

Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico

Letícia Tonazio *
Marcela Maria Pinto Vilela **
Renato Ribeiro de Jesus ***
Miriam Aparecida de Oliveira Pinto ****
Maria da Penha Henriques do Amaral *****

RESUMO

Excipientes são substâncias auxiliares que compõem as formas farmacêuticas e, normalmente, são consideradas inertes. No entanto, mesmo em baixas concentrações, esses constituintes podem desencadear efeitos indesejáveis que podem comprometer a terapêutica medicamentosa. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo identificar possíveis excipientes indutores de reação adversa contidos em medicamentos para uso oral pediátrico. Para realização desta pesquisa, foi adotada a técnica de análise de documentos a partir de bulas de medicamentos de formulações líquidas pediátricas constantes no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. Acebrofilina, dimeticona, dipirona e paracetamol foram os medicamentos selecionados para identificação dos excipientes. Em 40 apresentações farmacêuticas pesquisadas, foram identificados 23 excipientes dos quais seis foram considerados como possíveis causadores de reações adversas. Das formulações analisadas, 97,5% continham excipientes de risco que foram relacionados da seguinte forma: 24 continham metilparabeno, 20 propilparabeno, 11 sorbitol, nove benzoato de sódio, cinco tartrazina e dois bissulfito de sódio. Esses excipientes podem ocasionar urticária, asma brônquica, transtornos gastrointestinais, náuseas, vômitos, entre outros efeitos. Portanto, os excipientes têm um papel importante no aparecimento dos efeitos adversos, especialmente na Pediatria.

Palavras-chave: Pediatria. Adjuvantes farmacêuticos. Reações adversas aos medicamentos.

1 INTRODUÇÃO

Os adjuvantes farmacêuticos ou excipientes são substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição de diversos medicamentos. Esses constituintes são encontrados em diferentes sistemas terapêuticos e viabilizam o sucesso da forma farmacêutica final, apresentando características e propriedades diferentes daquelas pertinentes aos fármacos. Dessa forma, os adjuvantes farmacêuticos constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejados, influenciando de maneira significativa a liberação do princípio ativo contido no medicamento (ANSEL;

POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; PRISTA et al., 1995).

Os fármacos utilizados na terapêutica, em sua maioria, fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais excipientes com funções de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. O uso seletivo desses agentes não medicinais resulta em diferentes formas farmacêuticas como, por exemplo, xaropes, comprimidos, supositórios, suspensões, soluções, emulsões e outras (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2007).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 8 de setembro de 2009, as indústrias

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia - Juiz de Fora, MG. E-mail: leticiaffb@hotmail.com

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina - Juiz de Fora, MG

*** Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Faculdade de Medicina - Juiz de Fora, MG

**** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Departamento de Alimentos e Toxicologia - Juiz de Fora, MG.

***** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Departamento Farmacêutico - Juiz de Fora, MG.

farmacêuticas são obrigadas a descrever a composição qualitativa dos excipientes na bula dos medicamentos. O regulamento aprovado nesta Resolução objetiva o aprimoramento da forma e do conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e notificados, comercializados no Brasil, visando garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009a).

Tradicionalmente, os excipientes eram definidos como substâncias inertes desprovidas de ações farmacológicas e toxicológicas. No entanto, atualmente, esta definição é inadequada, pois diferentes excipientes, mesmo em baixas concentrações, podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância ao organismo (BARACAT et al., 2001; PIFFERI; RESTANI, 2003; SAARINEN-SAVOLAINEN et al., 1998). Esses efeitos estão associados a mecanismos não imunológicos com produção de reações anafilatóides e idiossincrasias, ou alergia que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia, entre outros sinais e sintomas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS, 1997; LUCAS; HALLAGAN; TAYLOR, 2001).

