

EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS E SEUS RISCOS À SAÚDE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS Y SUS RIESGOS PARA LA SALUD:
UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS AND ITS RISKS FOR HEALTH:
A LITERATURE REVIEW

Laís Cristina Santana Sena
João Luiz Alves dos Santos
Paulo Henrique Santos Andrade
Giselle de Carvalho Brito
Ana Amélia Moreira Lira
Iza Maria Fraga Lobo

Universidade Federal de Sergipe

RESUMO

Objetivos: Identificar na literatura excipientes indutores de efeitos adversos, descrevê-los, destacar grupos suscetíveis e recomendações de segurança.

Métodos: Revisão narrativa da literatura de 2003 a 2013 a partir das bases de dados Embase, Medline, Lilacs e Scopus. Foram selecionadas revisões (narrativas, integrativas e sistemáticas) que abordassem efeitos adversos dos excipientes em humanos e/ou discutissem recomendações a fim de aumentar a segurança no uso dessas substâncias. Foram excluídos estudos que não estivessem publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa e que não tratassem de excipientes em medicamentos. As variáveis analisadas foram: os excipientes, efeitos adversos relacionados, grupos suscetíveis e recomendações de segurança.

Resultados: Nos artigos selecionados, foram citados 48 excipientes que podem causar efeitos adversos. O cloreto de benzalcônio foi relacionado a alterações na superfície ocular; o propilenoglicol, a dermatite e alterações no sistema nervoso central; o sorbitol e a lactose, a eventos gastrointestinais. Dos grupos suscetíveis identificados, os mais citados foram a população pediátrica, os pacientes com alergias e intolerâncias e em tratamento oftalmológico. Das recomendações de segurança identificadas, as mais citadas foram: não utilizar excipientes de risco em medicamentos destinados a grupos suscetíveis; utilizar outro medicamento que não contenha o excipiente, alerta nos rótulos e bulas e avaliação e/ou intervenção do farmacêutico.

Conclusão: Verifica-se que a informação relacionada aos excipientes é importante para a prática clínica e que o uso racional de medicamentos, uma legislação de rotulagem mais apropriada e novas formulações com excipientes mais adequados poderão determinar maior segurança aos pacientes.

Palavras-chave: Excipientes, Efeitos adversos, Preparações Farmacêuticas, Segurança do Paciente, Farmacovigilância.

ABSTRACT

Objectives: To identify on the literature the inducers excipients of adverse effects, describe them, highlight susceptible groups and safety advice.

Methods: Narrative review of the literature from 2003 to 2013 from the databases Embase, Medline, Lilacs and Scopus. Narrative, integrative and systematic revisions that address adverse effects of excipients in humans and studies that discuss recommendations to increase safety in the use of these substances were selected. Studies that were not published in English, Spanish or Portuguese, and that did not approach excipients in medicines were excluded. The variables analyzed were: the excipients, related adverse effects, susceptible groups and safety advice.

Results: On the selected articles, 48 excipients that may cause adverse effects were mentioned. Benzalkonium chloride was related to changes in ocular surface; propylene glycol, to dermatitis and central nervous system changes; sorbitol, and lactose to gastrointestinal events. The most cited susceptible groups were pediatric population, patients with allergies, patients with intolerance, and patients in eye care. Of the safety recommendations identified, the most cited were: do not use risk excipients in medicines intended to susceptible groups, to use another medicine that does not contain the excipient, warnings on labels, and pharmaceutical assessment and/or intervention.

Conclusion: It appears that the information related to the excipients is important to clinical practice and that the rational use of medicines, a more appropriate labeling legislation and new formulations with more suitable excipients may establish greater safety for patients.

Keywords: Excipients, /Adverse effects, Pharmaceutical Preparations, Patient Safety, Pharmacovigilance.

Recebido em: 22/10/14

Aceito em: 30/12/2014

Autor para Correspondência:
Laís Cristina Santana Sena
Universidade Federal de Sergipe
E-mail:
laiscris4@hotmail.com

RESUMEN

Objetivos: Identificar en la literatura excipientes inductores de efectos adversos, describirlos, resaltar los grupos susceptibles y las recomendaciones de seguridad.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura de 2003 a 2013 de las bases de datos Embase, Medline, Lilacs y Scopus. Revisiones (narrativas, integrativas y/o sistemáticas) que abordaran los efectos adversos de los excipientes en humanos y/o debatieron recomendaciones de seguridad en el uso de estas sustancias fueran seleccionadas. Los estudios que no estuvieran en el idioma inglés, español o portugués y no discutieron excipientes en medicamentos fueron excluidos. Las variables analizadas fueron: excipientes, efectos adversos relacionados, grupos susceptibles y recomendaciones de seguridad.

Resultados: Fueron mencionados 48 excipientes que pueden causar efectos adversos. El cloruro de benzalconio estaba relacionado a alteraciones en la superficie ocular; el propilenglicol, a la dermatitis y a las alteraciones en el sistema nervioso central; el sorbitol y la lactosa, a los eventos gastrointestinales. Los grupos susceptibles más citados fueron la población pediátrica, los pacientes con alergias e intolerancias y aquellos en tratamiento oftalmológico. Las recomendaciones de seguridad más citadas fueron no usar los excipientes de riesgo en medicamentos destinados a grupos susceptibles, usar otro medicamento que no contenga el excipiente de riesgo, añadir advertencia en las etiquetas/prospectos de medicamentos y la intervención farmacéutica.

Conclusión: Se entiende que la información relacionada a excipientes es importante para la práctica clínica y que el uso racional de los medicamentos, una legislación de etiquetado más apropiada y nuevas formulaciones con excipientes más adecuados podrán establecer una mayor seguridad para los pacientes.

Palabras-clave: Excipientes, Efectos adversos, Preparaciones Farmacéuticas, Seguridad del Paciente, Farmacovigilancia.

INTRODUÇÃO

Excipientes ou adjuvantes farmacêuticos são substâncias auxiliares presentes na maioria dos medicamentos. Sendo auxiliares, apresentam propriedades diferentes daquelas pertinentes aos fármacos e podem ser classificados quanto à sua finalidade em: conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes, antioxidantes, diluentes, umectantes, solventes, promotores de absorção e matrizes de liberação prolongada¹. Dessa forma, os excipientes tem a função de converter um fármaco em uma elegante forma farmacêutica com um perfil de liberação adequado².

