



Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

ISSN: 1808-8694

revista@aborlccf.org.br

Associação Brasileira de  
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-  
Facial  
Brasil

Silveira Balbani, Aracy Pereira; Bardella Stelzer, Lucilena; Cortez Montovani, Jair  
Excipientes de medicamentos e as informações da bula  
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 72, nûm. 3, mayo-junio, 2006, pp. 400-406  
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437764018>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

## Excipientes de medicamentos e as informações da bula

Aracy Pereira Silveira Balbani<sup>1</sup>, Lucilena Bardella Stelzer<sup>2</sup>, Jair Cortez Montovani<sup>3</sup>

## Pharmaceutical excipients and the information on drug labels

Palavras-chave: aromatizantes, conservantes farmacêuticos, excipientes farmacêuticos, parabenos, rotulagem de medicamentos, tartrazina.

Keywords: flavoring agents, pharmaceutical preservatives, pharmaceutical aids, parabens, drug labeling, tartrazine.

### Resumo / Summary

**O**bjetivo: Avaliar a presença de conservantes, corantes, adoçantes e aromatizantes em 73 apresentações farmacêuticas de 35 medicamentos para uso oral, e as informações da bula sobre excipientes. **Métodos:** Selecionamos 35 medicamentos, de venda livre ou sob prescrição médica, comercializados no Brasil. A amostra incluiu: analgésicos/antitérmicos, antimicrobianos, mucolíticos, antitusígenos, descongestionantes, anti-histamínicos, broncodilatadores, corticosteróides, antiinflamatórios e suplementos vitamínicos. Foram analisadas 73 apresentações desses fármacos, anotando-se as informações da bula sobre conservantes, corantes, adoçantes e aromatizantes. **Resultados:** A bula de um medicamento (1,3%) não mencionava os ingredientes inativos. Os conservantes mais encontrados nos medicamentos foram metilparabeno e propilparabeno (43% e 35,6% respectivamente). Os adoçantes mais usados foram: sacarose (açúcar) (53,4%), sacarina sódica (38,3%) e sorbitol (36,9%). Vinte e um produtos (28,7%) continham dois adoçantes. Predominaram os medicamentos sem corante (43,8%), seguidos pelos coloridos por amarelo crepúsculo (amarelo FD&C no. 6) (15%). Cinco produtos (6,8%) continham mais de um corante. A tartrazina (amarelo FD&C no. 5) foi encontrada em sete formulações (9,5%). Os aromatizantes mais usados foram os de frutas (83%). Constatamos a freqüente omissão das bulas sobre o teor exato de açúcar dos produtos (77%). Duas das quatro bulas de medicamentos contendo aspartame não mencionavam as precauções no uso por fenilcetonúricos. **Conclusões:** A omissão e a imprecisão das informações da bula sobre os excipientes farmacêuticos expõem os indivíduos suscetíveis ao risco de reações adversas dos conservantes e corantes. Também podem ocorrer complicações do uso inadvertido de medicamentos contendo açúcar pelos pacientes diabéticos, ou de fármacos adoçados com aspartame pelos fenilcetonúricos.