Na prática clínica, comumente os efeitos adversos são atribuídos, de forma equivocada, ao princípio ativo do medicamento, sem considerar as ações dos excipientes. Dessa forma, é fundamental que seja feita uma abordagem mais adequada durante a avaliação dos casos suspeitos de reações adversas a medicamentos (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. Reações adversas a medicamentos representam parte considerável dos custos da saúde, pois estima-se que cerca de 3% a 8% das internações em enfermarias de clínica médica estão relacionadas ao RAM (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

A incidência de efeitos adversos por medicamentos na idade pediátrica pode variar entre 0,6% a 18,0% (SANTOS; COELHO, 2004). Segundo Silva e outros (2008), as RAM têm sido responsabilizadas por 0,6% a 4,3% das internações hospitalares, colocando em grave risco a vida das crianças (38%) ou mesmo levando ao óbito. As crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam ao longo do seu desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis quanto à utilização de me-

dicamentos (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001).

O risco pediátrico descrito acima evidencia a necessidade de cuidados adicionais como a maior orientação e vigilância no uso do medicamento por parte dos prescritores e dos responsáveis que administram os medicamentos para as crianças. Considerando este fato, o presente estudo identificou a presença de excipientes indutores de reações adversas contidos em formulações farmacêuticas líquidas destinadas ao uso pediátrico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa de natureza qualitativa e exploratória adotou a técnica de análise de documentos usando bulas de medicamentos de formulações líquidas direcionadas a pacientes pediátricos constantes no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (GUEDES, 2008a).

2.1 Seleção/escolha dos medicamentos para estudo das bulas

Foram selecionados os quatro grupos de medicamentos com apresentações líquidas para uso oral que continham os princípios ativos prescritos em Pediatria: analgésicos/antitérmicos, broncodilatadores, adsorventes e antifiséticos intestinais. Dipirona, paracetamol, acebrofilina e dimeticona foram os princípios ativos contidos nesses grupos de medicamentos.

2.2 Coleta de informações sobre as composições das formas farmacêuticas em estudo de reações adversas

A consulta bibliográfica para a coleta de informação sobre a composição dos produtos selecionados e das reações adversas relacionadas aos adjuvantes foi realizada entre fevereiro e março de 2010.

As fontes de informação foram: sítio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (GUEDES, 2008a), Índice Terapêutico Médico (GUEDES, 2008b), P. R. Vade-mécum (OHIRA et al., 2009) e sítios e Serviços de Atendimento ao Cliente (SAC) dos fabricantes (GUEDES, 2008a).

3 RESULTADOS

Após coleta das informações, foram selecionadas 40 apresentações líquidas orais de diferentes marcas comerciais (Tabela 1). Do total das apresentações farmacêuticas analisadas, 31 foram gotas ou soluções orais (77,5%) e nove foram xaropes (22,5%). Foi observado que 77,5% dos medicamentos eram de venda livre.

TABELA 1

Grupos de medicamentos analisados, princípios ativos e número respectivo de apresentações incluídas no estudo

Grupos	Princípios ativos	No de apresentações
Analgésicos/Antitérmicos	Dipirona sódica	11
Broncodilatadores	Paracetamol	8
Adsorventes e Antifiséticos Intestinais	Acebrofilina	9
Total	Dimeticona	12
		40

Fonte – Os autores (2010).

A Tabela 2 mostra os possíveis excipientes causadores de reações adversas, totalizando seis em um total de 23 identificados. Conservante antifúngico, corante, antioxidante, edulcorante e umectante foram as funções atribuídas aos excipientes nas formulações pesquisadas (Tabela 2).

TABELA 2

Excipientes farmacêuticos identificados como possíveis causadores de reação adversa segundo sua função na fórmula farmacêutica.

Adjuvante	Função
Metilparabeno	Conservante antifúngico
Propilparabeno	Conservante antifúngico
Corante FD&C amarelo nº 5 (tartrazina)	Corante
Bissulfito de sódio (sulfitos em geral)	Antioxidante
Benzoato de sódio	Conservante antifúngico
Sorbitol	Edulcorante, umectante

Fonte – Adaptado de Buck (1996).

Foi identificada a presença de excipiente de risco em 39 (97,5%) apresentações com a seguinte distribuição (Tabela 3): 24 continham metilparabeno, 20 propilparabeno, 11 sorbitol, nove benzoato de sódio, cinco corante

FD&C amarelo nº 5 (tartrazina) e dois bissulfito de sódio. Em algumas situações, o produto apresentava dois ou três excipientes de risco. No entanto, as concentrações dos excipientes não foram descritas nas fontes de informação.