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 vários efeitos adversos^{3,4}.

Como exemplo, pode-se citar a tragédia ocorrida em 1937 nos Estados Unidos, na qual mais de 100 pessoas, entre elas crianças, morreram devido à exposição à grande quantidade de dietilenoglicol, solvente utilizado para produzir o xarope de sulfanilamida, a forma farmacêutica líquida deste fármaco de baixa solubilidade em meio aquoso^{5,6}.

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 anafilactoides^{7,8}. Além disso, estas substâncias podem apresentar resposta toxicológica dependendo da dose, da susceptibilidade do paciente e do grau de desenvolvimento dos órgãos responsáveis pelo metabolismo e eliminação².

Ademais, existem efeitos ligados a características específicas dos indivíduos, como enfermidades geneticamente transmitidas ou predisposição genética³. Por conseguinte, alguns grupos podem estar mais suscetíveis à ocorrência de efeitos adversos como, por exemplo, pacientes com asma e crianças^{9,10}.

Lidar com a toxicidade destes compostos com o intuito de garantir a segurança do paciente não é uma tarefa simples, pois há um grande número de substâncias existentes no mercado com uma ampla diversidade de perfis químicos, além de haver a presença de produtos secundários e/ou contaminantes que podem ser as verdadeiras causas dos efeitos adversos³.

Diante da grande exposição aos excipientes, dos frequentes casos de efeitos adversos, da importância de se identificar indivíduos que possuam um risco maior de apresentar esses efeitos e da carência de trabalhos sobre o tema, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura a fim de identificar excipientes indutores de efeitos adversos, bem como descrevê-los, destacar possíveis grupos suscetíveis a esses efeitos nocivos e descrever ações recomendadas para minimizar os riscos relacionados ao consumo desses excipientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura do período de janeiro de 2003 a setembro de 2013. A busca pelos artigos foi feita a partir das bases de dados Embase, Medline, Lilacs e Scopus. Para identificação dos trabalhos, os seguintes descritores foram utilizados: “*excipients*” AND “*adverse effects*” AND “*pharmaceutical preparations*”. Foram consideradas elegíveis, revisões (sistemáticas, integrativas e narrativas) nas quais seus resultados abordassem efeitos adversos dos excipientes em humanos e/ou discutissem recomendações a fim de aumentar a segurança no uso dessas substâncias. Foram selecionadas revisões a fim de obter um maior apanhado de informações. Estudos que não estivessem publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa foram excluídos. Estudos envolvendo cosméticos também foram excluídos a fim de obter somente artigos sobre tratamento medicamentoso.

O processo de triagem dos artigos foi desenvolvido em três etapas: avaliação dos títulos, dos resumos e dos textos completos segundo os critérios de inclusão e exclusão. As duas primeiras fases foram realizadas por dois avaliadores (LCSS e PHSA) e quando alguma discordância era identificada, buscava-se o consenso. O grau de concordância entre os dois avaliadores foi calculado utilizando o teste estatístico kappa (k). Este teste é uma medida do grau de concordância além do que seria esperado tão somente pelo acaso e o seu resultado é categorizado em: sem concordância, concordância pobre, razoável, moderada, substancial ou quase perfeita¹¹.

Para a caracterização dos artigos, foram avaliados o delineamento do estudo, objetivos, metodologia utilizada e limitações identificadas pelos autores durante a leitura e/ou descritas no próprio artigo. Foram consideradas limitações, a ausência ou carência de informações acerca da metodologia e de possível conflito de interesse. Os dados obtidos foram compilados e apresentam informações sobre os excipientes, efeitos adversos relacionados a estes, prováveis grupos suscetíveis a esses efeitos nocivos e recomendações para aumentar a segurança no uso dessas substâncias. Será considerado grupo suscetível o grupo de indivíduos que possua características específicas que aumentem a possibilidade de apresentar efeitos adversos aos excipientes. A função dos excipientes foi descrita utilizando o *Handbook of pharmaceutical excipients*¹ a fim de fornecer dados adicionais para maior entendimento do leitor sobre cada substância tratada na revisão.

RESULTADOS

Após a busca utilizando os descritores, foram identificados 475 artigos. destes, 3 estavam indexados simultaneamente em mais de uma base de dados. Ao final da análise dos títulos, 55 foram considerados como potencialmente relevantes. Após análise dos resumos, 30 estudos foram selecionados para a avaliação do texto completo. O grau de concordância entre os dois avaliadores foi substancial, na primeira etapa (k = 0,665 p <

0,001) e moderado na segunda fase ($k = 0,504$ $p < 0,001$).

No final do processo de seleção, 11 estudos preencheram os critérios preestabelecidos. A Figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos em cada uma das fases.

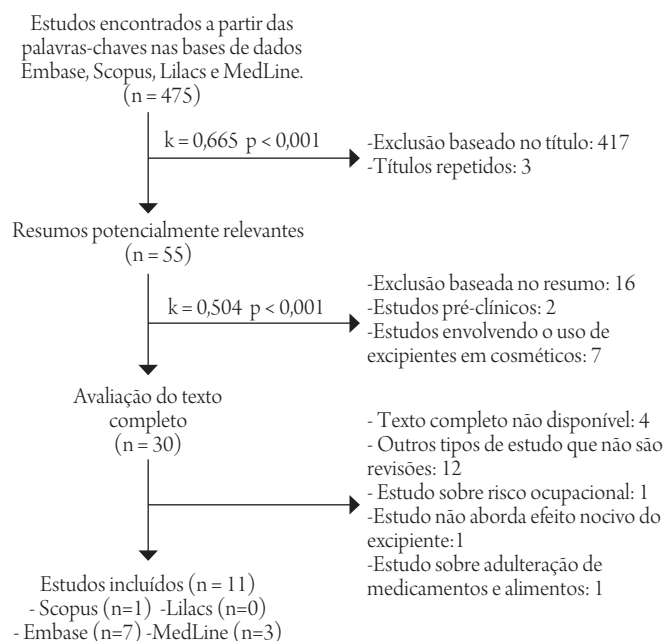


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Todos os 11 artigos selecionados são de um mesmo tipo de delineamento -- revisão narrativa da literatura --, não sendo identificados outros tipos de revisão como revisões sistemáticas ou integrativas. As limitações identificadas baseiam-se na ausência ou carência de informações acerca da metodologia, identificadas em nove artigos (82%) e possível conflito de interesse ou ausência de informações pertinentes a este assunto, presente em seis estudos (54,5%). Somente um artigo (9,1%) descreveu as limitações do próprio trabalho e um estudo (9,1%) não considerou incluir excipientes como glicerina, amido, estearato de magnésio, celulose, corantes, entre outros por considerar que seu impacto no perfil de segurança é limitado e acrescenta que somente poucos corantes são aceitos sob o ponto de vista regulatório no país onde este estudo foi realizado. A Tabela 1 descreve toda a caracterização dos estudos selecionados.

