constipação foi a mais frequente (RODRIGUES, 2012).

No sistema digestório, é relativamente bem conhecida a ocorrência de complicações do DM, que se manifesta com: náuseas, vômitos, dor abdominal, azia, disfagia, constipação, diarreia e incontinência fecal. Ocorrem distúrbios da motilidade intestinal, alteração de sensibilidade visceral, alteração na secreção de neurotransmissores, comorbidades psicológicas e do trato digestório (doença celíaca, por exemplo), inflamação, além de litíase biliar, podendo incluir esteatose hepática. O termo gastroenteropatia diabética se refere a todas as complicações gastrointestinais encontradas em pacientes com DM (MASHIMO et al, 2009).

Atualmente, sabe-se que todo o TGI é afetado pelo DM. A disfunção deste sistema contribui para o aumento da morbidade desta doença e piora a qualidade de vida, afetando o prognóstico do doente. Dessa forma, há necessidade de melhor entendimento dos sintomas gastrointestinais no paciente com DM e avaliação dos riscos (RODRIGUES, 2012).

O carbonato de cálcio, primariamente utilizado como diluente nas preparações farmacêuticas, é tido como não tóxico, entretanto, quando administrado via oral, talvez cause constipação e flatulências. Rowe (2009) afirma que o consumo em altas quantidades resulta em hipercalcemia e/ou dano renal. Ainda, pode interferir na absorção de outros medicamentos no trato gastrointestinal se administrado concomitantemente.

Essa constatação a respeito de tal excipiente deve ser pesquisada em profundidade tendo em vista que Tomás et al (2014) mostrou associação entre os níveis elevados de cálcio sérico ao surgimento e/ou complicações vasculares associadas para DM 2, ao contrário do que se afirmava em estudos pregressos. Tal observação, alerta sobre o uso do cálcio por pacientes predispostos a doenças cardíacas ou metabólicas, como o DM, em que o uso da substância através de medicamentos ou dieta, elevam as chances de haver o metabolismo da glicose prejudicado.

Já a exposição a altas concentrações de propilenoglicol, presente na saxagliptina pode levar ao comprometimento cardiovascular e renal, alterações do sistema nervoso central,

desequilíbrio ácido-básico e hiperosmolaridade. Como é metabolizado a ácido lático, acidose láctica pode ocorrer e a hiperlactemia está associada a pacientes com insuficiência renal (ROWE, 2009). Como este excipiente é um glicol, sabe-se que a toxicidade dos é inversamente relacionada ao peso molecular: quanto menor, maiores serão os efeitos adversos. Isso se deve em parte ao fato de que as moléculas com menor peso molecular são mais absorvidas no intestino (ARAÚJO, 2012).

Muitas reações adversas possíveis foram observadas, no entanto, os efeitos gastrointestinais como: efeitos laxativos, constipação, flatulência, foram à repercussão predominante dos excipientes analisados. Alencar (2019) diz que apesar da relação microbiota hospedeiro não estar totalmente elucidada, sabem-se que esta exerce um importante papel na homeostase intestinal e em doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como o DM2, agravos podem ser induzidos em decorrência destas reações, uma vez que alterações deste gênero podem levar a quadros inflamatórios persistentes em pacientes diabéticos.

Portanto, os efeitos no TGI, influenciam a digestão dos alimentos, absorção de nutrientes, síntese de vitaminas e minerais, ácidos graxos, prejudicam o paciente por possíveis reações adversas que possam acontecer. A modulação da microbiota por reações adversas a medicamentos é um importante fator para mecanismo da ação de medicamentos, sendo um exemplo a metformina (WANG et al, 2017).

Com tais efeitos adversos, recomenda-se cautela no uso de medicamentos que contenham carbonato de cálcio ou excipientes que causem efeitos diretos na função renal, uma vez que seu consumo frequente, associado a outros fatores intrínsecos do paciente, pode ocasionar nefropatia diabética, sendo que esta constitui a principal causa de injúria renal agudo-crônica, em pacientes com DM2 (CASTRO, 2011).