**Aim:** to evaluate the presence of preservatives, dyes, sweeteners and flavouring substances in 73 pharmaceutical preparations of 35 medicines for oral administration, according to drug labeling information about the excipients. **Methods:** 35 medications were selected, both over-the-counter and prescription drugs, marketed in Brazil. The sample included: analgesic/antipyretic, antimicrobial, mucoregulatory, cough and cold, decongestant, antihistamine, bronchodilator, corticosteroid, antiinflammatory and vitamin medications. We collected data on 73 preparations of these drugs, according to drug labeling information regarding preservatives, dyes, sweeteners and flavourings. **Results:** Methylparaben and propylparaben were the most common preservatives found (43% and 35.6% respectively). The most common sweeteners were: sucrose (sugar) (53.4%), sodium saccharin (38.3%) and sorbitol (36.9%). Twenty-one medicines (28.7%) contained two sweeteners. Colourless medicines predominated (43.8%), followed by those with sunset yellow dye (FD&C yellow no. 6) (15%). Five products (6.8%) contained more than one colour agent. Tartrazine (FD&C yellow no. 5) was present in seven preparations (9.5%). Fruit was the most common flavouring found (83%). Labelings of drugs which contained sugar frequently omitted its exact concentration (77%). Of the four labelings of medicines which contained aspartame, two did not warn patients regarding phenylketonuria. **Conclusions:** Omission and inaccuracy of drug labeling information on pharmaceutical excipients may expose susceptible individuals to adverse reactions caused by preservatives and dyes. Complications of inadvertent intake of sugar-containing medicines by diabetics, or aspartame intake by patients with phenylketonuria may also occur.

<sup>1</sup> Professora Voluntária Doutora.

<sup>2</sup> Farmacêutica e Bioquímica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

<sup>3</sup> Livre Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)

Endereço para correspondência: Dra. Aracy P. S. Balbani - Rua Capitão Lisboa 715 cj. 33 Tatuí SP 18270-070.

Tel/fax: (0xx15) 3259-1152 - E-mail: a\_balbani@hotmail.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 15 de julho de 2005.

Artigo aceito em 9 de maio de 2006.

## INTRODUÇÃO

Excipientes - ou ingredientes inativos - são substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos<sup>1</sup>.

Os excipientes de medicamentos para uso interno podem ser: conservantes, corantes, aromatizantes (flavorizantes), adoçantes (edulcorantes) espessantes, emulsificantes, estabilizantes ou antioxidantes. Eles mantêm os remédios livres de microrganismos e adequados ao consumo por mais tempo, além de torná-los palatáveis, favorecendo a adesão ao tratamento<sup>1,2</sup>.

A indústria farmacêutica usa milhares de excipientes. Levantamento feito na Inglaterra encontrou 3.816 dessas substâncias numa amostra de 12.132 medicamentos. Graças aos excipientes, os remédios analisados apresentavam 710 cores, 896 sabores e 140 odores diferentes<sup>3</sup>.

A maioria dos excipientes é utilizada em baixas concentrações, por isso as reações adversas são raras<sup>1</sup>. Porém eles podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância - mecanismo não imunológico que leva às reações anafilactoides e idiossincrasias - ou alergia - mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia<sup>4</sup>. Na prática clínica comumente essas reações são atribuídas, de forma equivocada, ao princípio ativo do medicamento.

As indústrias farmacêuticas são obrigadas a discriminar os ingredientes inativos na bula dos medicamentos<sup>5,6</sup>. Todavia muitos profissionais de saúde não leem a bula ou não têm noções sobre os excipientes ao prescrever medicamentos.

Apresentamos a seguir as características e reações adversas de alguns dos excipientes mais usados em formulações farmacêuticas para uso oral.

### Conservantes

Destacamos os parabenos (metilparabeno e propilparabeno, por exemplo), utilizados pela indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos desde a década de 1920. Os parabenos são antimicrobianos de largo espectro, hidrossolúveis, insípidos, incolores e inodoros<sup>7</sup>. Com tais características, são largamente empregados na formulação de fármacos. As concentrações de parabenos nos medicamentos são variáveis, porém dificilmente excedem 1%<sup>7</sup>.

Os parabenos são parcialmente metabolizados a ácido para-hidroxibenzoílico, cuja estrutura química é similar à do ácido acetilsalicílico. Embora as reações anafiláticas aos parabenos sejam incomuns, eles podem desencadear urticária e angioedema em indivíduos com intolerância aos salicilatos<sup>7</sup>. Os mesmos sintomas podem ocorrer pelo uso de outros conservantes, como o ácido benzóico e seus sais (benzoatos de sódio, potássio e cálcio)<sup>7</sup>.