Com relação aos excipientes, foram identificados 48 adjuvantes farmacêuticos descritos com potencial de causar efeitos adversos. Os mais citados foram: cloreto de benzalcônio (5; 7,25%), propilenoglicol (4; 5,80%), lactose (4; 5,80%) e sorbitol (3; 4,35%). A Tabela 2 ilustra a frequência de citação de cada adjuvante farmacêutico nos estudos selecionados e suas respectivas possíveis funções nas formulações.

O conservante cloreto de benzalcônio (BAC) presente em medicamentos para tratamento do glaucoma está associado a efeitos adversos oftalmológicos como ardência, olho ressecado ou lacrimejamento, vermelhidão e desconforto. A prevalência destes efeitos é dose-dependente, aumentando com o número de colírios utilizados^{12,13}.

Estes efeitos podem levar à baixa adesão ao tratamento, à redução na qualidade de vida¹⁴ e impactar no resultado de uma eventual cirurgia para glaucoma¹⁵. Além disso, especula-se que estes efeitos nocivos também possam ser associados a um aumento no custo total do tratamento, pois pode haver mais visitas ao consultório médico para o manejo desses efeitos^{16,17}.

Felizmente, colírios sem conservantes ou com conservantes mais suaves para a superfície ocular, como o Polyquaternium-1 ou SofZia[®], estão se tornando cada vez mais disponíveis, proporcionando uma alternativa para os pacientes que necessitam de tratamento oftalmológico prolongado, como os pacientes com glaucoma¹⁸⁻²⁰.

Já a exposição a altas concentrações de propilenoglicol (PG) pode

levar ao comprometimento cardiovascular e renal, alterações do sistema nervoso central, desequilíbrio ácido-básico e hiperosmolaridade. Como o PG é metabolizado a ácido láctico, acidose láctica pode ocorrer²¹ e a hiperlactemia está associada a pacientes com insuficiência renal, sendo, geralmente, de menor importância clínica²².

Sabe-se que a toxicidade dos glicóis 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 intestino³. Arulanantham & Genel relataram convulsão e depressão respiratória em crianças após a ingestão de medicamentos líquidos orais contendo PG em estudo citado pela revisão de Ernest e colaboradores em 2007²³.

Ademais, produtos que contêm altos níveis de propilenoglicol não devem ser administrados a pacientes com menos de 4 anos, pois eles apresentam uma via metabólica limitada, logo pode ocorrer acúmulo desse excipiente no organismo. Isso deve ser observado principalmente em neonatos criticamente enfermos, pois eles podem receber medicamentos por infusão contínua, sendo expostos a doses tóxicas de PG²⁴.

Quanto à maioria das reações cutâneas relacionadas ao PG, elas são de natureza irritativa, no entanto, sensibilização alérgica também pode ocorrer²⁵. Como alternativa, sugere-se trocar o medicamento para uso tópico com PG por outro sem este excipiente²⁶.

No que se refere à lactose, a mesma está associada a eventos gastrointestinais em pessoas intolerantes a esta substância⁶. Estes pacientes apresentam ausência ou baixos níveis de lactase, enzima responsável pela hidrólise da lactose. Dessa forma, no intestino grosso, as bactérias metabolizam este excipiente e há produção de gases, pequenos peptídeos e toxinas. Isso causa sintomas como dores de estômago, inchaço, flatulência e diarreia^{27,28}. Além disso, a lactose não absorvida aumenta a pressão osmótica no cólon, evitando a reabsorção da água e causando um efeito laxativo. Em lactentes e crianças jovens, a intolerância à lactose pode ser associada a diarreia severa prolongada, desidratação e acidose metabólica²⁹.

Embora seja difícil atribuir estes sintomas à ingestão de quantidades pequenas de lactose utilizadas em formulações, para os mais sensíveis, até traços de lactose podem desencadear crises intestinais graves. Dessa maneira, recomenda-se que a lactose não seja incluída em medicamentos antiespásticos³, e, apesar de alguns autores afirmarem que muitas vezes não seja necessário prescrever medicamentos sem lactose, outros concluíram que a lactose ingerida em medicamentos poderia ser clinicamente importante quando adicionada à lactose obtida a partir de outras fontes na dieta³⁰.

Com relação ao sorbitol, a ingestão excessiva está associada à diarreia osmótica³¹, pois este excipiente é pouco absorvido no intestino delgado sendo fermentado no cólon³². Além disso, o sorbitol é metabolizado a frutose, o que o faz ser contraindicado para crianças com intolerância a este açúcar, pois em casos graves, há possibilidade de haver danos hepáticos que podem resultar em óbito³³. É sugerido que produtos que contenham sorbitol tenham um alerta no rótulo sobre seu efeito laxativo³⁴.

Medicamentos na forma líquida que contêm grandes quantidades de sorbitol também podem representar um problema para pacientes que utilizam sondas para alimentação enteral. A partir de 10g/dia, efeitos adversos já podem ser observados, como por exemplo, flatulência e quantidades acima de 20g/dia podem causar diarreia e cólicas³¹. Para prevenir esses efeitos gastrointestinais, recomenda-se diluir o medicamento com 10-30 mL de água estéril antes da administração, ou mais se a administração for feita diretamente no intestino delgado através da jejunostomia³⁵. A avaliação do farmacêutico deve ser realizada a fim de analisar a quantidade de sorbitol presente nos medicamentos e se há potencial para ocorrer efeitos adversos. Como alternativa, pode-se trocar o medicamento por o medicamento que não contenha sorbitol ou mudar a via de administração alterando a forma farmacêutica³⁶.

