

Liliana Alexandra Alves Gonçalves

Alergias a alimentos ou a derivados usados como excipientes em medicamentos



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Liliana Alexandra Alves Gonçalves

Alergias a alimentos ou a derivados usados como excipientes em medicamentos



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Alergias a alimentos ou a derivados usados como excipientes em medicamentos

Liliana Alexandra Alves Gonçalves

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Doutora Ana Cristina Mendes Ferreira da Vinha

Co-orientador: Prof. Doutora Carla Sousa e Silva

RESUMO

Aditivos químicos têm como principal objetivo melhorar os produtos industrializados, como fármacos, conferindo-lhes cor, aroma, textura, conservação, entre outros. Os aditivos utilizados na indústria farmacêutica são denominados excipientes, completando a massa ou o volume especificado no medicamento. São considerados substâncias inativas, uma vez que não apresentam propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas.

No âmbito deste trabalho, foi realizado uma revisão bibliográfica sobre os excipientes naturais e sintéticos mais usados na indústria farmacêutica, agrupando-os mediante a sua função específica. Assim, foi feita uma breve descrição sobre alguns dos excipientes mais utilizados nas formulações farmacêuticas, nomeadamente os antioxidantes, os corantes, os edulcorantes e os conservantes, que visam garantir a conservação do produto em condições viáveis.

Uma vez que os excipientes são considerados substâncias inativas, são vistos como inofensivos para a saúde. No entanto, é cada vez mais evidente que os excipientes não são sempre inertes e podem apresentar riscos para o desenvolvimento de reações alérgicas, podendo promover alterações mais prejudiciais.

As reações alérgicas associadas aos excipientes são consideradas raras, visto que são incorporadas baixas concentrações destes em formulações farmacêuticas, tendo surgido, no entanto, diversos casos associados aos diferentes excipientes anteriormente referidos. Dependendo do excipiente e da sensibilidade do indivíduo, as alergias podem originar dermatites de contacto, prurido, urticária, edema, reações anafiláticas, entre outros.

É importante salientar que o excesso de aditivos pode originar problemas de saúde, normalmente em indivíduos suscetíveis e na população pediátrica, sendo necessário aplicar cuidados adicionais que promovam uma maior vigilância e orientação no uso de medicamentos.

Palavras-chave: Aditivos; excipientes; reações alérgicas; interações, corantes; conservantes; antioxidantes; edulcorantes.

ABSTRACT

The main purpose of the chemical additives is to improve the industrialized products such as drugs, giving them colour, aroma, texture, conservation, among others. The additives that are used in the pharmaceutical industry are called excipients and complete the total mass or volume specified in the drug. Those are considered inactive substances as they don't possess healing or preventing properties of the diseases or their symptoms.

In this work, a review of the natural and synthetic excipients mostly used in the pharmaceutical industry was done, grouping them according to their specific function. Thus, some of the excipients widely used in the pharmaceutical formulations, such as antioxidants, colorants, sweeteners and preservatives, which intend to guarantee the product conservation in viable conditions, were briefly described.

Since the excipients are considered as inactive substances, they are regarded as harmless. However, it is becoming evident that the excipients are not always inert and consequently they can potentially lead to allergic reactions, with the possibility to promote more severe alterations.

The allergic reactions that are linked to the excipients are scarce because low concentrations are incorporated in the pharmaceutical formulations. Nevertheless, several cases associated with the referred substances were identified. Depending on the excipient and the sensibility of the individual, the allergies can lead to contact dermatitis, prurience, urticaria, edema, anaphylactic reactions, among others.

It is important to point that the excess of additives can cause health problems, especially in more susceptible individuals and in the paediatric population, as a result there is the need to apply additional measures that promote more attention and orientation in the use of drugs.

Keywords: additives, excipients, allergic reactions, interactions, colorants, preservatives, antioxidants, sweeteners.

DEDICATÓRIA

Ao meu avô

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio, dedicação e amor incondicional, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida. A toda minha família, pelo carinho.

Aos amigos desta longa caminhada, que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Ana Vinha, pela disponibilidade, pela paciência, pelo suporte, orientação, críticas e sugestões no desenvolvimento deste projeto de dissertação.

Agradeço á minha co-orientadora, Professora Doutora Carla Sousa e Silva, pela colaboração, pela disponibilidade e apoio demonstrados, assim como pelas correções prestadas durante todo o processo de elaboração.

A todos, sem exceção, o meu sincero agradecimento.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	4
2.1. História do medicamento	4
2.2. Excipientes.....	5
2.2.1. Segurança	8
2.3. CONSERVANTES	9
2.3.1. Parabenos	10
2.3.2. Benzoato de sódio	10
2.3.3. Cloreto de benzalcónio.....	10
2.3.4. Álcool benzílico	11
2.4. EDULCORANTES.....	11
2.4.1. Sorbitol.....	13
2.4.2. Sacarina	14
2.4.3. Aspartame.....	14
2.4.4. Ciclamato de sódio	16
2.4.5. Lactose	16
2.5. CORANTES	18
2.5.1. Tartrazina e amarelo crepúsculo	20
2.5.2. Eritrosina	21
2.5.3. Vermelho de Carmim	22
2.6. ANTIOXIDANTES	23
2.6.1. Sulfitos	23

3. ALERGIA ALIMENTAR.....	24
4. ALERGÉNIOS ALIMENTARES PRESENTES EM EXCIPIENTES.....	28
4.1. CONSERVANTES	28
4.1.1. Parabenos	29
4.1.2. Benzoato de sódio	30
4.1.3. Cloreto de benzalcónio.....	30
4.1.4. Álcool benzílico	31
4.2. EDULCORANTES.....	32
4.2.1. Sorbitol.....	32
4.2.2. Sacarina	32
4.2.3. Aspartame.....	33
4.2.4. Ciclamato de sódio	33
4.2.5. Lactose	34
4.3. CORANTES	34
4.3.1. Amarelo tartrazina e crepúsculo.....	34
4.3.2. Eritrosina	35
4.3.3. Vermelho de carmim.....	35
4.4. ANTIOXIDANTES	36
4.4.1. Sulfitos	36
5. CONCLUSÃO.....	38
6. BIBLIOGRAFIA	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Requisitos para o uso de excipientes em formulações farmacêuticas.	5
Figura 2 - Estrutura química do sorbitol ($C_6H_{14}O_6$).	13
Figura 3 - Estrutura química da sacarina ($C_7H_5NO_3S$).	14
Figura 4 - Estrutura química do aspartame ($C_{14}H_{18}N_2O_5$).	15
Figura 5 - Estrutura química do ciclamato de sódio ($Na(C_6H_{11}NHHSO_2O)$).	16
Figura 6 - Estrutura química da lactose ($C_{12}H_{22}O_{11}$).	17
Figura 7 - Estrutura química da eritrosina ($C_{20}H_{34}Na_2O_5$).	21
Figura 8 - Estrutura química do carmim ($C_{14}H_7NaO_7S$).	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de excipientes usados em formulações farmacêuticas.	7
Tabela 2 - Poder adoçante cumulativo e sinérgico através da combinação de diferentes edulcorantes.	18

1. INTRODUÇÃO

Excipientes são substâncias químicas adicionadas intencionalmente às formulações farmacêuticas, excluindo-se os fármacos, os quais garantem a estabilidade e as propriedades biofarmacêuticas dos medicamentos, melhorando as características organoléticas e, conseqüentemente, aumentando o grau de aceitação dos doentes (FDA, 2011).

Atualmente, os medicamentos utilizados pela população mundial constituem formas farmacêuticas complexas, as quais contêm o princípio ativo (PA) e uma mistura de diferentes excipientes. Estes excipientes são adicionados ao PA, para a obtenção de um medicamento final, proporcionando um variado conjunto de funções. São muitas vezes utilizados para completar o volume necessário às formas farmacêuticas finais, promovendo em simultâneo a biodisponibilidade do PA e a sua absorção no organismo. Além disso, permitem a garantia da segurança e a eficácia da formulação durante o período do seu armazenamento e da sua utilização (Pifferi e Restani, 2003).

De acordo com muitos autores, os excipientes são ingredientes inativos, ou seja, substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organoléticas dos produtos farmacêuticos (Oliveira e Storpirtis, 1999; Lucas *et al.*, 2001; Asero, 2002). O termo excipiente vem da palavra latina “excipiens”, que significa receber, para aglomerar, para tomar. Esta designação refere-se a uma das propriedades de um excipiente, que é o de assegurar que um medicamento tem o peso, consistência e volume necessários para uma correta administração do PA ao doente (Asero, 2002).

Os excipientes farmacêuticos podem ter origem animal, vegetal, mineral ou sintética. Os excipientes de medicamentos para uso interno podem ser: conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes ou antioxidantes (Robertson, 1999; Haywood e Glass, 2011). Atualmente, um excipiente deve ser adicionado de modo adequado a uma forma farmacêutica para que possa ser convenientemente administrada por via entérica, parentérica e tópica (Haywood e Glass, 2011).

É também necessário ter em consideração a relação do peso que os excipientes têm na formulação: como é geralmente maior que a quantidade de PA, existe a possibilidade de provocar qualquer ação devido à sua massa. Tal como os princípios ativos, também os excipientes apresentam a sua própria atividade termodinâmica que, embora baixa, pode contribuir para reações que conduzem à degradação do medicamento, podendo também ocorrer interações entre o próprio PA e o excipiente (Robertson, 1999).

A indústria farmacêutica usa milhares de excipientes. Num levantamento feito em Inglaterra foram encontrados 3816 excipientes em 12132 medicamentos comercializados. Graças aos excipientes, os remédios analisados apresentavam 710 cores, 896 sabores e 140 odores diferentes (Robertson, 1999).

A maioria dos excipientes é utilizada em concentrações baixas, por isso as reações adversas são, normalmente, raras (Oliveira e Storpirtis, 1999). No entanto, mesmo em pequenas quantidades, estas substâncias podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância - mecanismo não imunológico que leva às reações anafiláticas e idiosincrasias - ou alergia - mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia (Lucas *et al.*, 2001). Na prática clínica comumente essas reações são atribuídas, de forma equivocada, ao princípio ativo do medicamento (Balbani *et al.*, 2006).

Por esses motivos, as indústrias farmacêuticas são obrigadas a discriminar os ingredientes inativos na bula dos medicamentos (Kumar *et al.*, 1993). Todavia muitos profissionais de saúde não lêem a bula ou não têm noções sobre os excipientes ao prescrever medicamentos. Este assunto tem aumentado o interesse na área farmacêutica e médica visto que, na última década, estimou-se que cerca de 6% das crianças e 3% dos adultos sofreram de alergias induzidas por excipientes de origem alimentar (O'Keefe *et al.*, 2014). Muitas pessoas manifestam reações adversas a algum alimento ou excipiente, não significando isso que são alérgicas aos mesmos (Simonne e Gollub, 2012). A etiologia e o desenvolvimento de doenças alérgicas são associados a uma interação entre a genética, o ambiente e outros fatores que dão origem a diferentes fenótipos de alergias (Lopata e Jeebhay, 2013).

Pelos argumentos supracitados, este trabalho teve como objetivo principal descrever as características e reações adversas a alguns dos excipientes mais usados

em formulações farmacêuticas.

Para cumprir os objetivos propostos, realizou-se uma revisão bibliográfica sobre o tema supramencionado, tendo-se realizado uma pesquisa entre os meses de Janeiro de 2015 e Janeiro de 2016, através das fontes de pesquisa científicas PubMed, Science Direct e b-On e em motores de busca, tais como o Google Acadêmico e o AltaVista Search. Os critérios utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica foram: o interesse para o tema, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos em inglês e português, com data de publicação de um período de 10 anos ou de anos anteriores cujo conteúdo é relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema.

De uma maneira geral, algumas das palavras-chave utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho foram: excipientes; interações; princípio ativo; compostos naturais e sintéticos; reações alérgicas.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. História do medicamento

A origem e o desenvolvimento dos medicamentos reportam ao início da civilização humana. De facto, segundo relatos históricos, o recurso ao uso dos medicamentos visava curas religiosas e espirituais, para além dos fins terapêuticos. Inicialmente, os medicamentos eram obtidos apenas de produtos vegetais, maioritariamente plantas, sendo posteriormente completados com materiais animais e/ou minerais. É expectável que estes medicamentos tenham sido descobertos através de uma combinação de tentativa e erro, em conjunto com a observação das reações humanas e animais após a administração dos mesmos. Estes medicamentos tradicionais foram os únicos tratamentos disponíveis até ao final do ano de 1800. Porém, no decurso das décadas posteriores, os medicamentos desenvolvidos com recurso a técnicas científicas foram cada vez mais complexos.

