

Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos

Dyes and lactose in drugs: evaluation of 181 products

Germana P Stefani¹, Marcelo Higa¹, Antonio Carlos Pastorino²,
Ana Paula B M Castro³, Angela B F Fomin³, Cristina M A Jacob⁴

Resumo

Corantes e lactose são frequentemente utilizados como excipientes em medicações pediátricas e podem causar reações adversas em crianças, inclusive com manifestações clínicas graves.

Objetivo: Descrever a presença de corantes e de lactose em medicamentos habitualmente utilizados em prescrições pediátricas no Brasil.

Método: Para descrição dos aditivos (corante e lactose) presentes nas medicações foram utilizados para consulta bulas, bulários e registros na entidade nacional regulatória (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Resultados: Foram analisados 181 diferentes apresentações de 42 medicamentos sendo que para apenas quatro drogas não constavam as informações requeridas nas fontes pesquisadas. Os medicamentos foram classificados como analgésicos/antipiréticos, antiinflamatórios não esteróides, antibióticos, anti-histamínicos, antieméticos, corticóides orais, corticóides inalatórios, broncodilatadores de ação prolongada, corticosteróides inalatórios associados a broncodilatadores, antileucotrienos e estabilizadores da membrana de mastócitos. Das 181 apresentações, 28% contêm lactose e 26% contêm algum corante. Dentre estes os mais citados foram tartrazina, amarelo crepúsculo e vermelho 40.

Conclusão: A maioria dos medicamentos analisados descreve adequadamente seus excipientes em alguma das fontes pesquisadas. O conhecimento dos excipientes contidos nas formulações farmacêuticas permite a melhor adequação das prescrições pediátricas, especialmente para aqueles pacientes que já apresentaram antecedente de reação adversa medicamentosa.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):18-26 drogas, excipientes, reações adversas, criança, corante, lactose.

Abstract

Summary: Dyes and lactose are frequently used as excipients in pediatric medications and can cause adverse reactions to children, moreover severe clinical manifestations.

Objective: To describe the presence of dyes and lactose in drugs usually used in pediatric prescriptions in Brazil.

Method: For description of the excipients (dyes and lactose) presented in the medications, it was performed a survey on drug labels, bullets and registrations in the National Agency of Sanitary Surveillance.

Results: 181 different presentations of 42 medicines were analysed. Excipient's information was not found in the researched sources for four drugs. The medicines were classified as analgesic/antipyretic, non-steroidal anti-inflammatories, antibiotics, antihistamines, antiemetics, oral corticosteroids, inhaled corticosteroids, long-acting beta-agonists, inhaled corticosteroids associated with long-acting beta-agonists, antileukotrienes and mast cell stabilizers. Of the 181 presentations, 28% contain lactose and 26% contain any dye. Among these, the more frequently mentioned were tartrazine yellow, sunset yellow and red#40.

Conclusion: Most of the analyzed drugs described their excipients appropriately in the researched sources. The knowledge of the excipients contained in the pharmaceutical formulations allows the best adaptation of the pediatric prescriptions, especially for those patients that have already presented any adverse drug reaction.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):18-26 drugs, excipients, adverse reactions, children, lactose, dyes.

1. Médico Pediatra e Especializando em Alergia e Imunologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (ICr-HCFM USP).
2. Doutor em Ciências e Médico Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica ICr-HCFMUSP
3. Mestre em Ciências e Médico Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica ICr-HCFMUSP
4. Professor Adjunto e Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica ICr-HCFMUSP

Artigo submetido em 28.10.2008, aceito em 02.01.2009.

Introdução

Aditivos são elementos utilizados como excipientes na preparação de medicamentos pela indústria farmacêutica e têm o objetivo de torná-los mais estáveis, uniformes, durá-

veis e palatáveis ao consumo. Essas substâncias não possuem necessariamente poder terapêutico e podem ser classificadas quanto à finalidade a que se destinam em conservantes (preservativos), corantes, aromatizantes (flavorizantes), adoçantes (edulcorantes), espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes^{1,2}. As reações de hipersensibilidade a fármacos representam cerca de 15% das reações adversas a medicamentos, porém a importância dos aditivos parece ser pequena²⁻⁵. Na prática clínica, entretanto, comumente essas reações são atribuídas, de forma superficial, somente ao princípio ativo do medicamento⁴. Na prática pediátrica, em especial, este erro pode restringir as opções de prescrição médica. Formulações pediátricas modernas podem conter diversos aditivos, tornando-as mais atraentes ao consumo e propiciando maior adesão ao tratamento, mas também aumentando o risco de reações adversas.

