



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



ANA JÚLIA ASSUNÇÃO SILVA

ACICLOVIR: UMA ANÁLISE DA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE A ATIVIDADE
ANTIVIRAL E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

OURO PRETO

2026

ANA JÚLIA ASSUNÇÃO SILVA

ACICLOVIR: UMA ANÁLISE DA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE A ATIVIDADE
ANTIVIRAL E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para obtenção
do título de Farmacêutico generalista pela
Universidade Federal de Ouro Preto

Orientador: Prof.^a Dr.^a Jacqueline de Souza

Coorientador: MSc. Gabriela Roberta
Ramos Fernandes

OURO PRETO

2026



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Júlia Assunção Silva

Aciclovir: uma análise da literatura científica sobre a atividade antiviral e avaliação da qualidade

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 26 de junho de 2026

Membros da banca

Dra. Jacqueline de Souza - (Orientadora) Universidade Federal de Ouro Preto
MSc. Gabriela Roberta Ramos Fernandes - (Coorientadora) (PPG CiPharma - Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Aniely dos Reis Teixeira - (PPG CiPharma - Universidade Federal de Ouro Preto)
MSc. Priscila Pires da Silva - (PPG CiPharma - Universidade Federal de Ouro Preto)

Profa. Jacqueline de Souza, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 22/07/2026



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline de Souza, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 22/07/2026, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1145559** e o código CRC **7B2FED37**.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha mãe por tudo: pelo amor, pelo apoio, pelas orações, pela paciência nos momentos difíceis, por suportar meus surtos, por acreditar em mim mesmo quando eu não acredito e, acima de tudo, por nunca desistir de mim.

Ao meu pai, agradeço por estar presente durante essa trajetória. Nem sempre foi fácil, mas obrigada por sempre vir a Ouro Preto me ver, por me levar pra baixo e pra cima de carro e por cuidar de mim.

À minha tia Nenem, que me viu crescer e sempre esteve ao meu lado. Obrigada pelo carinho, pela paciência, pela companhia nos momentos em que eu mais precisei e por toda a ajuda, inclusive cuidando das coisas da minha casa em Ouro Preto quando eu já não dava mais conta.

À minha madrinha e ao meu padrinho, por terem me acolhido durante o período de estágio. Obrigada pelo carinho, pelas refeições deliciosas que tantas vezes me fizeram mais feliz, pela companhia e pelas orações. A casa de vocês também foi um lar para mim durante toda a minha vida.

A toda a minha família (vocês são muitos), agradeço por fazerem parte da minha vida. Tenho a sorte de pertencer a uma família unida, acolhedora e presente.

À minha orientadora, agradeço por toda a dedicação, disponibilidade e pelos ensinamentos compartilhados ao longo deste trabalho. Não poderia ter escolhido alguém melhor para me orientar.

À minha coorientadora, agradeço pelas contribuições valiosas, pelas dicas e por toda a ajuda oferecida, especialmente nesta fase final, que traz tantas preocupações e desafios.

Aos meus amigos, obrigada por me acompanharem ao longo dessa jornada. Conheci pessoas tão legais que me ensinaram a ser melhor e a me abrir mais.

Ao Cabanatriz, especialmente à Bella, minha companheira de todos os dias, obrigada pela amizade, pelas conversas, pelo apoio e pela companhia constante.

Às minhas amigas Ana Elisa, Izabella e Lívia, obrigada por continuarem fazendo parte da minha vida mesmo com o passar dos anos. Carrego a amizade de vocês com muito carinho.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória.

RESUMO

O Aciclovir (ACV) é um antiviral derivado da guanosina amplamente utilizado no tratamento de infecções causadas por herpesvírus, destacando-se pela elevada eficácia e baixa toxicidade para as células hospedeiras. No Brasil, o medicamento possui relevância para a saúde pública, sendo disponibilizado em diferentes apresentações farmacêuticas e incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo reunir informações atualizadas sobre as indicações terapêuticas do ACV, o mercado nacional, os principais métodos analíticos e farmacopeicos relacionados ao fármaco, buscando suprir lacunas existentes na literatura quanto às limitações terapêuticas do medicamento, à disponibilidade e diversidade de apresentações comercializadas no país, à ausência de um compilado sistemático de métodos modernos de quantificação em diferentes matrizes e à carência de harmonização normativa entre as farmacopeias. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica acerca das aplicações clínicas do ACV entre os anos de 2015 e 2025, levantamento sistemático de medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pesquisa de métodos analíticos descritos na literatura científica e análise comparativa das monografias presentes nas farmacopeias Brasileira (FB), Americana (USP) e Britânica (BP). Os resultados demonstraram que o ACV permanece como tratamento de primeira escolha para infecções por herpes simples e Varicella-zoster, além de apresentar importante papel profilático em pacientes imunocomprometidos e oncológicos, embora apresente limitação terapêutica frente ao citomegalovírus. Foram identificados 131 registros ativos de medicamentos contendo ACV no Brasil, distribuídos entre 21 empresas farmacêuticas, com predominância das formas farmacêuticas em comprimidos, cremes dermatológicos e apresentações hospitalares. A revisão dos métodos analíticos evidenciou o uso de técnicas modernas e diversificadas, como espectroscopia Raman, cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por ultravioleta (CLAE-UV), preparo de amostras por extração em fase sólida em fluxo (FA-SPE) acoplada à cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência com detecção por Espectrometria de Massas em Tandem (CLUE-MS/MS), entre outras) aplicadas em matrizes farmacêuticas, biológicas e ambientais. Na comparação entre as farmacopeias, observaram-se diferenças relevantes quanto aos limites de teor e às metodologias analíticas. Conclui-se que o ACV permanece como uma tecnologia terapêutica essencial e acessível no Brasil, sendo indispensável a aplicação de métodos analíticos confiáveis para garantir a qualidade, segurança e eficácia do seu uso.

Palavras-chave: Aciclovir; antiviral; controle de qualidade; métodos analíticos; farmacopeias

ABSTRACT

Acyclovir (ACV) is a guanosine-derived antiviral widely used in the treatment of infections caused by herpesviruses, standing out for its high efficacy and low toxicity to host cells. In Brazil, this drug is highly relevant to public health, being available in different pharmaceutical formulations and included in the National List of Essential Medicines (RENAME). Therefore, the present study aimed to gather updated information on the therapeutic indications of acyclovir, the national market, and the main analytical and pharmacopoeial methods related to the drug, seeking to fill gaps in the literature regarding the therapeutic limitations of the medication, the availability and diversity of formulations marketed in the country, the absence of a systematic compilation of modern quantification methods in different matrices, and the lack of regulatory harmonization among pharmacopoeias. To achieve this, a literature review on the clinical applications of a ACV between 2015 and 2025 was conducted, along with a systematic survey of medicines registered with Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA), research on analytical methods described in the scientific literature, and a comparative analysis of the monographs present in the Brazilian (FB), United States (USP), and British (BP) Pharmacopoeias. The results demonstrated that ACV remains the first-line treatment for herpes simplex and Varicella-zoster infections, in addition to playing an important prophylactic role in immunocompromised and oncologic patients, although it presents therapeutic limitations against cytomegalovirus. A total of 131 active registrations of medicines containing ACV were identified in Brazil, distributed among 21 pharmaceutical companies, with a predominance of tablet formulations, dermatological creams, and hospital presentations. The review of analytical methods highlighted the use of modern and diverse techniques, such as Raman spectroscopy, high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV), flow-assisted solid-phase extraction (FA-SPE) coupled with ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS), among others, applied to pharmaceutical, biological, and environmental matrices. The comparison among pharmacopoeias revealed significant differences regarding assay limits and analytical methodologies. It was concluded that ACV remains an essential and accessible therapeutic technology in Brazil, and the application of reliable analytical methods is indispensable to ensure the quality, safety, and efficacy of its use.

Keywords: Acyclovir; antiviral; quality control; analytical methods; pharmacopoeias

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do ACV	5
Figura 2- Esquema representativo do método para busca bibliográfica das indicações terapêuticas do ACV seus pontos positivos e negativos.....	9
Figura 3- Esquema representativo para busca na página eletrônica da Anvisa dos medicamentos contendo ACV disponíveis no mercado nacional	10
Figura 4- Esquema representativo para busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificar o ACV, listar e comparar.....	11
Figura 5- Esquema representativo do método para busca e extração dos dados das Monografias Farmacopeicas.....	12

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Produtos farmacêuticos contendo ACV disponíveis no mercado brasileiro	18
Quadro 2 – Critérios para avaliação da qualidade do ACV matéria-prima	32
Quadro 3 – Critérios para avaliação da qualidade do ACV nas formas farmacêuticas creme e pomada	36
Quadro 4 – Critérios para avaliação da qualidade do ACV em comprimidos	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV	ACV
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BP	Farmacopeia Britânica
BPCRS	Referências primárias da Farmacopeia Britânica
BR	Regime Quimioterápico Bendamustina + Ritumaxibe
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CD4+	Referente às Células T CD4+
CEIS	Complexo Econômico Industrial da Saúde
CMV	Citomegalovírus
CMMG	9-carboximetoximetilguanina
CV	Coeficiente de Variação
DAD	Detector de Arranjo de Diodos
DCS	Classificação de Desenvolvibilidade
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Vírus Epstein-Barr
ESI	Ionização por Electrospray
FA-SPE	Extração em Fase Sólida em Fluxo
FB	Farmacopeia Brasileira
FFA	Ácidos Graxos Livres
FI-CL	Quimioluminescência por injeção em fluxo
HbcAb+	Marcador Sorológico para Hepatite B
HHV-6	Herpesvírus Humano 6
HIF	Fluido Intestinal Humano
HILIC	Cromatografia Líquida de Interação Hidrofílica
HILIC-	Cromatografia Líquida de Interação Hidrofílica Acoplada à Espectrometria de
MS/MS	Massas em Tandem
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

H1N1	Vírus Influenza A
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
HSV	Herpesvírus Simples
HSV-1	Herpesvírus Simples tipo 1
HSV-2	Herpesvírus Simples tipo 2
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IPAMP	Profilaxia Antimicrobiana Primária Intensificada
IVIG	Imunoglobulina Intravenosa
IV	Via Intravenosa
IVRT	Teste de Liberação <i>in vitro</i>
LC	Cromatografia Líquida
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LNH	Linfomas Não-Hodgkin
LOD	Limite de Detecção
LOQ	Limite de Quantificação
MIPs	Polímeros Molecularmente Impressos
MRM	Monitoramento de Reações Múltiplas
MS	Ministério da Saúde
M/Z	Relação Massa/Carga
NE	Não Encontrado
NLT	Não Menos Que
NMT	Não Mais Que
NQS	1,2-naftoquinona-4-sulfonato
NRTI's	Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
NtRTIs	Análogos de Nucleotídeos
NNRTIs	Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PAT	Tecnologia Analítica de Processo
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PEPT1	Transportador de Peptídeos 1

PLS	Algoritmo de Regressão por Mínimos Quadrados Parciais
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNA	Ácido Ribonucleico
SA	Solução Amostra
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SEA	Solução Estoque Amostra
SEP	Solução Estoque Padrão
SLAD	Dose Absorvível Limitada pela Solubilidade
SP	Solução Padrão
TOF	Tempo de Voo
TRS	Espectroscopia Raman de Transmissão
UA-DLLME	Microextração Líquido-líquido Dispersiva Assistida por Ultrassom
CLUE	Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência
CLUE -	Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de
MS/MS	Massas em Tandem
USP	Farmacopeia Americana
UV-VIS	Ultravioleta-Visível
VZIG	Imunoglobulina Humana Antivaricela-zóster
VZV	Vírus Varicela-zóster

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	Infecções virais	2
2.1	Tipos de fármacos antivirais	3
2.3	Aciclovir	4
2.4	Características físico-químicas	4
2.5	Farmacocinética	5
2.6	Controle de qualidade de fármacos e medicamentos	6
3	OBJETIVOS	8
3.1	Objetivo geral	8
3.2	Objetivos específicos	8
4	MÉTODO	8
4.1	Realizar busca bibliográfica visando citar as indicações terapêuticas do ACV, seus pontos positivos e negativos.....	8
4.2	Realizar a busca na página da ANVISA dos medicamentos contendo o acv disponíveis no mercado nacional	9
4.3	Realizar a busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificar o ACV, listar e comparar.	10
4.4	Apresentar e comparar as monografias farmacopeicas para o ACV presentes na USP 48-NF 43, na FB 7ª edição e na BP 2025 e discutir suas especificações.	11
5.1	Resultados da busca bibliográfica relativa às indicações terapêuticas do ACV, seus pontos negativos e positivos.....	12
5.2	Resultados da busca na página eletrônica da ANVISA dos medicamentos contendo ACV disponíveis no mercado.	17
5.3	Resultado da busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificação do ACV e da comparação entre eles.....	24
5.4	Apresentação e discussão dos requisitos de qualidade contidos nas monografias farmacopeicas para análise do ACV (Farmacopeias Americana, Brasileira e Britânica).	31
6	CONCLUSÃO	42
7	REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

O ACV é um fármaco antiviral derivado da guanosina, composto por uma base de guanina ligada a um açúcar acíclico (9-[2-hidroxi-etoximetil] guanina). Ele marcou o início da era dos antivirais seletivos, servindo como modelo para o desenvolvimento de novos fármacos com elevada eficácia e baixa toxicidade para células hospedeiras (Elion et al., 1977; Golan, 2014).

Sua seletividade decorre da ativação preferencial em células infectadas, pois a timidina quinase viral fosforila o fármaco mais eficientemente que a enzima humana. Após a fosforilação o ACV é convertido em monofosfato, que é subsequentemente transformado em sua forma ativa trifosfato, que inibe a DNA polimerase viral, interrompendo a replicação do vírus (Ritter et al., 2025).