Após a I guerra mundial, em 1918, surgiu a indústria farmacêutica moderna, que estabeleceu normas científicas específicas para a investigação e desenvolvimento dos medicamentos. Nesta altura, a descoberta de novos medicamentos era baseada na seleção de produtos naturais, particularmente princípios ativos isolados de plantas medicinais (Veronese e Pasut, 2005; Kadajji e Betageri, 2011).

Em Portugal, o medicamento foi definido no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, ponto 1, alínea d), como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

2.2. Excipientes

Os excipientes são substâncias incorporadas no fármaco, sendo estes desprovidos de actividade farmacológica. Na formulação farmacêutica, a adição dos excipientes ao princípio ativo tem como objetivo facilitar o processo de fabrico, estabilidade, biodisponibilidade e aceitação do fármaco em questão pelo paciente (Kelso, 2014).

Atualmente, a sua incorporação em formulações farmacêuticas deve garantir, tal como as substâncias ativas, segurança, funcionalidade e qualidade, como mostra a Figura 1.

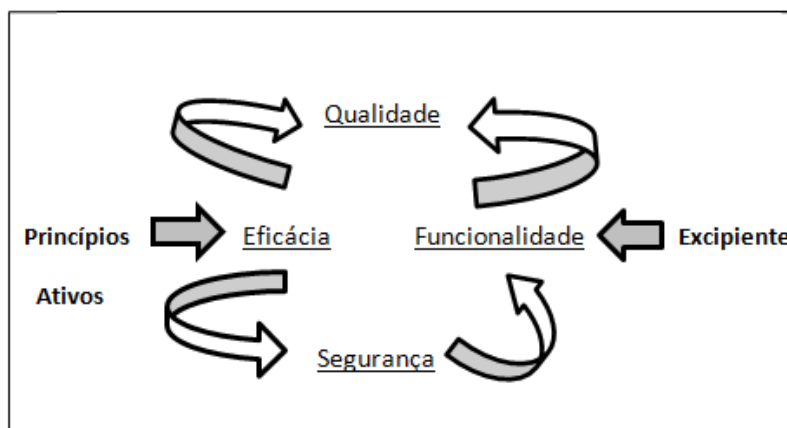


Figura 1 - Requisitos para o uso de excipientes em formulações farmacêuticas
(adaptado de Pifferi e Restani, 2003).

Segundo Rios (2006) as características ideais para a aplicação de um determinado excipiente num fármaco incluem certos fatores relevantes, tais como:

- ser inerte;
- não apresentar toxicidade;
- apresentar compatibilidade com outros excipientes e com os fármacos;
- ter alta capacidade para compressão;
- possuir elevada fluidez;
- ter elevada disponibilidade;
- ter custos moderados;
- ser fácil de armazenar;
- apresentar características reprodutíveis lote a lote.

Estes fatores supracitados devem ser criteriosamente estudados durante o desenvolvimento do fármaco para a obtenção de uma fórmula farmacêutica estável e que, ao ser administrada, apresente biodisponibilidade e ação farmacológica desejada e segura (Banakar,1992; Pifferi e Restani, 2003).

Assim, torna-se correto afirmar que a parte mais importante de um medicamento, em termos de volume total da formulação, é constituída pelos seus excipientes, que têm as funções importantes de garantir a dose, a estabilidade e biodisponibilidade do princípio ativo.

As substâncias utilizadas como excipientes devem apresentar as características exigidas pela sua função, mas como acontece com qualquer substância administrada, devem também corresponder aos requisitos de segurança exigidos. De facto, no passado, a importância de se avaliar os possíveis efeitos adversos dos excipientes foi subestimada, pois a sua inércia e inocuidade foram consideradas como garantidas. A toxicidade dos excipientes farmacêuticos não é simples por várias razões, entre as quais, o grande número de substâncias existentes no mercado e a diversidade dos seus perfis químicos, das suas fontes, das suas funções técnicas, e da presença de produtos secundários ou de impurezas, que podem ser as verdadeiras causas de efeitos adversos (Villanova e Sá, 2010; García-Arieta, 2014).

O tradicional conceito de excipiente tem vindo a sofrer uma grande evolução. Sabe-se atualmente que o comportamento da forma farmacêutica é dependente das variáveis do processo produtivo, da interação entre os excipientes, e do impacto dos mesmos sobre o princípio ativo e a forma farmacêutica. Assim, os excipientes que eram anteriormente vistos como simples substâncias facilitadoras da administração e estabilizadoras da preparação, são considerados constituintes essenciais que garantem o desempenho, a segurança do medicamento e a obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objetos de importantes considerações durante a fase de pré- formulação (Villanova e Sá, 2009).

As alterações no processo produtivo, por exemplo, uma mudança numa mistura de excipientes, podem resultar numa diferente biodisponibilidade do princípio ativo e atingir níveis moderadamente tóxicos (Constatinides *et al.*, 2008). Alguns fatores puderam contribuir para a evolução do conceito e a regulamentação dos excipientes, dentre eles a instituição de conselhos internacionais na Europa e Estados Unidos, criação de seções específicas para excipientes em Farmacopeias, inclusão de monografias no National Formulary, divisão especial de monografias na The United

States Pharmacopeia e elaboração do Handbook of Pharmaceutical Excipients (Costa e Lobo, 2001; Constatinides *et al.*, 2008).

Tem vindo a existir um grande interesse na harmonização internacional dos padrões aplicados aos excipientes. Isso deve-se ao facto da indústria farmacêutica ser multifuncional, visto que as grandes companhias estão instaladas em vários pontos do globo e os seus produtos são vendidos em todo o mundo e, em geral, a aprovação desses produtos precisa de ser feita em cada um dos países (Ansel *et al.*, 2000; De Merilis *et al.*, 2009).

Por outro lado, a indústria farmacêutica tornou-se mais interessada na produção rápida e de baixo custo, utilizando novos processos tecnológicos na elaboração dos fármacos, como compressão direta, encapsulamento automático e revestimento com polímeros para comprimidos e cápsulas. Os excipientes funcionais foram exigidos para que esses progressos apresentassem êxito. Palavras como dissolução, desintegração e biodisponibilidade, começaram a ganhar proeminência e significados relevantes.

A Tabela 1 exemplifica alguns dos excipientes alimentares mais utilizados e as funções dos mesmos nos fármacos.

Tabela 1 - Exemplos de excipientes usados em formulações farmacêuticas (adaptado de García-Arieta, 2014).

Excipientes	Função
Metilparabeno	Conservante antifúngico
Propilparabeno	Conservante antifúngico
Amarelo de tartrazina	Corante
Sulfitos em geral	Antioxidante
Benzoato de sódio	Conservante antifúngico
Lactose	Edulcorante
Cloreto de Benzalcónio	Conservante antimicrobiano
Sorbitol	Edulcorante
Álcool benzílico	Conservante antimicrobiano

2.2.1. Segurança

A segurança dos excipientes para utilização em medicamentos está relacionada com as interações físicas e químicas e com a toxicidade dos mesmos (Pessanha *et al.*, 2012). Apesar de possuir baixa reatividade, os excipientes têm a capacidade de iniciar, propagar ou participar em interações físicas ou reações químicas, que podem levar à desestabilização da forma farmacêutica ou degradação do fármaco. Essas podem acontecer entre os excipientes e o fármaco, ou entre os demais excipientes da formulação, causando redução da qualidade e perda da eficácia do medicamento (Villanova e Sá, 2009).

Pode ser destacada a presença de grupos funcionais alcoólicos, grupos terpénicos em flavorizantes, corantes contendo iodo, espécies complexantes (e.g. EDTA) ou substâncias redutoras (e.g. lactose) como possíveis promotores de reações. Inúmeros excipientes possuem na sua estrutura química centros quirais (e.g. amido e celulose) que podem interagir com fármacos racémicos. A presença de grupos funcionais nos excipientes, como carboxilos, sulfitos, aminas, álcoois, ésteres e fenóis são propensos a desencadear reações de oxidação, por transferência de elétrões. Também Waterman *et al.* (2002) sugeriram que a presença de peróxidos em excipientes pode ser uma das principais causas de oxidação em formulações farmacêuticas.

Os considerados “novos excipientes”, são novas entidades químicas, submetidos a testes toxicológicos e farmacocinéticos. Neste contexto, a avaliação farmacocinética deve ser feita quer em humanos quer em animais, determinando alguns dos parâmetros principais, tais como o volume de distribuição, tempo de semi-vida e biodisponibilidade (Loftsson, 2015).

A nível toxicológico, a avaliação torna-se mais complexa, na medida em que existe um grande número de substâncias no mercado, com elevada diversidade química, sendo que a possível presença de contaminantes pode ser determinante para uma reação alérgica (Pifferi e Restani, 2003).

Além disso, os excipientes podem ser compostos por alimentos ou substâncias derivadas de alimentos, aumentando assim a probabilidade de ocorrência de alergias alimentares (Kelso, 2014), como será discutido posteriormente. Estes aditivos

alimentares influenciam positivamente a estabilidade, a uniformidade, a durabilidade e a palatabilidade de muitos fármacos (Stefani *et al.*, 2009).

Este tipo de excipiente contém naturalmente alérgenos, como por exemplo, leite e derivados, ovo, amendoim ou soja. Desta forma, indivíduos com alergias alimentares comprovadas devem ter especial atenção às formulações farmacêuticas que tenham estes aditivos (Sakai *et al.*, 2013).

De uma maneira geral, os excipientes vulgarmente incorporados nas formulações farmacêuticas, isentos de poder terapêutico, incluem os conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, antioxidantes, entre outros, que serão abordados posteriormente. Uma vez que alguns dos excipientes utilizados não são obrigatoriamente descritos, e que diversos consumidores adquirem este tipo de medicamentos em locais sem aconselhamento farmacêutico, é importante perceber até que ponto as informações contidas nas respetivas bulas são suficientes e vão ao encontro do que é legalmente estipulado. É também importante conhecer o grupo populacional para o qual se destina o excipiente, bem como a sua condição clínica (Crowley e Martini, 2007). Os excipientes devem desta forma, ser não-tóxicos e compatíveis com a formulação, para assim permanecerem estáveis durante toda a sua vida útil (Diretiva, 2003; Gad, 2008).

2.3. CONSERVANTES

Conservantes são substâncias químicas, cuja principal função visa inibir o crescimento de microrganismos, aumentando a conservação de um determinado produto, evitando deteriorações causadas por bactérias, fungos e leveduras. Eles podem ter atividade bacteriostática e/ou fungistática. O primeiro aspeto a ser considerado na escolha do conservante é a regulamentação do uso de substâncias de ação conservante permitidas, uma vez que é de carácter eliminatório. Ou seja, de forma muito resumida, os conservantes podem ser definidos como substâncias que aumentam a duração dos alimentos e de medicamentos, controlando o crescimento de microrganismos (Haywood e Glass, 2011).

De um modo geral, os conservantes são usados em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenção do crescimento e desenvolvimento de microrganismos (fungos e bactérias). Exemplos de (i) anti-fúngicos: ácido benzóico, benzoato de sódio,

butilparabeno, metilparabeno (Nipagin[®]), propilparabeno (Nipazol[®]), etilparabeno, propionato de sódio; (ii) anti-bacterianos: cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridíneo, clorobutanol, fenol.

Destacam-se neste grupo os parabenos, como por exemplo o metilparabeno e o propilparabeno, usualmente utilizados pelas indústrias farmacêutica, alimentar e cosmética.

2.3.1. Parabenos

Os parabenos são antimicrobianos de largo espectro, hidrossolúveis, insípidos, incolores e inodoros (Soni *et al.*, 2001). Com tais características, são largamente utilizados na formulação de fármacos. As concentrações dos parabenos nos medicamentos são variáveis, no entanto, raramente ultrapassam o 1%. Os parabenos são parcialmente metabolizados a ácido *p*-hidroxibenzóico, cuja estrutura química é similar à do ácido acetilsalicílico (Soni *et al.*, 2001; Barbaud, 1995). Balbani e colaboradores (2006) analisaram as fórmulas de diversos medicamentos e observaram que 45,2% continham metilparabeno e, 35,6%, propilparabeno.

2.3.2. Benzoato de sódio

O benzoato de sódio é utilizado como agente antimicrobiano, agente flavorizante e adjuvante. Nas indústrias alimentares é incorporado em alimentos e bebidas, como margarinas, molhos, gelatinas, refrigerantes, sumos de frutas, licores ou conservas, como agente preservante. Na indústria farmacêutica é mais utilizado em preparações líquidas, como os xaropes. É um conservante antifúngico, usado em diversas formulações pediátricas, em combinação com o paracetamol. Está relacionado com o aparecimento de erupções cutâneas, como urticária, eczema atópico, dermatites de contacto e alguns casos de reações anafiláticas (Silva *et al.*, 2008).