Conservantes à base de sais de enxofre (metabis-

sulfitos de sódio, potássio e cálcio, por exemplo) também já foram apontados como causadores de rinite persistente (perene) e urticária crônica<sup>8</sup>.

### Corantes

Os corantes podem ser inorgânicos ou orgânicos, naturais ou artificiais. São exemplos de corantes inorgânicos: dióxido de titânio e óxidos de ferro<sup>9</sup>. Os corantes naturais são derivados de plantas ou animais. Os corantes artificiais são sintetizados em laboratório<sup>4</sup>.

O vermelho carmim (vermelho no. 4) é um exemplo de corante natural. É derivado do ácido carmínico, extraído de corpos secos das fêmeas do inseto *Dactylopius coccus* (cochonilha). Já foram descritos alguns casos de asma ocupacional e alergia alimentar desencadeadas pelo carmim, cujo mecanismo fisiopatológico é mediado por IgE<sup>4,10</sup>.

Dentre os corantes artificiais encontramos: os corantes azo - amarelo tartrazina (amarelo FD&C no. 5), amarelo crepúsculo (amarelo FD&C no. 6), Bordeaux S (amaranto ou vermelho FD&C no. 2) e Ponceau 4R (vermelho FD&C no. 4) -, a eritrosina (vermelho FD&C no. 3) e o indigocarmim (azul FD&C no. 2)<sup>4</sup>.

O amarelo tartrazina é encontrado em inúmeros medicamentos, cosméticos e alimentos. Possui estrutura química similar à dos benzoatos, salicilatos e indometacina, daí a possibilidade de reações alérgicas cruzadas com esses fármacos<sup>5</sup>. Além disso, a tartrazina pode desencadear hipercinesia em pacientes hiperativos e eosinofilia<sup>5</sup>. A ocorrência de púrpura não-trombocitopênica é rara, porém significa que a tartrazina tem capacidade de inibir a agregação plaquetária, à semelhança dos salicilatos, benzoato de sódio e metabissulfito de sódio<sup>11</sup>.

A hipersensibilidade à tartrazina ocorre em 0,6 a 2,9% da população, com incidência maior nos indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos. As manifestações clínicas mais comuns são: urticária, broncoespasmo, rinite e angioedema<sup>11</sup>. Apesar da baixa incidência da sensibilidade à tartrazina na população geral, os fabricantes são obrigados por lei a destacar uma advertência na bula e na embalagem dos medicamentos que contêm o corante<sup>12</sup>.

O corante amarelo crepúsculo (FD&C no. 6) também pode provocar reações anafilactoides, angioedema, choque anafilático, vasculite e púrpura. Pode haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes azo<sup>5</sup>.

### Adoçantes (edulcorantes)

Medicamentos líquidos e mastigáveis costumam ter sabor desagradável, e às vezes é necessário combinar vários adoçantes no mesmo produto para contornar esse inconveniente<sup>2</sup>. Os edulcorantes mais usados pela indústria farmacêutica são a sacarose (açúcar), seus substitutos artificiais (sacarina sódica, ciclamato de sódio e aspartame)<sup>13</sup>.

e o sorbitol<sup>5</sup>.

A sacarose tem baixo custo, não deixa gosto residual e pode agir como conservante e antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos. Suas desvantagens são: a cristalização durante a estocagem do medicamento - o que pode entupir a tampa do frasco - e a restrição ao uso por pacientes diabéticos<sup>2</sup>.

Kulkarni et al. (1993)<sup>14</sup> avaliaram as apresentações pediátricas líquidas de 499 medicamentos incluindo: antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários. Observaram que 82% das formulações em xarope continham açúcar, o que contra-indica seu uso por crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias.

Pessoas com intolerância à lactose podem apresentar flatulência e diarréia ao tomarem medicamentos que contêm este açúcar<sup>5</sup>.