A Tabela 3 resume as principais informações referentes aos excipientes mais citados nos estudos selecionados. Foram citados 10 grupos suscetíveis aos efeitos negativos dos excipientes farmacêuticos e sua frequência de citação está disposta na Tabela 4. Quanto às recomendações para aumentar a segurança no uso destas substâncias, 14 foram identificadas e podem ser visualizadas na Tabela 5.

Tabela 1. Caracterização dos artigos selecionados de acordo com o delineamento do estudo, objetivos, estratégias metodológicas utilizadas e limitações descritas e identificadas.

Estudo	Delineamento do estudo	Objetivos	Estratégias metodológicas	Limitações
Al Jasser et al, 2011 ²⁶	Revisão Narrativa da Literatura e Estudo de Caso	Auxiliar na seleção de corticosteroides tópicos para pacientes com alergia ao propilenoglicol.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada e não há dados sobre possível conflito de interesse.
Baudouin, 2008 ¹⁷	Revisão Narrativa da Literatura	Revisar efeitos dos conservantes no tratamento e na saúde de pacientes com glaucoma.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada e há potencial conflito de interesse.
Ernest et al, 2007 ³⁸	Revisão Narrativa da Literatura	Identificar os desafios no desenvolvimento de medicamentos para crianças.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada e há potencial conflito de interesse.
Freeman; Kahook, 2009 ⁴⁰	Revisão Narrativa da Literatura	Descrever os benefícios, desvantagens, mecanismos de ação e aspectos históricos dos conservantes oftálmicos.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada.
Noecker; Miller, 2011 ³⁹	Revisão Narrativa da Literatura	Sumarizar informações sobre os efeitos do cloreto de benzalcônio na superfície ocular.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada.
Pifferi; Restani, 2003 ³	Revisão Narrativa da Literatura	Apresentar fatores que interferem na segurança no uso dos excipientes.	Não está descrita no artigo.	Não descreveu a metodologia e não há dados sobre possível conflito de interesse.
Rolando et al, 2011 ²⁰	Revisão Narrativa da Literatura	Revisar dados sobre polyquaternium-1 e compará-lo com outros conservantes.	Revisão de artigos de 2001 a 2011.	Raras informações sobre a metodologia e há potencial conflito de interesse.
Scadding, 2009 ³⁴	Revisão Narrativa da Literatura	Avaliar os medicamentos para rinite alérgica (RA) para uso pediátrico e identificar a atitude de pais e profissionais da saúde acerca destes medicamentos.	Pesquisa na MedLine utilizando os termos <i>dyes, excipients, palatability, prescribing habits, sugar</i> , entre outros. Diretrizes e <i>websites</i> de organizações internacionais e governamentais foram revisados.	Falta de estudos bem delineados em crianças em tratamento de RA; potencial viés de publicação desfavorável a artigos que trazem resultados de estudos pequenos; divergências nas práticas de busca; viés na resposta de pais e médicos; potencial conflito de interesse.
Tije et al, 2003 ⁴¹	Revisão Narrativa da Literatura	Revisar as propriedades físico-químicas e biológicas do Cremofor EL e do Tween 80.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada.
Ursino et al, 2011 ³⁰	Revisão Narrativa da Literatura e Estudo Descritivo	Identificar os excipientes mais utilizados em medicamentos para uso oral e indicação gastrointestinal na Itália e avaliar os principais aspectos relativos à segurança.	Busca na MedLine por publicações de 1970-2010 com os termos: <i>drugs fillers/diluents, excipients, adverse reactions, sweeteners, preservatives, agents solvents flavoring or adsorbent</i> .	Não foram incluídos alguns excipientes por considerar que seu impacto no perfil de segurança é limitado.
Williams, 2008 ³⁷	Revisão Narrativa da Literatura	Apresentar aspectos da utilização de sondas para alimentação enteral.	Não está descrita no artigo.	A metodologia não foi apresentada.

Tabela 2. Frequência de citação dos excipientes nos artigos e suas respectivas possíveis funções nas formulações.