Vários corantes artificiais podem determinar reações adversas, geralmente por mecanismos não imunológicos, inclusive com anafilaxia não alérgica. Particularmente os corantes que contêm grupo químico AZO, como a tartrazina e o vermelho 40, podem determinar reações adversas em até 2% da população^{2,6}.

A lactose é um dissacarídeo que tem como função estabilizar as preparações farmacêuticas, sendo extraído do leite de vaca por coagulação e filtração da espuma do leite, com separação de suas proteínas. Este processo é aparentemente muito eficaz, de forma que a presença de lactose em medicamentos não é considerada uma contra-indicação ao seu consumo por pacientes com alergia a proteína do leite de vaca (APLV)^{7,8}. Recentemente foram descritos casos de sibilância e anafilaxia após ingestão de medicamentos com lactose comprovadamente contaminada com proteínas do leite de vaca⁸.

No Brasil, as indústrias farmacêuticas são obrigadas por lei a discriminar os ingredientes inativos na bula dos medicamentos, mas não de informar seus efeitos adversos nem de utilizar nomenclatura uniforme⁹. A partir de 1998 tornou-se obrigatória a utilização de lacres de segurança nas embalagens de medicamentos, tornando o acesso pelo paciente às informações de bula (como componentes da fórmula) disponível somente através de compêndios comerciais de bulas¹⁰.

Este trabalho tem por objetivo avaliar a presença de corantes e de lactose em medicamentos habitualmente utilizados em prescrições pediátricas no Brasil e descrever as reações adversas mais relatadas na literatura relacionadas a estes aditivos.

Métodos

Estudo descritivo em que no período de maio a julho de 2007 foram analisadas apresentações medicamentosas diversas de 42 fármacos de diferentes marcas comerciais, de venda livre ou sob prescrição médica, sem conflitos de in-

teresse. Foram selecionadas especialidades farmacêuticas habitualmente prescritas por pediatras, com ênfase especial ao tratamento de doenças alérgicas e respiratórias.

Para descrição da presença de corantes e lactose nas medicações foram consultadas as bulas dos remédios, bulários ("PR-Vademecum"¹¹ e "Dicionário de Especialidades Farmacêuticas"¹² publicados no biênio 2006-2007) e os registros no site da entidade nacional regulatória (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA)¹³.

Para identificação dos principais corantes em bula foram consideradas as seguintes nomenclaturas: corantes amarelo, vermelho ou azul, e os corantes específicos amarelo tartrazina (Yellow n. 5; E-102), amarelo quinolina (yellow n. 10; E-104), amarelo crepúsculo (yellow n. 6; E-110), eritrosina (red n. 3; E-127), vermelho 40 allura (red n. 40; E-129), vermelho ponceau 4R (red n. 4; E, 124), azul indigo-carmim (blue n. 2; E-132) e azul brilhante (blue n. 1; E-133), seguindo normatização da ANVISA¹³.

Foi realizada também breve revisão bibliográfica de artigos publicados no banco de dados Pubmed, em língua inglesa ou portuguesa, utilizando as palavras chaves: "drugs, excipients, adverse reactions, children, lactose, dyes", sendo aqui apresentado um resumo dos achados.

Resultados

Análise das formulações medicamentosas

Os 42 medicamentos selecionados foram classificados como: analgésicos e anti-térmicos, antiinflamatórios não esteróides, antibióticos, anti-histamínicos, antieméticos, anticonvulsivantes, corticosteróides orais, corticosteróides inalatórios, broncodilatadores de longa ação, corticosteróides inalatórios associados a broncodilatadores, anti-leucotrienos e estabilizadores da membrana de mastócitos. Foram analisadas as apresentações farmacêuticas destes medicamentos disponíveis nas seguintes formas: gotas, suspensão, solução oral, xarope, elixir, comprimidos, cápsula, granulado, spray, pó seco e chá. [tabela 1]

Tabela 1 - Presença de corantes, lactose e formas de apresentação dos medicamentos, selecionados por classe terapêutica

DROGA	N	APRES.	LACTOSE	%	CORANTE	%	N.C.	LÍQUIDO	%	COMP/CAPS	%
ANALGÉSICO	2	27	0	0,0	12	44,4	3	17	63,0	10	37,0
AINE	3	18	9	50,0	2	11,1	0	7	38,9	11	61,1
ANTIBIÓTICO	8	49	4	8,2	21	42,9	3	23	46,9	26	53,1
ANTI-HISTAMÍNICO	6	24	12	50,0	2	8,3	2	11	45,8	13	54,2
ANTIEMÉTICO	2	6	1	16,7	2	33,3	0	4	66,7	2	33,3
ANTICONVULSIVANTE	4	11	2	18,2	2	18,2	0	3	27,3	8	72,7
CE ORAL	4	16	9	56,3	6	37,5	0	8	50,0	8	50,0
CE INALATÓRIO	4	8	5	55,6	0	0,0	0	0	0,0	3	33,3
LABA	2	4	3	75,0	0	0,0	0	0	0,0	3	75,0
CI + LABA	3	6	2	33,3	0	0,0	0	0	0,0	1	16,7
ANTILEUCOTRIENO	2	6	3	50,0	0	0,0	0	0	0,0	5	83,3
ESTAB MASTÓCITO	2	6	2	33,3	0	0,0	0	3	50,0	3	50,0
TOTAL	42	181	52	28,7	47	25,9	8	76	41,9	93	51,4