TABELA 3

Frequência absoluta de excipientes encontrados nas 39 apresentações estudadas

Adjuvantes	Frequência nas apresentações
Metilparabeno	24
Propilparabeno	20
Sorbitol	11
Benzoato de sódio	9
Corante FD&C amarelo nº 5 (tartrazina)	5
Bissulfito de sódio	2

Fonte – Os autores (2010).

A Tabela 4 apresenta, de forma sintética, as reações adversas relacionadas aos excipientes citados no presente estudo com base na literatura científica. Em suma, os excipientes podem ocasionar reações

de hipersensibilidade, erupções cutâneas, dificuldade respiratória, transtornos gastrointestinais, náuseas, vômitos, entre outras (Tabela 4).

TABELA 4

Reações adversas relacionadas aos excipientes segundo a literatura científica

Adjuvantes	Reações adversas	Referências
Metilparabeno e propilparabeno	Reações de hipersensibilidade	SONI et al (2001)
Benzoato de sódio	Aparecimento de erupções cutâneas, como urticária imune associada à angioedema, eczema atópico, dermatites de contato e casos de reações anafiláticas	VILAPLANA; ROMAGUERA (2003)
Sulfitos em geral	Dificuldade respiratória é a mais frequente, mas outros sintomas pouco específicos podem aparecer como diarreia, náuseas, vômitos e cólicas abdominais.	TELES FILHO (2008); PAPAIZIAN (1996)
Corante Amarelo Tartrazina	Reações de hipersensibilidade em pacientes com predisposição alérgica como anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dores abdominais, vômitos e dermatites de contato.	BUCK (1996); BRASIL (2002)
Sorbitol	Transtornos gastrointestinais como diarreia e dores abdominais	BUCK (1996) DRUG INFORMATION ONLINE(2010)

Fonte – Os autores (2010).

4 DISCUSSÃO

Neste estudo foi detectada a presença de seis excipientes de risco em 97,5% das apresentações farmacêuticas líquidas orais destinadas ao uso pediátrico. Em algumas situações foi verificada a existência de dois ou três desses excipientes, o que pode aumentar a possibilidade da ocorrência de RAM em pacientes, principalmente em Pediatria. Além disso, deve-se considerar que 77,5% das apresentações analisadas são formulações de venda livre, o que dispensa o uso da prescrição no ato da compra. Estes dados são de suma importância do ponto de vista toxicológico e a ANVISA deveria levar em consideração para aprovar um registro de medicamento. Da mesma forma, os profissionais da saúde que lidam com medicamentos deveriam estar preparados para notificar os efeitos adversos decorrentes da ação dos excipientes encontrados nas preparações farmacêuticas, assim como diferenciá-los daqueles ocasionados pelos princípios ativos.

A associação de metilparabeno e propilparabeno foi observada em algumas formulações, o que pode potencializar a ocorrência de RAM de natureza leve, moderada ou grave, principalmente as de hipersensibilidade (SONI et al., 2001). Os parabenos, por exemplo, podem ser convertidos em ácido α -hidroxibenzoico com estrutura relacionada ao ácido acetilsalicílico, o que explica as reações de hipersensibilidade (SILVA et al., 2008).

O benzoato de sódio, por sua vez, que foi encontrado em formulações orais pediátricas de paracetamol e dipirrona, pode estar relacionado ao surgimento de erupções cutâneas como urticária imune associada à angioedema, eczema atópico, dermatites de contato e casos de reações anafiláticas (VILAPLANA; ROMAGUERA, 2003).

A reação adversa mais frequente do sulfito é a dificuldade respiratória. Entretanto, também são relatadas

diarreia, náusea e vômitos, cólicas abdominais, tontura, respiração ruidosa, urticária, coceira, edema local, exantema, dificuldade para engolir, cefaleia, desmaios, mudanças da temperatura corporal, dor torácica, alterações na frequência cardíaca, inconsciência e coma (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; BUCK, 1996).

Considerando as reações adversas da tartrazina, a literatura enfatiza as reações de hipersensibilidade, principalmente em pacientes com predisposição alérgica como anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dores abdominais e vômitos, bem como dermatite de contato (BUCK, 1996). Já o sorbitol tem sido associado a transtornos gastrointestinais como diarreia e dores abdominais (BUCK, 1996).