De acordo com a IDF (2018) quase um terço das pessoas com diabetes tem mais de 65 anos. A idade avançada é outro fator determinante no processo saúde-doença. Pessoas idosas estão mais predispostas a doenças cardiovasculares, perdas cognitivas e funcionais, a ser polimedicado, além de outras doenças crônicas. Excipientes que não são absorvidos sistematicamente podem: causar efeitos laxativos, constipação, flatulências, dano renal, reações alérgicas, hipersensibilidade, irritação em mucosa, portanto, afetam diretamente o doente, diminuem sua qualidade de vida, acelerando o processos de adoecimento

Os efeitos adversos relacionados aos excipientes também podem resultar em problemas de adesão ao tratamento proposto, além de prejuízos no prognóstico da doença atual do indivíduo. Pacientes com diabetes, sabidamente, sofrem danos crônicos inerentes ao processo patológico. Danos cardiovasculares, vasculares, renais, neurais são os mais

prevalentes nestes indivíduos, e quando um medicamento pode provoca reação adversa em um sistema já afetado de forma inerente por outra patologia, agrava-se o estado de saúde do mesmo.

No tocante a avaliação das bulas, verificou-se que de acordo com RDC 47 (2009), nas bulas de profissionais e pacientes, a composição qualitativa dos excipientes farmacêuticos, esteve presente em todos os documentos pesquisados, atendendo portanto à normativa preconizada.

Em relação à descrição das concentrações dos componentes da fórmula farmacêutica, nenhuma quantidade dos excipientes identificados foi descrita nas bulas ou sites pesquisados, não sendo possível, verificar se estão dentro dos limites normalmente usados e/ou permitidos.

Apesar da legislação brasileira não impor que os fabricantes expressem a informação quantitativa das concentrações utilizadas, essa citação é fundamental para que os profissionais de saúde possam avaliar seu perfil de segurança para cada paciente em específico, uma vez que os excipientes, a depender da dose, apresenta perfil de segurança de maior risco para eventos adversos.

Outro questionamento pertinente foi a qualidade da informação referente aos excipientes nas bulas e rótulos. A omissão e/ou imprecisão de dados expõe indivíduos e grupos suscetíveis ao risco de efeitos adversos e danos.

Os excipientes dos medicamentos analisados foram listados em todas as bulas, porém não há padronização na sua identificação, sendo utilizados termos inespecíficos ou denominações diferentes dependendo do medicamento, como por exemplo, “corante azul”, “corante azul laca brilhante”. A não padronização dos nomes utilizados dificulta a busca em bases de dados e confunde o paciente sobre a real substancia utilizada na fórmula.

6 CONCLUSÃO

Este estudo buscou analisar os excipientes em hipoglicemiantes orais, especialmente aqueles indicados pelas diretrizes da SBD, além de identificar se as informações presentes nas bulas atendem à legislação brasileira vigente. Sobre os excipientes, 18 são descritos com potencial de causar efeitos adversos, sendo que os mais citados foram o estearato de magnésio, celulose microcristalina e lactose monohidratada.

Os excipientes com risco de causar reações adversas foram detectados entre os hipoglicemiantes orais, que são indicados pelas diretrizes da maior sociedade da área no Brasil, e também são os medicamentos mais consumidos pelas pessoas com diabetes no território nacional.

Considerar os excipientes como “substâncias inertes” pode ser um grave erro. É, portanto, necessário, tornar real a sensibilização dos profissionais de saúde sobre o assunto, para que possam realizar a identificação prévia de pacientes predispostos a hipersensibilidade e advertir a população consumidora sobre os riscos, por meio da melhoria das bulas ou embalagens de medicamentos e das informações constantes em guias, diretrizes e fontes de informação.

A aplicabilidade de excipientes é de extrema importância, como nos casos dos conservantes, porém, em muitas vezes exercem função meramente estética como os corantes, flavorizantes e essências. Assim, quando possível, o uso destas substâncias nas formulações, destinadas a grupos de risco ou doenças crônicas, deve-se limitar ao extremo necessário para manter a qualidade do medicamento.

Destaca-se como limitações da pesquisa o fato de não haver um banco de dados, onde, encontrem-se todas as bulas dos medicamentos comercializados e/ou produzidos no país, dificultando tanto o acesso a informação, como os resultados da pesquisa, uma vez que não há garantia sobre o acesso integral a todos os medicamentos. Recomenda-se então a atualização do Bulário Eletrônico Nacional, a fim de aumentar o acesso da sociedade a documentos tão necessários aos pacientes e profissionais de saúde.