N: número de princípios ativos pesquisados por classe; Apres.: número total de apresentações por classe; N.C.: não consta informação; comp/caps: formulações em comprimidos e cápsulas; AINE: antiinflamatório não esteroidal; CE: corticoesteróide; LABA: broncodilatadores de longa ação; CI + LABA: corticóides inalatórios associados a broncodilatadores; ESTAB. MASTOCITO: estabilizadores da membrana de mastócitos.

Das 181 apresentações farmacêuticas analisadas, 47 (26%) apresentaram em sua composição algum corante. Cinco destas (um analgésico, três antibióticos e um anti-histamínico) contêm dois corantes cada. Os corantes mais utilizados foram amarelo crepúsculo (n=13), tartrazina (n=8), vermelho 40 (n=7) e vermelho ponceau (n=6). [tabela 2] Considerando a forma de apresentação, 18,5% dos

comprimidos contêm algum corante contra 42,6% das formulações líquidas (100% dos elixires, 71% das suspensões, 36% dos xaropes, 33% das formulações em gotas e 11% das soluções orais). Nenhuma formulação em cápsula, granulado, pó seco ou chá contêm corante. Cinco formulações não especificaram o tipo de corante, descrevendo-os apenas como corante vermelho (n=4) ou corante

amarelo (n=1). Observou-se falta de uniformidade quanto à nomenclatura utilizada para descrever os corantes: ora utilizou-se o nome comum do corante (ex: amarelo tartra-

zina), ora a classificação FD&C (ex: yellow n.5), e a maioria não apresentou a nomenclatura padrão INS – International Numbering System.

Tabela 2 - Corantes contidos nas medicações analisadas

CORANTE ARTIFICIAL	FD&C	INS	N	LÍQUIDO	COMPRIMIDO
TARTRAZINA	Yellow n.5	E 102	8	6	2
ERITROSINA	Red n. 3	E 127	5	3	2
AMARELO QUINOLINA	Yellow n. 10	E 104	4	2	2
AMARELO CREPÚSCULO	Yellow n. 6	E 110	13	9	4
VERMELHO 40 ALLURA	Red n. 40	E 129	7	7	0
VERMELHO PONCEAU 4R	Red n.4	E 124	6	3	3
AZUL BRILHANTE	Blue n.1	E 133	1	0	1
AZUL ÍNDIGO CARMIM	Blue n. 2	E 132	1	0	1
AMARELO N.3			1	1	0
VERMELHO N.7			1	0	1
CORANTE AMARELO	?	?	1	0	1
CORANTE VERMELHO	?	?	4	4	0

INS: International Numbering System

FD&C: Federal Food, Drug & Cosmetic

Sete dos oito medicamentos que contêm tartrazina apresentam em sua bula a advertência referente a este corante prevista por lei: "Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico" - ANVISA Resolução - RDC nº 137, de 29 de maio de 2003¹⁴.

De todos os medicamentos analisados, 51 contêm lactose (28%). Pelo menos metade das formulações de broncodilatadores de longa ação, corticosteróides orais, corticosteróides inalatórios e anti-histamínicos contêm este ex-

ciante (75%, 56%, 55% e 54% respectivamente). Em relação à forma de apresentação, 90% das cápsulas, 75% dos pós secos e 47% dos comprimidos contêm lactose. Das formulações líquidas, somente uma solução oral contém lactose.

Oito apresentações de quatro drogas distintas não apresentaram descrição de seus excipientes em quaisquer das fontes pesquisadas.

A descrição de todos os medicamentos pesquisados e a presença ou não de corantes e lactose é apresentada na tabela 3.