2.3.3. Cloreto de benzalcónio

O cloreto de benzalcônio (cloreto de alquil dimetil benzil amônio) é um sal, facilmente solúvel em água, álcool e acetona, que funciona como agente de tensão superficial para aumentar o contato nitrogenoso e catiónico. Pertence ao grupo dos compostos de amônio quaternários. O cloreto de benzalcônio é muito usado em descongestionantes nasais e em soluções oftálmicas (De Saint *et al.*, 1999). Também são usados como antissépticos, espermicidas e bactericidas. O consumo deste conservante pode causar diminuição da função pulmonar, reações de hipersensibilidade em pacientes asmáticos e pode agravar a rinite medicamentosa causada por descongestionantes nasais (Silva *et al.*, 2008).

2.3.4. Álcool benzílico

O álcool benzílico é um conservante que compõe soluções, cosméticos e medicamentos injetáveis. Além das suas características antibacterianas e antifúngicas, Jacob e Militello (2007) relataram que, em altas concentrações, este composto pode ser usado como anestésico e antipruriginoso. Normalmente, o álcool benzílico é oxidado a ácido benzóico, conjugando-se com a glicina no fígado e posteriormente é excretado na forma de ácido pela urina (Hall *et al.*, 2004). É normalmente incorporado como conservante associado a um aumento da preservação em diversas soluções e injetáveis.

2.4. EDULCORANTES

Os edulcorantes ou adoçantes são substâncias com pouco ou até inexistente valor energético, que proporcionam um sabor doce ao produto que os contém. A utilização de edulcorantes em substituição da sacarose (açúcar corrente) deve-se normalmente ao objetivo de produzir alimentos, bebidas ou até formulações farmacêuticas com aporte energético reduzido, uma vez que o poder adoçante dos mesmos pode ser entre 150 e 600 vezes superior ao da sacarose e, conseqüentemente, a quantidade utilizada muito inferior. Quimicamente, os edulcorantes são descritos como substâncias orgânicas artificiais, não glicídicas, no entanto, podem ser classificados de formas diferentes, dependendo essencialmente da sua origem, diferenciando-se em naturais ou sintéticos (Carvalho, 2005).

Segundo Patel et al. (2011), os profissionais de saúde já distinguem os açúcares naturais intrínsecos, ou seja, os açúcares presentes nas frutas e produtos hortícolas de sabor doce, dos adicionados, pela via extrínseca, como sacarose, mel, glucose, entre outros (Echavarría-Almeida e Velasco-González, 2011). O açúcar, a que os químicos chamam sacarose refinada, é justamente o açúcar mais nocivo para a saúde humana (Steiner, 1986; Schaefer *et al.*, 2009; Patel *et al.*, 2011). De facto, o processo de refinação e purificação promove a perda de alguns dos seus nutrientes, como proteínas, sais minerais e vitaminas. Paradoxalmente, apesar do aparecimento de novos produtos de substituição, o uso do açúcar branco cristalizado perdura e nos países industrializados, o consumo de sacarose é cada vez mais utilizada na formulação de novos produtos, quer pela indústria alimentar, quer pela indústria farmacêutica (Patel *et al.*, 2011).

As mudanças nos padrões nutricionais, resultantes de modificações na estrutura da dieta dos indivíduos, ocorridas durante as últimas décadas, resultaram na chamada “dieta ocidental” caracterizada pelo alto consumo de gorduras, açúcar e alimentos refinados. As modificações na dieta ocorreram de forma lenta e gradual nos Estados Unidos e Europa, mas nos países em desenvolvimento têm sido significativamente mais rápidas. Como consequência, há o aparecimento de uma população com excesso de peso, o que favorece o aparecimento de doenças, que vão desde dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor, até às potencialmente letais, como patologias cardiovasculares, diabetes e alguns tipos de cancro (Tappy *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2014).

Assim, os edulcorantes são muito utilizados como excipientes farmacêuticos, principalmente em medicamentos líquidos e mastigáveis, cujo sabor é habitualmente desagradável e, por vezes, o mesmo fármaco tem de ter incluída uma combinação de diferentes adoçantes para contornar o amargor dos mesmos. Os edulcorantes mais usados pela indústria farmacêutica são a sacarose (Echavarría-Almeida e Velasco-González, 2011) e os seus substitutos artificiais, tais como sorbitol, sacarina, ciclamato, aspartame e lactose (Sasaki *et al.*, 2002; Serbai *et al.*, 2014). Na indústria farmacêutica, estes são integrados nas formulações de modo a mascarar o sabor desagradável dos fármacos, permitindo uma maior aceitabilidade do consumidor (Honorato e Nascimento, 2011). Assim, de uma forma muito breve, referenciar-se-á cada um deles.

2.4.1. Sorbitol

O sorbitol (D-glucitol, D-sorbitol, D-glucose) é um poliol (álcool de açúcar) descoberto em 1872 (Nezzal *et al.*, 2009) (Figura 2). Pode ser encontrado de forma natural numa ampla variedade de plantas, tais como frutas, vegetais e algas e é usado como um substituto alimentar em inúmeros géneros alimentícios, essencialmente devido ao poder cariogénico de outras substâncias, como a sacarose (Akinterinwa *et al.*, 2008; Patra *et al.*, 2009). É considerado um poliálcool isomérico ao manitol, absorvido pelo trato gastrointestinal e, posteriormente, metabolizado em frutose e glicose no fígado (Araújo e Borin, 2012).

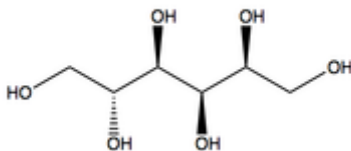


Figura 2 - Estrutura química do sorbitol (C₆H₁₄O₆).

Quimicamente, este composto apresenta elevada resistência aos processos térmicos, mantendo-se estável e sem perder as suas capacidades edulcorantes durante o aquecimento, evaporação e cozimento (Teixeira *et al.*, 2011). Por esses mesmos motivos, este edulcorante é muito utilizado pela tecnologia farmacêutica. Exemplos do seu uso incluem o Toctino® (cápsulas), o Prospan® (solução oral) e o Bromax® (xarope) (Infarmed). Vulgarmente, a sua incorporação é corrente em formulações pediátricas, tais como, suspensões de paracetamol ou formulações efervescentes (Silva *et al.*, 2008).

2.4.2. Sacarina

A sacarina (Figura 3) é um edulcorante sintético antigo, dos primeiros a ser utilizado pelas indústrias. Descoberta em 1878, caracteriza-se quimicamente como uma imida *o*-sulfobenzóica, com uma estrutura química $C_7H_5NO_3S$, não calórica, 300 vezes mais doce que a sacarose (Araújo e Borin, 2012).

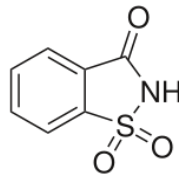


Figura 3 - Estrutura química da sacarina ($C_7H_5NO_3S$).

A sacarina, como edulcorante sintético, tem levantado muita controvérsia no que se refere à sua ingestão. É uma substância artificial, derivada do petróleo, frequentemente usada como adoçante não-calórico. De facto, a sacarina não é metabolizada e é excretada sem ocorrerem alterações no metabolismo bioquímico. Apresenta duas grandes vantagens, o seu baixo teor de calorias e a sua incorporação em preparações sólidas e líquidas (Araújo e Borin, 2012), no entanto, Giannuzzi e Ortiz (1995) caracterizaram uma impureza produzida na síntese da sacarina, a α -toluenosulfonamida, que manifesta toxicidade. No entanto, a sua aplicação em formulações alimentares e farmacêuticas ainda está vigente, após aprovação pela Food and Agriculture Organization (FAO). Como excipiente farmacêutico, está descrita em fármacos como Bisodol® (comprimidos mastigáveis), Dioralyte® (solução oral) e Evertine® (xarope) (Infarmed).

2.4.3. Aspartame

Quimicamente, o aspartame, comercialmente conhecido como “Equal”, é N-L-alfa-aspartil-L-fenilalanina-1-metil-éster (Figura 4), um dipéptido esterificado sintético, constituído pelos aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina, ligados ao metanol (Rosso

et al., 2005). Com um poder adoçante de aproximadamente 200 vezes superior ao da sacarose, o aspartame contém um sabor residual considerado menos apelativo que o originado pelo ciclamato e pela sacarina. Homler (1988) num estudo recorrendo a uma análise descritiva quantitativa sobre equivalência de doçura de uma solução de sacarose a 10%, verificou que o aspartame foi o edulcorante com atributos mais próximos dos valores padrão. Curiosamente, este composto foi descoberto ao acaso, em 1965, por James Schlatter após uma tentativa de encontrar um medicamento para o tratamento de úlceras, no entanto, o seu uso só foi autorizado pela FDA em 1981. O seu uso tornou-se recorrente na indústria alimentar, para a elaboração de produtos light (Freitas e Araújo, 2010).

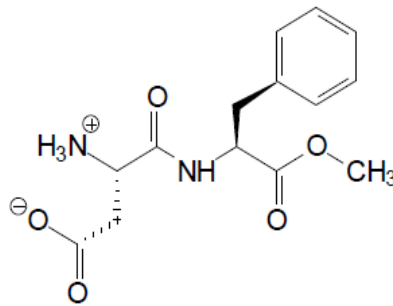


Figura 4 - Estrutura química do aspartame (C₁₄H₁₈N₂O₅).

O aspartame, após a sua ingestão, separa-se nos seus três constituintes originais: fenilalanina, ácido aspártico e metanol. Os três elementos são processados pelo organismo da mesma forma, como se fossem provenientes de alimentos naturais. Embora possa ser consumido por diabéticos, os portadores de fenilcetonúria (doença genética que altera o metabolismo da fenilalanina), não podem ingerir este edulcorante (Freitas e Araújo, 2010). A sua aplicação corrente é limitada pela sua instabilidade em condições ácidas e de processamento térmico. Apesar do aspartame não resistir a altas temperaturas, a diminuição do seu poder edulcorante pode ser controlada, regulando alguns parâmetros industriais. Muitas formulações farmacêuticas integram o aspartame, tais como o Bromax® (xarope), Dormidina® (pó efervescente) e Glucosamina® (pó para solução oral) (Infarmed).

2.4.4. Ciclamato de sódio

Atualmente o ciclamato ou N-ciclo-hexil-sulfamato de sódio constitui um dos edulcorantes intensos mais consumidos na União Europeia. O ciclamato de sódio, descoberto em 1937, pelo químico Michael Sveda (Fatibello-Filho *et al.*, 1996), é um adoçante artificial, apresentando-se sob a forma de pó branco, cristalino, inodoro e com poder adoçante 30 vezes superior ao da sacarose. Embora o seu poder edulcorante seja inferior aos anteriormente referidos, este composto tem como principal vantagem o facto de ser bastante estável a altas e baixas temperaturas (Medeiros *et al.*, 2008).

O seu uso é normalmente conjugado com a sacarina, em produtos dietéticos, pois possui a capacidade de mascarar o sabor amargo residual deixado pela sacarina (Camargo e Toledo, 2006). No entanto, de todas as categorias alimentares aprovadas para a incorporação de ciclamato e outros edulcorantes intensos, os adoçantes de mesa são a única categoria para a qual não existe um limite máximo de utilização, nem uma obrigatoriedade de inclusão do respetivo teor na rotulagem (Diretiva do Parlamento Europeu, 1994; Regulamento do Parlamento Europeu, 2008).

Quimicamente, o ciclamato de sódio (Figura 5) apresenta elevada estabilidade em água e solubilidade limitada em óleos, gorduras e solventes apolares (Camargo e Toledo, 2006).

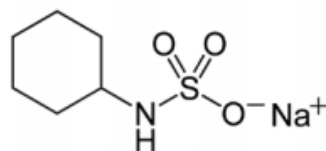


Figura 5 - Estrutura química do ciclamato de sódio ($\text{Na}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_2\text{O})$).

2.4.5. Lactose

A lactose (β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucose) é um açúcar natural presente no leite e nos seus derivados. Trata-se de um dissacárido, que por hidrólise origina duas aldo-hexoses: glicose e galactose. Este açúcar (Figura 6), deriva do leite de vaca e geralmente, quando usado ao nível farmacêutico, está isento de contaminações. A este

nível é usado como excipiente, aumentando assim a estabilidade, solubilidade e sabor da substância ativa (Berasategui *et al.*, 2011).