O uso clínico do ACV consiste na primeira escolha para o tratamento de infecções pelo herpesvírus simples (HSV) (Santos, 2021). É mais ativo contra o herpesvírus simples tipo 1 (HSV-1), sendo cerca de duas vezes menos eficaz contra o herpesvírus simples tipo 2 (HSV-2). Clinicamente, também é utilizado no tratamento do vírus Varicella-zoster (VZV), na profilaxia de citomegalovírus (CMV) em pacientes imunocomprometidos. Também há algumas pesquisas clínicas avaliando seu uso no tratamento da leucoplaquia pilosa oral relacionada ao Vírus Epstein-Barr (EBV) e a paralisia de Bell. Apresenta atividade terapêutica limitada contra o herpesvírus humano 6 (HHV-6) (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Para essas indicações terapêuticas o fármaco está disponível no comércio sob as formas farmacêuticas de comprimidos, pomada, creme e injetável. Sendo esta última apenas de uso hospitalar. A posologia para terapêutica com comprimidos é de 5 administrações diárias. Isso é devido ao curto tempo de meia vida de eliminação do fármaco (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

O ACV apresenta relevância para a saúde pública no Brasil, sendo disponibilizado pelo Ministério da Saúde (MS), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). O medicamento está padronizado nas apresentações de 200 mg (comprimido), 50 mg/g (5%) (creme) e 250 mg (pó para solução injetável). Considerando sua importância clínica e a diversidade de apresentações farmacêuticas disponíveis, torna-se essencial a padronização dos métodos empregados na avaliação da qualidade desses medicamentos. Nesse contexto, a FB dispõe apenas de monografias para o insumo farmacêutico ativo e para a forma farmacêutica comprimido (Brasil, 2024; Santa Catarina, 2026).

Além disso, nas edições vigentes da FB, da BP e da USP, não há monografia para o aciclovir na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável, bem como são

observadas diferenças entre esses compêndios quanto às monografias disponíveis e aos requisitos de qualidade aplicáveis às diferentes apresentações farmacêuticas do medicamento. Essas lacunas evidenciam a necessidade de maior harmonização entre os compêndios oficiais e reforçam a importância da consolidação e atualização das informações técnico-científicas, a fim de subsidiar o controle de qualidade, as ações de vigilância sanitária e o desenvolvimento de futuras monografias farmacopêicas (Farmacopeia Brasileira, 2024; British Pharmacopoeia, 2025; United States Pharmacopeia, 2025; ICH, 2000).

Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo reunir e discutir informações atualizadas sobre as indicações terapêuticas do aciclovir, sua disponibilidade nas diferentes apresentações farmacêuticas, os métodos analíticos empregados para sua quantificação e os requisitos farmacopeicos aplicáveis à avaliação da qualidade de medicamentos comercializados e de preparações utilizadas em estudos clínicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Infecções virais

Os vírus são pequenos parasitas intracelulares obrigatórios que, por definição, contêm um genoma de RNA ou DNA envolto por um revestimento proteico protetor codificado pelo próprio vírus. Para a propagação, os vírus dependem de células hospedeiras especializadas que fornecem a complexa maquinaria metabólica e biossintética de células eucarióticas ou procarióticas. Uma partícula viral completa é chamada de vírion. A principal função do vírion é entregar seu genoma de DNA ou RNA na célula hospedeira para que o genoma possa ser expresso (transcrito e traduzido) por esta. Os vírus são agrupados com base no tamanho, forma, composição química, estrutura do genoma e modo de replicação (Gelderblom, 1996).

Nesse sentido, as infecções virais correspondem a processos patológicos desencadeados pela invasão de vírus no organismo humano. Para que a doença se estabeleça, o vírus precisa inicialmente penetrar no hospedeiro, alcançar células suscetíveis e utilizar a maquinaria celular para se replicar, uma vez que depende obrigatoriamente de células vivas para sua multiplicação. No nível molecular, a replicação viral exige modificações na célula infectada, permitindo que o material genético viral seja copiado e que proteínas virais sejam sintetizadas. Conforme a Classificação de Baltimore, os vírus podem ser organizados de acordo com o tipo de ácido nucleico. Os vírus de DNA de fita dupla, pertencentes à Classe I, como os herpesvírus, transportam seu genoma até o núcleo celular, onde ocorre a transcrição em RNA mensageiro

por enzimas da própria célula. Posteriormente, ocorre a síntese de proteínas estruturais, culminando na montagem de novas partículas virais (Hewlett et al., 2023; Santos et al., 2021).

Entre as principais infecções virais de relevância clínica destacam-se aquelas causadas pelos vírus EBV, HSV-1, HSV-2, VZV, herpesvírus humano (HHV-6) e o CMV, todos pertencentes ao grupo de vírus DNA de fita dupla (França; Leite, 2018; Ritter et al., 2025).

Além desses, também são importantes o vírus Influenza A (H1N1), responsável por infecções respiratórias agudas, e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que compromete progressivamente o sistema imunológico (França; Leite, 2018; Ritter et al., 2025).

2.1 Tipos de fármacos antivirais

Os agentes antivirais atuam, de modo geral, bloqueando etapas específicas do ciclo replicativo viral ou inibindo preferencialmente a síntese de ácidos nucleicos e proteínas dependentes do vírus, preservando, tanto quanto possível, os processos metabólicos da célula hospedeira. Diferentemente das vacinas, que têm caráter preventivo, a maioria dos antivirais disponíveis apresenta eficácia principalmente quando o vírus está em fase ativa de replicação (Hilal-Dandan; Brunton, 2015; Ritter et al., 2025).

Os antivirais podem ser classificados em diferentes grupos conforme o mecanismo de ação. O ACV pertence à classe dos antivirais inibidores da DNA polimerase viral, sendo um análogo sintético de nucleosídeo que atua bloqueando a multiplicação do vírus no interior das células hospedeiras e interrompendo a disseminação da infecção. Entre os principais antivirais desse mesmo grupo destacam-se o ganciclovir, o penciclovir e o cidofovir (Ritter et al., 2025).

Além dos inibidores da DNA polimerase viral, existem outras classes de antivirais, como os inibidores da transcriptase reversa, subdivididos em análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (NRTIs/NtRTIs), como lamivudina, zidovudina, abacavir, tenofovir e emtricitabina, e em inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (NNRTIs), como efavirenz e nevirapina. Destacam-se também os inibidores de protease, como saquinavir e ritonavir, que bloqueiam a clivagem de poliproteínas virais, e os inibidores da integrase, como raltegravir e dolutegravir, responsáveis por impedir a incorporação do DNA viral ao genoma da célula hospedeira (Ritter et al., 2025).

Também se destacam os inibidores de entrada e fusão, que podem atuar bloqueando a fusão do envelope viral com a membrana celular ou impedindo a ligação do vírus a receptores específicos; os inibidores da neuraminidase, que reduzem a liberação de novas partículas virais;

e os imunomoduladores e interferons, que atuam estimulando ou modulando a resposta imune do hospedeiro contra a infecção viral (Ritter et al., 2025).

2.3 Aciclovir

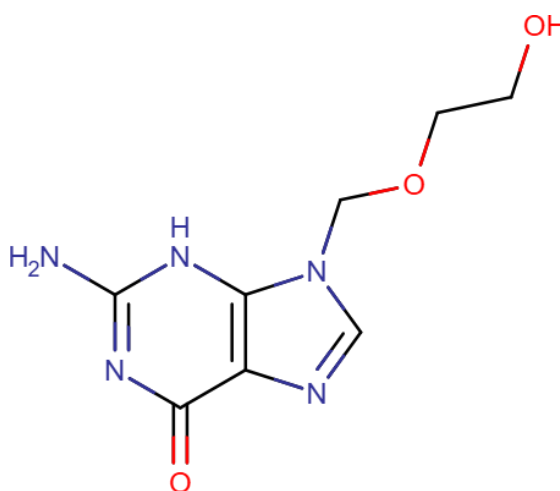
O desenvolvimento do ACV constituiu um marco na história da farmacoterapia antiviral, inaugurando uma nova fase no tratamento das infecções virais, uma vez que, antes de sua introdução na terapêutica as opções eram limitadas e pouco eficazes. Seu surgimento demonstrou que era possível desenvolver medicamentos com ação direcionada contra o vírus, representando um avanço significativo na prática clínica. Além disso, o ACV destaca-se por sua seletividade, pois é ativado preferencialmente em células infectadas, o que proporciona maior segurança terapêutica e menor toxicidade às células saudáveis, consolidando o conceito de terapia antiviral seletiva e impulsionando o desenvolvimento de novos fármacos com mecanismos de ação específicos (Ritter et al., 2025).

2.4 Características físico-químicas

O ACV é um análogo acíclico da guanosina, isto é, um derivado da guanina no qual o açúcar foi substituído por uma cadeia lateral acíclica (9-[2-hidroxietoximetil] guanina) (Figura 1). A guanina é uma base purina. A purina é um sistema aromático bicíclico formado por um anel de pirimidina fundido a um anel de imidazol com massa molecular 225,2 g/mol e é anfotérico, apresenta pKa de 2,16 para a forma catiônica e 9,04 para a forma aniônica, a 37 °C (Assis et al., 2021).

Essas propriedades determinam a ionização do fármaco ao longo do trato gastrointestinal, influenciando na sua solubilidade e, conseqüentemente, sua capacidade de atravessar membranas lipofílicas. A absorção oral é baixa e se dá por difusão passiva paracelular, com o intestino delgado proximal como principal sítio de absorção (Thelen et al., 2011). Como o fármaco não depende de transportadores de influxo específicos para atravessar o epitélio intestinal (Guo et al., 2020), sua absorção é regida por processos passivos e limitada pela sua permeabilidade.

Figura 1- Estrutura química do ACV



Fonte: Drugbank, 2026

Essa permeabilidade restrita, associada à solubilidade dependente da dose, determina a classificação do ACV pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Segundo o SCB deve-se avaliar a maior dose do fármaco prescrita, assim quando se avalia em comprimidos de 400 mg, o fármaco pertence à Classe III (alta solubilidade, baixa permeabilidade), enquanto em doses de 800 mg ele se enquadra na Classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade), representando desafios adicionais para a formulação e absorção oral (Arnal et al., 2008; Wei et al., 2021).

2.5 Farmacocinética

Avançando na análise, o desempenho terapêutico do aciclovir depende de como ele é absorvido, distribuído e eliminado pelo organismo. O medicamento pode ser administrado por via intravenosa, tópica ou oral, sendo que, nesta última, a absorção é limitada. A biodisponibilidade oral varia entre 10% e 30%, não sendo significativamente afetada pela ingestão conjunta de alimentos. Essa baixa biodisponibilidade está relacionada à elevada hidrofobicidade do aciclovir, à sua baixa permeabilidade intestinal e à ausência de afinidade por transportadores ativos presentes na membrana apical dos enterócitos, como o transportador de oligopeptídeos 1 (PepT1), restringindo sua absorção por via oral (Asiss et al., 2021; Ganapathy et al., 1998; Hilal-Dandan; Brunton, 2015; Katzung; Vanderah, 2023; Ritter et al., 2025; WEI et al., 2021).

Além disso, o aciclovir apresenta farmacocinética não linear e dose-dependente quando administrado por via oral. Esse comportamento não está relacionado à saturação de transportadores, mas às limitações biofarmacêuticas da própria molécula, caracterizada por baixa solubilidade e baixa permeabilidade intestinal. Em doses terapêuticas menores, como 200 mg, o fármaco apresenta solubilização adequada no fluido gastrointestinal, alcançando biodisponibilidade em torno de 20%. Entretanto, com o aumento da dose para 800 mg, a capacidade de dissolução no trato gastrointestinal torna-se limitada, reduzindo a fração solubilizada disponível para absorção por difusão passiva e, conseqüentemente, a biodisponibilidade para valores próximos de 10% (Asiss et al., 2021; Hilal-Dandan; Brunton, 2015; Katzung; Vanderah, 2023; Ritter et al., 2025; Wei et al., 2021; Wellcome CO., 1993).

Para contornar essa limitação farmacocinética, foi desenvolvido o valaciclovir, uma pró-droga obtida pela esterificação do aciclovir com o aminoácido L-valina. Essa modificação estrutural confere ao valaciclovir alta afinidade pelo transportador PepT1, permitindo seu transporte ativo através da membrana intestinal e elevando a biodisponibilidade do aciclovir liberado no organismo para aproximadamente 55% (Yang et al., 2013).

Após a administração, o aciclovir distribui-se amplamente pelos líquidos corporais, incluindo líquido cerebrospinal, leite materno e líquido amniótico. Sua meia-vida plasmática média em adultos com função renal preservada é de aproximadamente 2,5 horas, podendo variar conforme a idade e a função renal, uma vez que sua eliminação ocorre predominantemente por via renal, sendo a maior parte do fármaco excretada de forma inalterada (Asiss et al., 2021; Hilal-Dandan; Brunton, 2015; Katzung; Vanderah, 2023; Ritter et al., 2025; WEI et al., 2021).

2.6 Controle de qualidade de fármacos e medicamentos

O controle de qualidade na indústria farmacêutica consiste em um conjunto de procedimentos destinados a assegurar a identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e segurança dos medicamentos produzidos (Lang et al., 2021; Rocha; Galende, 2014). Segundo consta na FB 7ª edição, esse conjunto de medidas deve ser aplicado à produção de lotes de medicamentos e demais produtos, garantindo a qualquer momento que esses lotes satisfaçam aos requisitos anteriormente citados (Brasil, 2024).

Nesse contexto, os procedimentos analíticos desempenham papel fundamental, uma vez que geram resultados essenciais para a garantia da qualidade dos produtos. Esses métodos permitem avaliar, por exemplo, a estabilidade e a pureza de produtos farmacêuticos e insumos

farmacêuticos ativos (IFAs), desde que apresentem resultados consistentes e reprodutíveis (Kumar et al., 2014).