Tabela 3 - Apresentações farmacêuticas e presença de lactose e corante

Fármaco/ Nome comercial	Apresentação	Laboratório	Lactose	Corante
ANALGÉSICOS E ANTI-TÉRMICOS				
Dipirona sódica				
Novalgina	gotas	Aventis	-	tartrazina
	xarope	Aventis	-	eritrosina
	comp.	Aventis		
Magnopyrol	gts, comp. e susp	Farmasa	n.c.	n.c
Anador	gotas	Boehringer	-	-
	comp.	Boehringer	-	amarelo de quinolina
Algirona	gotas e comp.	Bunker	-	-
Maxiliv	gotas	Aché	-	-
Genérico	gotas	Biosintética	-	tartrazina
	solução oral	Biosintética	-	eritrosina
Genérico	gotas	Eurofarma	-	-
Paracetamol				
Genérico	gotas	Eurofarma	-	amarelo de quinolina
Genérico	comp	Eurofarma	-	-
Genérico	comp	União Quimica	-	-
Genérico	gotas	Biosintética	-	Amarelo crepusculo/Tartrazina
Tylenol bebe e criança	susp oral	Janssen Cilag	-	vermelho 40
Tylenol	comp mastigavel	Janssen Cilag	-	corante vermelho FD&C n 07
Tylenol	comp	Janssen Cilag	-	-
Tylenol	gotas	Janssen Cilag	-	amarelo crepusculo

Dórico	gotas	Sanofi/Synthel	-	corante amarelo D&C n 10
Dórico	comp. chá e flash	Sanofi/Synthel	-	-
ANTI INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES				
Cetoprofeno				
Profenid	gotas	Aventis	-	-
	comp. 50 e 100mg	Aventis	sim	-
	comp. 200mg retard	Aventis	-	-
Biprofenid	comp.	Aventis	sim	-
Ibuprofeno				
Alivium	gotas	Schering	-	-
Dalsy	susp oral	Knoll	-	amarelo crepusculo
	comp		sim	-
Ibuprofan	comp	Bunker	sim	-
Nimesulida				
Genérico	gotas	Eurofarma	-	-
Genérico	comp	Eurofarma	sim	-
Nisulid	comp	Aché	sim	-
Nisulid	gotas e granulado	Aché	-	-
Nisulid	susp oral	Aché	-	vermelho 40
Deflogen	comp	Genom	sim	-
Scaflan	comp	Mantecorp	sim	-
Scaflan	gotas	Mantecorp	-	-
ANTIBIÓTICOS				
Amoxicilina				
Genérico	susp. Oral	Medley	-	vermelho Ponceau
Genérico	comp	Eurofarma	-	eritrosina
Genérico	susp. Oral	Eurofarma	-	corante vermelho
Amoxil	susp. Oral	GKS	-	eritrosina
	comp	GKS	-	-
Amoxil BD	susp. Oral	GKS	-	vermelho 40
Novocilin	susp. Oral e comp.	Aché	-	corante amarelo FDC n 6
Genérico	comp	Sanval	-	-
Genérico	susp. Oral	União Quimica	-	corante vermelho FD&C
Amoxicilina + Clavulanato				
Clavulin	susp. Oral e comp.	GKS	-	-
Novamox	susp. Oral	Aché	-	Tartrazina
	comp	Aché	-	-
Cefalexina				
Genérico	susp. Oral	Eurofarma	-	Amarelo crepusculo/Tartrazina
	Comp	Eurofarma	sim	Amarelo crepusculo
Keflex	susp. Oral e comp.	Eli Lilly	-	Amarelo crepusculo/Tartrazina
Cefuroxima				
Zinnat	susp. oral	GSK	n.c.	n.c
	comp.	GSK	-	-
Cefaclor				
Ceclor AF	comp 500mg	Sigma Pharma	n.c.	n.c
	comp. 750mg	Lilly	n.c.	n.c
Genérico	susp. oral	Medley	-	vermelho 40
Sulfametoxazol-trimetropim				
Bactrim	xarope e comp.	Roche	-	-
Dientrin	susp. Oral	Sanofi	-	amarelo crepúsculo
Infectrin	comp.	Boehringer	-	-
	xarope	Boehringer	-	vermelho ponceau