Excipiente	Funções dos excipientes	Frequência de citação X (%)
Cloreto de benzalcônio	Conservante; antisséptico; desinfetante; solubilizante; umectante.	5 (7,25)
Propilenoglicol	Conservante; desinfetante; umectante; plastificante; solvente; estabilizador; co-solvente.	4 (5,80)
Lactose (Anidra)	Carreador de pó seco para inalação; auxiliar de liofilização; diluente.	4 (5,80)
Sorbitol	Umectante; plastificante; estabilizador; edulcorante; diluente.	3 (4,35)
Aspartame	Edulcorante.	2 (2,90)
Sacarina	Edulcorante.	2 (2,90)
Sucrose	Agente de revestimento, granulação e suspensão; edulcorante; aglutinante; diluente; agente de aumento da viscosidade.	2 (2,90)
Manitol	Diluente; plastificante; edulcorante; agente de tonicidade.	2 (2,90)
Álcool benzílico	Conservante; desinfetante; solvente.	2 (2,90)
Benzoato de sódio	Conservante; lubrificante.	2 (2,90)
Timerosal	Conservante; anti-séptico.	2 (2,90)
Amarelo Tartrazina	Corante.	2 (2,90)
Polisorbatos	Dispersante; emulsionante; tensoativo não iônico; agente de solubilização e suspensão; umectante.	2 (2,90)
Parabenos	Conservante.	1 (1,45)
Etanol*	Solvente; Conservante; promotor de permeação; desinfetante.	1 (1,45)
Mentol	Aromatizante.	1 (1,45)
Sílica Anidra Coloidal	Adsorvente; antiaglomerante; estabilizador de emulsão; lubrificante; agente de suspensão; desintegrante; estabilizador térmico; agente de aumento da viscosidade.	1 (1,45)
Galato propílico	Antioxidante.	1 (1,45)
Óleo de soja	Veículo oleaginoso; solvente.	1 (1,45)
Dietilenoglicol*	Solvente	1 (1,45)
Docusato sódico	Tensoativos aniônicos, emoliente fecal; umectante.	1 (1,45)
Carragenina	Emulsionante; base para gel; estabilizador; agente de suspensão, liberação sustentada e de aumento da viscosidade.	1 (1,45)
Ácido láctico	Acidificante; acidulante.	1 (1,45)
Óleo Mineral	Emoliente; lubrificante; veículo oleaginoso; solvente.	1 (1,45)
Óleo de amendoim	Veículo oleaginoso; solvente.	1 (1,45)
Talco	Antiaglomerante; agente deslizante; diluente e lubrificante.	1 (1,45)
Polyquaternium 1*	Conservante.	1 (1,45)
Cetrimônio	Conservante; antisséptico; surfactante catiônico; desinfetante.	1 (1,45)
Clorobutanol	Conservante; plastificante.	1 (1,45)
Celulose microcristalina	Adsorvente; agente de suspensão; diluente; desintegrante.	1 (1,45)
Dextrose	Diluente; agente de tonicidade; edulcorante.	1 (1,45)
Frutose	Intensificador de dissolução; aromatizante; edulcorante; diluente.	1 (1,45)
Maltodextrina	Agente de revestimento; diluente; aglutinante; agente de aumento da viscosidade.	1 (1,45)
Maltose	Adoçante; diluente.	1 (1,45)
Xilitol	Agente de revestimento; diluente; emoliente; umectante; edulcorante; diluente.	1 (1,45)
Maltitol	Agente de revestimento; diluente; agente de granulação; edulcorante.	1 (1,45)
Sucralose	Edulcorante.	1 (1,45)
Acesulfame potássica	Edulcorante.	1 (1,45)
Xarope de milho	Agente de revestimento; edulcorante; aglutinante.	1 (1,45)
Vermelho Allura	Corante	1 (1,45)
Azul brilhante	Corante	1 (1,45)
Eritrosina	Corante	1 (1,45)
Índigo carmim	Corante	1 (1,45)
Amarelo crepúsculo	Corante	1 (1,45)
Cremonfor	Emulsificante; promotor de permeação; solubilizante; umectante.	1 (1,45)
Sulfitos	Conservante; antioxidante.	1 (1,45)
Amido de trigo	diluente; desintegrante; aglutinante; espessante.	1 (1,45)
SofZia [®]	Conservante.	1 (1,45)
Total		69 (100,0)

*As funções do excipiente não estavam descritas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*¹.

Tabela 3. Descrição dos efeitos adversos dos excipientes mais citados nos artigos, bem como os grupos suscetíveis a esses efeitos e as recomendações para aumentar segurança.

Excipiente	Efeitos adversos	Grupo Suscetível	Recomendações	Estudo
Cloreto de benzalcônio (BAC)	Desconforto, ardor, sensação de corpo estranho, sensação de olho seco, lacrimejamento, coceira; vermelhidão, manchas na córnea, ceratite punctata superficial, blefarite.		Utilizar colírios conservados com Polyquaternium-1.	9
	Em longo prazo: causa ou exacerba doenças na superfície ocular; epitelopatia tóxica; aumento da permeabilidade do epitélio.	Pacientes com olhos ressecados, que utilizam colírios por longos períodos ou que usam várias terapias tópicas.	Utilizar colírios sem este excipiente.	10; 8
	Constricção das vias aéreas brônquicas.	Indivíduos com asma.		4
	Alterações na superfície ocular; desconforto após a instilação, sensação de corpo estranho e coceira nas pálpebras. Interferência no tempo de cicatrização pós-operatório e no aparecimento de fibrose. Em longo prazo: retração da conjuntiva; opacidade definitiva na córnea. Aumento do risco de formação de catarata.	Pacientes em tratamento de glaucoma.	Monitorizar cuidadosamente; Utilizar colírios com reduzida quantidade ou sem conservantes; Alerta nas bulas.	11
Sorbitol	<10g/dia: inchaço e flatulência; ≥20 g/dia: cólicas e diarreia.	Pacientes utilizando sonda de alimentação enteral.	Diluição da dose antes de administrar; Avaliação do farmacêutico sobre a quantidade de sorbitol no medicamento; Trocar por produto sem sorbitol; Mudar via de administração; Alerta nas bulas.	1
	Não é considerado totalmente seguro.	Pacientes com diabetes mellitus	Não exceder 20g/dia em adultos.	2; 4
	Diarreia, cólica e má absorção de nutrientes.	Lactentes	Trocar por produto sem sorbitol.	
	Em casos severos: dano hepático acompanhado de coma e morte.	Crianças com intolerância a frutose.		
	Dermatite de contato irritativa ou alérgica, urticária de contato não-imunológica e irritação subjetiva ou sensorial.	Pacientes usuários de corticosteroides tópicos.	Prescrever qualquer corticosteroide tópico sem PG, como a pomada de tacrolimo.	3
Propilenoglicol (PG)	Raramente causa problemas respiratórios, batimentos cardíacos irregulares, baixa pressão sanguínea e convulsões; Rash cutâneo.			4
	Dermatite alérgica ou irritante. Grande exposição: comprometimento da função cardiovascular e renal, mudanças no SNC*, desequilíbrio ácido-básico e hiperosmolalidade. Com infusão rápida: depressão respiratória, arritmias, hipotensão e convulsão.			2
	Níveis elevados de PG: hiperlactemia, geralmente de menor importância clínica.	Pacientes com insuficiência renal.		
	Convulsão e depressão respiratória; acumulação de PG no corpo.	Crianças <4 anos	Não administrar produtos que contêm níveis elevados dessa substância.	
	Efeitos adversos no SNC*.	Neonatos.		5
	Dor de cabeça, depressão, náusea, confusão mental e dor abdominal. Raramente alucinação, ataque de pânico, tontura, mudanças de humor e episódios maníacos.		Alerta no rótulo; não exceder o consumo de 40 mg/kg/dia.	4, 2
	Aspartame	Deficiência mental, convulsão, redução na pigmentação, hipertonicidade muscular, hipercinesia, anormalidades no EEG# e retardo no crescimento.	Pacientes com fenilcetonúria.	Uso deve ser evitado.
Aumento das descargas de <i>spike-wave</i> após alta dose de aspartame.		Crianças com crises de ausência não controladas.	Uso deve ser evitado.	Continua)