O aspartame, o ciclamato de sódio e a sacarina sódica podem induzir reações de hipersensibilidade, manifestadas por urticária, prurido e angioedema<sup>15</sup>. Há possibilidade de reação alérgica cruzada entre a sacarina, o aspartame e as sulfonamidas<sup>5</sup>.

Os ciclamatos podem causar fotossensibilização, eczema e dermatites. Eles não são mais utilizados como edulcorantes nos EUA desde a década de 1970, por determinação da "Food and Drug Administration"<sup>5</sup>, devido ao potencial carcinogênico em animais de laboratório, embora não tenha sido comprovada a relação entre o uso de ciclamatos e o aparecimento de câncer em seres humanos<sup>16</sup>.

O aspartame pode provocar acidose tubular renal quando consumido em grande quantidade<sup>5</sup>. Seu uso é contra-indicado nos pacientes com fenilcetonúria, pois possui fenilalanina.

O sorbitol pode causar diarréia osmótica - geralmente acompanhada de flatulência e dor abdominal -, prejudicando a absorção do princípio ativo do medicamento<sup>5</sup>.

### **Aromatizantes (flavorizantes)**

Esses ingredientes são usados para melhorar o sabor dos medicamentos. Normalmente são segredos industriais, portanto não vêm especificados nas bulas.

Os flavorizantes podem ser naturais (óleos essenciais extraídos de plantas e sabores naturais de frutas) ou artificiais (álcoois aromáticos, aldeídos, bálsamos, fenóis, terpenos, etc.). O acetato de benzila, por exemplo, é um dos componentes dos medicamentos com sabor artificial de cereja, abricô, pêssego e morango<sup>5</sup>.

As reações adversas aos flavorizantes são muito raras, uma vez que esses compostos químicos são empregados em concentrações ínfimas nos medicamentos<sup>5</sup>.

Este estudo teve o objetivo de analisar: a) a presença de conservantes, adoçantes, corantes e aromatizantes em 73 apresentações - líquidas ou granuladas - de 35

medicamentos para uso oral, e b) as informações da bula sobre os excipientes.

## **MÉTODOS**

Selecionamos 35 medicamentos para uso oral, disponíveis no mercado brasileiro. A amostra incluiu: analgésicos/antitérmicos, antimicrobianos, mucolíticos, antitusígenos, descongestionantes, anti-histamínicos, broncodilatadores, corticosteróides, antiinflamatórios e suplementos vitamínicos (Tabela 1). No período de junho a setembro de 2004 foram analisadas as bulas de 73 apresentações desses fármacos, de diferentes marcas comerciais, de venda livre ou sob prescrição médica. Foram escolhidas para análise as apresentações líquidas ou granuladas dos medicamentos.

Foram anotados os dados das bulas sobre a presença de conservantes, adoçantes, corantes e aromatizantes nas formulações. Nos casos de dúvida sobre as informações da bula foram contatados, por telefone, os serviços de atendimento ao consumidor das indústrias farmacêuticas.

## **RESULTADOS**

Das 73 formulações farmacêuticas analisadas, 31 eram gotas ou soluções orais (42,5%), 26 eram xaropes (35,6%), 13 eram suspensões orais (17,8%) e três eram granuladas (4,1%).

Todas as bulas detalhavam os excipientes das formulações, com exceção de uma apresentação de carbocisteína em gotas, de venda livre ao consumidor.

### **Conservantes**

A informação das bulas sobre a presença de conservantes nos medicamentos analisados é listada na Tabela 2. A somatória é superior a 100% porque vários medicamentos contêm mais de um conservante. Os mais freqüentes foram: metilparabeno, encontrado em 33 apresentações (45,2%), propilparabeno, em 26 apresentações (35,6%), benzoato de sódio, em 24 apresentações (32,8%) e metabissulfito de sódio, em oito apresentações (11%).