Trimexazol	comp.	Sanofi	-	-
	xarope	Sanofi	-	amarelo crepúsculo
Azitromicina				
Astro	comp. E xarope	Eurofarma	-	-
Clindal	caps 250mg	Merck	sim	-
	comp. 500mg	Merck	-	-
Novatrex	comp.	Aché	-	azul n.2
	xarope	Aché	-	vermelho 40
Selimax	comp.	Libbs	sim	-
	xarope	Libbs	-	-
Zitromax	caps	Pfizer	sim	-
	susp oral	Pfizer	-	-
Genérico	comp. E xarope	E.M.S.	-	-
Claritromicina				
Klaricid	comp. 125 e 250mg	Abbot	-	-
	comp. 500mg	Abbot	-	amarelo quinolina
	susp.oral	Abbot	-	-
klaritril	cp 250mg e susp oral	Pharlab	-	-
	comp. 500mg	Pharlab	-	tartrazina
ANTI-HISTAMÍNICOS				
Clemastina				
Agasten	comp	Novartis	sim	-
Agasten	sol. Oral	Novartis	-	-
Cetirizina				
Genérico	comp	Medley	sim	-
Genérico	sol. Oral	Medley	-	-
Genérico	comp	Biosintética	sim	-
Zyrtec	comp	GKS	sim	-
Dexclorfeniramina				
Polaramine	xarope	Mantecorp	-	-
	cp 2mg	Mantecorp	sim	verm. Ponceau+ amarelo n.6
	cp 6mg	Mantecorp	sim	vermelho ponceau
Loratadina				
Claritin	sol. Oral	Mantecorp	-	-
Claritin	comp	Mantecorp	sim	-
Claritin D	sol. Oral	Mantecorp	-	-
Claritin D	comp	Mantecorp	sim	-
Genérico	sol. Oral	Biosintética	-	-
	comp	Biosintética	sim	-
Genérico	sol. Oral	sem	-	-
Genérico	sol. Oral	Medley	-	-
Desloratadina				
Desalex	comp.	Schering-plough	sim	-
	xarope	Schering-plough	-	-
Hidroxizine				
Hixizine	comp e xarope	Theraskin	n.c.	n.c.
Prurizin	comp. 10 e 25mg	Darrow	sim	-
	sol. Oral	Darrow	-	-
ANTIEMÉTICOS				
Dimenidrinato				
Dramin	gotas	Altana	-	Corante vermelho
Dramin	comp	Altana	-	vermelho ponceau
Metoclopramida				

Plasil	comp.	Sanofi-aventis	sim	-
	sol oral e gotas	Sanofi-aventis	-	-
Eucil	gotas	Farmasa	-	-
ANTI CONVULSIVANTES				
Acido Valpróico				
Depakene	comp	Abbott		Corante amarelo
Depakene	sol. Oral	Abbott		Corante vermelho
Carbamazepina				
Tegretol	comp. e sol. oral	Novartis	-	-
Tegretard	comp.	Cristália	-	-
Genérico	comp.	Biossintética	sim	-
Genérico	comp.	Eurofarma	-	-
Fenitoína				
Hidantal	comp.	Aventis	sim	-
Fenobarbital				
Genérico	comp	União Quimica	-	-
Gardenal	sol. Oral e comp.	Aventis	-	-
CORTICOSTERÓIDES ORAIS				
Prednisolona				
Predsim	comp.	Schering-plough	sim	-
	sol. oral	Schering-plough	-	-
Prelone	comp.	Aché	sim	-
	sol. oral	Aché	sim	-
Prednisolon	sol. Oral	Aventis	-	-
Prednisona				
Meticorten	comp	Schering	sim	-
Dexametasona				
Decadron	comp. 0,5 e 4 mg	Aché	sim	-
	comp. 0,75mg	Aché	sim	eritrosina
	elixir	Aché	-	vermelho 40
Betametasona				
Celestone	comp	Mantecorp	sim	corante azul n 01
Celestone	gotas	Mantecorp	-	-
Celestone	Elixir	Mantecorp	-	Corante amarelo n 06
Koide	Elixir	Eurofarma	-	Corante amarelo n 03
Celestamine	comp	Schering	sim	-
Celestamine	Elixir	Schering	-	Vermelho ponceau
CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS				
Budesonida				
Busonid caps	caps	Biossintética	sim	-
Pulmicort turbohaler	pó seco	Astrazeneca		
Fluticasona				
fliotide	spray	GKS	-	-
	pó seco	GKS	sim	-
Fluticaps	caps	Biosintética	sim	-
Beclometasona				
Clenil	spray	Farmalab	-	-
Clenil	pó seco	Farmalab	sim	-
Miflasona	caps	Novartis	sim	-
Ciclesonida				
Alvesco	spray	Altana	-	-
BRONCODILADORES DE LONGA AÇÃO				
Formoterol				

Fluir	caps	Schering-plough	sim	-
Formocaps	caps	Biosintética	sim	-
Foradil	caps	Novartis	sim	-
Salmeterol				
Serevent	spray	GSK	-	-
CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS +BRONCODILATADORES				
Beclometasona + Salbutamol				
Aerotide	spray	GSK	-	-
Clenil compositum	spray	Farmalab	-	-
Budesonida + Formoterol				
Alenia	caps	Biosintética	sim	-
Symbicort	pó	Astrazeneca	sim	-
Fluticasona e Salmeterol				
Seretide	spray e pó seco	GSK	-	-
ANTI-LEUCOTRIENOS				
Montelucaste				
Singulair	Sachê, comp 4 e 5mg	Merck	-	-
Singulair	Comp 10mg	Merck	sim	-
Zafirlucaste				
Accolate	comp 10 e 20mg	Astrazeneca	sim	-
ESTABILIZADOR DE MASTÓCITOS				
Cromoglicato				
Intal	caps	Sanofi	-	-
Cetotifeno				
Zaditen	comp	Novartis	sim	-
Zaditen	gotas e sol oral	Novartis	-	-
Asmifen	comp	Bunker	sim	-
Asmifen	sol oral	Bunker	-	-

n.c.: não consta informação na bula.