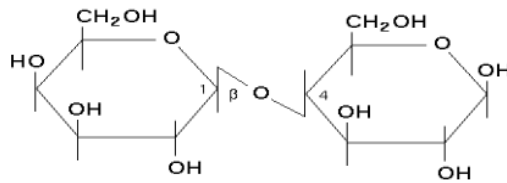


Figura 6 - Estrutura química da lactose (C₁₂H₂₂O₁₁).

Este açúcar é comumente utilizado como diluente nas formas farmacêuticas sólidas. Alguns estudos sugerem que os indivíduos com intolerância a este composto devem evitar a sua ingestão em qualquer formulação farmacêutica apresentada (Silva *et al.*, 2008).

Segundo Pifferi e Restani (2003) existem inúmeros casos de pacientes com dificuldade em tolerar a lactose, devido à diminuição fisiológica da atividade da lactase em adultos. Como este composto é um excipiente farmacêutico muito comum, as intolerâncias podem ser frequentes.

Resumidamente poder-se-á afirmar que cada edulcorante possui um perfil organoléptico característico, assim como propriedades técnicas e vantagens distintas. Estas características permitem que a sua combinação, em proporções diferentes, resultem na obtenção das características funcionais e sensoriais desejadas para cada tipo de formulação farmacêutica, de acordo com as especificidades exigidas e com os respectivos métodos de processamento. Outra vantagem importante da realização de misturas consiste numa redução dos custos de produção, comparativamente ao uso de edulcorantes individualmente (Bakal, 2012). Esta redução nos custos deve-se ao efeito sinérgico de doçura criado na junção de dois ou mais destes edulcorantes. Este efeito sinérgico é verificado quando o poder adoçante resultante da mistura é superior à doçura cumulativa de todos os edulcorantes presentes, conforme exposto na Tabela 2.

Tabela 2 - Poder adoçante cumulativo e sinérgico através da combinação de diferentes edulcorantes (adaptado de Verbruggen, 2002).

Misturas de edulcorantes	Poder adoçante cumulativo	Poder adoçante obtido
<i>Sacarina + Ciclamato (1:10)</i>	82	114
<i>Aspartame + Acesulfame-K (10:1)</i>	200	303
<i>Sacarina + Aspartame (10:1)</i>	275	500
<i>Sacarina + Ciclamato + Aspartame (2:15:5)</i>	114	227

Embora as quantidades utilizadas de cada edulcorante sejam pouco significativas, tentando garantir inocuidade e segurança para o consumidor, posteriormente serão descritos alguns efeitos indesejáveis para a saúde humana.

2.5. CORANTES

A coloração é um dos atributos essenciais para o consumo de produtos, uma vez que é através da visão que se estimulam todos os outros órgãos sensoriais. Os produtos coloridos e atrativos estimulam o seu consumo e os corantes são fundamentais para a promoção do seu consumo. A cor está associada a muitos aspetos da nossa vida, influenciando as nossas decisões, sobretudo as que envolvem os produtos consumidos oralmente. A aparência, segurança, aceitabilidade e características sensoriais dos produtos, independentemente da sua origem, são todas afetadas pela cor. De entre as estratégias das indústrias para o enriquecimento e favorecimento do produto processado, o corante exerce um efeito estimulante no desejo de consumo (Haywood e Glass, 2011). Os corantes são substâncias ou mistura de substâncias adicionadas aos produtos, com a finalidade de conferir ou intensificar a coloração própria do mesmo. Para o uso desses corantes como aditivos ou excipientes tecnológicos, as indústrias devem respeitar os percentuais máximos estabelecidos pela legislação vigente. Além disso, a nível de

controle de qualidade é fundamental que a sua identificação venha referida na rotulagem, bem como as suas especificações.

Na indústria farmacêutica, os corantes apresentam como principal função melhorar o aspeto visual dos medicamentos, sendo que, muitas vezes, a tonalidade do fármaco está em consonância com o princípio ativo. Por exemplo, as pastilhas efervescentes ricas em vitamina C (e.g. Cecrisina®) contêm um corante laranja, para dar a entender que as fontes exógenas ricas em ácido ascórbico provêm do género *Citrus*. Nesta perspetiva, os remédios atuais apresentam cores mais atrativas que, para além de atribuírem coloração ou intensificarem a mesma, não apresentam efeitos terapêuticos.

Os corantes podem ser classificados como orgânicos sintéticos (obtidos por síntese orgânica), orgânicos naturais (sintetizados através da extração de fontes vegetais ou animais) e inorgânicos (na qual estão inseridas as substâncias minerais, submetidos a processos de purificação) (Araújo e Borin, 2012). O corante orgânico sintético pode ainda ser subdividido em artificial, não sendo encontrado em produtos naturais ou idênticos ao natural, apresentando uma estrutura química semelhante ao corante orgânico natural (Araújo e Borin, 2012). Os corantes sintéticos são mais utilizados pelas indústrias, pois apresentam custos de produção menor e, em contrapartida, maior estabilidade frente aos naturais.

No entanto, existem alguns aspetos negativos, relativamente ao consumo destes corantes, independentemente dos efeitos adversos. Por exemplo, o uso de corantes pode estimular o consumo inadequado dos medicamentos, sem contar com o facto da possível associação entre os corantes e os efeitos colaterais de distúrbios de atenção e hiperatividade em crianças. Um estudo realizado em 2007 verificou que a ingestão de uma mistura de corantes artificiais associados ao conservante benzoato de sódio pode causar um aumento da hiperatividade em grupos de crianças com idades entre os 3 e os 8-9 anos. Os autores recorreram a um parâmetro de avaliação indicador ponderado denominado “Global Hiperactivity Aggregate” (GHA). Neste trabalho foram administradas às crianças em estudo, duas misturas de sumos de fruta: mistura A, contendo os corantes tartrazina (E102), vermelho ponceau 4R (E124), amarelo crepúsculo (E110) e carmosina (E122) e o conservante benzoato de sódio; e mistura B, contendo os corantes amarelo crepúsculo (E110), carmosina (E122), amarelo de quinoleína (E104) e vermelho allura (E129) e o conservador benzoato de sódio. Todas

as crianças não pertencentes ao grupo placebo apresentaram hiperatividade e distúrbios comportamentais, incluindo insónias e agitação noturna (McCann *et al.*, 2007).

Num outro estudo realizado por Husain *et al.* (2006) no Kuwait, estudou-se a ingestão de produtos com corantes artificiais por 3141 crianças de idades compreendidas entre 5 e 14 anos, com base num inquérito dietético (Recordatório 24 horas). Os mesmos produtos foram submetidos a uma análise quantitativa destes compostos, recorrendo a uma cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e os seus teores comparados posteriormente com as ingestões diárias aceitáveis (IDAs) recomendadas pela FAO/OMS, no sentido de avaliar o potencial risco associado ao consumo de corantes artificiais. Os resultados indicaram que apenas quatro corantes (amarelo de tartrazina, amarelo crepúsculo, carmosina, e vermelho brilhante) excediam as IDAs para as crianças de 5 a 8 anos. Também segundo Araújo e Borin (2012), os efeitos adversos mais comuns são devido aos corantes amarelo de tartrazina, a eritrosina e a carmosina. A organização American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (1997) também alertou que o corante amarelo tartrazina tem um alto risco em indivíduos intolerantes ao ácido acetilsalicílico.

2.5.1. Tartrazina e amarelo crepúsculo

Os corantes amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina são corantes sintéticos que apresentam estruturas distintas das substâncias corantes encontradas na natureza. Estes corantes são comumente adicionados aos alimentos, proporcionando coloração intensa e estável ao produto industrializado. Assim como para muitos outros aditivos alimentares, o controlo analítico dos corantes sintéticos é de elevada relevância na indústria farmacêutica, devido ao potencial tóxico e carcinogénico que apresentam (Vidotti *et al.*, 2006). A tartrazina e o amarelo crepúsculo são dois corantes que apresentam uma excelente estabilidade à luz, calor e meios ácidos. A sua descoloração é observada na presença de ácido ascórbico e dióxido de enxofre. De entre os corantes azo, a tartrazina tem despertado uma maior atenção por parte dos toxicologistas e alergologistas, sendo apontado como o responsável por várias reações adversas, desde urticária até à asma (Coulter, 2004). Estima-se que uma, em cada 10 mil pessoas, apresenta reações adversas a esse corante. A sua estrutura química é similar à dos benzoatos e salicilatos, havendo assim possibilidade de reações cruzadas com esses

compostos, aumentando o risco da sua ingestão para a saúde, principalmente porque, da mesma forma que os edulcorantes, os corantes são muito usados em formulações pediátricas (Balbani *et al.*, 2006).

2.5.2. Eritrosina

Considerado um corante artificial (CI 45430) (Figura 7), este corante é sintetizado a partir da tinta do alcatrão. É muito utilizado para a obtenção de diferentes colorações de produtos alimentares, como pão, carnes ou gelados (Spellmeier e Stülp, 2009).

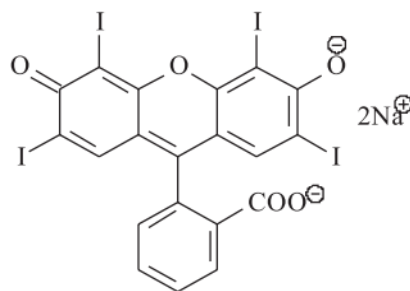


Figura 7 - Estrutura química da eritrosina (C₂₀H₆I₄Na₂O₅).

A toxicidade causada pelos excipientes pode ocorrer num grupo específico de indivíduos, no entanto, pode abranger a população em geral. Conforme já foi referido anteriormente, a toxicidade descrita está diretamente relacionada com doses elevadas deste composto, podendo causar imunotoxicidade, alergia e intolerância. Segundo os autores Spellmeier e Stülp (2009) a eritrosina apresenta uma natureza tóxica e carcinogénica, podendo desencadear efeitos secundários adversos, tais como reações alérgicas nos olhos, irritação da pele, da membrana mucosa, náuseas e fortes dores de cabeça.

Pelos motivos supracitados, a sua substituição pelo corante carmim tem sido efetuada, uma vez que este último é natural, quimicamente estável e, aparentemente, não tóxico (Wankenne, 2005).

2.5.3. Vermelho de Carmim

O carmim (Figura 8) é um corante de coloração avermelhada, originário do inseto *Dactylopius coccus* (cochinilla). O seu habitat natural é fundamentalmente o sul e o centro da América. O processo de obtenção deste corante baseia-se na extração aquosa, filtração, precipitação, secagem e esterilização, a partir destes mesmos insetos (Tabar *et al.*, 2003).

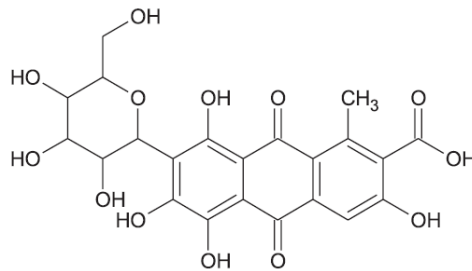


Figura 8 - Estrutura química do carmim (C₁₄H₇NaO₇S).

A sua composição química maioritária é o ácido carmínico, um composto orgânico derivado de uma antraquinona glicosilada (Constant *et al.*, 2002), de coloração vermelha, a qual depende essencialmente do pH do meio. De facto, a tonalidade avermelhada que caracteriza este corante só é visível com pH entre 5,0 e 7,0 (Volp *et al.*, 2009).

O seu nome deriva do complexo de alumínio e cálcio do ácido carmínico (ácido 7-β-D-glicopiranosil-9-10-di-hidro-3,5,6,8-tetra-hidroxi-1-metil-9,10-dioxo-2-antracencarboxílico). O carmim é utilizado como indicador ácido-base, como corante em alimentos, em fármacos e em cosméticos (Tabar *et al.*, 2003). Apesar de não existirem relatos de reações adversas graves acerca deste corante, a existência de casos de hipersensibilidade imediata é um facto, podendo encontrar-se em concentrações consideradas altas em alimentos, bebidas e cosméticos. No entanto, deve ter-se em consideração que é mais incisivo em indivíduos que apresentem urticária recorrente ou anafilaxia após ingestão de corantes artificiais (Tabar *et al.*, 2003).