Para o doseamento do aciclovir, emprega-se rotineiramente a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à detecção por Ultravioleta-Visível (CLAE - UV/Vis). O fundamento desta técnica baseia-se na partição diferencial do analito entre uma FM líquida sob alta pressão e uma fase estacionária sólida hidrofóbica (geralmente coluna C18), garantindo o isolamento do antiviral em relação aos interferentes da matriz (Barboza et al., 2010). A quantificação também pode se basear no princípio espectrofotométrico da Lei de Beer-Lambert, em que os grupos cromóforos da molécula de aciclovir absorvem radiação UV de forma proporcional à sua concentração, apresentando absorção máxima em 254 nm (Barboza et al., 2010).

A CLAE-UV/Vis destaca-se pela elevada seletividade, precisão e reprodutibilidade, permitindo não apenas o doseamento do aciclovir, mas também a separação de impurezas e produtos de degradação, sendo amplamente empregada no controle de qualidade de medicamentos (Barboza et al., 2010).

Para o controle de qualidade do insumo farmacêutico ativo (IFA) do aciclovir em sua forma pura, os compêndios oficiais preconizam a aplicação da Volumetria em Meio Não Aquoso com detecção potenciométrica do ponto final (Brasil, 2024).

O fundamento dessa técnica baseia-se no fraco caráter básico conferido pelo grupo amino primário presente na estrutura purínica do antiviral, propriedade que inviabiliza sua neutralização quantitativa em soluções aquosas decorrente do efeito competitivo da água. Ao realizar a dissolução da amostra em um solvente prótico como o ácido acético glacial, ocorre um efeito nivelador que acentua a basicidade do fármaco, viabilizando uma reação de neutralização estequiométrica (1:1) estável por meio do gotejamento de solução volumétrica de ácido perclórico a 0,1 M em ácido acético (Basavaiah; Prameela, 2004). Embora o ponto final possa ser visualizado por indicadores coloridos, o emprego da detecção potenciométrica garante maior exatidão analítica ao registrar as variações de potencial elétrico do meio sem as interferências visuais comuns do processo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Mapear e analisar informações sobre as indicações terapêuticas do ACV e também sobre os métodos relativos ao controle de qualidade dos medicamentos contendo o referido fármaco.

3.2 Objetivos específicos

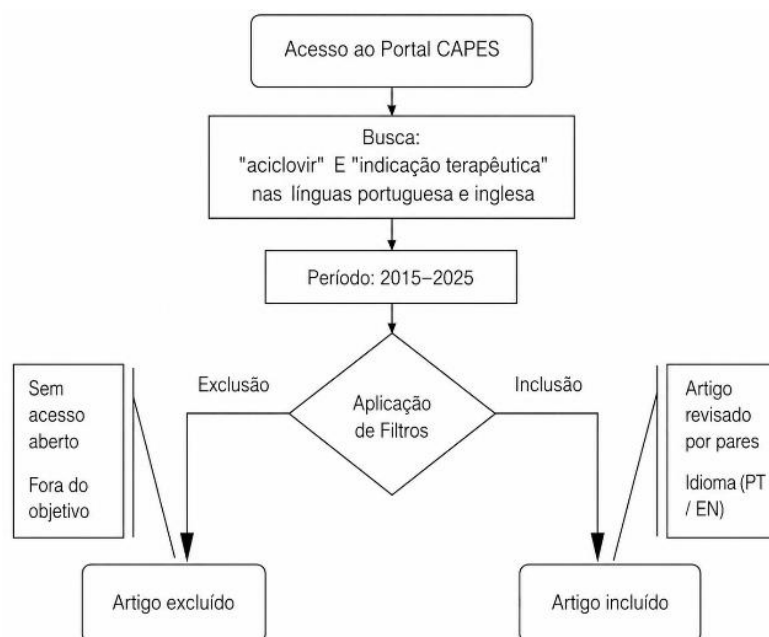
- Apresentar as indicações terapêuticas do ACV e discutir os pontos positivos e negativos dessa indicação.
- Apresentar os medicamentos contendo ACV disponíveis no mercado nacional.
- Buscar, listar e comparar métodos analíticos para quantificação do ACV.
- Apresentar e comparar as monografias para avaliação da qualidade do ACV disponíveis na USP, na FB e na Britânica BP.

4 MÉTODO

4.1. Realizar busca bibliográfica visando citar as indicações terapêuticas do ACV, seus pontos positivos e negativos.

Foi realizada uma busca bibliográfica no Portal de Periódicos CAPES (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>), utilizando os descritores "aciclovir" e "indicação terapêutica", bem como seus correspondentes em língua inglesa ("acyclovir" e "therapeutic indication"). Os descritores foram combinados por meio do operador booleano AND (E). A estratégia utilizada abrangia buscar artigos dentro do período de 10 anos (2015 a 2025). Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos revisados por pares e redigidos em língua inglesa, já que não foram encontrados artigos em português. Como critério de exclusão foram retirados os artigos sem acesso aberto e que não estivessem alinhados ao objetivo proposto.

Figura 2- Esquema representativo do método para busca bibliográfica das indicações terapêuticas do ACV seus pontos positivos e negativos



4.2. Realizar a busca na página da ANVISA dos medicamentos contendo o acv disponíveis no mercado nacional

Para identificar os medicamentos contendo o insumo farmacêutico ativo (IFA) ACV disponíveis no mercado nacional, foi realizada uma busca sistemática na base de dados eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio do portal oficial de consultas de medicamentos, disponível no endereço eletrônico <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. A coleta das informações foi realizada em 17 de dezembro de 2025.

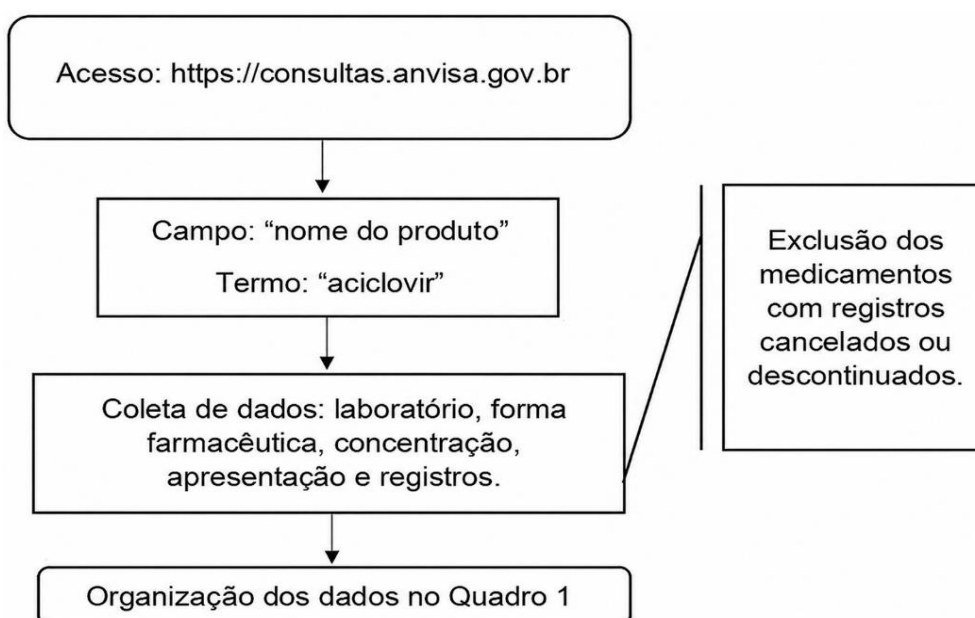
A pesquisa foi conduzida diretamente na página de consultas, utilizando o campo “Nome do Produto”. Nesse campo, foi inserido o termo “ACV”, sem aplicação de filtros adicionais, a fim de contemplar todas as apresentações e formas farmacêuticas registradas que contivessem o IFA pesquisado.

Após a realização da busca, os dados disponíveis na listagem gerada pelo sistema foram coletados e organizados para análise. Foram extraídas as seguintes informações: nome do laboratório detentor do registro, número de registros vinculados, nome do fármaco,

apresentação do medicamento, forma farmacêutica e número de registros correspondentes a cada apresentação identificada.

Os dados coletados foram transcritos para o Quadro 1, permitindo a organização sistemática das informações e posterior análise. Foram considerados apenas os medicamentos com registro ativo no momento da consulta, excluindo-se aqueles com registros cancelados ou descontinuados.

Figura 3- Esquema representativo para busca na página eletrônica da Anvisa dos medicamentos contendo ACV disponíveis no mercado nacional.



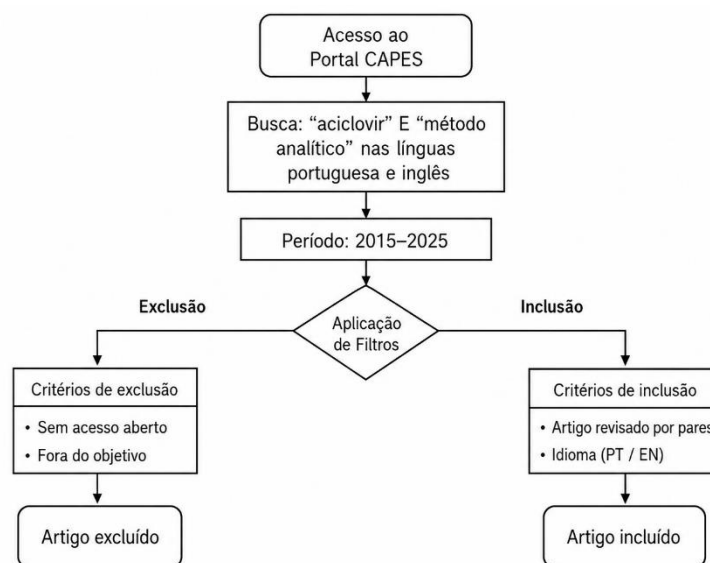
Os dados coletados foram transcritos para o Quadro 1, permitindo a organização sistemática das informações e posterior análise. Foram considerados apenas os medicamentos com registro ativo no momento da consulta, excluindo-se aqueles com registros cancelados ou descontinuados.

4.3 Realizar a busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificar o ACV, listar e comparar.

Foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados Periódicos CAPES (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>) utilizando o descritor “ACV” unido ao descritor

“métodos analíticos” pelo operador booleano “e”. Isso foi feito nas línguas portuguesa e inglesa, com recorte temporal de dez anos (de 2015 a 2025). Como critérios de inclusão, foram considerados apenas artigos revisados por pares, redigidos em inglês e relacionados ao tema proposto. Por outro lado, foram excluídos artigos que não estavam em acesso aberto ou cuja temática extrapolasse o objetivo da pesquisa.

Figura 4- Esquema representativo do método para busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificar o ACV, listar e comparar



Fonte: Da autora

4.4 Apresentar e comparar as monografias farmacopeicas para o ACV presentes na USP 48-NF 43, na FB 7ª edição e na BP 2025 e discutir suas especificações.

Para atingir o objetivo de comparar as especificações farmacopeicas do ACV como matéria-prima e em suas principais formas farmacêuticas, foi realizada uma análise comparativa entre as monografias farmacopeicas constantes na USP, na FB e na BP em suas últimas edições.

Para tal, foram consultadas as monografias farmacopeicas do aciclovir disponíveis nos compêndios selecionados. De cada monografia, foram extraídas e traduzidas as informações referentes aos critérios de qualidade, incluindo definição (limites de teor), descrição, solubilidade, identificação, ensaios de pureza, doseamento, ensaios aplicáveis à forma farmacêutica e uniformidade de doses. Em seguida, essas informações foram organizadas em tabelas comparativas, de modo a permitir o confronto entre os requisitos analíticos, os métodos empregados e os critérios de aceitação estabelecidos por cada farmacopeia.

Figura 5- Esquema representativo do método para busca e extração dos dados das Farmacopeias.



Fonte: Da autora

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados da busca bibliográfica relativa às indicações terapêuticas do ACV, seus pontos negativos e positivos.

Foram encontrados 1479 artigos revisados por pares e redigidos na língua inglesa. Dentre eles foram excluídos os artigos que não são de acesso aberto, restando 1049 resultados. A partir da leitura dos títulos e resumos foram selecionados 10 artigos (1% dos dados recuperados), dentre eles 5 artigos foram incluídos.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco estudos foram excluídos por não atenderem ao objetivo desta revisão, que consistiu em analisar evidências sobre o uso clínico do aciclovir como intervenção terapêutica principal. O estudo de Francese et al. (2022) foi

excluído por investigar o desenvolvimento e a caracterização de um novo polímero sintético com atividade antiviral, no qual o aciclovir não constituiu a intervenção principal. O trabalho de Alhwayan et al. (2024) também foi excluído por descrever o tratamento de varicela neonatal com aciclovir associado à imunoglobulina intravenosa (IVIG), sem apresentar ensaio clínico controlado ou grupo comparador, impossibilitando a avaliação isolada da eficácia do aciclovir.

Da mesma forma, o relato de caso de Tsappa et al. (2018) foi excluído por abordar trombocitopenia induzida pelo aciclovir com diagnóstico fundamentado apenas na relação temporal entre o uso do medicamento e o evento adverso, sem confirmação laboratorial. O estudo de Chandra et al. (2024) foi excluído por relatar um caso de neurotoxicidade decorrente do uso inadequado do aciclovir, caracterizado por superdosagem em um paciente com doença renal terminal, direcionando a discussão para aspectos de toxicidade e não para o uso terapêutico do medicamento. Por fim, Medhat et al. (2022) foi excluído por investigar a reativação do vírus varicela-zóster após a vacinação contra a COVID-19, sendo o aciclovir empregado apenas como parte do tratamento do caso, enquanto o foco principal do estudo era a resposta imunológica relacionada à vacinação e os mecanismos de reativação viral.

Além disso, os achados da revisão destacam a ampla aplicabilidade clínica do ACV em diferentes contextos virais, incluindo EBV, HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6 e CMV. Embora seja terapêuticamente ineficaz em infecções por CMV já estabelecidas, ele é utilizado para a profilaxia do CMV em pacientes imunocomprometidos (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

A seguir, são apresentados os artigos que ilustram tanto a eficácia quanto as restrições dessa terapia antiviral em situações diversas, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou em apresentações graves da doença.