Reações adversas a corantes artificiais

Diversas reações adversas a corantes já foram descritas. A mais clássica e potencialmente grave se refere à tartrazina (amarelo FD&C no. 5), um corante azo com estrutura química similar à dos benzoatos, salicilatos e indometacina que pode determinar reação cruzada grave a estes medicamentos. As reações à tartrazina são similares àquelas produzidas pela aspirina, mesmo em pacientes sem antecedente de intolerância ao ácido acetilsalicílico, e incluem broncoespasmo, urticária e angioedema. Mais raramente, reações não-imunológicas (antigamente denominadas anafilactóides) também podem ocorrer. Além disso, a tartrazina pode desencadear hipercinesia em pacientes hiperativos. A ocorrência de púrpura não-trombocitopênica é rara, mas demonstra potencial de inibição da agregação plaquetária semelhante aos salicilatos. Estima-se que a hipersensibilidade a tartrazina ocorram em até 2,4% dos pacientes e, apesar desta baixa incidência na população geral, os fabricantes são obrigados por lei a destacar uma advertência na bula e na embalagem dos medicamentos que contém o corante^{1,2,4,6,15,16}.

Pacientes com antecedentes de reações à aspirina também podem ter reações cruzadas a outros corantes, tais como eritrosina, indigocarmim (azul nº2), vermelho ponceau, amarelo quinolina, amarelo crepúsculo e vermelho 40^{2,4}.

A eritrosina (vermelho FD&C no. 3) está ainda comumente associada a reações dermatológicas, incluindo fotossensibilidade, eritrodermia, descamação, e há preocupações sobre um possível efeito carcinogênico. Devido ao

seu conteúdo de iodo, pode determinar elevação nos níveis séricos de hormônios tireoideanos totais (ligados a proteínas)^{2,4,6,16}.

Dermatite de contato já foi relacionada a amarelo quinolina, azul Nº 2 e outros corantes^{2,4,6}.

O corante amarelo crepúsculo (FD&C no. 6) também pode provocar reações de hipersensibilidade não alérgica, angioedema, choque anafilático, vasculite e púrpura. Pode haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes azo^{2,4,6,16,17}.

A tabela 4 resume as reações adversas já descritas e relacionadas a cada corante artificial.

Reações adversas à lactose

A lactose é um açúcar amplamente utilizado como edulcorante, estabilizante ou para completar o conteúdo final de medicações. Classicamente há relatos de diarreia, flatulência, dor abdominal e mal-estar em pacientes com deficiência de lactase (uma dissacaridase congênita ou adquirida). Em lactentes e escolares com esta doença, pode haver diarreia prolongada e grave, com complicações como desidratação e acidose metabólica^{1,2,4,16}. A sensibilidade à lactose é muito variável entre indivíduos com intolerância a este açúcar, determinando manifestações clínicas muito distintas (desde assintomáticos a diarreia profusa). Eritema fixo é outra reação descrita após uso de lactose¹⁸. Pacientes com alergia à proteína do leite de vaca usualmente não apresentam reações adversas com a lactose pura. Recentemente foram descritos casos de reações adversas após

ingestão de lotes de medicamentos contendo lactose contaminada com proteínas do leite de vaca^{8,19}. Pacientes com alergia ao leite de vaca podem ter reações graves, inclusive anafilaxia, ao receberem estas medicações inadvertidamente.

Discussão e conclusão

Excipientes são amplamente utilizados na produção de medicamentos pela indústria farmacêutica. Sua discriminação em bulas e bulários, não é universal, causando equívocos e muitas vezes impossibilitando a correlação entre reação adversa e princípio ativo/excipiente. A prescrição médica dirigida a crianças e adolescentes pode ser particularmente afetada por estes erros, determinando a suspensão do uso de determinadas drogas por toda a vida.

Há poucos trabalhos na literatura que retratam o perfil de excipientes nas formulações farmacêuticas. No Brasil, Balbani *et al.*⁶ analisaram 73 medicamentos e observaram

a presença de corantes em 41 apresentações. Dos 13 diferentes corantes encontrados, os mais frequentes foram amarelo crepúsculo, amarelo tartrazina e eritrosina, de forma semelhante ao verificado no presente estudo. Havia descrição nas bulas de quatro medicamentos corante vermelho de forma inespecífica e cinco drogas continham mais de um corante. Somente uma medicação não relatava adequadamente seus componentes em bula. Todos os sete medicamentos com tartrazina continham a advertência em suas bulas.