2.6. ANTIOXIDANTES

Durante o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, um dos maiores desafios é assegurar a estabilidade dos componentes de uma formulação, evitando a degradação dos mesmos. A estabilidade refere-se à capacidade de resistir à perda de um produto químico devido à sua decomposição (Zurera *et al.*, 2004; Waterman e Adami, 2005). No universo farmacêutico, o termo "estabilidade" refere-se mais frequentemente ao tempo de armazenamento antes que qualquer produto de degradação na formulação alcance um nível suficiente para representar riscos ao paciente e, baseado neste tempo, o prazo de validade de um produto é determinado. Normalmente, os conservantes e os antioxidantes são os excipientes com maior impacto no processo de armazenamento dos fármacos. Os antioxidantes são incluídos como excipientes farmacêuticos por se tratar de substâncias usadas na tentativa de proteger a formulação de qualquer processo oxidativo. A sua utilização é imprescindível no sentido de impedir ou retardar processos oxidativos do fármaco e dos restantes excipientes presentes na formulação, podendo atuar diretamente na formação de radicais livres ou promovendo a redução das espécies oxidadas previamente formadas. Podem ser classificados, consoante o seu mecanismo de ação, em primários, sinergistas, que se ligam ao oxigénio, agentes quelantes e em antioxidantes mistos (Araújo e Borin, 2012). Segundo Ramalho e Jorge (2006), a escolha dos antioxidantes engloba uma série de requisitos, como eficácia em baixas concentrações (0,001 a 0,01%); estabilidade nas condições de processo e armazenamento; garantia de que o composto e seus produtos de oxidação não podem ser tóxicos; ausência de efeitos indesejáveis na cor, no odor e no sabor.

2.6.1. Sulfitos

Napke (2004) referiu que os excipientes farmacêuticos são responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos, um problema importante que, segundo o autor, não tem sido abordado de forma adequada no momento das avaliações dos mesmos. De facto, os medicamentos, produtos cosméticos e alimentos que contenham sulfitos podem causar reações adversas quando administrados por via oral, inalatória, parenteral e oftálmica (Tonazio *et al.*, 2011). Um grupo de risco para esses excipientes

são os asmáticos, que podem apresentar diminuição da função pulmonar e hipersensibilidade (American Academy of Pediatrics, 1997).

Os sulfitos são considerados sais de dióxido de enxofre e funcionam como antioxidantes, quer em alimentos, quer em medicamentos. Incorporam diferentes tipos de formulações farmacêuticas, como soluções anestésicas locais, antibióticos, corticosteróides e alguns broncodilatadores (Barbaud, 1995). Por outro lado, ajudam no processo de conservação dos fármacos através da inibição da polifenoloxidase e, conseqüentemente, da formação de pigmentos amarelos/castanhos (Paladino e Zuritz, 2012).

Habitualmente recorre-se ao uso de sulfitos quando o princípio ativo da formulação farmacêutica é instável, principalmente na presença de oxigênio. Um exemplo corrente da rotulagem destes compostos num medicamento é: “por conter sulfitos como excipiente, a sua ingestão pode produzir manifestações alérgicas como dispneia, urticária, angioedema e broncoespasmos.”

Embora existam muitos outros antioxidantes, de facto, os que apresentam maior evidência de reações alérgicas são os sulfitos. Outros antioxidantes sintéticos, como butil-hidroxi-anisol (BHA) podem promover mutações e danos na cadeia de (ácido desoxirribonucleico) ADN, favorecendo o aparecimento de neoplasias (Polônio *et al.*, 2009). Segundo os mesmos autores, a administração oral de BHA e de butil-hidroxi-tolueno (BHT) em ratos induziu danos no ADN de células do estômago, bexiga, cólon e cérebro.

Atualmente é fácil encontrar alguns fármacos que contêm sulfitos como excipientes. Como por exemplo no Dasomin® (solução para perfusão), Adrenalina (solução injetável) e Socian® (solução oral) (Infarmed).

3. ALERGIA ALIMENTAR

Uma grande parte das alergias alimentares podem ser definidas como “um efeito adverso à saúde decorrente de uma resposta imune específica reprodutível que ocorre após a exposição a um determinado alimento”, sendo que esta resposta compreende todos os tipos de reações imunomediadas, incluindo aquelas causadas pelo sistema adaptativo e imunitário inato (Valenta *et al.*, 2015).

De facto, as reações adversas a determinados alimentos podem ser classificadas como tóxicas ou não tóxicas, sendo que as reações não tóxicas ainda podem ser classificadas como reações imunomediadas ou não imunomediadas. É importante evidenciar que as reações adversas mais comuns são fundamentadas em mecanismos de reações não imunomediadas, como por exemplo defeitos enzimáticos (intolerância à lactose ou intolerância ao glúten) (Valenta *et al.*, 2015).

A imunidade pode ser classificada como imunidade inata ou imunidade adaptativa, dependendo apenas da velocidade e especificidade da reação, ou seja, a imunidade inata engloba barreiras físicas e químicas de modo a neutralizar agentes considerados tóxicos, abrangendo ainda elementos do sistema imunitário (neutrófilos, monócitos, macrófagos, citocinas) que promovem a defesa imediata. Por outro lado, a imunidade adaptativa é mais complexa, pois ocorrem reações específicas para determinado antigénio por intermédio de linfócitos T e B. Resumidamente, a resposta inata é imediata, mas menos específica, o que por vezes não é suficiente, sendo necessária a intervenção da resposta adaptativa, mais lenta, mas capaz de adquirir memória no sentido de, numa próxima exposição ao alérgeno, a resposta ser mais rápida e eficiente (Parkin e Cohen, 2001).

Alergia alimentar pode facilmente ser confundida com hipersensibilidade alimentar ou com intolerância alimentar. As reações alérgicas envolvem mecanismos imunológicos que podem ou não ser mediados pela imunoglobulina E (IgE), que normalmente se encontra associada a alergias alimentares e reações de hipersensibilidade, tendo como característica a rápida libertação de mediadores como a histamina. A hipersensibilidade alimentar é associada à presença de qualquer reação adversa, após a ingestão de um alimento, sendo que este não é digerido corretamente e, dessa forma, os sintomas surgem principalmente no sistema gastrointestinal. Na alergia há uma resposta imunológica imediata, isto é, o organismo cria anticorpos como se o alimento fosse um agente agressor e por isso os sintomas são generalizados. A intolerância alimentar refere-se a qualquer resposta anormal a um alimento ou aditivo, sem envolvimento de mecanismos imunitários. De facto, a grande diferença entre uma alergia alimentar e uma intolerância é a forma como o organismo lida com o alimento agressor. Na intolerância não há envolvimento do sistema imunológico, tratando-se de um problema metabólico, ou seja, uma deficiência química em que não há uma correta digestão do alimento. A prevalência da intolerância alimentar é maior nos primeiros anos de vida, sendo que

uma maioria significativa das alergias alimentares prevalece ao longo da vida (Pereira *et al.*, 2008; Simonne e Gollub, 2012; Bedolla-Barajas *et al.*, 2014).

Nas alergias alimentares mediadas pelo anticorpo IgE, o IgE específico do alérgeno é produzido pelas células B em resposta ao estímulo imunológico criado pela exposição do sistema imune ao alérgeno. Caracterizam-se por apresentarem sintomatologia imediata e possivelmente anafilaxia. A hereditariedade e outros fatores fisiológicos são determinantes na predisposição de indivíduos para o desenvolvimento de alergias mediadas pela IgE, pois estima-se que 65% dos pacientes com esta patologia têm parentes próximos com doença alérgica comprovada. Condições que aumentam a permeabilidade da mucosa intestinal para proteínas, parto prematuro ou fibrose cística, são outros dos fatores que também podem aumentar o risco de desenvolvimento de alergia relacionada com alimentos ou derivados (Taylor e Baumert, 2012).

Os anticorpos IgE específicos para alérgenos ligam-se às superfícies dos mastócitos e basófilos, sendo esta considerada a fase assintomática ou fase de sensibilização da resposta alérgica (Taylor e Baumert, 2012).

Esta ligação provoca automaticamente a desgranulação dos mastócitos e basófilos de membrana, provocando assim a libertação de mediadores para a corrente sanguínea. A histamina é considerada o mediador mais importante, responsável pelos sintomas de reações de hipersensibilidade imediata, como a inflamação, o prurido, a contração dos músculos lisos nos vasos sanguíneos, do trato gastrointestinal e respiratório. Existem outros mediadores como o leucotrieno, sendo que este é responsável pelas reações mais lentas, tais como reações asmáticas ou reações alérgicas a outras substâncias ambientais como o pólen, esporos, pelos de animais, entre outros (Siefert *et al.*, 2001).

A alergia alimentar é caracterizada pela resposta exagerada do sistema imunológico a determinadas proteínas presentes em alimentos, tais como leite, ovos, amendoins, nozes, marisco, peixe, trigo e soja. Ao nível sintomático são comuns a urticária, o eczema, o inchaço dos lábios ou rosto, problemas de deglutição ou dificuldade respiratória. Os sintomas variam consoante a natureza e a gravidade, tendo em conta a quantidade ingerida e o período de tempo desde a última exposição ao alérgeno. Normalmente os anti-histamínicos conseguem reverter os sintomas das alergias alimentares, no entanto, em casos mais graves, como obstrução das vias respiratórias, é necessário recorrer à epinefrina (Taylor e Baumert, 2012; Denise e Goodman, 2013).

Relativamente à sintomatologia em pacientes pediátricos, ocorre frequentemente dermatite atópica em resposta a alérgenos alimentares, como a clara de ovo, leite de vaca, derivados de trigo, entre outros. Esta reação cutânea pode ser controlada com terapia medicamentosa, aliada a um cuidado especial, quer com a pele, quer com a alimentação. É importante garantir que a criança não é prejudicada nutricionalmente com a alergia, e, se assim for, é aconselhada a suplementação alimentar (Cho *et al.*, 2011).

Em crianças, as alergias alimentares podem ser reversíveis, especialmente a alimentos como leite, ovos, trigo ou soja, enquanto outros, como o marisco ou o amendoim, prevalecem ao longo da vida do paciente (Denise e Goodman, 2013).

As alergias desta origem incidem mais em crianças cujos pais apresentam historial de doença alérgica de qualquer tipo, ambiental ou alimentar. A amamentação por longos períodos de tempo retarda o seu aparecimento, no entanto parece não impedir o desenvolvimento de alergias mediadas pela IgE, pois as proteínas alérgicas são capazes de resistir à digestão, sendo absorvidas no intestino delgado e segregadas no leite. Sendo assim, a hipótese mais viável, é eliminar determinados alimentos da dieta da mãe enquanto amamenta, como amendoins ou marisco (Taylor e Baumert, 2012).

O diagnóstico para alergias alimentares é geralmente baseado na história clínica, exame físico, deteção de IgE específico a alérgenos alimentares e desafios alimentares orais (Kim *et al.*, 2015).

Atualmente não há terapia efetiva para o tratamento de alergias alimentares, pelo que devem ser evitados alimentos considerados de risco, ao longo da vida. Como precaução, em caso de ingestão acidental, sendo esta a principal causa de reações alérgicas, o indivíduo deve andar acompanhado de medicação, precisamente para casos anafiláticos mais graves (Ballmer-Weber *et al.*, 2015).

Algumas terapias anteriormente investigadas passam pelo uso de vacinas recombinantes, imunoterapia oral ou imunoterapia subcutânea, anti-IgE ou fitoterapia chinesa. A combinação da imunoterapia oral e anti-IgE foi investigada, de modo a diminuir as reações adversas da imunoterapia. A imunoterapia implica o aumento gradual de uma exposição ao alérgeno, de modo a promover a tolerância ou perda da capacidade de resposta devido a uma exposição contínua. No caso específico do tratamento de asma alérgica tem sido utilizado o anticorpo monoclonal IgE (Wang e Sampson, 2011).

Nos últimos anos têm estado em estudo outros métodos de prevenção e/ou cura de alergias alimentares, como a aplicação do anticorpo anti-IL-5, dirigido contra moléculas no processo alérgico. A imunoterapia específica é considerada uma terapêutica aplicada de modo a induzir a tolerância imune, reduzindo a necessidade de medicação e os sintomas de hipersensibilidade (Yang e Chiang, 2014).

O princípio da imunoterapia é baseado na administração de doses muito baixas de proteína alimentar, sendo que gradualmente essas doses são aumentadas. Tem como objetivo causar a tolerância a determinado alérgeno, a longo prazo (Trendelenburg *et al.*, 2014).

Um passo determinante na precaução de reações anafiláticas com origem em casos de alergias severas, é precisamente a rotulagem em medicamentos e em alimentos processados, de modo a informar o consumidor da presença de todos os compostos, assim como alertar sobre potenciais efeitos tóxicos ou mencionar determinadas precauções específicas para a população que sofre de alergias deste tipo (Fabiano *et al.*, 2011).

4. ALERGÉNIOS ALIMENTARES PRESENTES EM EXCIPIENTES

4.1. CONSERVANTES

São substâncias imprescindíveis, normalmente adicionados a produtos farmacêuticos e cosméticos, com a finalidade de retardar ou impedir o crescimento microbiano (Araújo e Borin, 2012).