A vasculite retiniana associada ao EBV representa uma manifestação ocular incomum, descrita principalmente em relatos de casos, caracterizada pela inflamação dos vasos retinianos e por alterações que podem comprometer a função visual. Esse tipo de inflamação dos vasos sanguíneos da retina causar alterações como estreitamento ou inflamação ao redor dos vasos, hemorragias, edema retiniano e presença de células inflamatórias no vítreo. No artigo analisado, o caso descrito envolveu vitrite e vasculite retiniana associada ao EBV, acompanhadas de oclusão da artéria retiniana. O diagnóstico foi estabelecido por meio de PCR de DNA viral a partir da biópsia vítrea, positiva para EBV, e confirmado por sorologia (Keorochana, 2016; Martins et al., 2016).

Infecções graves por EBV constituem outro cenário menos comum na rotina hospitalar em que a monoterapia com ACV é usada. Por meio de dados de uma revisão da literatura feita por Rafailidis e colaboradores (2010) citado no artigo escrito por Keorochana (2016), é

apontado que, em pacientes aparentemente imunocompetentes, a monoterapia com ACV é o regime antiviral mais frequentemente utilizado, mesmo não sendo o fármaco de escolha para o tratamento clínico do EBV. Essa utilização é sustentada pela capacidade do ACV de inibir a replicação do EBV *in vitro* e pelos relatos de sucesso terapêutico em manifestações oculares associadas ao vírus (Keorochana, 2016).

No caso descrito no próprio artigo, o tratamento empregado reforça a aplicabilidade clínica do ACV nesses contextos. O paciente recebeu ACV intravenoso, 10 mg/kg/dia por 14 dias, seguido de ACV oral (800 mg) cinco vezes ao dia por 3 meses. Todas as lesões permaneceram em remissão ao longo do acompanhamento, e a acuidade visual apresentou melhora significativa. Assim, tanto o relato quanto a revisão reforçam que, embora o antiviral não seja específico contra o EBV, seu uso tem sido recorrente e clinicamente relevante em diversas complicações associadas ao vírus em adultos imunocompetentes, especialmente nas apresentações mais graves da infecção (Keorochana, 2016).

No caso do herpes zóster oftálmico (VZV), O ACV intravenoso é indicado como primeira linha, devido à sua eficácia e segurança em indivíduos imunossuprimidos. No entanto sua limitação torna-se evidente em casos de infecção por CMV, já que o ACV é ineficaz contra esse vírus (Akimoto et al., 2016)

Akimoto e colaboradores (2016) descreveram o caso clínico de um paciente gravemente imunocomprometido devido ao uso de prednisolona e ciclosporina. Os fármacos foram utilizados para o tratamento de nefropatia membranosa e o paciente apresentou inicialmente um quadro típico de VZV, com edema periorbital e lesões vesiculares. A investigação revelou ainda uma massa supraglótica quase obstrutiva, atribuída a um possível envolvimento laríngeo pelo VZV (Akimoto et al., 2016).

Diante desse quadro, o tratamento com ACV foi iniciado de forma adequada, mas foi descontinuado quando foi observada infecção conjunta por CMV. Após a confirmação, o ACV foi substituído por ganciclovir, antiviral eficaz contra CMV e também ativo contra VZV. Mesmo não sendo a primeira escolha para herpes-zóster, o ganciclovir tornou-se essencial para tratar ambas as infecções simultâneas, garantindo uma abordagem mais completa. Como resultado, as lesões cutâneas ao redor da área orbital e o eritema cervical desapareceram completamente (Akimoto et al., 2016).

Embora o ACV seja amplamente utilizado contra Herpes simplex e VZV, estudos recentes mostram que, em baixa dose, ele também pode modular a resposta imune específica ao CMV. Essa modulação ocorre principalmente pela redução da atividade funcional das células T CD4⁺ específicas para o antígeno pp65, importante marcador de resposta imune tardia

contra o CMV, sem diminuir o número total dessas células. Isso sugere que o ACV pode reduzir a estimulação contínua causada pela presença viral, mas não impede a replicação ativa do CMV, já que sua ativação depende da timidina quinase, ausente no CMV. Essa limitação farmacológica explica por que, mesmo com possível impacto imunológico, o ACV é ineficaz em situações clínicas de infecção ativa por CMV (Pachnio et al., 2015; Ritter et al., 2025)

O tratamento com ACV para casos graves de HSV-1 em pacientes imunocomprometidos demonstra potencial para proporcionar cura rápida e completa. Nesse sentido, pacientes imunocomprometidos evoluem de forma atípica quando comparados aos indivíduos com a resposta imunocompetente, podendo apresentar sinais clínicos incomuns, como úlceras extensas e nódulos dolorosos, exigindo atenção para diagnóstico e manejo adequados (Akimoto et al., 2016).

Um exemplo é uma paciente com leucemia mieloide aguda, imunossuprimida devido à própria doença, quimioterapia, hidroxureia e uso prolongado de corticosteroides (prednisolona oral de 20–30 mg/dia), que apresentou múltiplas úlceras orais e um nódulo doloroso de 1,5 tecido necrótico preto no ângulo da boca. A biópsia revelou necrose epitelial, formação vesicular e células com corpos de inclusão intranucleares, evidenciando infecção, enquanto a sorologia confirmou infecção crônica por HSV-1 (IgG anti-HSV-1 positivo e anti-HSV-2 negativo) (Ogawa et al., 2017). O tratamento com ACV intravenoso (5 mg/kg, três vezes ao dia por 10 dias), seguido de administração de doses de ACV comprimidos por via oral, levou à resolução completa do nódulo e das úlceras, sem recidiva. Após o tratamento intravenoso, o ACV foi mantido por via oral, e o nódulo não reapareceu até a morte da paciente por progressão da leucemia mieloide aguda seis meses depois. Este caso evidencia a importância do ACV como terapia antiviral eficaz, capaz de tratar manifestações atípicas de HSV-1, garantindo resolução completa das lesões e prevenindo complicações mesmo em pacientes imunocomprometidos (Ogawa et al., 2017). Ainda no contexto da imunossupressão o ACV é um dos pilares centrais da Profilaxia Antimicrobiana Primária Intensificada (IPAMP). O IPAMP consiste em um regime de profilaxia antimicrobiana desenvolvido para reduzir a toxicidade infecciosa grave em pacientes tratados por quimioterapia com bendamustina mais rituximabe. Esse tratamento quimioimuno-terápico é altamente eficaz e bem tolerado para linfomas não Hodgkin (LNH) indolentes, como linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica (LLC). A composição do regime inclui duas doses diárias de 400 mg de ACV, além de sulfametoxazol e trimetoprima (800 e 160 mg) duas vezes por semana. Também são administrados, fatores estimuladores de colônias de gr-nulócitos de longa duração como pegfilgrastim ou lipegfilgrastim administrados no quarto dia de cada ciclo e lamivudina para pacientes com sorologia HBcAb+.

A lógica do IPAMP baseia-se na necessidade de contrabalançar a imunossupressão profunda e multifatorial induzida nos pacientes. Esse conjunto de mecanismos leva a uma vulnerabilidade aumentada a infecções bacterianas, virais e oportunistas, o que justifica uma estratégia profilática contínua, precoce e intensificada (Cerchione et al., 2017; Djebbari et al., 2020; Giordano et al., 2019; Picardi et al., 2020). A comparação com a coorte retrospectiva de Djebbari e colaboradores (2020) evidencia o impacto da profilaxia IPAMP. Nesse estudo, 100% dos pacientes com Linfoma folicular tratados com regimes baseados em bendamustina receberam ACV, porém apenas 22% receberam fatores estimuladores de colônias (tipo filgrastin) e nenhum recebeu um regime profilático completo. O resultado foi uma taxa de infecção de 63,4%, demonstrando que a administração isolada de ACV ou uma profilaxia fragmentada e não sistemática é insuficiente para compensar o grau de imunocomprometimento induzido pelo tratamento. A elevada morbidade infecciosa observada nessa coorte reforça que o benefício do ACV depende diretamente do contexto em que é administrado. Quando utilizado de forma isolada, sem suporte hematopoiético adequado, não exerce impacto significativo na prevenção de desfechos clínicos graves.

Por outro lado, o estudo prospectivo de Giordano e colaboradores (2019), avaliou diretamente o IPAMP e demonstrou reduções expressivas nas complicações infecciosas avaliadas. A taxa de infecções foi de apenas 6% no grupo que recebeu o IPAMP, em contraste com 34% na coorte histórica tratada com profilaxia sob demanda (“on demand”). Nesse contexto, a profilaxia sob demanda corresponde a intervenções com administração de antimicrobianos que são introduzidas de maneira reativa, apenas após o surgimento de sinais clínicos ou laboratoriais de infecção, e não como medidas preventivas estruturadas e contínuas. Embora a taxa de hospitalização relacionada à infecção tenha sido de 3%, um número absoluto pequeno, esse valor é clinicamente relevante porque representa uma redução acentuada quando comparado ao histórico de toxicidade infecciosa do regime BR (bendamustina + rituximabe), no qual interrupções de quimioterapia relacionadas à infecção alcançavam 28%. A magnitude absoluta de 3% não reflete falta de impacto, mas sim um resultado altamente favorável em um cenário marcado por hospitalizações prolongadas, neutropenia febril e internações repetidas (Cerchione et al., 2017; Djebbari et al., 2020; Giordano et al., 2019; Picardi et al., 2020).

Ao prevenir neutropenia febril, reduzir infecções oportunistas e minimizar hospitalizações, o IPAMP contribui diretamente para manter a intensidade relativa da dose e o cronograma previsto do regime BR, reduzindo atrasos superiores a uma semana e evitando interrupções completas do tratamento, fatores intimamente associados ao risco de recaída. Assim, a profilaxia intensificada garante não apenas a segurança minimizando a ocorrência de infecções, mas

a própria viabilidade do tratamento oncológico em sua forma plena (Cerchione et al., 2017; Djebbari et al., 2020; Giordano et al., 2019; Picardi et al., 2020).

5.2 Resultados da busca na página eletrônica da ANVISA dos medicamentos contendo ACV disponíveis no mercado.

Conforme consulta realizada ao Bulário Eletrônico da Anvisa, em outubro de 2026, observou-se que o mercado farmacêutico brasileiro apresenta um expressivo número de medicamentos registrados contendo ACV, bem como uma ampla diversidade de empresas fabricantes e de apresentações farmacêuticas disponíveis. Esses dados evidenciam a relevância terapêutica do fármaco e sua ampla disponibilidade no país. Nesse contexto, no Quadro 1 são apresentadas as principais especialidades farmacêuticas contendo ACV comercializadas no mercado brasileiro, contemplando as diferentes formas farmacêuticas, apresentações e respectivos laboratórios fabricantes.

Em decorrência do potencial para uso farmacológico do ACV, o interesse farmacêutico em desenvolver e comercializar especialidades farmacêuticas contendo o referido antiviral é premente. Isso pode ser observado no Quadro 1, no qual são apresentadas 21 empresas que detem cerca de 131 registros de medicamentos sob a forma farmacêutica de comprimidos contendo 200mg e 400 mg de ACV, creme dermatológico, pomada oftálmica e pó liofilizado para solução injetável. O detalhamento das informações coletadas está apresentado a seguir.

Quadro 1- Produtos farmacêuticos contendo ACV disponíveis no mercado brasileiro

Laboratório	Nº de registros	Nome do Fármaco	Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº de registros por apresentação
Laboratório Teuto Brasileiro S/A	6	ACV / ACV sodico	200 mg com ct bl al plas inc x 25	Comprimido simples	1
		ACV / ACV sodico	250 mg po liof sol inj iv ct 5 fa ou cx 50 ou cx 25 vd amb x 20 ml (emb hosp)	Po liofilo para solucao injetável	3
		ACV / ACV sodico	250 mg po liof sol inj iv ct fa vd amb x 20 ml	Po liofilo para solucao injetável	1
		ACV / ACV sodico	50mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Creme dermatológico	1
Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.	8	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g ou cx 100 bg al x 10 g	Creme dermatológico	2
		ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 25, 30, 60, 500	Comprimido	4
		ACV / ACV Sódico	30 mg/g pom oft ct bg al x 4,5 ou cx 100 bg al x 4,5	Pomada oftálmica	2
Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.	1	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Creme dermatológico	1

Brainfarma Indústria Química E Farmacêutica S.A	2	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g ou cx 100 bg al x 10 g (emb hosp)	Creme dermatológico	2
Cimed Industria S.A	8	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g ou 5 g	Creme dermatológico	2
		ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 25, 30, 60, 200 e 500	Comprimido simples	6
Prati Donaduzzi & Cia LTDA	8	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 10 e 30	Comprimido simples	2
		ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 150 ou x 450	Comprimido simples	2
		ACV / ACV Sódico	200 mg crem derm 200 mg com ct bl al plas transx 100, x 140, x 200 e x 280 (emb frac)	Comprimido simples	4
Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA	8	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas pvc/pvdc trans x 25 ou 30	Comprimido	2
		ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Creme	1
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas pvdc opc x 20, 30, 50, 100 e 200	Comprimido	5
Novartis Biociencias S.A	9	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 25 ou x 50 ou x 200	Comprimido simples	3
		ACV /	400 mg com ct bl al plas opc x 30, 35,	Comprimido simples	6

		ACV Sódico	40, 70, 60 ou 200		
Germed Farmaceutica LTDA	8	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas pvc/pvdc trans x 25 ou 30	Comprimido	2
		ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Crema	1
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas pvdc opc x 20, 30, 50, 100 ou 200	Comprimido	5
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	6	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas inc x 15, 20, 25, 30, 60 ou 500	Comprimido simples	6
Multilab Indústria E Comercio De Produtos Farmacêuticos LTDA	8	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Crema	1
		ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas pvc/pvdc trans x 25 ou 30	Comprimido	2
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas pvdc opc x 20, 30, 50, 100 ou 200	Comprimido	5
Blau Farmacêutica S.A.	1	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Crema	1
Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica	2	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g ou cx 25 ng al x 10 g	Crema dermatológico	2