Oliveira *et al.* avaliando 879 apresentações de 380 produtos farmacêuticos brasileiros demonstraram que a descrição qualitativa completa da fórmula correspondeu a 0,5% em 1998 e 5,5% em 2004, e que não houve menção à toxicidade específica de qualquer excipiente nos medicamentos da amostra⁹.

Tabela 4 - Reações adversas relacionadas a corantes artificiais

CORANTE ARTIFICIAL	REAÇÃO ADVERSA
TARTRAZINA	Urticária, reação não imunológica (anafilactóide), angioedema, asma, dermatite de contato, rinite, hipercinesia em pacientes hiperativos, eosinofilia, púrpura, reação cruzada com ácido acetil-salicílico (AAS), benzoato de sódio, indometacina
ERITROSINA	Fotosensibilidade, eritrodermia, descamação, broncoespasmo, elevação dos níveis totais de hormônios tireoideanos
AMARELO CREPÚSCULO	Urticária, angioedema, congestão nasal, broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide), vasculite, vômitos, dor abdominal, náuseas, eructações, indigestão, púrpura, eosinofilia, reação cruzada com AAS, paracetamol, benzoato de sódio
AMARELO QUINOLINA	Dermatite de contato, broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide)
VERMELHO 40	Broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide)
VERMELHO PONCEAU	Broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide)
AZUL BRILHANTE	Broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide)
AZUL ÍNDIGO CARMIM	Dermatite de contato, Broncoespasmo, reação não imunológica (anafilactóide)

Kumar *et al.*⁴ analisaram 102 medicamentos norte-americanos e verificaram que 80% continham algum corante (21 corantes diferentes). Os mais utilizados foram vermelho 40 (n=42) e amarelo crepúsculo (n=27). Onze medicamentos não especificaram o tipo de corante. Somente duas formulações continham lactose. Estudo anterior do mesmo autor com 91 antibióticos revelou a ausência de corantes em apenas sete formulações, proporção bem maior que a verificada nesta amostra. Foram detectados treze corantes diferentes, sendo os mais frequentes vermelho 40, vermelho n.3, amarelo crepúsculo¹⁶. Somente três apresentações continham tartrazina, e sete não especificaram o tipo de corante. Lactose estava presente em sete dos 91 antibióticos.

No presente estudo verificou-se que a maioria das indústrias farmacêuticas expõe corretamente o conteúdo de seus produtos em bulas e/ou bulários. Observa-se uma redução na utilização global de corantes em relação a outros trabalhos. Nota-se, entretanto, maior predominância no uso de tartrazina em relação aos outros corantes, apesar das importantes reações a ela associadas. Uma hipótese plausível é a maior utilização de flavorizantes cítricos no Brasil (ex: laranja), e sabores como cereja e frutas vermelhas nos EUA^{4,16}. Nota-se ainda que nem todas as formulações continham a advertência obrigatória por lei referente à presença deste excipiente e de seus efeitos adversos.

Merece discussão o conteúdo da advertência imposta pela ANVISA, já citada acima. Há informações incorretas e denominações inadequadas em relação às reações adversas a drogas para a própria agência regulatória nacional. As reações adversas a corantes, inclusive à tartrazina, são em geral de natureza não imunológica, não IgE mediada. A própria associação com AAS é atualmente questionável, pois estima-se que as reações cruzadas ocorram em apenas 2,4% dos casos².

O correto reconhecimento de um corante artificial depende da utilização de uma nomenclatura única, universal e sistematizada, o que na prática não ocorre na maioria dos casos. Termos inespecíficos, como "corante vermelho", deveriam ser evitados. A utilização ora de nomes comuns, ora do código FD&C, pode confundir o prescritor e o consumidor e determinar equívocos.

Em 1998, visando dificultar a falsificação de medicamentos, reduzir a auto-medicação e acidentes ou ainda evitar indicação errônea do medicamento sem indicação médica adequada, a publicação da Portaria 802 do Ministério da Saúde tornou oficial a exigência de utilização de lacres de segurança nas embalagens de remédios¹⁰. Com isso, o acesso às informações relacionadas aos componentes da fórmula, antes da violação do referido lacre, passou a ocorrer principalmente através de compêndios comerciais de bulas, entretanto, estes bulários não descrevem cada

medicamento separadamente, mas sim publicam a bula de alguma marca comercial e apenas as formas de apresentação das outras marcas. O site da ANVISA, por sua vez, não contempla todas as bulas, mas basicamente a bula do medicamento padrão. O acesso a estas informações, especialmente aos pacientes, tornou-se bastante restrito. Para maior segurança, consideramos necessário especificar nas bulas e bulários todos os excipientes utilizados, especialmente para os medicamentos de venda livre, pois se presume que o consumidor irá administrá-los sem a orientação de um médico e sem acesso à bula previamente à compra.