Acrescente-se a isso que o estudo sobre excipientes no país sofre com a incipiência, fato que leva a desatualização dos estudos sobre a área. Desta forma, sugere-se que haja pesquisas laboratoriais mais específicas sobre os excipientes que podem apresentar efeitos adversos aos pacientes, de modo a descobrir a real capacidade de interferência no

tratamento medicamentoso, inclusive com análise bioquímicas e farmacodinâmicas laboratoriais.

Fez-se necessário o uso do *Handbook of pharmaceutical excipients*, em língua inglesa devido à lacuna bibliográfica em língua portuguesa sobre excipientes farmacêuticos. Para a maioria da população brasileira, leiga, e com dificuldade de acesso a informação, haver a tradução ou elaboração de manuais na língua vernácula é de extrema necessidade.

Portanto, alertar a sociedade sobre o uso racional de medicamentos, com propósito de evitar o uso de medicamentos sem indicação ou prescrição médica, ou, o uso de diferentes formas farmacêuticas, neste caso, como demonstrado, os comprimidos na maioria das ocasiões, utilizarão mais excipientes na sua composição, assim, possivelmente promovem maior número de possíveis reações adversas, especialmente em grupos suscetíveis.

Fazem-se necessárias, portanto, novas formulações com excipientes mais adequados, uma legislação sanitária que implique mudanças nas especificações das bulas e rotulagem mais apropriada.

Diante disso, verifica-se que a informação relacionada aos excipientes com potencial de causar efeitos adversos é importante na prática clínica e pode contribuir para o aumento na segurança do paciente, principalmente daquele que está mais suscetível aos efeitos nocivos dessas substâncias.

REFERÊNCIAS

ALLEN, J. R. et al. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9.ed. Artmed Editora, 2013.

ALENCAR, L. L. **A suplementação de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com castanha-do-brasil, pode alterar o estado nutricional relativo ao selênio, o grau de inflamação e a microbiota intestinal?**. Tese (Doutorado em nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. 2019. Acesso em: 16 de novembro de 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**. 2019.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. **Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos**. Brasília, v. 49, n. 4, p.267-278, 2012.

ARAÚJO, L. M. B et al. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arq Bras Endocrinol Metab**. São Paulo, v. 44, p.509-18, 2000.

BALATSINO, L.; DI GIOACCHINO, G.; SABATINO, G. et al. Asthma worsened by benzoate contained in some antiasthmatic drugs. **Int J Immunopathol Pharmacol.**, v.17, n.2, p.225-226, 2004.

BALDRICK P. Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance. **Regul Toxicol Pharmacol**. v. 32, n. 2, p. 210-8, 2000

BARBOSA, P. A. E. Avaliação da funcionalidade dos excipientes de capsulas de furosemida manipuladas nas farmacias de Manaus/AM. 26 de setembro de 2017. 79 f. Dissertação(Ciências Farmaceuticas). Universidade Federal do Amazonas. Amazonas. 2017.

BARKER, P. et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes. **Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland**. 2015.

BAYLEY, C. J. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**. 2010.

BHATT, B.; AGRAWAL, S. S., Pharmaceutical technology: capsules. **Delhi Institute of pharmaceutical science and research**. V.27. p.19-20. 2007.

BRASIL. Anvisa. **Estabelece regras para elaboração, harmonização, elaboração, publicação, e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde**. Brasília, 2009.

BRASIL, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed, v. 1, p. 1–523, 2010.

BRASIL. Anvisa. **Estabelece requisitos para o registro de medicamentos similares**. RDC nº 157, de 31 de maio de 2002. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Política nacional de medicamentos** 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília, 2012.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Resolução 510/16, regulamenta os procedimentos éticos em pesquisa em Ciências Humanas e Sociais** Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf> . Acesso em: 30 agosto 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).

CASTRO, E. The role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. **Arq Med**, Porto, v. 25, n. 1, p. 27-37, 2011.

CASTRO, A. D. et al. Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 39, n. 3, jul./set., 2003

COORS, E. A. et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. **Ann Allergy Asthma Immunol**. [S.l]. v. 95, p.593-599, 2005.

COSTA, W. **Investigação da correlação *in vitro* – *in vivo* de comprimidos de sinvastatina**. 21 agosto, 2015. 107 f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2015.

CUSI, K.; DEFRONZO, R. A. Metformin: a review of its metabolic effects. **Diabetic Rev**. [S.l]. 1998.