LTDA					
Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA	9	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas pp/pvdc trans x 25 ou 50 ou 200	Comprimido simples	3
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas pp/pvc opc x 25, 30, 40, 60, 70 ou 200	Comprimido simples	6
Cifarma Científica Farmacêutica LTDA	6	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 5g ou bg al x 10 g ou cx 50 bg al x 10 g ou 100 bg al x 5 g	Creme dermatológico	4
		ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 25 ou 500	Comprimido simples	2
Ranbaxy Farmacêutica LTDA	11	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 10, 25, 30, 50 ou 500	Comprimido simples	5
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas trans x 10, 25, 30, 60, 70 ou 500	Comprimido simples	6
União Química Farmacêutica Nacional S/A	12	ACV, ACV sódico	250 mg po sol infus iv ct 5 fa vd trans + dil 5 amp vd trans x 10 ml	Pó para solução para infusão / solução injetável	1
		ACV, ACV sódico	250 mg po sol infus iv ct 5 fa vd trans	Pó para solução para infusão / solução injetável	1
		ACV, ACV sódico	200 mg com ct bl al plas pvc trans x 10, 20, 25, 30, 50, 100, 200, 280, 450 ou 500	Comprimido simples	10
Vitamedic Industria Farmaceutica LTDA	4	ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct, ou ct 25, ou ct 50, ou ct 100 bg al x 10 g	Creme	4

EMS S/A	8	ACV / ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas pvc/pvdc trans (x 25 ou 30)	Comprimido	2
		ACV / ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Creme	1
		ACV / ACV Sódico	400 mg com ct bl al plas pvdc opc (x 20, 30, 50, 100 e 200)	Comprimido	5
Eurofarma Laboratórios S.A.	6	ACV, ACV Sódico	200 mg com ct bl al plas trans x 25	Comprimido simples	1
		ACV, ACV Sódico	250 mg po liof sol inj iv ct 5 fa vd amb x 20 ml ou cx 25 ou cx 50 fa vd amb x 20 ml	Po liofilo para solução injetável	4
		ACV, ACV Sódico	50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g	Creme dermatológico	1

Legendas: al: alumínio; ACV: aciclovir; ACV sódico: aciclovir sódico; amb: âmbar; amp: ampola; bg: bisnaga; bl: blister; com: comprimido; crem derm: creme dermatológico; ct: cartucho; cx: caixa; emb frac: embalagem fracionável; emb hosp: embalagem hospitalar; fa: frasco-ampola; g: gramas; inc: incolor; IV: intravenoso; mg: miligramas; opc: opaco; plas: plástico; pom oft: pomada oftálmica; pó liof: pó liofilizado; pp: polipropileno; pvc: policloreto de vinila; pvdc: policloreto de vinilideno; sol infus: solução para infusão; sol inj: solução injetável; trans: transparente; vd: vidro; x: quantidade de unidades.

Em primeira análise, o potencial para uso farmacológico do ACV gera interesse significativo na indústria farmacêutica para o desenvolvimento e a comercialização de especialidades contendo esse antiviral. A análise do mercado de medicamentos contendo ACV, sistematizada no Quadro 1, revela um cenário de elevada competitividade, com 131 registros distribuídos entre 21 empresas. Sob a perspectiva da saúde pública, essa configuração ultrapassa o caráter comercial, configurando-se como um indicador de disponibilidade, elemento fundamental para a efetividade da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) como estratégia de política pública (BRASIL, 2024).

No Quadro 1, fica evidenciada a distribuição heterogênea de registros entre as empresas analisadas. Destaca-se a empresa União Química, com 12 registros, sugerindo uma estratégia voltada à produção em larga escala e ampla inserção no mercado farmacêutico.

Outras empresas também apresentam participação relevante, como a Ranbaxy (11 registros) e um conjunto de laboratórios com 8 a 9 registros, incluindo Pharlab, Cimed, Sandoz e EMS, entre outros. Essa distribuição entre empresas nacionais e multinacionais, como Novartis, Sanofi e Medley, contribui para o fortalecimento da concorrência, o que pode impactar positivamente os processos de aquisição pública no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), favorecendo a manutenção do ACV na RENAME.

As apresentações farmacêuticas de ACV registradas demonstram cobertura das principais vias de administração utilizadas no tratamento de infecções por herpesvírus. A via oral, representada por comprimidos de 200 mg corresponde à forma farmacêutica com mais medicamentos registrados, sendo indicada para tratamento sistêmico e profilaxia de infecções por HSV e VZV. A via tópica, representada por cremes e pomadas oftálmicas, é utilizada no tratamento de lesões cutâneas e manifestações oculares, proporcionando ação localizada e redução de efeitos sistêmicos. Já a via parenteral, representada pelo pó liofilizado para solução injetável, é indicada para casos graves e pacientes imunocomprometidos, sendo amplamente utilizada em ambiente hospitalar (Brasil, 2024).

A correspondência entre os registros analisados e a RENAME evidencia alinhamento com as políticas de assistência farmacêutica. A disponibilidade de diferentes dosagens, como comprimidos de 200 mg e 400 mg, permite adequação posológica conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Adicionalmente, a variedade de apresentações e embalagens reflete a adequação da indústria farmacêutica tanto às demandas do varejo quanto às necessidades logísticas do sistema público de saúde, incluindo dispensação fracionada e abastecimento hospitalar (Brasil, 2024).

A presença de grandes complexos industriais instalados no Brasil, como Eurofarma, Teuto e Brainfarma, com registros ativos de diferentes apresentações de ACV, evidencia o fortalecimento da capacidade produtiva nacional e da segurança sanitária. Esse cenário contribui para a redução da dependência de importações de medicamentos acabados e reforça a autonomia do SUS, em consonância com os objetivos do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) (Nascimento *et al.*, 2024).

O expressivo interesse da indústria farmacêutica na comercialização do ACV em diferentes formas farmacêuticas é contraposto pelos mecanismos de seleção e padronização da RENAME (Brasil, 2024). Enquanto o mercado promove diversidade de produtos e marcas, a RENAME assegura o uso racional de medicamentos e a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, a articulação entre o registro sanitário e as políticas públicas de saúde permite que o ACV permaneça como uma tecnologia essencial, acessível e estrategicamente incorporada ao SUS.

5.3 Resultado da busca na literatura científica de métodos analíticos para quantificação do ACV e da comparação entre eles.

A busca bibliográfica resultou na identificação de 23 artigos publicados nos últimos dez anos. Após a aplicação dos critérios de inclusão, 9 estudos foram selecionados para avaliação. Embora o acesso aberto tenha sido estabelecido como um dos critérios de inclusão e o respectivo filtro tenha sido aplicado no Portal de Periódicos CAPES, verificou-se que um dos artigos recuperados estava disponível apenas mediante acesso pago, impossibilitando sua leitura na íntegra e, conseqüentemente, sua inclusão na revisão.

Assim, 8 artigos foram submetidos à análise do conteúdo. Desses, 6 estudos foram efetivamente incluídos na revisão, enquanto 2 artigos, apesar de inicialmente elegíveis, foram excluídos por não atenderem aos objetivos específicos deste trabalho após a leitura completa. Os motivos que justificaram a exclusão desses estudos são apresentados a seguir.

Na revisão dos métodos analíticos para determinação do aciclovir, dois estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos. O artigo de Wei *et al.* (2021) foi excluído por se tratar de uma revisão narrativa sobre síntese, toxicologia e métodos de detecção do aciclovir. Embora apresentasse informações como limites de detecção (LOD) e percentuais de recuperação, o estudo não fornecia o detalhamento técnico necessário para reprodução dos métodos analíticos, como preparo de reagentes, condições cromatográficas e parâmetros instrumentais específicos. Além disso, por ser um artigo de revisão, não descrevia o desenvolvimento e a validação de um método analítico original.

O estudo de Mane et al. (2023), que descrevia o desenvolvimento e a validação de um método por CLAE para quantificação de aciclovir em nanoformulações com indicação de estabilidade, foi excluído por não estar disponível em acesso aberto. Dessa forma, não foi possível realizar a avaliação completa da metodologia, dos resultados e dos critérios de validação empregados, inviabilizando sua inclusão na presente revisão.

O primeiro dos estudos avaliados destaca o uso inovador da Espectroscopia Raman de Transmissão (TRS) na análise quantitativa de pomadas contendo ACV a 3% p/p. A matriz farmacêutica empregada consistiu em uma pomada do tipo dispersão de cristais, utilizando como veículo a vaselina branca, uma base amplamente aplicada em formulações tópicas devido à sua estabilidade e compatibilidade com diferentes fármacos. Nesse sistema, o ACV foi incorporado à formulação na concentração nominal de 3% p/p, sendo utilizado como fármaco modelo para o desenvolvimento do método analítico (Ohashi et al.,2022).

Para a construção do modelo de calibração, foram preparadas amostras com concentrações variando entre 2,1% e 3,9% p/p, correspondendo a uma faixa de 70% a 130% do valor declarado. Os solventes e reagentes empregados diferem significativamente entre as técnicas analíticas avaliadas, refletindo suas particularidades metodológicas. Na espectroscopia Raman por transmissão (TRS), por se tratar de uma técnica não destrutiva, não há necessidade de utilização de solventes, sendo a amostra de pomada analisada diretamente em um cilindro de vidro, o que simplifica o preparo e reduz possíveis interferências (Ohashi et al.,2022).

Em contraste, o método de referência por espectroscopia UV-Vis requer etapas prévias de preparo da amostra, com uso de hexano para dissolução da base lipofílica (vaselina) sob ultrassom, seguido da adição de hidróxido de sódio (0,1 N) para promover a extração do fármaco. Posteriormente, a fase extraída é tratada com ácido clorídrico (2 mol/L) e água purificada, compondo a solução final para análise. Quanto às condições instrumentais, a técnica Raman utiliza um laser com comprimento de onda de 830 nm, operando em uma faixa espectral de 57 cm^{-1} a 1670 cm^{-1} , enquanto a espectroscopia UV-Vis realiza as medições de absorbância no comprimento de onda de 255 nm, correspondente ao máximo de absorção do ACV, garantindo adequada sensibilidade analítica (Ohashi et al.,2022).

Essa estratégia permite avaliar parâmetros fundamentais do método, como linearidade, sensibilidade e robustez, além de contemplar possíveis variações de teor que podem ocorrer durante o processo produtivo. Dessa forma, aumenta-se a confiabilidade do modelo quando aplicado em contextos industriais, especialmente no controle de qualidade de formulações semissólidas (Ohashi et al.,2022).

A metodologia baseou-se na obtenção de espectros por meio da TRS, cujas informações espectrais foram correlacionadas com as concentrações conhecidas do fármaco por meio de técnicas quimiométricas, possibilitando o desenvolvimento de um modelo quantitativo preditivo. Por fim, a espectroscopia UV-Vis foi empregada como método analítico de referência para a determinação do teor real de ACV nas amostras. Os resultados obtidos por essa técnica foram utilizados na validação do modelo desenvolvido com base na espectroscopia Raman, permitindo a avaliação de parâmetros como exatidão e capacidade preditiva, e confirmando a adequação da abordagem proposta (Ohashi et al., 2022).

Um outro método proposto buscava mais rapidez, sensibilidade, simplicidade e menor impacto ambiental para a determinação de ACV, tanto em sua forma pura quanto em formulações farmacêuticas. Nesse contexto, o estudo se destaca por introduzir, de maneira inovadora, o acoplamento da espectrofotometria à microextração líquido-líquido dispersiva assistida por ultrassom (UA-DLLME). A estratégia adotada baseia-se em uma reação colorimétrica com o reagente 1,2-naftoquinona-4-sulfonato (NQS) em meio alcalino, permitindo a formação de um derivado colorido e viabilizando a análise por espectrofotometria no visível (Al-Bagawi et al., 2023).

No desenvolvimento do método, o ACV reage com o NQS em meio de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), formando um composto de coloração amarela, cuja absorbância é medida em 495 nm. A etapa de pré-concentração é realizada por meio da técnica de UA-DLLME, empregando clorofórmio como solvente extrator, etanol como solvente dispersor e Triton X-114 como agente surfactante, com auxílio de ultrassom para promover a dispersão eficiente e acelerar o processo de extração. Após a separação das fases por centrifugação, a análise é conduzida em espectrofotômetro UV-Vis (Al-Bagawi et al., 2023).

Os resultados demonstram que a utilização da UA-DLLME acoplada à espectrofotometria constitui uma alternativa viável para o controle de qualidade de rotina, já que o método apresentou linearidade na faixa de 0,1 a 3,0 $\mu\text{g/mL}$, com limite de detecção (LOD) de 0,03 $\mu\text{g/mL}$ e limite de quantificação (LOQ) de 0,1 $\mu\text{g/mL}$, sendo aplicado com sucesso em amostras de matéria-prima (bulk) e comprimidos de 200 mg e 400 mg (Al-Bagawi et al., 2023).

Um método bioanalítico para quantificação do ACV em sangue total humano como matriz, insere-se no contexto da toxicologia analítica/forense, com foco na quantificação simultânea de fármacos e seus metabólitos. A utilização dessa matriz confere elevada relevância clínica e forense aos resultados, uma vez que representa de forma mais fiel as condições reais de exposição, distribuição e possível toxicidade dos compostos no organismo (Takeda et al., 2024).