Quanto à contaminação da lactose com proteínas do leite de vaca, apesar de os relatos parecerem acidentais e raros, reações adversas podem ocorrer e determinar agravos perigosos. Sampson *et al.* descreveram um caso de uma criança de oito anos com alergia grave ao leite de vaca e asma que apresentou broncoespasmo grave e anafilaxia após uso inalatório de um novo lote de pó seco contendo associação de fluticasona e salmeterol⁸. Esta medicação continha lactose e aquele lote específico estava comprovadamente contaminado com proteína do leite. Após a descrição de um caso de anafilaxia pós ingestão de probiótico em paciente com alergia ao leite de vaca, Lee *et al.* (2007)¹⁹ descreveram a contaminação com proteína do leite (beta-lactoglobulina) em dois de três produtos probióticos amplamente utilizados na França.

Não se sabe ainda qual a importância e a frequência de contaminação da lactose dos medicamentos pela proteína do leite de vaca, se é lote ou quantidade dependente e, principalmente, qual o seu impacto para pacientes com alergia à proteína do leite de vaca. Mais trabalhos são necessários para definir a segurança do uso de lactose nas medicações brasileiras. Verificou-se neste estudo que a lactose é essencialmente utilizada nas formas “sólidas” de apresentação, o que pode tornar as formas líquidas de apresentação uma opção mais segura para os pacientes com alergia grave ao leite. Talvez seja importante a colocação de uma advertência em bulas e bulários, como atualmente ocorre com alimentos industrializados, com frases do tipo “contém lactose que pode estar contaminada com proteína do leite de vaca”, contudo mais estudos são necessários para avaliar o risco/benefício desta advertência. A orientação para leitura de bulas deve ser incluída como advertência aos pacientes com APLV, como são hoje rótulos de alimentos e cosméticos.

Somente o uso consciente e responsável de medicamentos associado a uma legislação de rotulagem mais adequada poderão determinar maior segurança aos pacientes, especialmente para aqueles com antecedentes de reações adversas.

Referências

1. Committee on Drugs. “Inactive” ingredients in pharmaceutical products. *Pediatrics*. 1985; 76: 635-643.
2. Committee on Drugs. Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics*. 1997; 99:268-278.
3. Demoly P. Drug hypersensitivity – allergy passion. *Allergy*. 2006; 61:907-909.
4. 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; 91:927-933.
5. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(4):259-266.
6. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72:400-406.
7. Gennaro AR. Remington's pharmaceutical sciences. 18th ed. Easton: Mack Publishing Co.; 1980. p. 1322-3.
8. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:558-60.
9. Oliveira PG, Oliveira DB, Ferreira MM, Torso XM, Moraes TTR, Gaspar-Filho A, D'Agostino G. Toxicidade de excipientes: avaliação das informações apresentadas em compêndios comerciais de bulas nos anos de 1998 e 2004. Resumo disponível em <http://www.oswaldocruz.br/download/artigos/saude23.pdf>. Acesso: 15/08/2007.
10. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 802 de 08 Outubro de 1998. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>. Acesso: 15/08/2007.
11. P.R. Vade-mécum. 12^a ed. São Paulo: Soriak, 2006.
12. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: DEF 2006/2007. 36^a edição. Rio de Janeiro: Publicações científicas, 2006.
13. Bulário eletrônico da ANVISA disponível em <http://bulario.bvs.br/> último acesso: 31/07/2007.
14. BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 137, 29/05/2003. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>. Acesso: 15/08/2007
15. Lockey S. Allergic reactions to FD & C Yellow n.5, tartrazine, an aniline dye used as a coloring agent in various steroids. *Ann Allergy*. 1959; 17:719-25.
16. Kumar A, Weatherly MR, Beaman DC. Sweeteners, flavorings and dyes in antibiotic preparations. *Pediatrics*. 1991; 87:352-360.
17. Rogkakou A, Guerra L, Scordamaglia A, Canonica GW, Passalacqua G. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment. *Allergy* 2007; 62:334–335.
18. Tsuruta D, Sowa j, Kobayashi H, Ishii M. Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 370-371.
19. Lee TTT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudouin E *et al.* Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 746-747.

Correspondência:

Germana Pimentel Stefani

Unidade de Alergia e Imunologia – Instituto da Criança

Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 647, 7º andar

05403-000 - São Paulo - SP - Brasil

e-mail: gestefani@hotmail.com