Como é sabido, existe uma enorme variedade de conservantes no mercado, no entanto o ideal seria apresentar um amplo espectro antimicrobiano, eficaz numa larga gama de pH, não apresentar toxicidade e não causar sensibilidade quando incorporado nestes produtos (González-Muñoz *et al.*, 2014).

4.1.1. Parabenos

Os parabenos são muito usados como conservantes em fármacos e cosméticos, verificando-se a sua presença, na forma conjugada ou livre, na urina de pessoas que desconheciam a exposição a este grupo de compostos. Na forma livre, 99%, 96%, 58%, 69% e 39% das amostras de urina dessas pessoas continham metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, butilparabeno e benzilparabeno, respetivamente. De acordo com Soni et al. (2002), os parabenos são amplamente usados como excipiente em formulações cosméticas, como relatado anteriormente, sendo que a nível oral apresentam baixa toxicidade, comprovada por testes em animais de laboratório. Foi também relatada a presença de parabenos no leite materno, o que indica exposição precoce a esse conservante em bebés (Araújo e Borin, 2012).

A principal reação causada por este conservante é a de hipersensibilidade, pois uma parte dele é metabolizada a ácido *p*-hidroxibenzóico, que é estruturalmente semelhante ao ácido acetilsalicílico. Desta forma, as reações de hipersensibilidade assemelham-se às desencadeadas pelo ácido acetilsalicílico, que se manifestam, na maior parte dos casos, sob a forma de dermatites de contato, principalmente causadas por produtos de aplicação tópica, sendo que reações alérgicas provocadas por parabenos ingeridos oralmente são mais raras (Balbani *et al.*, 2006).

O primeiro caso de dermatite de contacto por parabenos foi identificado em 1940 e, desde aí, houve diversos estudos que relataram outros casos (Soni *et al.*, 2002; FDA's SCOGS database). Contudo, há evidências de que em pessoas sem problemas de pele, os parabenos não são irritantes, nem sensibilizantes, sendo até dos conservantes do mercado que menos alergias provocam. A grande maioria dos casos de dermatite de contacto estudados é atribuída à aplicação de parabenos em peles não saudáveis (Hafeez e Maibach, 2013).

James Nagel et al. (1977) relataram um caso em que uma preparação de hidrocortisona com metilparabeno e propilparabeno provocou broncoespasmos e prurido quando administrada a um paciente asmático, enquanto a mesma preparação, sem os referidos conservantes, não.

Embora as reações anafiláticas aos parabenos sejam incomuns, eles podem desencadear urticária e angioedema em indivíduos com intolerância aos salicilatos (Balbani *et al.*, 2006). Raulin-Gaignard e colaboradores (2013) relataram um caso de choque anafilático após a administração de um enema hipertónico (Normacol[®] crianças) a uma criança de 9

anos, potencialmente devido à presença de metilparabeno. A vítima apresentou também erupção cutânea generalizada e sudorese.

Lazzarini e colaboradores (2009) referem um estudo, cujo objetivo foi avaliar determinados medicamentos para uso tópico, tanto ao nível do princípio ativo, como relativamente aos excipientes presentes na formulação, sendo que previamente foi efetuado o teste de contacto nos pacientes. Dos 329 pacientes testados, 5 deles apresentaram teste positivo aos parabenos como alérgeno.

4.1.2. Benzoato de sódio

É vulgarmente usado em pastas dentífricas, cosméticos e medicamentos, principalmente em formulações líquidas. Há conhecimento de casos de urticária, asma, rinite e dermatite, logo após ingestão oral, exposição inalatória ou cutânea ao benzoato de sódio (Nettis *et al.*, 2004).

O benzoato de sódio é usado na concentração de 0,02% a 0,5%, tendo como efeitos adversos anafilaxia, urticária e angioedema, principalmente em indivíduos com intolerância a salicilatos (Domingos *et al.*, 2010).

É importante salientar que, foram relatados casos de urticária potenciados pelo benzoato de sódio presente em pastas dentífricas, assim como casos de rinite após exposição a este conservante. No entanto, o mecanismo pelo qual provoca hipersensibilidade é desconhecido, pois não há conhecimento de relatos concretos de reações mediadas por IgE (Aguirre *et al.*, 1993; Munoz *et al.*, 1996; Asero, 2002).

Há também relato de casos de reações adversas que surgiram após a ingestão de algumas formulações pediátricas, como paracetamol gotas ou paracetamol suspensão, que se caracterizaram por erupções cutâneas, como urticária imune associada a angioedema, dermatite de contacto e eczema atópico (Silva *et al.*, 2008).

4.1.3. Cloreto de benzalcónio

É um agente conservante utilizado amplamente em preparações farmacêuticas, como medicamentos de uso tópico (colírios e gotas nasais), soluções desinfetantes, colutórios, cosméticos e ainda em pastilhas para a garganta (Mezger *et al.*, 2012).

De facto, este composto, quando usado como conservante, promove diversas reações de origem alérgica, principalmente quando introduzido em gotas auriculares, colírios ou sprays para asmáticos, originando broncoconstrição, anafilática paradoxal, dermatite de contacto, broncoespasmos e edema angioneurótico (Anderson *et al.*, 2009).

Neste caso em particular, é possível comprovar a existência de alergia específica ao cloreto de benzalcónio através da determinação de anticorpos, como IgE específica e IgE total (Mezger *et al.*, 2012). No entanto, outros autores afirmam que é excessivo atestar a existência de alergia a estes conservantes se houver apenas irritabilidade a nível cutâneo, não considerando nesses caso um processo alérgico (Wolf *et al.*, 2013).

Foram relatados casos de inalação deste composto na sua forma pura, causando broncoconstrição prolongada, tosse e prurido. Sabe-se que causa a diminuição da função pulmonar, assim como reações de hipersensibilidade, principalmente em pacientes asmáticos, e tende a agravar a rinite medicamentosa causada por descongestionantes nasais (Silva *et al.*, 2008).

4.1.4. Álcool benzílico

É comumente usado em cosmética e na indústria farmacêutica como conservante em injetáveis, soluções ou anestésicos locais (Sudareva e Chubarova, 2006).

A sua utilização em neonatos só é autorizada em concentrações mínimas, de modo a garantir a segurança dos mesmos. Em formulações injetáveis, sabe-se que pode desencadear um colapso cardiovascular neonatal, diretamente relacionado com acidose metabólica e anormalidades hematológicas (Silva *et al.*, 2008).

Relativamente a reações alérgicas, surgiram casos após administração de formulações injetáveis, manifestando-se sob a forma de urticária generalizada e, num dos casos, como uma reação maculopapular generalizada. No entanto, é sabido que as reações mais comuns a este composto são as dermatites de contacto, sendo ainda conhecido um caso de urticária de contacto após exposição ao álcool benzílico (Shaw, 1999).

4.2. EDULCORANTES

Para que estes aditivos possam ser usados em formulações farmacêuticas têm que reunir uma série de características, tais como possuírem alto grau edulcorante e sabor agradável sem gosto amargo, serem incolores, inodoros e solúveis, terem elevada estabilidade e funcionalidade, serem económicos, não apresentarem toxicidade, devendo ainda serem metabolizados e excretados normalmente (Giannuzzi e Ortiz, 1995).

4.2.1. Sorbitol

Este é metabolizado a frutose, sendo contra-indicado em crianças com intolerância a este açúcar. A sua utilização em maiores concentrações é mais recorrente em formulações líquidas, causando uma preocupação acrescida em pacientes que utilizem sondas para alimentação enteral. Apesar de não serem conhecidas reações alérgicas, a partir de 10g/dia podem ocorrer sintomas como inchaço ou flatulência, e a partir de 20g/dia, podem surgir diarreia e cólicas (Sena *et al.*, 2014).

A intervenção farmacêutica é assim determinante, de modo a calcular a quantidade exata de sorbitol presente no medicamento, de modo a analisar a potencialidade dos efeitos adversos, e trocar por um medicamento isento de sorbitol, se necessário (Sena *et al.*, 2014).

4.2.2. Sacarina

Sendo um análogo da sulfonamida, pode induzir reações cruzadas com essas mesmas sulfonamidas. Pode ser incorporado em alimentos ou em medicamentos, no entanto as reações alérgicas mais conhecidas advêm do seu uso em alimentos e são essencialmente prurido, urticária, fotossensibilização ou taquicardia em casos mais graves (Barbaud, 1995). Para além destes sintomas, foram ainda associadas reações como náuseas, diarreia ou cefaleias (Araújo e Borin, 2012).

4.2.3. Aspartame

Normalmente apresenta-se sob a forma de cristais brancos, sem odor, sendo menos solúvel que a sacarina e o ciclamato de sódio (Giannuzzi e Ortiz, 1995).

Há relato de um estudo, que pretendeu avaliar pacientes com antecedentes de urticária e angioedema com aparente associação à ingestão de um produto contendo aspartame, em que surgiram as mesmas reações de urticária e angioedema que se tinham verificado anteriormente. No entanto, o estudo não foi conclusivo, pois dos quatro pacientes testados, dois ingeriram o placebo e apresentaram os mesmos sintomas alérgicos (Geha *et al.*, 1993).

Outros ensaios foram elaborados em animais, e mostraram a ausência de toxicidade e carcinogenicidade associadas à ingestão deste edulcorante (Mattos, 2007).

Por sua vez, em indivíduos portadores de fenilcetonúria, a ingestão deste edulcorante deve ser evitada, pois existe uma deficiência na enzima responsável pelo metabolismo da fenilalanina, resultando numa acumulação desta, o que pode causar danos tóxicos no tecido cerebral (Freitas e Araújo, 2010).

Outro fator a ter em conta relativamente ao uso deste excipiente é a igual cautela a ter com pessoas que apresentam deficiência da enzima lactase. Nestes casos, existe a formação de ácido láctico por bactérias intestinais ou a formação de dióxido de carbono por bactérias fermentadoras, provocando diarreia, flatulência ou dores estomacais (Araújo e Borin, 2012).

4.2.4. Ciclamato de sódio

Apresenta-se sob a forma de cristais brancos, sendo menos solúvel que a sacarose (Giannuzzi e Ortiz, 1995).

Vários estudos elaborados comprovaram a segurança do seu uso, quer individual, quer em conjugação com a sacarina. A ingestão máxima aceitável deste edulcorante é de aproximadamente 11,0 mg/Kg do peso corporal do consumidor, de modo a garantir a segurança deste excipiente a nível toxicológico, apesar de não existirem reações alérgicas referentes a este composto (Lawrence, 1987).

Relativamente ao uso conjunto com a sacarina, existe uma preocupação acrescida, pela associação a estudos toxicológicos no passado, que relacionam a ocorrência de tumores

na bexiga de roedores com a ingestão desta combinação de edulcorantes (Camargo e Toledo, 2006).

4.2.5. Lactose

Este excipiente requer uma atenção redobrada, pois pacientes com alergia ao leite poderão desenvolver reações de anafilaxia associada ao consumo de medicamentos com proteína do leite de vaca. À partida, existem métodos de extração e separação das proteínas do leite, sendo seguro o consumo deste edulcorante por parte de pacientes com alergia a essas proteínas (Araújo e Borin, 2012).

4.3. CORANTES

Até ao ano 1850, os corantes de eleição eram de origem natural, tendo como fontes a cenoura, a casca de uva vermelha, o açafão, entre outros, surgindo os primeiros corantes sintéticos, em 1856. Estes últimos tinham como principais vantagens, o aumento da estabilidade e um processo de obtenção mais económico. Sabe-se ainda que a prevalência de reações alérgicas a estes aditivos, na população em geral, é de cerca de 0,026 a 0,040% (Gallen e Pla, 2013).

Relativamente a estes excipientes, a atenção é redobrada em formulações pediátricas, principalmente em cosméticos, pois apresentam potencialidade alergénica e uma maior permeação cutânea (Soni *et al.*, 2002).

4.3.1. Amarelo tartrazina e crepúsculo

Entre os corantes azo, a tartrazina tem sido relacionado com inúmeras reações de hipersensibilidade, como urticária, asma, anafilaxia, dermatite, eczema, angioedema, bronquite, rinite e broncoespasmos. Desta forma, foi determinado um valor de ingestão diária aceitável de 7,5 mg/Kg/dia de peso (Ferreira, 2015).

Apesar de estar associado a quadros de reações alérgicas, como referido anteriormente, sabe-se que pode induzir reações cruzadas com os salicilatos. Assim sendo, foi feito um estudo em 156 pacientes intolerantes à aspirina, sendo submetidos a testes de

provocação à aspirina e à tartrazina, e apenas quatro deles apresentaram resultado positivo. A prevalência de intolerância à tartrazina é menos do que 0,1% na população geral (Gallen e Pla, 2013). A hipersensibilidade a este corante ocorre sensivelmente em 0,6% a 2,9% da população, sendo mais incidente em indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos (Ramos e Morais, 2013).