No desenvolvimento metodológico, foi empregada a cromatografia líquida de interação hidrofílica acoplada à espectrometria de massas em tandem (HILIC-MS/MS), destacando-se como uma abordagem eficiente para a análise de compostos de alta polaridade. A preparação das amostras envolveu a precipitação das proteínas da matriz (desproteínização) com uma mistura de metanol/acetonitrila (6:4, v/v). Essa etapa é essencial para minimizar interferentes provenientes da matriz biológica. A separação cromatográfica foi realizada em coluna InertSustain® Amide, que é desenvolvida com empacotamento à base de sílica funcionalizada com cadeias longas contendo grupos carbamoila (grupo funcional $-C(=O)NH_2$, derivado do ácido carbâmico) que proporciona melhor resolução de analitos polares, frequentemente difíceis de separar em colunas convencionais. A FM empregada no método para análise simultânea de ACV e do CMMG foi composta por dois solventes utilizados em sistema de eluição por gradiente. A FM A consistiu em uma mistura de acetonitrila e formiato de amônio 10 mM na proporção de 5:95 (v/v), enquanto a FM B foi constituída por acetonitrila e formiato de amônio 10 mM na proporção de 95:5 (v/v), com ajuste de pH para 5,0. O método cromatográfico foi conduzido em modo gradiente, iniciando com 95% do solvente B. A detecção foi conduzida em espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo (Takeda et al., 2024).

Em conclusão, o método demonstrou-se devidamente validado, apresentando linearidade na faixa de 0,25 a 10 $\mu\text{g/mL}$ e limite de quantificação (LOQ) de 0,25 $\mu\text{g/mL}$, evidenciando sensibilidade adequada para detecção em baixas concentrações. A técnica HILIC-MS/MS mostrou-se altamente eficiente na separação e detecção de compostos polares em matriz complexa, consolidando-se como uma abordagem robusta, precisa e confiável para aplicações em toxicologia analítica e forense (Takeda et al., 2024).

Um outro método proposto baseia-se na utilização de fluido intestinal humano (HIF) e é classificado como um ensaio físico-químico de determinação da solubilidade em equilíbrio. Diferentemente das abordagens convencionais, que utilizam um único ponto de medição, esta metodologia considera a variabilidade fisiológica ao estabelecer uma faixa de valores que representa de forma mais realista as condições encontradas *in vivo*. Para isso, foram desenvolvidos nove meios de simulação intestinal (SIF), construídos a partir de uma análise estatística capaz de abranger mais de 90% da variabilidade do HIF em cinco dimensões: sais biliares, fosfolipídios, ácidos graxos livres (FFA), colesterol e pH (Abuhassan et al., 2022).

O procedimento experimental consistiu na preparação desses meios com composições bioequivalentes e variações controladas dos cinco componentes mencionados. Em seguida, adicionou-se um excesso do fármaco sólido a 4 mL de cada sistema, garantindo a condição de saturação necessária para a determinação da solubilidade em equilíbrio. As amostras foram

mantidas sob agitação por 24 horas, a 37 °C, simulando as condições fisiológicas do trato gastrointestinal. Após esse período, realizou-se a centrifugação para a separação da fração não dissolvida, sendo o sobrenadante coletado e analisado por CLAE, com o objetivo de quantificar o fármaco dissolvido (Abuhassan et al.,2022).

A aplicabilidade do método foi demonstrada por meio da avaliação de sete fármacos modelo: ibuprofeno, ácido mefenâmico, furosemida, dipiridamol, griseofulvina, paracetamol e ACV. O uso desses fármacos permitiu investigar o impacto da variabilidade da solubilidade na classificação segundo o SCB e o Sistema de Classificação de Desenvolvibilidade (DCS). Dessa forma, a abordagem possibilita uma análise baseada em risco do desempenho biofarmacêutico *in vivo*, considerando os limites mínimo e máximo de solubilidade como cenários extremos, o que contribui para uma previsão mais robusta do comportamento dos fármacos em condições fisiológicas reais (Abuhassan et al.,2022).

As condições cromatográficas empregadas na análise por CLAE foram conduzidas em sistema Shimadzu Prominence-i LC-2030C, utilizando método em gradiente aplicável a todos os fármacos investigados. A FM foi composta por formiato de amônio 10 mM ajustado para pH 3 com ácido fórmico, sendo a fase A preparada em água e a fase B em mistura de acetonitrila:água (9:1). O programa de gradiente iniciou-se na proporção 70:30 (A:B), atingindo 0:100 aos 3 minutos, mantendo-se até 4 minutos e retornando às condições iniciais aos 4,5 minutos, com tempo total de corrida de 8 minutos (Abuhassan et al.,2022).

As análises foram realizadas a 30 °C, utilizando diferentes colunas cromatográficas conforme o fármaco: XBridge® C18 (5 µm, 2,1 × 50 mm) para ibuprofeno, ácido mefenâmico e griseofulvina; ODS-H optimal (5 µm, 30 × 150 mm) para ACV, furosemida e dipiridamol; e Kromasil 60-5-SIL (3 mm, 15 cm) para paracetamol. O fluxo foi estabelecido em 1 mL/min para a maioria dos compostos, sendo reduzido para 0,5 mL/min na análise de ACV (Abuhassan et al.,2022).

A detecção foi realizada por espectrofotometria na região do ultravioleta, nos comprimentos de onda de 254 nm para ibuprofeno, paracetamol e ACV, e 291 nm para ácido mefenâmico, furosemida, dipiridamol e griseofulvina. O volume de injeção foi de 100 µL para ibuprofeno e 10 µL para os demais analitos, sendo observados tempos de retenção variando entre 1,07 min, para o paracetamol, e aproximadamente 2,5 min, para furosemida e dipiridamol (Abuhassan et al.,2022).

O método analítico proposto por Tiffner et al. (2018) foi realizado por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência com detecção por ultravioleta (CLUE-UV), sendo aplicado à análise de diferentes matrizes ao longo do estudo (embora no artigo os autores tenham denominado a

técnica como de CLAE). A matriz do produto consistiu em creme de ACV a 5% (Zovirax®), além de formulações teste contendo 2,5% e 10,0% do fármaco. Por sua vez, o meio receptor, empregado no experimento de liberação (cedência) do fármaco a partir da forma farmacêutica, foi uma solução salina de cloreto de sódio a 0,9% p/v (Tiffner et al., 2018).

A principal vantagem da CLUE em relação à CLAE é a utilização de colunas empacotadas com partículas menores que 2 μm , o que permite operar em pressões mais elevadas e utilizar maiores velocidades da FM sem comprometer a eficiência da separação. Como resultado, a CLUE proporciona análises mais rápidas, maior resolução cromatográfica e maior sensibilidade analítica, além de reduzir o consumo de solventes orgânicos e o tempo total de análise, tornando o método mais eficiente e ambientalmente sustentável (Cielecka-Piontek et al., 2013).

As análises foram conduzidas sob condições cromatográficas específicas. A detecção ocorreu no comprimento de onda de 280 nm, utilizando uma coluna cromatográfica Acquity T3 (2,1 $\times$ 75 mm, 1,8 μm). A FM foi composta por uma solução aquosa contendo 7% de metanol, empregada em modo isocrático. O fluxo foi mantido em 400 $\mu\text{L}/\text{min}$, com a temperatura da coluna controlada a 25 $^{\circ}\text{C}$ e volume de injeção de 1 μL . As amostras foram preparadas a partir de soluções estoque dissolvidas em dimetilsulfóxido (DMSO), seguidas de diluição em solução de cloreto de sódio a 0,9% P/V (Tiffner et al., 2018).

O método analítico por CLUE-UV mostrou-se linear na faixa de concentração analisada ($R^2 \geq 0,99$) e preciso (CV entre 1% e 4%), garantindo quantificação consistente do fármaco. No teste de liberação *in vitro* do fármaco (IVRT), observou-se liberação linear em função da raiz quadrada do tempo ($R^2 > 0,97$), conforme esperado. Adicionalmente, a manutenção de condições sink (não saturação), houve a adequada recuperação do fármaco e a robustez frente a pequenas variações operacionais, o que reforça a consistência do método, confirmando sua adequação para avaliação da liberação *in vitro* de ACV a partir de formulações tópicas (Tiffner et al., 2018).

O quinto artigo tratou do estudo de Douillet et al. (2022) e do método analítico para quantificação do ACV em tecido muscular de aves (frango, pato, codorna e peru). A pesquisa foi motivada por preocupações de ordem sanitária, regulatória e ambiental relacionadas ao uso de medicamentos antivirais na produção de alimentos de origem animal. Entretanto, o método de quantificação desenvolvido mostra-se potencialmente transponível para outras áreas do conhecimento, ampliando sua aplicabilidade analítica (Douillet et al., 2022). A técnica foi utilizada para a identificação e quantificação do ACV por LC-MS/MS. Foram estabelecidas condições específicas no espectrômetro de massas. O tempo de retenção foi de 3,41 minutos

em coluna HILIC com BEH Amide (refere-se à tecnologia de partículas híbridas de etileno em ponte), com íon precursor de m/z 226,2 e íons produto de m/z 135,0 e 152,0. Em relação ao preparo, as soluções padrão foram preparadas em DMSO. Além disso, a elevada polaridade do ACV favoreceu sua retenção e melhor formato de pico em cromatografia de interação hidrofílica (HILIC), enquanto colunas de fase reversa, como C18, mostraram retenção inadequada para esse analito (Douillet et al., 2022).

Os resultados de validação demonstraram elevada sensibilidade do método, com limite de detecção (LOD) de $0,07 \mu\text{g kg}^{-1}$, limite de quantificação (LOQ) de $0,22 \mu\text{g kg}^{-1}$. O uso da cromatografia HILIC com a coluna BEH Amide provou ser essencial para a retenção adequada deste composto altamente polar, superando limitações de métodos tradicionais de fase reversa (Douillet et al., 2022).

O sexto artigo empregou um método baseado em extração em fase sólida em fluxo (FA-SPE) acoplada à UCLAE-MS/MS e apresentou alta eficiência na preparação e análise de amostras. O procedimento para o preparo das amostras é compatível com diferentes matrizes, como formas farmacêuticas e fluidos biológicos, embora tenha sido originalmente desenvolvido por Mermer et al. (2024) para análises em água de superfície. No estudo, a matriz principal foi água de rio, com avaliação complementar em água de torneira e material de referência de água potável (Mermer et al., 2024).

A separação cromatográfica foi realizada em coluna C18 (Ascentis Express®) a 40°C , utilizando FM composta por ácido fórmico 0,1% V/V em água e acetonitrila em modo gradiente. A detecção foi conduzida por espectrometria de massas com ionização por eletrospray em modo positivo (ESI+), empregando monitoramento de múltiplas reações (MRM). Para o ACV, foi selecionado o íon precursor m/z 226,20, com íon de quantificação m/z 152,05 e íons qualificadores m/z 135,00 e 110,00, garantindo elevada seletividade analítica (Mermer et al., 2024).

O método apresentou desempenho satisfatório, com separação eficiente em curto tempo de análise (3,5 minutos), recuperação entre 95,6% e 113,0% e precisão adequada ($\text{CV} < 9,2\%$). Além disso, os baixos limites de detecção e quantificação evidenciam alta sensibilidade, enquanto o efeito de matriz permaneceu dentro de limites aceitáveis, confirmando a robustez e a aplicabilidade do método para quantificação de ACV (Mermer et al., 2024).

5.4 Apresentação e discussão dos requisitos de qualidade contidos nas monografias farmacopeicas para análise do ACV (Farmacopeias Americana, Brasileira e Britânica).

Foram consultadas as seguintes farmacopeias: USP 48–NF 43, FB, 7ª edição e a BP 2025, todas na edição vigente.

Na FB 7ª edição constam as monografias para matéria prima e comprimidos; na BP 2025, constam as monografias para creme, comprimidos e matéria-prima. Já na USP 48–NF 43 constam as monografias para matéria-prima, creme, pomada e comprimidos. A descrição dos testes podem ser observadas nos Quadros 2,3 e 4.

Quadro 2 - Critérios para avaliação da qualidade do aciclovir matéria-prima.

Farmacopeias	Definição (limites de teor)	Descrição	Solubilidade	Identificação	Ensaio de pureza	Doseamento
Americana	Contém não menos que (NLT) 98,0% e não contém mais que (NMT) 102,0%	*NE	*NE	A- Espectroscopia Infravermelho (métodos 197K ou 197A1) B- Cromatografia a líquido de alta eficiência	Cromatografia a Líquido de alta eficiência Coluna: C18 (250x4,6 mm, 5µ) Detector: UV 254 nm FM: Fluxo: 1 mL/min volume de injeção: 10 µL	Solução estoque padrão (SEP): 0,5 mg/mL de Aciclovir (diluente hidróxido de sódio 0,1 N). Solução Padrão (SP): 0,1 mg/mL Aciclovir a partir de SEP e da Solução estoque da amostra SEA: 0,5 mg/mL de Aciclovir. Dissolver cerca de 100 mg de Aciclovir em 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 N num balão volumétrico de 200 mL e diluir com água até ao volume total da solução amostra SA: 0,1 mg/mL de Aciclovir a partir da SEA.

Brasileira	98,0% e, no máximo, 101,0% de C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ , em relação à substância anidra.	Pó cristalino branco ou quase branco.	Pouco solúvel em água, facilmente solúvel dimetilsulfóxido e muito pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.	O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C) A- Espectroscopia Infravermelho B- Espectrofotometria no ultravioleta c- Cromatografia a líquido de alta eficiência	CCD usando sílica-gel GF254. Eluente: clorofórmio, álcool metílico e hidróxido de amônio (80:20:2). A placa é examinada sob luz ultravioleta (254 nm). Aplica-se 5 µL das soluções (2), (3), (4) e (5) Qualquer mancha secundária obtida, diferente da mancha principal, não deve ser mais intensa do que as manchas obtidas com as Soluções (2), (3), (4) e (5) . A soma das impurezas observadas deve ser, no máximo, 2,0%.	Empregar um dos métodos descritos a seguir. A- Titulações em meio não aquoso. Dissolver 0,15 g da amostra em 60 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Ponto final por potenciometria. B: CLAE. Coluna: C18 (250x4,6 mm, 5µ) Detector: UV 254 nm FM:mistura de água e ácido acético glacial (100:0,1) Fluxo: 3 mL/min

						volume de injeção: 20 µL
Britânica	98,5 até 101,0% da substância anidra.	Pó cristalino Branco ou quase branco.	Ligeiramente solúvel em água, muito ligeiramente solúvel em etanol (96 por cento), praticamente insolúvel em heptano. Dissolve-se em soluções diluídas de	Espectrometria de Absorção Infravermelho.	CLAE Coluna: C18 (250x4,6 mm, 5µ) Detector: UV 254 nm FM:A acetonitrila/ tampão fosfato pH 3,1 (1:99 V:V)	Mesmo método da titulação em meio não aquoso da FB.

			ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.		B acetonitrila/ tampão fosfato pH 2,5 (50:50 V:V) Fluxo: 1,0 mL/min. Detecção: Espectrofotômetro a 254 nm. Injeção: 10 µL da solução amostra e das soluções de referência (b), (c) e (d).	
--	--	--	---	--	---	--

Quadro 3 - Critérios para avaliação da qualidade do aciclovir sob as formas farmacêuticas de creme ou pomada

Farmacopeias	Descrição	Identificação	Ensaio de pureza	Ensaio para forma farmacêutica	Uniformidade de dose	Doseamento
Americana (pomada)	90,0 a 110,0 % da quantidade rotulada	CLAE.	O controle químico é realizado por meio do ensaio de limite de guanina, executado conforme o método cromatográfico descrito no ensaio de teor, utilizando solução padrão de guanina (2,0 µg/mL em NaOH 0,1 N), com limite máximo permitido de 2,0% (NMT 2,0%).	*NE:	*NE	CLAE Coluna: 4,6 mm x 25cm x L1(C18) FM ácido acético 0,02M detector: UV 254nm Fluxo: 3 mL/min Volume de injeção 20 µL
Americana (creme)	Não contém menos que 90,0% não contém mais que 110,0 % de aciclovir numa base para creme adequada.	A. CLAE. B. Espectrofotometria no ultravioleta	Modo: LC Detetor: UV 254 nm Coluna: 4,6-mm x 15-cm; enchimento de 5-µm L10 Temperatura da coluna: 35° Volume de injeção: 10 µL Tempo de corrida: NLT 10	Uniformidade em Recipientes, Produtos Embalados em Bisnagas: Atende aos requisitos	Especificamente, o Creme de Aciclovir deve atender aos requisitos de Uniformidade em recipientes – produtos acondicionados em bisnagas	CLAE Modo: LC Detector: UV 254 nm. Para a Identificação B, use um DAD na faixa de 200–400 nm. Coluna: 4,6 mm x 15 cm; recheio de 5 µm L10 Temperatura da coluna: 35 °C Fluxo: 0,6

			vezes o tempo de retenção do aciclovir			mL/min Volume de injeção: 10 µL Tempo de corrida: NLT 2,5 vezes o tempo de retenção do aciclovir.
Britânica (creme)	95,0 a 105,0 % do valor declarado	A. CLAE. B. Espectrofotometria no ultravioleta	CLAE (a) Utilizar uma coluna de aço inoxidável (25 cm × 4,6 mm) recheada com c18 para cromatografia (5 µm) (a Supelcosil LC-18-DB é adequada). Utilizar eluição por gradiente e a FM descrita abaixo. Utilizar uma vazão de 1 mL por minuto. Utilizar temperatura ambiente na coluna. Utilizar comprimento de onda de detecção de 254 nm. injetar 10 µL de cada solução.	NE *	NE*	Determinação de conteúdo A solução amostra foi preparada a partir de creme contendo 25 mg de aciclovir, solubilizado em DMSO com auxílio de ultrassom seguido de diluição com mistura de DMSO e água (Solução A), filtração em filtro de nylon (0,2 µm) e diluição final 1:10. A solução de referência foi obtida a partir de 25 mg de padrão de aciclovir padrões de referência primários da BP (BPCRS), dissolvido em DMSO e diluído com a Solução A até a concentração de teste coluna: C18 detecção: UV a 254 nm fluxo: 1

						mL/min Temperatura ambiente. A FM: gradiente de acetonitrila e tampão fosfato, com pH : 2,5 a 3,1.
--	--	--	--	--	--	--

Quadro 4 - Critérios para avaliação da qualidade do aciclovir em comprimidos.

Farmacopeia	Descrição	Identificação	Ensaio de pureza	Ensaio para forma farmacêutica	Uniformidade de dose	Doseamento
Brasileira	No mínimo 95,0 % e, no máximo, 105,0 % da quantidade declarada de aciclovir.	A.Espectrofotometria no ultravioleta. B. CCD.	Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em CCD(5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio 13,5 M, álcool metílico e cloreto de metileno (2:20:80), como FM Aplicar, separadamente,	NE*	Uniformidade de dose (5.1.6)	A. Proceder conforme descrito em Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5). Dissolver 0,15 g da amostra em 60 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. .

			à placa, 2 µL as soluções 1 e 2. Proceder conforme descrito em CCD (5.2.17.1), utilizando celulose F254, como suporte, e mistura de álcool n-propílico, hidróxido de amônio 13,5 M e sulfato de amônio a 5% (p/v) (10:30:60), como FM. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL as soluções 1, 2, 3 e 4.			B. Proceder conforme descrito em CLAE (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector UV a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm); fluxo da FM de 3,0 mL/minuto.
Britânica	95,0 a 105,0 % do valor declarado	A. Espectrofotometria no ultravioleta B. CLAE.	Solução (1) 25 mg de pó em 10 mL DMSO - Diluir 2:5 com Solução A, 1 vol. da Sol. (1) p/ 100 vol. - 1 vol. desta p/ 5 vol. Solução (3) 5 mg de Padrão A em 1 mL DMSO + 4 mL Água, Solução (4) Conteúdo do frasco (Impureza C) em 200 µL DMSO - Diluir p/ 1 mL, Solução (5) Conteúdo do frasco (Impureza G) dissolvido em 1 mL da	NE*	NE*	O ensaio é realizado por LC, conforme o Apêndice III D, após pulverização de 20 comprimidos e preparo das soluções teste, padrão e de identificação de impureza em DMSO, com diluições sucessivas em solução A (DMSO:água, 1:4).

			Solução (3). Coluna de aço inoxidável (25 cm × 4,6 mm)empacotada com sílica gel octadecilsilil para cromatografia (5 µm), eluição por gradiente, Utilize um fluxo de 1 mL por minuto, temperatura ambiente, Utilize um comprimento de onda de detecção de 254 nm, injete 10 µL de cada solução. Solução tampão fosfato pH 3,1: Dissolver 3,48 g de hidrogeno-ortofosfato de dipotássio em 1000 mL de água e ajustar o pH para 3,1 com ácido ortofosfórico. Solução tampão fosfato pH 2,5: Dissolver 3,48 g de hidrogeno-ortofosfato de dipotássio em 1000 mL de água e ajustar o pH para 2,5 com ácido ortofosfórico. FM A: 1 volume de acetonitrilo e 99 volumes de solução tampão fosfato pH 3,1.			
--	--	--	--	--	--	--

			FM B: 50 volumes de acetonitrilo e 50 volumes de solução tampão fosfato pH 2,5.			
Americana	Não menos que 90,0% e não mais que 110,0% da quantidade declarada de aciclovir.	CLAE.	PROCEDIMENTO FM: 0,02 M ácido acético. Preparar: solução de adequabilidade do sistema A, solução de adequabilidade do sistema B, solução amostra, Sistema cromatográfico e Adequabilidade do sistema: Proceder conforme orientado no doseamento.	NE*	Uniformidade de dose (905): Atende aos requisitos para Variação de Peso	CLAE FM: Ácido acético 0,02 M Modo: LC Detector: UV 254 nm Coluna: 4,6 mm × 25 cm; enchimento L1 Temperatura da coluna: 40° Fluxo: 1,5 mL/min Volume de injeção: 20 µL

6 CONCLUSÃO

Foram apresentadas as indicações terapêuticas do ACV e discutidos os pontos positivos e negativos dessa indicação. O ACV apresenta eficácia bem estabelecida no tratamento de infecções por HSV e VZV, com destaque para sua aplicação em casos graves e em pacientes imunocomprometidos, além de relevância em estratégias profiláticas quando associado a esquemas terapêuticos adequados. Por outro lado, evidencia limitações importantes, especialmente pela ineficácia frente ao CMV e pela redução de impacto quando utilizado de forma isolada em contextos de imunossupressão intensa. Dessa forma, sua prescrição deve ser orientada de acordo com o agente viral envolvido e o contexto clínico, a fim de maximizar seus benefícios terapêuticos.

Outrossim, foram apresentados por meio do Quadro 1 os medicamentos contendo aciclovir disponíveis no mercado nacional, de modo que foi evidenciada a elevada quantidade de registros, aliada à diversidade de empresas e apresentações farmacêuticas, demonstrando um cenário de forte competitividade e elevada disponibilidade, fatores que contribuem diretamente para o acesso da população ao tratamento de infecções por herpes vírus.

Além disso, os métodos analíticos para quantificação do ACV foram listados e comparados, de modo que foi evidenciada a existência de abordagens diversas, complementares e adequadas a diferentes matrizes e finalidades analíticas, abrangendo desde controle de qualidade de matérias-primas e formulações farmacêuticas até aplicações bioanalíticas, ambientais e forenses. Técnicas como espectroscopia Raman e espectrofotometria destacam-se pela simplicidade e menor impacto ambiental, enquanto métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas demonstram elevada sensibilidade, seletividade e robustez, especialmente em matrizes complexas. Adicionalmente, abordagens baseadas em CLAE-UV e sistemas simuladores fisiológicos contribuem para a avaliação biofarmacêutica e desempenho in vitro do fármaco.

Dessa forma, conclui-se que não há um método único ideal, mas sim um conjunto de técnicas cuja escolha deve considerar a natureza da amostra, os requisitos de sensibilidade e a aplicabilidade prática, reforçando a importância da validação e adequação metodológica para garantir resultados confiáveis e reprodutíveis na quantificação do ACV.

Foram apresentadas e comparadas as monografias para avaliação da qualidade do ACV disponíveis na USP, na FB e na BP, demonstrando que, embora haja convergência quanto aos parâmetros essenciais de qualidade, persistem diferenças relevantes nos critérios de aceitação,

nos limites de teor e nas abordagens metodológicas empregadas. De modo geral, na USP é apresentado maior detalhamento técnico e integração de métodos cromatográficos, na BP são adotados critérios mais restritivos em determinadas formas farmacêuticas, enquanto na FB é demonstrada maior flexibilidade na escolha das metodologias analíticas.

Assim, conclui-se que a análise comparativa entre esses compêndios é fundamental para subsidiar decisões regulatórias, o desenvolvimento farmacêutico e a harmonização de métodos, contribuindo para o fortalecimento dos padrões de qualidade aplicados ao ACV. Destaca-se ainda a inobservância da presença de monografia farmacopeia para todas as especialidades farmacêuticas disponíveis nas Farmacopeias avaliadas.

7 REFERÊNCIAS

ABUHASSAN, Qamar; KHADRA, Ibrahim; PYPER, Kate; AUGUSTIJNS, Patrick; BROUWERS, Joachim; HALBERT, Gavin W. *Fasted intestinal solubility limits and distributions applied to the biopharmaceutics and developability classification systems. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 170, p. 160–169, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.12.006>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Bulário eletrônico: Aciclovir*. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/?nomeProduto=ACV>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmacopeia Brasileira 7. ed.: Aciclovir (substância)*. Brasília: ANVISA, 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmacopeia Brasileira 7. ed.: Aciclovir (comprimidos)*. Brasília: ANVISA, 2024.

AKIMOTO, Tetsu; YAMAZAKI, Tomoyuki; SAITO, Osamu; MUTO, Shigeaki; KUSANO, Eiji; NAGATA, Daisuke. *A supraglottic pseudotumor in an immunocompromised patient with nephrotic syndrome, herpes zoster, and a cytomegalovirus infection. Clinical Medicine Insights: Case Reports*, v. 9, p. 61–65, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4137/CCRep.S40058>. Acesso em: 29 mar. 2026.

AL-BAGAWI, Amal H.; EL SHEIKH, Ragaa; SALEM, Osama M. A.; ABDEL FATTAH, Ghada M.; GAROUB, Mohannad M.; GOUDA, Ayman A.. *Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction approach for preconcentration of acyclovir as antiviral drug*

indosage forms prior to spectrophotometric determination. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia v.37,n.5, p.1081–10922023.Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v37i5.2>. Acesso em: 24 abr. 2026.

ALHWAYAN, Ayman A.; ALSALLAL, Aseel; NJADAT, Mohammad; ALHAMMAD, Malek; HADDADIN, Baha. *Intravenous immunoglobulin and intravenous acyclovir as an alter-native therapy to varicella zoster immunoglobulin in the prevention of serious complications of neonatal varicella*. *Cureus*, v. 16, n. 6, 2024. DOI: 10.7759/cureus.63515.

ARNAL, J.; GONZALEZ-ALVAREZ, I.; BERMEJO, M.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; KOPP, S.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J. B.; BARENDT, D. M.. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: aciclo-vir. Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 12, p. 5061–5073, 2008.<https://doi.org/10.1002/jps.21392>. Acesso em: 24 out. 2025.

ASSIS, Maria Silvia Gurgel; PEDROSA, Taciane Cristina Fernandes; MORAES, Fernanda Segurasse de; CALDEIRA, Tamires Guedes; PEREIRA, Gislaine Ribeiro; SOUZA, Jacqueline de; RUELA, André Luís Morais. *Novel insights to enhance therapeutics with acyclovir in the management of herpes simplex encephalitis. Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 110, n. 4,p. 1557–1571, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.003>. Acesso em: 24 out. 2025

BARBOZA, Fernanda Malaquias; VECCHIA, Débora Dalla; PEREIRA, Airton Vicente; STULZER, Hellen Karine; SILVA, Marcos Antonio Segatto. *Desenvolvimento e validação de um método analítico simples e rápido por espectroscopia UV para quantificação de aciclovir em matrizes hidrofílicas de liberação prolongada*. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 747-749, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300047>. Acesso em: 19 jul. 2026.