### **Adoçantes (edulcorantes)**

Os adoçantes utilizados nas formulações estudadas foram: sacarose (açúcar) em 39 fármacos (53,4%), sacarina sódica em 28 (38,3%), sorbitol em 27 (36,9%), ciclamato de sódio em 19 (26%) e aspartame em quatro (5,4%).

Vinte e um remédios (28,7%) continham dois adoçantes; sete (9,5%) continham três adoçantes e três (4,1%) continham quatro adoçantes. Das 26 formulações farmacêuticas em xarope, 18 (69,2%) continham açúcar.

Dentre as bulas dos 39 medicamentos que continham açúcar, somente nove (23%) especificavam sua concentração, que variou de 0,349 g/ml (em um xarope

**Tabela 1.** Grupos de medicamentos analisados, princípios ativos e número respectivo de apresentações incluídas no estudo.

Grupo	Princípios ativos	No. de apresentações
A nalgésicos/antitérpicos	dipirona sódica	5
	ibuprofeno	3
	paracetamol	5
Antiinflamatórios	cloridrato de benzidamina	1
	nimesulida	2
Anti-histamínicos	cloridrato de cetirizina	1
	cloridrato de epinastina	1
	loratadina	1
	desloratadina	1
	ebastina	1
	maleato de dexclorfeniramina	1
	amoxicilina 600mg, clavulanato de potássio 42,9mg	1
	amoxicilina 50mg, sulbactam 50mg	1
Antimicrobianos	azitromicina	2
	cefadroxil monoidratado	2
	cefprozil monoidratado	1
	trimetoprima, sulfametoaxazol	3
	tosilato de sultamicilina	1
Antitussígenos	dropropizina	3
	dropropizina, paracetamol, cloridrato de difenidramina, cloridrato de pseudoefedrina	2
	levodropropizina	5
Broncodilatadores	acebrofilina	4
	cloridrato de bambuterol	1
Corticosteróides	prednisolona	3
	maleato de dexclorfeniramina, betametasona	1
Descongestionantes sistêmicos	bronfeniramina, fenilefrina	2
	paracetamol, fenilefrina, clorfenamina	2
	loratadina, sulfato de pseudoefedrina	2
	maleato de azatadina, sulfato de pseudoefedrina	1
Mucolíticos	carbocisteína	6
	cloridrato de ambroxol	3
	acetilcisteína	1
Vitamínicos	extrato seco de Hedera helix	1
	polivitamínico	2
	ácido ascórbico	1
Total geral		73

de carbocisteína) a 0,72 g/ml (em uma solução oral de dipirona sódica).

Contatamos o serviço de atendimento ao consumidor de uma indústria farmacêutica para esclarecer a concentração de açúcar em dois produtos e recebemos a informação solicitada. Segundo a atendente, a concentra-

ção de açúcar nos fármacos não é divulgada na bula “para evitar que concorrentes copiem a composição”.

As bulas dos medicamentos com açúcar variaram quanto às informações de uso por pacientes diabéticos. Duas marcas comerciais da solução oral de dipirona sódica alertavam que o produto não deve ser usado por

**Tabela 2.** Conservantes encontrados nas formulações farmacêuticas líquidas analisadas (n=73).

Conservantes	No. formulações (%)
metilparabeno	33 (45,2%)
propilparabeno	26 (35,6%)
benzoato de sódio	24 (32,8%)
metabissulfito de sódio	8 (11%)
ácido benzóico	4 (5,4%)
para-hidroxibenzoato	4 (5,4%)
sorbato de potássio	2 (2,7%)
ácido para-hidroxibenzóico	1 (1,3%)
não contém conservantes**	2 (2,7%)

\*\* polivitamínico do complexo B em gotas e acetilcisteína em granulado.

diabéticos por conter açúcar. Duas apresentações de descongestionante à base de bronfeniramina e fenilefrina - de mesma marca comercial - advertiam que o produto “é contra-indicado para diabéticos”, sem especificar a razão. Três apresentações de carbocisteína (xaropes adulto e pediátrico e gotas pediátricas), de mesma marca comercial, informavam na bula que “os pacientes diabéticos devem solicitar orientação médica” e “ser cuidadosamente monitorizados” durante o tratamento. Uma apresentação em xarope do antitussígeno dropropizina advertia que “em pacientes diabéticos, deve-se considerar o conteúdo de açúcar presente em cada apresentação”. Uma das marcas comerciais de xarope do descongestionante de loratadina e sulfato de pseudoefedrina não mencionava o uso por diabéticos.