Por outro lado, o reconhecimento e a notificação das reações adversas dos excipientes podem resultar em ações preventivas e modificação das formulações farmacêuticas, levando a indústria farmacêutica a propor alterações em seus produtos. Além disso, uma alternativa para pacientes susceptíveis a RAM é o desenvolvimento farmacotécnico específico personalizado, onde a prescrição pode envolver a exclusão ou troca de excipientes.

5 CONCLUSÃO

Os excipientes farmacêuticos possuem um papel importante no aparecimento dos efeitos adversos, principalmente em crianças que apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferenciadas. Além disso, o reconhecimento e a notificação das reações adversas dos excipientes por parte dos profissionais da saúde e órgãos competentes que lidam com produtos farmacêuticos fazem-se necessários para que medidas sejam adotadas no intuito de solucionar problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

Adverse reactions of pharmaceutical adjuvants present in drugs for pediatric use

ABSTRACT

Excipients are auxiliary substances involved in the composition of pharmaceuticals. Although excipients are defined as inert substances, this definition has been proved inadequate. Most excipients are used in low concentrations, although they can lead to untoward effects. In clinical practice, such reactions are wrongly attributed to the active drug, leaving out of account the fact that excipients are considered responsible for adverse effects. The objective of the present study was identify the presence of excipients which can possibly induce adverse reactions, present in drugs marketed for pediatric use in Brazil. This qualitative and exploratory study used the technique of document analysis to assess drug labels of liquid formulations listed in the Pharmaceutical Dictionary and directed at the pediatric population. Four pharmaceuticals were selected: acebrophylline, dimethicone, dipyrrone and paracetamol. The excipients cited in the literature as possible inducers of adverse reactions were selected for this study from their identification in the pharmaceutical formulations studied. In 40 presentations assessed, 23 excipients were identified as possible inducers of adverse reactions. The presence of a risk excipient was identified in 97.5% of the formulations assessed, according to the following distribution: 24 contained methyl paraben, 20 propyl paraben, 11 sorbitol, 9 sodium benzoate, 5 tartrazine and 2 sodium bisulfite. Pediatric patients are exposed to adverse effects such as urticaria, bronchial asthma, gastrointestinal upset, nausea, vomiting and others, due to the presence of the excipients methylparaben and propylparaben, sodium benzoate, sulfites in general, tartrazine yellow dye and sorbitol, in most liquid formulations assessed, most of them marketed as over-the-counter drugs.

Keywords: Pediatrics. Adjuvants pharmaceutical. Drug toxicity.