BASAVAIHAH, K.; PRAMEELA, H. C. *Quantitative methods for the assay of acyclovir in non-aqueous medium. Indian Journal of Chemical Technology*, v. 11, n. 6, p. 759–763, nov. 2004. Disponível em: [NISCPR Online Periodical Repository](https://niscpronlineperiodicalrepository.org/). Acesso em: 19 jul. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 25 jul. 2017. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_.pdf

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 511, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. *Diário Oficial da União: seção 1*, Brasília, DF, 31 maio 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-511-de-27-de-maio-de-2021-322872944>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, 7. ed. Brasília: ANVISA, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename>. Acesso em: 29 mar. 2026.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. *British Pharmacopoeia 2025*. London: The Stationery Office, 2024.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. *Acyclovir*. London: The Stationery Office, 2025.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. *Acyclovir cream*. London: The Stationery Office, 2025.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. *Acyclovir tablets*. London: The Stationery Office, 2025.

CERCHIONE, Claudio; DE RENZO, Amalia; DI PERNA, Maria; DELLA PEPA, Roberta; PUGLIESE, Novella; CATALANO, Lucio; PANE, Fabrizio; PICARDI, Marco. *Pegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia following frontline bendamustine plus rituximab treatment in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: a single center, real-life experience*. *Supportive Care in Cancer*, v. 25, p. 839-845, 2017. 10.1007/s00520-016-3468-8. Acesso em: 24 out. 2026.

CHANDRA, Franzeska Madeline; REYNALDO, Giovanni; CHA, Jinhee; FRANSISKA. *Severe acyclovir induced neurotoxicity in an elderly woman with end-stage renal disease and herpes zoster: a case report*. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, v. 21, n. 2, p. 1995–1998, 2024. DOI: 10.30574/wjarr.2024.21.2.0301.

CIELECKA-PIONTEK, Judyta; ZALEWSKI, Przemysław; JELIŃSKA, Anna; GARBACKI, Piotr. *UHPLC: The Greening Face of Liquid Chromatography*. *Chromatographia*, v. 76, n. 21-22, p. 1429-1437, 2013. DOI: 10.1007/s10337-013-2434-6.

DE MIRANDA, P. et al. Absolute bioavailability and metabolic disposition of acyclovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 37, n. 4, p. 608-615, abr. 1993. Disponível em: europepmc.org. Acesso em: 19 jul. 2026

DJEBBARI, Faouzi; KAJI, Furqaan; STANTON, Louise; LAWRENCE, Megan M.; COLLINS, Graham P.; EYRE, Toby A. *Efficacy and infection morbidity of front-line immunochemotherapy in follicular lymphoma*. *European Journal of Haematology*, v. 105, p. 667-671, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13486.

DOUILLET, C.; MOLONEY, M.; DI ROCCO, M.; ELLIOTT, C.; DANAHER, M. *Development and validation of a quantitative method for 15 antiviral drugs in poultry muscle using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry*. *Journal of Chromatography A*, v. 1665, art. 462793, 2022. DOI: 10.1016/j.chroma.2021.462793.

DrugBank. *Acyclovir (DB00787)*. DrugBank Online. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00787>. Acesso em: 29 mar. 2026.

ELION, G. B.; FURMAN, P. A.; FYFE, J. A.; DE MIRANDA, P.; BEAUCHAMP, L.; SCHAEFFER, H. J. *Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 74, n. 12, p. 5716-5720, dez. 1977. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5716. Acesso em: 15 out. 2026.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. *Farmacopeia Brasileira*. 7. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024.

FRANCESE, Rachele; CECONE, Claudio; COSTANTINO, Matteo; HOTI, Gjyljije; BRACCO, Pierangiola; LEMBO, David; TROTTA, Francesco. *Identification of a β CD-Based Hyper-Branched Negatively Charged Polymer as HSV-2 and RSV Inhibitor*. *Viruses*, v. 12, n. 8, p. 1–16, 2020.

FRANÇA, Fernanda S.; LEITE, Samantha B. *Micologia e virologia*. Porto Alegre: SAGAH, 2018. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595026827/>. Acesso em: 24 fev. 2026

GANAPATHY, Malliga E. et al. Valacyclovir: a substrate for the intestinal and renal peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 246, n. 2, p. 470-475, maio 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610386/>. Acesso em: 19 jul. 2026. GELDERBLOM, Hans Rembert. *Structure and classification of viruses*. In: BARON, S. (org.). *Medical microbiology*. 4. ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. cap. 41.

GIORDANO, C.; DELLA PEPA, R.; PUGLIESE, N.; CAPPUCCIO, I.; PICCOLO, G.; FANELLI, F.; RASCATO, M. G.; CAMPAGNA, G.; DI FOLCA, S.; SEVERINO, A.; MASCOLO, M.; PICARDI, M.; PANE, F. *Primary vigorous anti-infective prophylaxis to reduce the rate of infections and related chemotherapy disruptions in patients with untreated follicular lymphoma*. *Haematologica*, v. 104, supl. 2, p. P225, 2019.

GOLAN, David E.; TASHJIAN JR., Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GUO, Meichen; YU, Shichao; HUANG, Yuying; SONG, Hang; LI, Mo; LIU, Dan; FU, Qiang; HE, Zhonggui. A novel cascade strategy using a nanonized targeted prodrug for enhanced oral delivery efficiency. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 587, p. 119638, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119638>. Acesso em: 29 mar. 2026.

HEWLETT, Martinez; CAMERINI, David; BLOOM, David C. *Virologia básica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman*. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. E-book.. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580555066/>. Acesso em: 12 out. 2025.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q1A(R2): *Stability Testing of New Drug Substances and Products*. Geneva: ICH, 2003.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q3A(R2): *Impurities in New Drug Substances*. Geneva: ICH, 2006a.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q3B(R2): *Impurities in New Drug Products*. Geneva: ICH, 2006b.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q6A: *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*. Geneva: ICH, 2000.

KEOROCHANA, Narumon. A case report of Epstein–Barr virus-associated retinal vasculitis: successful treatment using only acyclovir therapy. *International Medical Case Reports Journal*, v. 9, p. 213–218, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S107089>.

KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2023.

KUMAR, Naveen; BANSAL, Ankit; SARMA, G. S.; RAWAL, Ravindra K. *Chemometrics tools used in analytical chemistry: an overview*. *Talanta*, v. 123, p. 186–199. 2014 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039914014000812>. Acesso em: 15 abr. 2026.

LANG, Keline; TABOSA, Maria A. M.; MASSOCATTO, Cristina L. *Controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos*. Porto Alegre: SAGAH, 2021. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786556902357/>. Acesso em: 15 abr. 2026.

MANE, Vishal P.; KURANGI, Bhaskar; BHASAGI, Neha Sanjay; PATIL, Swapnil; SOUDAGAR, Moazzim; PATIL, Umesh Kumar. *Development and validation of a simple stability-indicating HPLC method for the quantitation of acyclovir in pharmaceuticals and novel nanoformulation*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 13, n. 2, 2023. DOI: 10.1080/22297928.2023.2213262.

MARTINS, Mílton de A.; CARRILHO, Flair J.; ALVES, Venâncio Avancini F.; CASTILHO, Euclid. *Clínica Médica: volume 6: doenças dos olhos, doenças dos ouvidos, nariz e garganta, neurologia, transtornos mentais*. 2. ed. Barueri: Manole, 2016.

MEDHAT, R.; EL LABABIDI, R.; ABDELSALAM, M.; NUSAIR, A. *Varicella-Zoster Virus (VZV) meningitis in an immunocompetent adult after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination: a case report*. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 119, p. 184–186, 2022.

MERMER, Karolina; JAS, Emilia; PALUCH, Justyna; WOŹNIAKIEWICZ, Aneta; WOŹNIAKIEWICZ, Michał; MIŚKOWIEC, Paweł; CHOCHOLOUŠ, Petr; SKLENÁŘOVÁ, Hana; KOZAK, Joanna. *Flow analysis-solid phase extraction system and UHPLC-MS/MS analytical methodology for the determination of antiviral drugs in surface water*. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 31, p. 49546–49559, 2024. DOI: 10.1007/s11356-024-34466-5.

NASCIMENTO, Marco Aurélio de Carvalho; MOREIRA, Juliana Duffles Donato; OLIVEIRA, Gabriela Rocha Rodrigues de; OLIVEIRA, Thalita Borges. *O Complexo Econômico-Industrial da Saúde como alternativa estratégica para a superação do subdesenvolvimento*.

Trabalho, Educação e Saúde, Rio de Janeiro, v. 22, 2024, e02991262. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-7746-ojs2991>.

OGAWA, Yusuke; HIGUCHI, Takakazu; KOYAMADA, Ryosuke; ARAI, Satoru; OKADA, Sadamu. *Hypertrophic herpes simplex virus type 1 infection in a patient with acute myeloid leukemia*. *Journal of Hematology*, v. 6, n. 2-3, p. 68-71, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.14740/jh350w>.

OHASHI, Ryo; FUJII, Aria; FUKUI, Kanako; KOIDE, Tatsuo; FUKAMI, Toshiro. *Non-destructive quantitative analysis of pharmaceutical ointment by transmission Raman spectroscopy*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 169, 2022, 106095. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106095>.

PACHNIO, Annette; BEGUM, Jusnara; FOX, Ashini; MOSS, Paul. *Acyclovir therapy reduces the CD4+ T cell response against the immunodominant pp65 protein from cytomegalovirus in immune competent individuals*. *Plos One*, v. 10, n. 4, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125287>.

PICARDI, Marco; GIORDANO, Claudia; DELLA PEPA, Roberta; CERCHIONE, Claudio; PUGLIESE, Novella; LEONE, Aldo; VITIELLO, Selenia; PANE, Fabrizio. Correspondence in reference to previously published manuscript: “*Faouzi Djebbari et al. Efficacy and infection morbidity of front-line immuno-chemotherapy in follicular lymphoma. European Journal of Haematology*, v. 105, p. 667-671, 2020”. *European Journal of Haematology*, v. 106, p. 734-736, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13558>.

RAFAILIDIS, Petros I.; MAVROS, Michael N.; KAPASKELIS, Anastasios; FALAGAS, Matthew E. *Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. Journal of Clinical Virology*, v. 49, p. 151-157, 2010. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.07.008.

RITTER, James M.; FLOWER, Rod J.; HENDERSON, Graeme; LOKE, Yoon K.; MACEWAN, David; ROBINSON, Emma; FULLERTON, James. *Rang & Dale Farmacologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2025. E-book. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786561110228/>. Acesso em: 12 out. 2025.

ROCHA, Tiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. *A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica*. Revista Uningá Review, Maringá, v. 20, n. 2, 2014. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1593/1203>. Acesso em: 15 abr. 2026.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. ACV. InfoSUS. Disponível em: <https://ceos.webservice.saude.sc.gov.br/index.php/ACV>. Acesso em: 24 fev. 2026.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira; ROMANOS, Maria Teresa Villela; WIGG, Marcia Dutra. *Virologia humana*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738354/>. Acesso em: 24 fev. 2026.

STORPIRTIS, Sílvia; GAI, Maria Nellice; CAMPOS, Reginaldo dos Santos; CARDOSO, Fabiana Rossi. *Ciências farmacêuticas: biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

TAKEDA, Saki; UENO, Satoshi; ZENDA, Rie; MUTO, Kazuya; ISEKI, Ken; HARADA, Kazuki. *Simultaneous analysis of acyclovir and its metabolite using hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry. Journal of Analytical Toxicology*, v. 48, p. 204–209, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkae019>.

THELEN, Kirstin; COBOEKEN, Katrin; WILLMANN, Stefan; BURGHHAUS, Rolf; DRESSMAN, Jennifer B.; LIPPERT, Jörg. *Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, Part 1: oral solutions*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 100, n. 12, p. 5324-5345, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jps.22726>. Acesso em: 12 out. 2025.

TIFFNER, Katrin I.; FISCHER, Isador Kenner; AUGUSTIN, Thomas; RAMI, Reingard; RANEY, Sam G.; SINNER, Frank. *A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%*. International Journal of Pharmaceutics, v. 535, n. 1-2, p. 217–227, 2018. DOI: 10.1016/j.ij-pharm.2017.10.073.

TSAPPA, Irene; MISSOURIS, Constantinos; PSARELLIS, Savvas. *Acyclovir-induced thrombocytopaenia in a patient with SLE*. BMJ Case Reports, 2018. DOI: 10.1136/bcr-2018-225118.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. *United States Pharmacopeia 48–National Formulary 43 (USP 48–NF 43)*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2025.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. *Acyclovir*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2025.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. *Acyclovir cream*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2025.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. *Acyclovir ointment*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2025.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. *Acyclovir tablets*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2025.

WEI, Yan-Ping; YAO, Liang-Yuan; WU, Yi-Yong; LIU, Xia; PENG, Li-Hong; TIAN, Ya-Ling; DING, Jian-Hua; LI, Kang-Hua; HE, Quan-Guo. *Critical review of synthesis, toxicology and detection of acyclovir*. Molecules, v. 26, n. 21, 2021, 6566. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26216566>

WELLCOME CO. Absolute Bioavailability and Metabolic Disposition of Acyclovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 37, n. 4, p. 608-615, abr. 1993. Disponível em: <https://europepmc.org/articles/pmc163025>. Acesso em: 19 jul. 2026.

YANG, Bo et al. Significance of peptide transporter 1 in the intestinal permeability of valacyclovir in wild-type and PepT1 knockout mice. *Drug Metabolism and Disposition*, v.41 n.3, p. 608-618, mar. 2013