Considerando as quatro apresentações que continham aspartame, uma suspensão de cefprozil pedia “atenção especial para pacientes fenilcetonúricos”, informando que cada 5ml da suspensão reconstituída continham 28mg de fenilalanina. Uma suspensão de amoxicilina 600mg e clavulanato de potássio 42,9 mg/5ml recomendava “cuidado em pacientes com fenilcetonúria”, informando que cada 5ml da medicação continham 7mg de fenilalanina. A bula de uma marca comercial de carbocisteína (apresentações granulado pediátrico e adulto) omitiu a informação sobre o uso por fenilcetonúricos.

## Corantes

Dentre as formulações analisadas, 32 (43,8%) não continham corantes. Os corantes presentes nos demais medicamentos são listados na Tabela 3. Cinco produtos (6,8%) continham mais de um corante.

As bulas de uma marca comercial de levodroplopizina (apresentações xarope pediátrico e gotas), de acetilcisteína (gotas) e de acebrofilina (apresentação xarope pediátrico) não especificavam o corante vermelho empregado nas formulações. Segundo o serviço de atendimento ao

**Tabela 3.** Corantes encontrados nas formulações farmacêuticas analisadas (n=73).

Corantes	No. formulações (%)
amarelo crepúsculo (FD&C no. 6)	11 (15%)
amarelo tartrazina (FD&C no.5)	7 (9,5%)
eritrosina	5 (6,8%)
vermelho Ponceau 4R	4 (5,4%)
caramelo	3 (4,1%)
vermelho no. 40	3 (4,1%)
vermelho alimentar*	3 (4,1%)
vermelho Bordeaux S*	2 (2,7%)
amarelo quinolina	2 (2,7%)
amarelo no. 10	2 (2,7%)
azul no. 1	2 (2,7%)
vermelho no. 10	1 (1,3%)
óxido de ferro	1 (1,3%)

\* dados não especificados em quatro bulas, obtidos através do serviço de atendimento ao consumidor dos fabricantes.

consumidor dos respectivos fabricantes, as duas primeiras apresentações possuíam corante vermelho Bordeaux S, e a última, vermelho alimentar.

O amarelo tartrazina foi encontrado em sete apresentações de medicamentos (9,5% do total): a) dipirona sódica em gotas; b) paracetamol em gotas; c) cloridrato de benzidamina em gotas; d) xarope pediátrico de descongestionante contendo bronfeniramina e fenilefrina; e) xarope para uso adulto de antitussígeno contendo dropropizina, paracetamol e cloridratos de difenidramina e pseudoefedrina e f) antitussígenos - em xarope e gotas - à base de levodroplopizina. Todas as bulas incluíam a advertência sobre a tartrazina, preconizada pela Resolução RE no 572 de 05/04/2002 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>12</sup>.

## Aromatizantes

Sessenta e um medicamentos (83%) possuíam aroma de frutas; seis (8%), de tutti-frutti; quatro (5%) de baunilha, quatro de caramelo e 16 (22%) apresentavam outros aromas ou essências (anis, canela, chiclete, chocolate, ovo, cassis, licor, mel, mentol, rum, “aroma florestal”, “essência”, “essência meio a meio”, “aroma doce” ou “aromas naturais e artificiais” não especificados).

Dezesseis medicamentos (21,9%) continham duas essências; sete (9,5%) continham três essências.