DANIEL, J. S. P. et al. Caracterização no estado sólido e compatibilidade farmacêutica de cloridrato de ziprasidona. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**. V.36, n.4. p.497-502. São Paulo. 2015

DUNCAN, A. I., et al. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. **Anesth Analg**. 2007.

FERNANDES, A.; AGUIAR, T. C. A. L. Um estudo sobre o uso do manitol como insumo inerte homeopático. **Cultura Homeopátic**. p.12-15. N. 19. Rio de Janeiro. abr-mai-jun.2007.

FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos**. [S.l]. [2000-2020]

FRAGA, P. V.; FREITAS, G. Excipientes comumente utilizados em cápsulas e novas perspectivas. **Revista UNINGA**. Vol.46,pp.46-50. Paraná. Out-Dez. 2015.

GAEDE, P. et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. **N England J Med**. 2008.

GEILING, E. M. K.; CANNON, P. R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. **JAMA**, 1938.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. **Editora Atlas**. São Paulo, 2017.

HANEFELD, M. et al. **Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance**. *Stroke*. 2004.

INTERFARMA. **Guia 2019**. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>. Acesso em: 01 de out 2019.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2019. **Diabetes Res Clin Practice**. Belgium, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes atlas update 2012: Regional & Country Factsheets**. Belgium, 2012. Disponível em: <https://www.idf.org/diabetes-atlas-update-2012-regional-country-factsheets> . Acesso em: 19 mar. 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. (8th ed.), International Diabetes Federation. Belgium, 2017.

JOSHI, G. P. et al. Society for ambulatory anaesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. **Anesth Analg**. 2010.

KALÁSZ, H.; ANTAL, I. Drug excipients. **Curr Med Chem.**, v. 13, n.21, p:2535-63, 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Porto Alegre, 2010. 1060 p.

KUMAR A.; RAWLINGS R. D.; BEAMAN D. C. **The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations**. *Pediatrics* v.91, p.927-33, 1993.

KUUSISTO, J. et al. **NIDDM and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects**. *Stroke*. 1994.

LAURENCE, L. et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman& Gilman. 12 ed. Dados eletrônicos. **AMGH**. Porto Alegre. 2012.

LEBOVITZ, H. E. **Therapy for diabetes mellitus and related disorders**. Alexandria: American Diabetes Association, 2004. 4 ed.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. ; RAYMOND, J.L. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 1228 p.

MARTINS, H. Nota técnica 2: celulose microcristalina como excipiente magistral. **Revista técnica do farmacêutico**. [S.l.]. 2000-2019

MASHIMO, H. et al. Efeitos do diabetes mellitus no sistema digestório. **Diabetes melito**. São Paulo: Artmed; 2009. p.1081-114.

MARRE, M.; et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in β subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1SU). **Diabet Med**. São Paulo, v. 26, p.268-78, 2009.

MULCAHY, K. et al. Diabetes self-management education core outcomes measures. In: Diabetes Education and Program Management. **Diabetes Educ**: 6. ed. Chicago, 2003.

NAHATA, M. C. **Safety of “inert” additives or excipients in pediatric medicines**. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2009.

NAPKE, E. A. **Commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance**. Uppsala Rep, 2004.

NAUCK, M. et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD-2 STUDY. **Diabetes Care**. 2009.

OLIVEIRA, J. E. P.; MONTEIRO, J. B. R.; ARAÚJO, C. G. S. Diabetes mellitus tipo 2: terapêutica clínica prática. **Med Line**. Rio de Janeiro, 2003.

OLIVEIRA, M. M. **Como fazer pesquisa qualitativa**. Petrópolis, Vozes, 2007.

OLIVEIRA, P. S. M. et al. Síntese de aminoalcoois derivados do d-manitol. **Quim. Nova**. Vol. 31, N.4, p.776-780, Rio de Janeiro, 2008

PENAFORTE, K. L; et al. Associação entre polifarmácia e adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com diabetes. **Rev Rene**. set-out 2017, v.18, n.5, p.632-638, 2017.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. **The safety of pharmaceutical excipients**. Il Farmaco, v.58, n.8, p.541-550. 2003.

PRISTA, L. N. et al. **Tecnologia Farmacêutica**. Volume I. 6.^a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. p. 514-534.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico**. Feevale 2. ed. Novo Hamburgo:, 2013

RANG, H. P. et al. Farmacologia. **GEA CONSULTORÍA EDITORIAL - 8. ED.** - Rio De Janeiro : Elsevier, 2016. .