Precisamente em 2001, a FDA impôs que todos os produtos que incluam este corante tenham um aviso, de modo a garantir a segurança da população consumidora face a possíveis reações alérgicas.

O amarelo de crepúsculo é igualmente associado ao aparecimento de reações anafiláticas, angioedema e choque anafilático, podendo ainda ocorrer reações cruzadas com o paracetamol, benzoato de sódio ou com o ácido acetilsalicílico (Domingos *et al.*, 2010).

4.3.2. Eritrosina

Tal como o amarelo de tartrazina, é um corante azo sintético que varia entre o rosa e o vermelho, derivado de iodo de fluoresceína (Gallen e Pla, 2013).

É regulada desde 1980, tendo como dose máxima admitida 150 a 200 mg/Kg de produto. São conhecidos casos de rinite, asma, angioedema e urticária como reações alérgicas mais comuns a este corante (Sauvage, 2010).

4.3.3. Vermelho de carmim

Este corante é frequentemente usado em indústrias alimentares, cosméticas e farmacêuticas (Tabar-Purroy *et al.*, 2003). Este desencadeou alguns casos de asma ocupacional e alergia alimentar, cujo mecanismo fisiopatológico é mediado por IgE (Ramos e Morais, 2013). Desta forma, há evidências de que é responsável por casos de anafilaxia, sendo reconhecido como alérgeno respiratório (Gallen e Pla, 2013). Segundo Burge *et al.* (1979), a exposição a este corante por via inalatória induziu o diagnóstico de asma em dois trabalhadores. Tenabene *et al.* (1987) demonstraram que o mecanismo de asma induzido pelo carmim é mediado pela IgE, uma vez que o teste cutâneo foi positivo. Ainda outro estudo, que abordou dez trabalhadores de uma fábrica expostos ao

carmim, permitiu verificar que a taxa de sensibilização ao alérgeno foi de cerca de 22% (Tabar-Purroy *et al.*, 2003).

4.4. ANTIOXIDANTES

Tal como referido anteriormente, estes apresentam como principal função proteger contra o efeito dos radicais livres, evitando ou retardando processos oxidativos naturais, de forma a impedir que o produto apresente um aspeto envelhecido ou um cheiro desagradável (González-Muñoz *et al.*, 2014).

4.4.1. Sulfitos

Os sulfitos encontram-se incorporados em produtos alimentares, como refrigerantes, congelados ou vinagre, e ainda em medicamentos, tais como anestésicos e antialérgicos (Sauvage, 2010). Até à década de 1970, estes aditivos eram considerados seguros, no entanto foram surgindo casos de reações alérgicas envolvendo a sua utilização (Vally e Misso, 2012).

Normalmente, os sintomas ocorrem minutos após a ingestão de alimentos ou medicamentos que contêm sulfito, sendo que a maioria das pessoas sensíveis a estes compostos apresenta asma ou outras condições alérgicas (Silva *et al.*, 2008).

A ingestão deste aditivo origina reações adversas, principalmente em lactentes e indivíduos suscetíveis, como asmáticos, surgindo sintomas como broncoespasmo, anafilaxia, urticária, angioedema, erupções cutâneas e crise asmática (Ferreira, 2015). Cerca de 5 a 10% dos asmáticos podem desenvolver alergia a estes antioxidantes (Domingos *et al.*, 2010). Especificamente em lactentes, caracterizados pela reduzida atividade enzimática da sulfito oxidase, podem surgir reações tóxicas, pela acumulação de sulfitos no organismo (Ferreira, 2015). Esta acumulação deve-se a uma inadequada atividade da enzima que converte o sulfito em sulfato, o que promove a acumulação de sulfitos, desencadeando broncoconstrição em alguns indivíduos (Vally e Misso, 2012).

A nível hospitalar, são recomendadas precauções quanto à administração de fármacos com sulfitos a pessoas sensíveis aos mesmos, sendo que estes estão presentes em medicamentos comumente usados em ambiente hospitalar, como em algumas

formulações de azitromicina, paracetamol ou epinefrina (Bold, 2012). Para além disso, é importante lembrar que surgiu um caso de choque anafilático após administração da anestesia epidural, como consequência da exposição a sulfitos, embora o paciente não apresentasse sensibilidade documentada (Soulat *et al.*, 1991).

5. CONCLUSÃO

As alergias alimentares têm-se tornando cada vez mais comuns. Embora haja legislação a obrigar a identificação dos alérgenos nos medicamentos ou alimentos, a informação deve ser evidenciada e melhorada.

Embora se possam considerar os excipientes seguros no que concerne a efeitos adversos, nomeadamente, a reações alérgicas, deverá haver alguma cautela quando são tidos como substâncias “inertes”. De facto, as alergias aos excipientes medicamentosos são muito raras, não havendo praticamente nos últimos anos relatos de casos graves, o que justifica a antiguidade de algumas das referências bibliográficas utilizadas.

No entanto, não se pode afirmar que sejam isentos de riscos. De facto, os profissionais de saúde começam a considerar não só o princípio ativo, mas também os excipientes como potenciais causadores de reações adversas dos medicamentos, nomeadamente reações alérgicas. Para além disso, e como forma de prevenção, o uso de medicamentos, principalmente em indivíduos suscetíveis, deve ser racional de modo a evitar o consumo de excipientes considerados de risco. É determinante alertar e sensibilizar os profissionais de saúde de modo a realizar testes de identificação prévia em indivíduos predispostos a reações de hipersensibilidade a determinadas substâncias.

É igualmente importante advertir a população consumidora sobre os riscos associados aos excipientes, melhorando a informação de bulas ou embalagens de medicamentos, no sentido de tornar os guias terapêuticos mais elucidativos. As bulas dos medicamentos deveriam, para além de identificar todos os excipientes incorporados, ter informação precisa sobre a concentração dos mesmos e até da dose máxima recomendada, de forma a evitar riscos adicionais, nomeadamente, para indivíduos portadores de hipersensibilidade. Os farmacêuticos poderão desempenhar um papel importante ao alertar e informar a população sobre os riscos dos excipientes e das reações adversas que podem provocar.

6. BIBLIOGRAFIA

Aguirre, A. *et al.* (1993). Edematous allergic cheilitis from a toothpaste. *Contact Dermatitis*, 28, p.42.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (AAP). (1997). "Inactive" Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (subject review). *Pediatrics*, 99(2), pp. 268-278.

Anderson, D., Faltay, B. e Haller, NA. (2009). Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clinical and Experimental Optometry*, 92(5), pp.444-446.

Ansel, HC. *et al.* (2000). Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: Ansel, HC. *et al.* (Ed.). *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6ª Edição. São Paulo, Premier, p.216.

Araújo, ACF. e Borin, MF. (2012). Influencia de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Médica*, pp. 1-12.

Asero, R. (2002). Multiple intolerance to food additives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110, pp.531-532.

Akinternwa, O. *et al.* (2008). Metabolic engineering for bioproduction of sugar alcohols. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(5), pp. 461-467.

Bakal, AI. (2012). Mixed Sweetener functionality. In: Bakal, AI. (Ed.). *Alternative Sweeteners*. 4ª Edição. Taylor & Francis Group, pp. 473-488.

Balbani, APS., Stelzer, LB. E Montovani, JC. (2006). Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 72(3), pp. 400-406.

Ballmer-Weber, BK. *et al.* (2015). How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), pp. 964-971.

Banakar, UV. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York, Marcel Dekker.

- Barbaud, A. (1995). Place of excipientes in drug-related allergy. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 13, pp. 253-263.
- Bedolla-Barajas, M. *et al.* (2014). Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: A questionnaire survey. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 6(6), pp. 511-516.
- Berasategui, MTA. *et al.* (2011). Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of Medical products in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(7), pp. 496-506.
- Bold, J. (2012). Considerations for the diagnosis and management of sulfite sensitivity. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 5(1), pp. 3-6.
- Burge, PS. *et al.* (1979). Occupational asthma due to inhaled carmine. *Clinical & Experimental Allergy*, 9, pp. 185-189.
- Camargo, MCR. e Toledo, MCF. (2006). Determinação espectrofotométrica de Ciclamato de sódio em alimentos e bebidas dietéticas e de baixas calorias. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 65(2), pp. 100-105.
- Carvalho, PR. (2005). Aditivos dos alimentos. *Revista LOGOS*, 12, pp. 57-69.
- Cho, HN. *et al.* (2011). Nutritional status according to sensitized food in allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 3(1), pp. 53-57.
- Constant, PBL., Stringheta, PC. e Sandi, D. (2002). Corantes alimentícios. *Center of Environmental Economics and Policy in Africa*, 20(2), pp. 203-220.
- Constatinides, PP., Chaubal, MV. e Shorr, R. (2008). Advances in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), pp. 757-767.
- Costa, P. e Lobo, JMS. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), pp. 123-133.
- Coultate, TP. (2004). *Alimentos: a química de seus componentes*. In: Coultate, TP. (Ed.). 3ª Edição. Porto Alegre, Artmed, p. 368.

Crowley, PJ. e Martini, LG. (2007). Excipients for pharmaceutical dosage forms. *In: Crowley, PJ., e Martini, LG. (Ed.). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Edited by Swarbrick J: Springer, pp. 1609-1621.

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf> [Consultado em 14-12-2015].

De Merilis, C. *et al.* (2009). Regulatory update: the IPEC novel excipient safety evaluation procedure. *Pharmaceutical Technology*, 33(11), pp. 1-6.

Denise M. e Goodman, MD. (2013). Food allergies. *The Journal of the American Medical Association*, 310(4), p. 444.

De Saint Jean, M. *et al.* (1999). Effects of benzalkonium chloride and growth and survival of Chang conjunctival cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(3), pp. 619-630.

Diretiva 94/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Junho 1994. Edulcorantes para utilização nos géneros alimentares. *Jornal Oficial da União Europeia*, L237, pp. 3-12.

Diretiva 2003/94/EC da Comissão de 2003. *Jornal Oficial da União Europeia*.

Domingos, JL. *et al.* (2010). Medicamentos em crianças. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos*, pp. 30-40.

Echevarría-Almeida, S. e Velasco-González, OH. (2011). Edulcorantes utilizados em alimentos. *Repositório Digital Institucional*, pp. 1-8.

Fabiano, V., Marni, C. e Zuccotti, GV. (2011). Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacological Research*. 63(5), pp. 362-365.

Fatibello-Filho, O. *et al.* (1996). Adoçantes naturais. *Química Nova*, 19, pp. 248-260.

Ferreira, FS. *et al.* (2015). Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 13(2), pp. 397-407.

Food and Drug Administration (2011). Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs. [Em linha]. Disponível em <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?>> [Consulta em 28-11-2015].

Food and Drug Administration SCOGS database: Methylparaben. [Em linha]. Disponível em <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnDetailNavigation.cfm?rpt=scogsListing&id=210>> [Consultado em 05-01-2016].

Freitas, AS. e Araujo, AB. (2010). Edulcorante artificial: Aspartame – uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Multidisciplinar Pindorama do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia*, 1, pp. 1-11.

Gad, SC. (2008). Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes. In: Gad, SC. (Ed.). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey, John Wiley & Sons.

Gallen, C. e Pla, J. (2013). Allergie et intolérance aux additifs alimentaires. *Revue Française d'Allergologie*, 53(1), pp. 9-18.

Garcia-Arieta, A. (2014). Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impacto on bioequivalence. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65(18), pp. 89-97.

Geha, R. *et al.* (1993). Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92(4), pp. 513-520.

Giannuzzi, L. e Ortiz, SEM. (1995). Edulcorantes naturales y sintéticos: aplicaciones y aspectos toxicológicos. *Acta Farmacêutica Bonaerense*, 14(2), pp. 119-131.

González-Muñoz, P., Conde-Salazar, L. e Vañó-Galván, S. (2014). Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(9), pp. 822-832.

Hafeez, F. e Maich, H. (2013). An overview of parabens and allergic contact dermatitis. *Skin Therapy Letters*, 18(5), pp. 5-7.

Hall, CM., Milligan, DWA. e Berrington, J. (2004). Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Archives of Disease in Childhood*, 89(2), p. 184.

Haywood, A. e Glass, BD. (2011). Pharmaceutical excipientes – where do we begin?. *Australian Prescriber*, 34(4), pp. 112-114.

Homler, B. (1988). Nutrasweet biond sweetener: a look beyond the taste. *In: Birch, GG., Lindley, MG. Low calorie products*. London, Elsevier Applied Science, pp. 113-125.