## DISCUSSÃO

Kumar et al. (1993)<sup>5</sup> analisaram as informações sobre excipientes nas bulas de 102 medicamentos. Verificaram que os dados sobre conservantes, corantes e adoçantes

dos produtos foram omitidos, respectivamente, em 35%, 20% e 10% das bulas. No Brasil, Oliveira; Storpirtis (1999)<sup>4</sup> avaliaram as bulas de 57 medicamentos e observaram que apenas 40% apresentavam informações detalhadas sobre sua composição. Neste trabalho, constatamos que apenas uma das 73 bulas analisadas - de um medicamento de venda livre, para uso pediátrico - não listava os excipientes do medicamento.

Todavia houve omissão do teor de açúcar nas bulas de 77% dos remédios que continham o adoçante. Provavelmente dois fatores contribuíram para esse fato: 1. o segredo industrial que envolve a composição dos produtos e 2. o caráter voluntário da informação, já que a quantificação dos ingredientes inativos não é obrigatória por lei<sup>6</sup>.

Duas bulas de produtos adoçados com aspartame não mencionavam as precauções no uso por fenilcetonúricos, e quatro bulas (5,4%) não especificavam o corante da formulação. Tivemos de recorrer ao serviço de atendimento ao consumidor dos laboratórios fabricantes para obter a informação. Em contrapartida as bulas de todos os sete medicamentos que continham o corante amarelo tartrazina incluíam a advertência obrigatória sobre a presença do corante, cumprindo a legislação em vigor<sup>12</sup>.

A omissão e a imprecisão de algumas informações da bula sobre os ingredientes inativos expõem os indivíduos suscetíveis ao risco de reações adversas de determinados conservantes e corantes. Além disso, podem ocorrer complicações do uso inadvertido de medicamentos contendo açúcar pelos pacientes diabéticos, ou de fármacos adoçados com aspartame pelos fenilcetonúricos. Para maior segurança, consideramos necessário especificar na bula o corante utilizado, e destacar nas formulações que contêm açúcar ou aspartame se os medicamentos podem ou não ser consumidos por pacientes diabéticos e fenilcetonúricos respectivamente. Esse cuidado é especialmente importante nas bulas de medicamentos de venda livre, pois se presume que o consumidor irá administrá-los sem a orientação de um médico.

Observamos algumas diferenças na freqüência de uso de corantes em relação ao estudo de Kumar et al. (1993)<sup>5</sup>. Naquela amostra, os corantes mais encontrados foram o vermelho no. 40 (41% dos medicamentos) e o amarelo crepúsculo (26%). Neste estudo predominaram os medicamentos sem corante (48%) e os coloridos pelo amarelo crepúsculo (13%).

Ressaltamos que as 13 marcas comerciais de antihistamínicos analisadas por Kumar et al. (1993)<sup>5</sup> possuíam corantes, enquanto as seis apresentações que avaliamos eram incolores. Possivelmente na última década a indústria farmacêutica tenha optado por suprimir o uso de corantes em várias formulações, para reduzir a possibilidade de reações adversas. Por outro lado, apenas uma das 102 apresentações avaliadas por Kumar et al. continha o amarelo tartrazina (0,98%)<sup>5</sup>, enquanto em nossa amostra o

corante foi encontrado em 9,5% dos fármacos. Ponderando os riscos de reações adversas da tartrazina, acreditamos que seria benéfico se a indústria farmacêutica brasileira a substituisse por corantes naturais como o vermelho da beterraba<sup>18</sup>.

Os conservantes mais usados nos medicamentos que analisamos foram o metilparabeno e o propilparabeno (45,2% e 35,6% respectivamente). Salientamos que somente duas formulações (gotas de polivitamínico do complexo B e acetilcisteína granulada) não continham conservantes.