Excipiente	Efeitos adversos	Grupo Suscetível	Recomendações	Estudo
Sacarina	Problemas com o tônus muscular, ambliopia, irritabilidade e insônia.	Crianças e lactentes.	Deve ser evitada em crianças com alergia a sulfá.	4
	Urticária, eczema, fotossensibilidade, chiado no peito, náuseas, diarreia, taquicardia e dor de cabeça.			2
Sucrose	Potencial para formação de cáries quando administradas as formas líquidas com açúcar.	Crianças	Alerta no rótulo; Utilizar formulações sem açúcar; Substituição por formulações sem açúcar por farmacêuticos.	4
	Causa a diminuição do pH da placa dental, dissolvendo o esmalte dos dentes e promovendo a cárie dentária.	Crianças em tratamento crônico, pacientes com diabetes mellitus.	Utilização de formulações sem açúcar.	2
Lactose (Anidra)	Não se sabe a probabilidade de efeitos adversos gastrintestinais graves ocorrerem devido a ingestão de medicamentos por lactentes.	Lactentes intolerantes à lactose.		5
	Dores de estômago, inchaço, flatulência, diarreia, câibras musculares, desidratação e dor de cabeça. Geralmente sintomas gastrointestinais leves.	Pacientes intolerantes a lactose.	Dados contraditórios sobre a necessidade ou não de trocar por medicamentos sem lactose.	2,4
	Diarreia severa prolongada, desidratação e acidose metabólica. A sensibilidade a lactose varia em termos de gravidade e a ingestão de menos de 3 g pode provocar os sintomas descritos.	Lactentes e crianças		2,4
	Para pessoas mais sensíveis, até traços de lactose podem ocasionar severas crises intestinais.	Pacientes com intolerância a lactose.	Não incluir em medicamentos antiespásticos	6
	Potencial para formação de cáries quando administradas as formas líquidas com açúcar.		Alerta no rótulo; Utilizar formulações sem açúcar; Substituição por formulações sem açúcar por farmacêuticos.	4
Manitol	Diarreia.		Adicionar alerta nos rótulos.	4
	Via intravenosa: reações de hipersensibilidade. Via oral: diarreia osmótica e impacto na taxa de esvaziamento gástrico.			2
Álcool benzílico	Síndrome tóxica fatal.	Prematuros com baixo peso ao nascer e neonatos	Descontinuação do seu uso.	5; 4
Benzoato de sódio	Hiperatividade.			4
	Reações de contato não imunológicas, incluindo urticária.	Neonatos	Não utilizar combinações parenterais de caféina e benzoato de sódio.	5
Timerosal	Efeitos tóxicos.	Crianças	Descontinuar o uso em colírios e vacinas, principalmente as vacinas pediátricas.	5
	Reações de hipersensibilidade. Conhecida toxicidade por veicular mercúrio.	Usuários de lentes de contato e indivíduos em tratamento oftalmológico.		6
	Possível ligação com hiperatividade	Crianças	Alerta nas bulas e rótulos.	5
Amarelo Tartrazina	Broncoespasmo agudo, urticária não imunológica, eosinofilia, angioedema, reações não imunológicas anafilactoides, exacerbação da púrpura vascular alérgica.	Pacientes intolerantes ao ácido acetilsalicílico.		4
	Reações adversas severas incluindo algumas mortes.	Neonatos		5
Polisorbatos	Reações de hipersensibilidade aguda e degeneração vesicular.	Pessoas que utilizam antineoplásicos que contém este excipiente.	Pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos; Formas alternativas através de estratégias farmacêuticas, químicas e biológicas.	7 (Conclusão)

¹Williams, 2008; ²Ursino et al., 2011; ³Al Jasser et al., 2011; ⁴Scadding, 2009; ⁵Ernest et al., 2007; ⁶Pifferi; Restani, 2003; ⁷Tije et al., 2003; ⁸Freeman; Kahook, 2009; ⁹Rolando et al., 2011; ¹⁰Noecker; Miller, 2011; ¹¹Baudouin, 2008; *SNC: Sistema Nervoso Central; *EEG: Eletroencefalograma.

Tabela 4. Grupos suscetíveis aos excipientes abordados nos estudos selecionados e sua frequência de citação.

Grupos suscetíveis	Frequência X (%)
População pediátrica (0-12)	29 (43,94)
Alergia cruzada ou ao excipiente	14 (21,21)
Intolerância ao excipiente	9 (13,64)
Pacientes em tratamento oftalmológico	5 (7,58)
Usuários que utilizam soluções para lentes de contato	2 (3,03)
Pessoas que utilizam antineoplásicos que contém este excipiente.	2 (3,03)
Indivíduos com asma	2 (3,03)
Indivíduos que utilizam corticosteroides tópicos.	1 (1,51)
Pacientes utilizando sonda para alimentação enteral	1 (1,51)
Pacientes com insuficiência renal.	1 (1,51)
Total	66 (100,0)

Tabela 5. Recomendações para aumentar a segurança no uso dos excipientes apontadas nos estudos de revisão

Recomendações para aumentar a segurança no uso dos excipientes	Frequência X (%)
Não utilizar os excipientes de risco em medicamentos destinados a grupos suscetíveis	10 (21,28)
Utilizar outro medicamento que não contenha o excipiente	8 (17,02)
Adicionar alerta nas bulas e/ou rótulos	8 (17,02)
Avaliação e/ou intervenção do farmacêutico	4 (8,51)
Formulações alternativas do produto sem o excipiente ou com outros excipientes mais seguros	4 (8,51)
Mudar via de administração	3 (6,38)
Não exceder quantidade diária máxima estabelecida	2 (4,26)
Pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos	2 (4,26)
Precaução no uso através da monitorização	1 (2,13)
Controlar níveis do excipiente nas formulações	1 (2,13)
Diminuir a concentração da forma oral, diluindo antes de administrar	1 (2,13)
Diminuir a taxa de infusão	1 (2,13)
Diluir adequadamente a forma intravenosa	1 (2,13)
Educar profissionais sobre os efeitos dos excipientes	1 (2,13)
Total	47 (100,0)

DISCUSSÃO

A seleção dos artigos é uma etapa crítica na determinação da qualidade de uma revisão. Os resultados encontrados nas duas fases em que o teste kappa foi utilizado sugerem que os avaliadores estavam cientes dos critérios de avaliação durante a seleção dos artigos, já que a concordância foi categorizada como substancial e moderada, respectivamente.