Honorato, TC. e Nascimento, KON. (2011). Conhecimento do consumidor em relação aos aditivos utilizados na produção e conservação dos alimentos. *Nutrição Brasil*, 10(1), pp. 42-48.

Husain, A. (2006). Estimates of dietary exposure of children to artificial food colours in Kuwait. *Food Additives & Contaminants*, 23, pp. 245-251.

¹Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1204&tipo_doc=rcm> [Consultado em 13-01-2016].

²Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55579&tipo_doc=rcm> [Consultado em 13-01-2016].

³Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32928&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

⁴Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2676&tipo_doc=rcm> [Consultado em 13-01-2016].

⁵Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1109&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

⁶Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43432&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

⁷Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=339&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

⁸Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53439&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

⁹Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30222&tipo_doc=rcm> [Consultado em 13-01-2016].

¹⁰Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39802&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

¹¹Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46488&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

¹²Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30737&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

¹³Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7925&tipo_doc=fi> [Consultado em 13-01-2016].

¹⁴Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49407&tipo_doc=rcm> [Consultado em 13-01-2016].

Jacob, SE. e Millitello, G. (2007). NACDG Allergen: benzyl alcohol. *The Dermatologist*, 15(5).

Kadajj, V. e Betageri, GV. (2001). Review water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3, pp. 1972-2009.

Kelso, JM. (2014). Potential food allergens in medications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(6), pp. 1509-1518.

Kim, J. *et al.* (2015). Diagnostic decision points of specific IgE concentrations in Korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 7(4), pp. 332-338.

Kumar, A. Rawlings, RD. e Beaman, DC. (1993). The mystery ingredients: sweeteners, flavoring, dyes and preservatives in analgesic, antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal and liquid theophylline preparations. *Pediatrics*, 91, pp. 927-933.

Lawrence, J. (1987). *Analyst*, 112, p. 879.

Lazzarini, R. *et al.* (2009). Dermatite alérgica de contacto a medicamentos de uso tópico: uma análise descritiva. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84(1), pp. 30-34.

Loftsson, T. (2015). Excipient pharmacokinetics and profiling. *International Journal of Pharmaceutics*, 480, pp. 48-54.

Lopata, AL. e Jeebhay, MF. (2013). Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(3), pp. 288-297.

Lucas, CD., Hallagan, JB. e Taylor, SL. (2001). The role of natural color additives in food allergy. *Advances in Food and Nutrition Research*, 43, pp. 195-216.

Mattos, R. (2007). Adoçantes artificiais: o aspartame. [Em linha]. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/Colunistas/Observatorio_Cientifico/index.php?id=1348> [Consultado em 11-12-2015].

McCann, D. *et al.* (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 370, pp. 1560-1567.

- Medeiros, RA. *et al.* (2008). Determinação voltamétrica de ciclamato de sódio em produtos dietéticos empregando um eléctrodo de diamante dopado com boro. *Química Nova*, 31(6), pp. 1405-1409.
- Mezger, E. *et al.* (2012). Anaphylactic reaction following administration of nose drops containing benzalkonium chloride. *Head & Face Medicine*, 8(29), pp.1-3.
- Munoz, FJ. *et al.* (1996). Peroral contact urticaria from sodium benzoate in a toothpaste. *Contact dermatitis*, 35, pp. 51.
- Nagel, JE., Fuscaldo, JT. e Fireman, P. (1977). Paraben allergy. *JAMA*, 15, pp. 1594-1595.
- Napke, E. (2004). A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Napke reflects on his life in pharmacovigilance. *Uppsala Rep*, 25, pp. 1-15.
- Nettis, E. *et al.* (2004). Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-edema: randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 151, pp. 898-902.
- Nezzal, A. *et al.* (2009). Polymorphism of sorbitol. *Journal of Crystal Growth*, 311, pp. 3863-3870.
- O'Keefe, AW. *et al.* (2014). Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: A systematic review. *Journal of Asthma and Allergy*, 7, pp. 141-164.
- Oliveira, PG. e Storpirtis, S. (1999). Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 35(1), p. 71.
- Paladino, SC. e Zuritz, CA. (2012). Extracto de semillas de videira (*Vitis vinífera* L.) con actividad antioxidante: concentración, deshidratación y comparación con antioxidantes de uso comercial. *Revista Científica de la Facultad de Ciências Agrárias*, 44(2), pp. 131-143.
- Parkin, J. e Cohen, B. (2001). An overview of immune system. *The Lancet*, 357, pp. 1777-1789.

Patel, H., Shah, V. e Upadhyay, U. (2011). Scale Up of Dextran Production from a Mutant of *Pediococcus pentosaceus* (SPAm) Using Optimized Medium in a Bioreactor. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 54(6), pp. 1125-1133.

Patra, F. et al. (2009). Technological and applications of low-calorie sweeteners from lactic acid bacteria. *Journal of Food Science*, 74(1), pp. 16-23.

Pereira, ACS., Moura, SM. e Constant, PBL. (2008). Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 29(2), pp. 189-200.

Pessanha, AFV. et al. (2012). Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. *Revista Brasileira de Farmácia*, 93(2), pp. 136-145.

Pifferi, G e Restani, P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58(8), pp. 541-550.

Polônio, MLT. e Peres, F. (2009). Consumo de aditivos alimentares e efeitos á saúde: desafios para a saúde pública brasileira. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(8), pp. 1653-1666.

Ramalho, VC. e Jorge, N. (2006). Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. *Química Nova*, 29(4), pp. 755-760.

Ramos, G. e Morais, DCM. (2013). Revisão de Literatura sobre Excipientes em Farmácia de Manipulação. *Foco*, 4(5), pp. 11-26.

Raulin-Gaignard, H. et al. (2013). Réaction allergique sévère suite á un lavement. *Archives de Pédiatrie*, 20(12), pp. 1329-1332.

Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro 2008. Aditivos alimentares. *Jornal Oficial da União Europeia*, L354, pp. 16-33.

Rios, M. (2006). Debating excipiente functionality. *Pharmaceutical Technology*, 30(9), p.50.

Robertson, MI. (1999). Regulatory issues with excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, pp. 273-276.

Rosso, ND. *et al.* (2005). Estudos de equilíbrio, espectroscópicos e térmicos para caracterização do complexo formado entre o Aspartame e o íon Cu (II). *Revista Varia Scientia*, 5(10), pp. 123-136.

Sakai, S. *et al.* (2013). Food allergenic proteins in lactose as the pharmaceutical excipient (P6222). *The Journal of Immunology*, 190, p. 62.

Sasaki, YF. *et al.* (2002). The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutation Research*, 519, pp. 103-119.

Sauvage, C. (2010). Controverse l'hypersensibilité aux additifs alimentaires est une réalité clinique: pour. *Revue Française d'Allergologie*, 50(3), pp. 288-291.

Schaefer, E., Gleason, J. e Dansinger, M. (2009). Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *Journal of Nutrition*, 139(6), pp. 1257-1262.

Sena, LCS. *et al.* (2014). Excipientes farmacêuticos e seus riscos á saúde: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde São Paulo*. 5(4), pp. 25-34.

Serbai, D., Otto, SM. e Novello, D. (2014). Efeito de diferentes tipos de edulcorantes na aceitabilidade sensorial do café (*Coffea arabica L.*). *Revista Uniabeu*, 7(17), pp. 1-13.

Shaw, DW. (1999). Allergic contact dermatitis to benzyl alcohol in a hearing aid impression material. *Dermatitis*, 10(4), pp. 228-232.

Shehab, N. *et al.* (2009). Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*, 10(2), pp. 256-259.

Siefert, K. *et al.* (2001). Food insufficiency and the physical and mental health of low-income women. *Women & Health*, 32, pp. 159-177.

Simonne, AH. e Gollub, EA. (2012). Decoding food labels: tools for people with food allergies. *The Institute of Food and Agricultural Sciences Extension University of Florida*, pp. 1-7.

Silva, AVA. *et al.* (2008). Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(3), pp. 397-405.

Soni, MG *et al.* (2001). Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*, 39, pp. 513-532.

Soni, MG. *et al.* (2002). Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*, 40(10), pp. 1335-1373.

Soulat, JM. *et al.* (1991). Anaphylactoid shock due to metabisulfites during cesarean section under peridural anesthesia. *Cahiers d'Anesthesiologie*, 39, pp. 257-259.

Spellmeier, JG. e Stülp, S. (2009). Avaliação da degradação e toxicidade dos corantes alimentícios eritrosina e carmim de conchonilha através de processo fotoquímico. *Acta Ambiental Catarinense*, 6(1), pp. 65-83.

Stefani, GP. *et al.* (2009). Presença de corantes e lactose em medicamentos: a avaliação de 181 produtos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 32(1), pp. 18-26.

Steiner, G. (1986). Hypertriglyceridemia and carbohydrate intolerance: interrelations and therapeutic implications. *American Journal of Cardiology*, 57, pp. 27-30.

Sudareva, NN. e Chubarova, EV. (2006). Time-dependent conversion of benzyl alcohol to benzaldehyde and benzoic acid in aqueous to solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, pp. 1380-1385.

Tabar, AI. *et al.* (2003). Asma y alergia por el colorante carmím. *Anales del Sistema Sanitário de Navarra.*, 26(2), pp. 65-73.

Tabar-Purroy, AI. *et al.* (2003). Carmine (E-120) – induced occupational asthma revisited. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), pp. 415-419.

Tappy, L. *et al.* (2010). Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition*, 26, pp. 1044-1049.

Taylor, SL. e Baumert, JL. (2012). Food allergies and intolerances. *In: Taylor, SL e Baumert, JL. (Ed.). Present Knowledge in Nutrition. 10ª Edição. Washington, Jonh Wiley & Sons, pp. 1222-1235.*

Teixeira, S., Gonçalves, J. e Vieira, E. (2011). Edulcorantes: uso e aplicação na alimentação, com especial incidência na dos diabéticos. *Alimentação Humana*, 17, pp. 47-54.

Tenabene, A. *et al.* (1987). Occupational asthma and imunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 93, pp. 44-52.

Tonazio, L. *et al.* (2011). Reações adversas dos adjuvants farmacêuticos presents em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista*, 37(1), pp. 1-15.

Trendelenberg, V., Beyer, K. e Blumchen, K. (2014). Efficacy and safety balance of oral and sublingual immunotherapy in food allergy. *Current Treatment Options in Allergy*, 1(2), pp. 117-132.

Valenta, R. *et al.* (2015). Food allergies: the basics. *Food, The Imune System and the Gastrointestinal Tract*, 148(6), pp. 1120-1131.

Vally, H e Misso, NLA. (2012). Adverse reactions to the sulfite additives. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 5(1), pp. 16-23.

Verbruggen, R. (2002). Food additives in the European Union. *In: Branen, AL., Davidson, PM., Salminen, S., Thorngate, JH. (Ed.). Food Additives. 2ª Edição.* New York, Marcel Dekker, pp. 447-476.

Veronese, FM. e Pasut, G. (2005). Pegylation, sucessful approach to drug delivery. *Drug Discovery Today*, 10, pp. 1451-1458.

Vidotti, EC. e Rollemberg, MCE. (2006). Espectrofotometria derivativa: uma estratégia simples para a determinação simultânea de corantes em alimentos. *Química Nova*, 29(2). [Em linha]. Disponível em <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200010&lang=pt>. [Consultado em 13/01/2016].

Villanova, JCO e Sá, VR. (2010). Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Ciência e Tecnologia*, 20(1), pp. 51-64.

- Villanova, JCO. e Sá, VR. (2009). Formas sólidas. *In: Villanova, JCO e Sá, VR. (Ed.). Excipientes. Guia prático para padronização. Formas farmacêuticas orais, líquidas e sólidas.* 2ª Edição. São Paulo, Pharmabooks, pp. 6-18.
- Volp, ACP., Renhe, IRT. e Stringueta, PC. (2009). Pigmentos naturais bioativos. *Alimentos e Nutrição*, 20(1), pp. 157-166.
- Wang, J. e Sampson, HA. (2011). Food allergy. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(3), pp. 827-835.
- Wankenne, MA. (2005). Os corantes naturais. *Revista, Aditivos & Ingredientes*, 38, pp. 32-50.
- Waterman, KC. *et al.* (2002). Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7(1), pp. 1-32
- Waterman, KC. e Adami, RC. (2005). Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293(1), pp. 101-125.
- .Wolf, R. *et al.* (2013). Contact dermatitis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(4), pp. 467-478.
- Yang, YH. e Chiang, BL. (2014). Novel approaches to food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 46(3), pp. 250-257.
- Yang, Q. *et al.* (2014). Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Internal Medicine*, 3, pp. 1-9.
- Zurera, C. *et al.* (2004). Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría. *Revista OFIL*, 14(3), pp. 55-62.