Os adoçantes que encontramos com maior freqüência foram: sacarose (açúcar), em 53,4% dos medicamentos, sacarina sódica em 38,3% e sorbitol em 36,9%. Assim como Kulkarni et al. (1993)<sup>14</sup>, também verificamos que a maioria das apresentações em xarope (69,2%) continha açúcar. É importante que o médico oriente o paciente - principalmente a criança - a escovar os dentes após a ingestão dos xaropes com sacarose, a fim de prevenir cárries dentárias. Em casos de doenças crônicas que requeiram o uso prolongado do medicamento é preferível a prescrição de formulações em gotas ou adoçadas artificialmente<sup>2</sup>.

Os aromatizantes mais encontrados nas formulações farmacêuticas estudadas foram os de frutas (83%), em meio à grande variedade de essências empregadas nos produtos. Certamente esses ingredientes têm grande impacto psicológico sobre os consumidores. Com isso, os aromatizantes tornaram-se fundamentais para a boa aceitação dos produtos farmacêuticos.

## CONCLUSÕES

Analizando as informações sobre excipientes nas bulas de 73 apresentações de 35 medicamentos para uso oral verificamos que:

1. Uma bula (1,3%) não listava os ingredientes inativos do produto.
2. Os conservantes mais encontrados foram metilparabeno (45,2%) e propilparabeno (35,6%).
3. Predominaram os medicamentos sem corante (43,8%) e os coloridos pelo amarelo crepúsculo - amarelo FD&C no. 6 - (15%). A tartrazina (amarelo FD&C no. 5) foi encontrada em sete apresentações (9,5%).
4. Os adoçantes usados com maior freqüência foram: sacarose (açúcar), em 53,4% dos medicamentos, sacarina sódica (38,3%) e sorbitol (36,9%).
5. Os aromatizantes mais encontrados foram os de frutas (83%).
6. Trinta bulas de medicamentos com açúcar (77%) omitiram o teor do adoçante nos produtos. Duas das quatro bulas de medicamentos com aspartame não mencionavam as precauções no uso por fenilcetonúricos. Quatro bulas (5,4%) não especificavam o corante empregado nas formulações.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Oliveira PG, Storpirtis S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. *Rev Bras Ciênc Farm* 1999; 35 (supl. 1):71.
2. Silva SMB, Santos CF. Medicamentos pediátricos e risco de cárie - uma revisão. *Rev Fac Odont Bauru* 1994;2:15-21.
3. Robertson MI. Regulatory issues with excipients. *Int J Pharm* 1999; 187:273-6.
4. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001; 43:195-216.
5. Kumar A, Rawlings RD, Beaman DC. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. *Pediatrics* 1993; 91:927-33.
6. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 140 de 29/05/2003. Disponível em URL:<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>.
7. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben:a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001; 39:513-32.
8. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:531-2.
9. Jacob CMA, Pastorino AC. Tabela de aditivos alimentares. São Paulo: Aventis Pharma Ltda.; 2001.
10. Chung K, Baker Jr. JR, Baldwin JL, Chou A. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001;56:73-7.
11. Bhatia MS. Allergy to tartrazine in psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2000;61:473-6.
12. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 572, 05/04/2002. Disponível em URL:<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>.
13. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutation Res* 2002;519:103-19.
14. Kulkarni ML, Sureshkumar C, Venkataramana V. Colourings, flavourings, and sugars in children's medicines in India. *BMJ* 1993;307:773.
15. Hino H, Kasai S, Hattori N, Kenjo. A case of allergic urticaria caused by erythritol. *J Dermatol* 2000;27:163-5.
16. National Cancer Institute. Artificial Sweeteners - Cancer Facts. Disponível em URL: [http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_19.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_19.htm).
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Especialistas garantem que o aspartame não causa problemas à saúde. Anvisa Divulga, 19/11/1999. Disponível em URL:[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/1999/191199\\_1.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/1999/191199_1.htm).
18. Yabiku HY, Takahashi MY, Caruso MSF, Menezes CAS. Subsídios para o estabelecimento de metodologia para o controle de corantes naturais para alimentos. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1986;46:11-8.