Todos os estudos selecionados são de um mesmo tipo de delineamento, como pode ser visualizado na Tabela 1. Isso pode refletir alguma limitação na etapa da busca dos artigos ou mesmo a escassez de artigos de revisão de outros tipos. Vale ressaltar que além das quatro bases de dados utilizadas, também foi realizada uma busca adicional à base de dados Cochrane e nenhuma revisão sistemática foi identificada.

Ao analisar as limitações identificadas, o fato de a metodologia não ter sido plenamente descrita dificulta a visualização dos critérios escolhidos na seleção dos artigos. Além disso, o potencial conflito de interesse pode levar a não apresentação de dados importantes e ao questionamento quanto à qualidade dos artigos selecionados.

Dessa forma, esta revisão apresenta algumas limitações pelo fato de que seus resultados são baseados em revisões narrativas de literatura que não possuem metodologias bem descritas, por isso outros estudos devem ser desenvolvidos com maior rigor metodológico.

Quanto aos excipientes identificados, observa-se na Tabela 2, que

um mesmo adjuvante farmacêutico pode apresentar diversas possíveis funções, ampliando seu uso nas formulações farmacêuticas. Pifferi & Restani³ afirmam que é aconselhável simplificar as formulações ao máximo, reduzindo o número de excipientes ao estritamente necessário para a produção do medicamento. Além disso, levar em consideração o risco/benefício da presença do excipiente na formulação para que não somente a funcionalidade seja observada, mas também a segurança para o paciente.

É necessário também que a qualidade da informação referente aos excipientes nas bulas e rótulos melhore. A omissão e/ou imprecisão de dados expõe indivíduos suscetíveis ao risco de efeitos adversos^{17,30}. Os excipientes são listados nas bulas, porém não há padronização na sua identificação, sendo utilizados termos inespecíficos ou denominações diferentes dependendo do produto, como por exemplo, “corante azul”, “azul brilhante” ou “FD&C Blue nº1”. Ademais, nem sempre é descrita a quantidade de excipiente utilizada. Os fabricantes não são obrigados por lei a expressar as concentrações⁴³, porém essa informação é importante para que os profissionais de saúde possam avaliar seu perfil de segurança para cada paciente em específico².

Isto é particularmente importante no caso de crianças menores de 4 anos e em uso de medicamentos em infusão contínua que contém propilenoglicol. Por elas possuírem metabolismo limitado deste excipiente, ele tende a se acumular e a causar efeitos tóxicos. Da mesma forma, a quantidade de lactose ingerida em medicamentos pode ser

cl clinicamente importante quando se soma à quantidade contida em componentes da dieta de pessoas intolerantes a esta substância³⁰.

As informações relacionadas aos excipientes também podem ser bastante úteis nos processos de descrição de medicamentos para compra através de licitações, como por exemplo, medicamentos para uso pediátrico sem corantes ou medicamentos antiespásticos sem lactose. Dessa forma, serão selecionados os medicamentos com formulação mais segura.

O reconhecimento de efeitos adversos causados por excipientes e a sua diferenciação dos efeitos causados por fármacos representam um grande desafio aos profissionais de saúde que lidam diretamente com os medicamentos. Sabe-se que a notificação destes efeitos aos órgãos regulatórios pode determinar alterações nas formulações farmacêuticas pela indústria e desta forma, produtos com melhor perfil de segurança podem ser produzidos⁴⁴.

Uma recomendação de segurança bastante abordada nos estudos é a utilização de medicamentos sem o excipiente ao qual o paciente está suscetível a efeitos adversos. Isso deve ser levado em consideração no momento em que o profissional de saúde irá prescrever, pois dentre os medicamentos produzidos por vários fabricantes, será escolhido aquele que apresentar melhor perfil de segurança³⁰. Caso não haja uma formulação farmacêutica disponível com o perfil desejado, pode-se recorrer ao desenvolvimento farmacotécnico específico personalizado realizado por farmácias de manipulação e dessa forma, a prescrição pode envolver a exclusão ou troca de excipientes⁴⁴.

Nesse sentido, como corantes e edulcorantes não desempenham funções primordiais nos medicamentos, o seu uso deve ser evitado em produtos destinados a pacientes suscetíveis, como crianças e indivíduos com reconhecida alergia³. Embora existam tentativas de realizar a troca de corantes como amarelo tartrazina das formulações por corantes naturais como o vermelho beterraba⁴², o maior risco dos corantes está associado a produtos de origem natural, porque os processos de extração podem deixar vestígios de proteínas, que são os principais responsáveis pelas reações alérgicas³.

Um nó crítico que se apresenta aos profissionais de saúde são os medicamentos isentos de prescrição (MIP), principalmente após a alteração da RDC nº44/2009 -- a RDC nº41/2012 -- que dispõe sobre o retorno da disposição destes medicamentos nas gôndolas das farmácias⁴⁵. Desta maneira, subentende-se que o paciente pode adquirir o medicamento e administrá-lo sem receber a orientação de um médico ou farmacêutico, inclusive sobre os excipientes utilizados no produto adquirido. Por conseguinte, um paciente com doença celíaca, por exemplo, pode utilizar um medicamento com amido de trigo ou um paciente com fenilcetonúria utilizar um medicamento que contenha aspartame⁴².

Nesse contexto, o farmacêutico desenvolve ações que são essenciais para o uso racional e seguro de medicamentos, inclusive sua atuação consiste em uma recomendação de segurança citada nos estudos, conforme Tabela 5. A RDC nº 585/2013 regulamenta como ação do farmacêutico, "prevenir, identificar, avaliar e intervir nos incidentes relacionados aos medicamentos e a outros problemas relacionados à farmacoterapia"⁴⁷, o que inclui problemas relacionados aos excipientes. Isso pode ser observado na avaliação pelo farmacêutico do conteúdo de sorbitol presente em medicamentos que serão administrados por sonda para alimentação enteral, a fim de prevenir eventos gastrointestinais³⁷.