REFERÊNCIAS

- ACHE. **Produtos:** isentos de prescrição. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.ache.com.br/>>. Acesso em: 12 ago. 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Medicamentos:** bula de medicamentos. Bulário eletrônico. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>>. Acesso em: 3 jul. 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução n° 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 5 abr. 2004.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução n° 140, de 29/05/2003. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 2 jun. 2003. Disponível em: <<http://anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 9 dez. 2009a.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução n° 572, de 5 de abril de 2002 (república em 22 abr. 2002, por ter saído com incorreção, do original, no Diário Oficial da República Federativa do Brasil 73, de 17-4-2002, Seção 1, p. 26). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 22 abr. 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/572_02re.htm>. Acesso em: 9 dez. 2009b.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS (AAP). "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). **Pediatrics**, Burlington, v. 99, no. 2, p. 268-278, 1997.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JÚNIOR, L. V. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JÚNIOR, L. V. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Premier, 2007.
- BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006.
- BARACAT, M. M. et al. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 22, p. 19-24, jan./dez. 2001.
- BOSSINTÉTICA. **Produtos:** genéricos biossintética. São Paulo, 2002. Disponível em: <<http://www.ache.com.br/Production/ProductType.aspx?ProductTypeId=2&id=produto>>. Acesso em: 13 ago. 2010.
- BOEHRINGER INGELHEIM. **Saúde Humana:** produtos de venda livre. São Paulo, 2002. Disponível em: <<http://www.boehringerengelheim.com.br/conteudo.asp?nivel1=6&nivel2=30&conteudo=1008>>. Acesso em: 12 ago. 2010.
- BRISTOL MYERS SQUIBB. **Produtos.** São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.bristol.com.br/Produtos/produtos.aspx>>. Acesso em: 12 ago. 2010.
- BUCK, M. L. A guide to pharmaceutical excipients (Inert Ingredients). **Pediatric Pharmacotherapy**, Virginia, v. 2, no 9, p. 1-5, 1996.
- CIFARMA. **Produtos:** linha farma. Goiânia, 2008. Disponível em: <http://www.cifarma.com.br/index.php?option=com_produtos&Itemid=27>. Acesso em: 13 ago. 2010.
- EUROFARMA. **Produtos.** Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.eurofarma.com.br/versao/pt/produtos/index.asp?medicamento=1>>. Acesso em: 14 ago. 2010.
- FARMASA. **Portal Hypermecas:** medicamentos. Produtos: isentos de prescrição médica. São Paulo, 2002. Disponível em: <<http://www.farmasa.com.br/marcasProdutos/>>. Acesso em: 12 ago. 2010.
- GUEDES, S. **Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2008/2009.** 37. ed. Petrópolis: Publicações Científicas, 2008a.
- GUEDES, S. **Índice terapêutico médico: ITM 2008/2009.** Petrópolis: EPUB, 2008b.
- JANSSEN CILAG BRASIL. **Produtos:** bula de produtos. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.janssen-cilag.com.br/default.aspx?pagid=GMJCVOTM>>. Acesso em: 12 ago. 2010.
- LUCAS, C. D.; HALLAGAN, J. B.; TAYLOR, S. L. The role of natural color additives in food allergy. **Advances in Food and Nutrition Research**, Lincoln, v. 43, p. 195-216, 2001.
- MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 332-337, dez. 2001.
- OHIRA, R. Y. et al. **P. R. Vade-mécum 2008/2009.** São Paulo: Soriak, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Brasília, DF, 2005. Disponível em: < www.opas.org.br/medicamentosetecnologias>. Acesso em: 2 jul. 2010.

PAPAZIAN, R. Sulfites: safe for most, dangerous for some. **FDA Consumer Magazine**, Washington, D.C., v. 30, no. 10, p. 35, 1996.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **Il Fármaco**, Amsterdam, v. 58, no. 8, p. 541-550, Aug. 2003.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. U. N. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, set. 2002.

PRATI DONADUZZI. **Produtos**. Toledo, 2010. Disponível em: <<http://prati.jump.com.br/produtos>>. Acesso em: 12 ago. 2010.

PRISTA, L. N. et al. **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste-Goubenkian, v.1, 1995.

SAARINEN-SAVOLAINEN et al. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eyes drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 15, no. 8, p. 1275-1280, Aug. 1998.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 4, n. 4, p. 341-349, 2004.

SANOFI AVENTIS. **Nossas atividades**: medicamentos isentos de prescrição. São Paulo, 2004. Disponível em: < <http://www.sanofi-aventis.com.br/live/br/pt/layout.jsp?scat=C75B0758-F08D-4098-B6ED-AD35C91F4C05>>. Acesso em: 12 ago. 2010.

SILVA, A. V. A. da et al. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 397-405, set. 2008.

SONI, M. G. et al. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 39, no. 6, p. 513-532, 2001.

TELES FILHO, P. A. Asma brônquica/asma por sulfitos: informações médicas. 1997-2004, Nancy. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/tipos_de_asma_asma_sulfitos.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2010.

UNIÃO QUÍMICA. **Produtos**: busca por produto. Pouso Alegre. Disponível em: < <http://www.uniaoquimica.com.br/portugues/produtos/produtos.aspx>>. Acesso em: 12 ago. 2010.

VALLY, H.; MISSO, N. L. A.; MADAN, V. Clinical effects of sulphite additives. **Clinical & Experimental Allergy**, Oxford, v. 39, no. 11, p. 1643-1651, Nov. 2009.

VILAPLANA, J.; ROMAGUERA, C. Fixed drug eruption from sodium benzoate. **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v. 49, no. 6, p. 290-291, 2003.

Enviado em 19/8/2010

Aprovado em 15/2/2011