RENOVATO, R. D. O uso de medicamentos no Brasil: uma revisão crítica. **Rev. Bras. Farm.** São Paulo, v.89, n.1, p.64-69, 2008.

- RODRIGUES, M. L. C.; MOTTA, M. E. F. A. Mecanismos e fatores associados aos sintomas gastrointestinais em pacientes com diabetes melito. **J Pediatr.** V.88, n.1, p.17-24 Rio de Janeiro. 2012.
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. **Pharmaceutical Press**, 6º ed. Londres, 2009.
- RUSSELL, A. D. Mechanisms of bacterial resistance to non-antibiotics: food additives and food and pharmaceutical preservatives. **J Appl Microbiol.** v.71, n.3, p:191-201. 1991.
- SENA, L. C. S. et al. 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.
- SEVALHO, G. O medicamento percebido como objeto híbrido: uma visão crítica do uso racional. In: Acurcio, F.A. Medicamentos e Assistência Farmacêutica. **Editora COOPMED.** Belo Horizonte, 2003.
- 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, 2008.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETE. **Diretrizes para manejo clínico.** Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo, 2017. ISBN 978-85-93746-02-4
- SONG, Y. K. et al. Determination of glimepiride in human plasma using semi-microbore high performance liquid chromatography with column-switching. **J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life.** v. 810, n. 1, p 143-9, 2004.
- STEINBROOK, R. Testing medications in children. **N Engl J Med.** v. 347, n. 18, p. 1462–1470, 2002.
- SUDHAKARAN, S.; SURANI, S. R. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient. **Surg Res Pract.** [S.l.]2015.
- SWERLICK, R. A.; CAMPBELL, C. F. Medication dyes as a source of drug allergy. **J drugs dermatol.** [S.l.], 2013.
- TEIXEIRA, M. T et al. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a produção de comprimidos. **Revista Panamericana de Salud Pública.** Washington, v. 39, n. 6, p. 372-377, 2016.
- TEUBER, S. S. How can foods, additives and drugs affect the patient with asthma? In: Gershwin ME, Albertson TE, eds. Bronchial asthma: a guide for practical understanding and treatment. **Humana Pr Inc**, 5th ed. New Jersey, p. 251-78, 2006.
- TOMÁS, N. B. et al. Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk. **Diabetes Care.** V.37. p.3084–3091 2014; | DOI: 10.2337/dc14-0898

TITA, D. et al. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. **J Therm Anal Calorim.** v.112. n.1. p.407-19. 2013

URSINO, M. G. et al. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. **Regul Toxicol Pharmacol.** [S.l]. v. 60, n. 1, p.93-105, 2011.

WANG, Z. et al. Gut microbiome differences between metformin and liraglutide treated T2DM subjects. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v.1, n. 1. 2017.

WANNMACHER L. **Uso Racional de Medicamentos: Medida Facilitadora do Acesso.** In: Bermudez JA, Oliveira MA, Esher A, organizadores. **Acesso a Medicamentos: Derecho Fundamental**, Papel del Estado Rio de Janeiro: Fiocruz p. 91-101: 2004.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The prevention of diabetes and its complications.** [S.l]. 20 de Jun. 2013.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, p.1047-53, 2004.

ZUCCOTTI. G. V.; FABIANO, V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. **Expert Opin Drug Saf**, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Fármaco: _____

Nome comercial: _____

Fabricante: _____

Forma farmacêutica: _____

Classe: _____

Informações sobre os excipientes

Quantidade por medicamento: _____

Nome	Classificação	Função

Bula de acordo com RDC 47/2009: ()Sim ()Não, se não, porque?

- Composição qualitativa descrita conforme denominação comum brasileira(DCB)?
()Sim ()Não
- No caso de contra-indicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.
()Sim ()Não
- No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica. ()Sim ()Não



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
 () Dissertação
 (X) Monografia
 () Artigo

Eu, Leijimar Moura de Oliveira Neto,
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação
Excipientes farmacêuticos em hipoglicemiantes orais

de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 28 de Januário de 20 20.

Leijimar Moura de Oliveira Neto
 Assinatura

Leijimar Moura de Oliveira Neto
 Assinatura