Por fim, os efeitos adversos relacionados aos excipientes também podem resultar em problemas de adesão ao tratamento proposto. Pacientes com glaucoma que utilizam colírios conservados com cloreto de benzalcônio enfrentam esta dificuldade, visto que este excipiente pode causar efeitos como desconforto, ardor e vermelhidão que interferem na qualidade de vida deste paciente^{9,14,48}. O farmacêutico também pode atuar nesse sentido, já que "avalia e acompanha a adesão dos pacientes ao tratamento e realiza ações para a sua promoção"⁴⁷.

CONCLUSÃO

De acordo com os artigos selecionados, 48 excipientes farmacêuticos são descritos com potencial de causar efeitos adversos, sendo que os mais citados foram o cloreto de benzalcônio, o propilenoglicol, o sorbitol e a

lactose. Além disso, a população pediátrica, pacientes geneticamente predispostos (pessoas com alergias e intolerâncias) e pacientes em tratamento oftalmológico foram bastante discutidos enquanto grupos de indivíduos mais suscetíveis aos efeitos adversos dos excipientes.

O uso racional de medicamentos ao evitar o uso dos excipientes em grupos suscetíveis, novas formulações com excipientes mais adequados, uma legislação de rotulagem mais apropriada com alertas nas bulas e nos rótulos sobre a presença e consequências dos excipientes de risco e a avaliação e/ou intervenção de profissionais da saúde, como o farmacêutico, poderão determinar maior segurança aos pacientes.

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

1. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6º ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.
2. Nahata MC. Safety of "inert" additives or excipients in pediatric medicines. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2009, 94(6): F392-F393.
3. Piffèri G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. Il Farmaco, 2003, 58 (8): 541-550.
4. Napke E. A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance. Uppsala Rep, 2004, 25: 1-15.
5. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. JAMA, 1938, 111 (10): 919-926.
6. Steinbrook R. Testing medications in children. N Engl J Med, 2002, 347(18): 1462-1470.
7. Swerlick RA, Campbell CF. Medication dyes as a source of drug allergy. J drugs dermatol, 2013, 12(1):99-102.
8. Coors EA, Seybold H, Merk HF et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. Ann Allergy Asthma Immunol, 2005, 95 (6): 593-599.
9. Balatsinou L, Di Gioacchino G, Sabatino G et al. Asthma worsened by benzoate contained in some antiasthmatic drugs. Int J Immunopathol Pharmacol, 2004, 17 (2): 225-226.
10. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(4): 499-502.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 1977, 33(1):159-174.
12. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medication. Br J Ophthalmol, 2002, 86(4): 418-423.
13. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol, 2007, 17(3): 341-349.
14. Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S et al. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. Health Qual Life Outcomes, 2003, 1:75.

15. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112(11):1446-1454.
16. Stewart WC, Rhodes JS, Leech JN. Physicians treating glaucoma with the prostaglandin-related drugs report their early experience with associated hyperaemia. Survey assesses red eye and prostaglandin use. *Review of Ophthalmol*, 2002, 9(4).
17. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86: 716-726.
18. Siketu D, Nelm DS. Inventors. Preserved ophthalmic drug compositions containing polymeric quaternary ammonium compounds. 1997, 5603929.
19. Renieri G, Fuhrer K, Scheithe K et al. Efficacy and tolerability of preservative-free eye drops containing a fixed combination of dorzolamide and timolol in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(6):597-603.
20. Rolando M, Crider JY, Kahook MY. Ophthalmic preservatives: focus on polyquaternium-1. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(11):1425-1438.
21. Cate JC IV, Hedrick R. Propylene glycol intoxication and lactic acidosis. *N Engl J Med*, 1980, 303 (21):1237.
22. Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, et al. Propylene glycol induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med*, 1988, 14(3):221-226.
23. Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *J Pediatr*, 1978, 93 (3): 515-516.
24. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(2): 256-259.
25. Warshaw EM, Botto NC, Maibach HI, et al. Positive patch-test reactions to propylene glycol: a retrospective cross-sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006. *Dermatitis*, 2009, 20(1):14-20.
26. Al Jasser M, Mebuke N, de Gannes GC. Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids. *Skin Therapy Lett*, 2011, 6(5):5-7.
27. Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog*, 2005, 88 (Pt 3): 157-202.
28. He T, Priebe MG, Harmsen HJ et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *J Nutr*, 2006, 136 (1): 58-63.
29. Lifshitz F. Carbohydrate problems in paediatric gastroenterology. *Clin Gastroenterol*, 1977, 6(2):415-429.
30. Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, De Ponti F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, 60(1): 93-105.
31. Lutomski DM, Gora ML, Wright SM et al. Sorbitol content of selected oral liquids. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(3): 269-274.
32. Grabitske HA, Slavin JL. Gastrointestinal effects of low-digestible carbohydrates. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2009, 49(4):327-360.
33. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr Drugs*, 2002, 4(6): 371- 379.
34. Scadding G. Pediatric allergy medications: review of currently available formulations. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(8):2069-2079.
35. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG et al. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm*, 2004, 39(3):225-237.
36. Dickerson RN. Medication administration considerations for patients receiving enteral tube feedings. *Hosp Pharm*, 2004, 39:84-89, 96.
37. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health-Syst Pharm*, 2008, 65:2347- 2357.
38. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(8):1043-1055.
39. Noecker R, Miller KV. Benzalkonium chloride in glaucoma medications. *Ocul Surf*, 2011, 9(3):159-162.
40. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in Topical Ophthalmic Medications: Historical and Clinical Perspectives. *Expert Rev Ophthalmol*, 2009, 4(1):59-64.
41. Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles : implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(7):665-685.
42. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2006, 72 (3): 400-406.
43. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 140 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a forma e conteúdo das bulas de medicamentos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Seção 1, p.39-41.*
44. Tonazio L, Vilela MMP, Jesus RR et al. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista-UFJF*, 2011, 37(1): 63-68.
45. Brasil. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução nº 41, de 26 de julho de 2012. Altera Resolução nº 44, de 17 de agosto de 2009, que dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências, e revoga a Instrução Normativa IN nº 10, de 17 de agosto de 2009. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jul. 2012. Seção 1, p. 145.*
46. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das boas práticas de farmácia. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 abr. 2001. Seção 1, p. 24-31.*
47. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 set. 2013. Seção 1, p. 186.*
48. Chawla A, McGalliard JN, Batterbury M. Use of eye drops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85 (4): 464.