

## Avaliação da presença de corantes azóicos em medicamentos para uso pediátrico comercializados no Brasil

Evaluation of the presence of azoic dye compounds in medications for pediatric use commercialized in Brazil

Kelly Gomes<sup>1</sup>  
Liana Holanda Leite<sup>2</sup>  
Silvana Moreira<sup>1</sup>  
Maria Rita Garbi Novaes<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Os corantes são compostos empregados em formulações farmacêuticas com a finalidade de lhes conferir cor. Os corantes azóicos subdividem-se em monoazóicos e bis-azóicos. Os corantes azóicos, quando biotransformados, podem originar por separação do grupo nitrogenado, substâncias com efeito carcinogênico como a benzidina e o 1-amino-2-naftol.

**Objetivo:** Avaliar nas formulações de medicamentos pediátricos, comercializados no Brasil, a presença de corantes azóicos, cujo uso em medicamentos foi proibido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA) e Farmacopéia Brasileira IV.

**Métodos:** As informações foram coletadas durante o ano de 2001 e os dados relativos às formulações dos medicamentos pediátricos foram obtidas de 417 preparações farmacêuticas líquidas, produzidos por Indústrias Nacionais (45%) e Multinacionais (55%). A coleta de dados foi feita nas seguintes unidades: distribuidoras e drogarias situadas no Distrito Federal (DF), Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e PR Váde Mecum.

**Resultados:** Cerca de 84% dos medicamentos pesquisados não apresentavam nenhuma informação. Dentre os corantes azóicos, cujo uso em medicamentos não é permitido pela Farmacopéia Brasileira. Foi encontrado o amaranço em 10% dos medicamentos provenientes das indústrias nacionais e 4,5% dos medicamentos provenientes de indústrias multinacionais.

**Conclusão:** Existe no Brasil legislação específica regulamentando o uso destes corantes, mas os resultados demonstram o descaso das empresas em cumprir as determinações legais.

**Palavras-chave:** Corantes azóicos, amaranço, medicamentos pediátricos.

<sup>1</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

<sup>2</sup> Hospital de Base/Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

<sup>3</sup> Escola Superior de Ciências da Saúde/Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Brasília-DF

### Correspondência:

Edifício FEPECS - SMHN- Quadra 03-  
conjunto A- Bloco I  
Comitê de Ética em Pesquisa- CEP  
Brasília- DF-CEP: 70707-700

Recebido em 28/agosto/2006  
Aprovado em 13/fevereiro/2007

## ABSTRACT

**Introduction:** Dye compounds are utilized in pharmaceutical formulations as a coloring agent. Azoic dye compounds are sub-divided in monoazoic and diazoic. Azoic dye when bio-transformed may originate, as a result of the nitrogen group, carcinogenic substances such as benzidine and the 1-amino-2-naftol.

**Objective:** Evaluate pediatric formulations commercialized in Brazil containing azoic dyes, which have been prohibited by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA) and Farmacopéia Brasileira IV.

**Methods:** The information about the formulations of pediatric medicines evaluated were obtained from 417 pharmaceutical liquid formulations, produced by the National Industry (45%) and Multinationals (55%). The data was collected in the following units: drugstores and distributors located in the Federal District (DF), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Dictionary of Pharmaceutical Specialties (DEF) and PR Vade Mecum.

**Results:** About 84% of analyzed medicines do not present any information Among azoic dye, banned by Farmacopéia Brasileira, amaranth was found in 10% of all medicines proceeding from the national industries and 4, 5 % in medicines proceeding from multinational industries.

**Conclusion:** Specific regulations exist in Brazil to control the use of such dye compounds, fact that testifies the negligence of companies in fulfilling the law.

**Key words:** azoic dye, amaranth, pediatrics drugs.

## INTRODUÇÃO

Os corantes correspondem a um grupo numeroso dentre os aditivos alimentares. Evidências arqueológicas indicam que os antigos egípcios usavam hena, carmim e outros corantes na pele e nos cabelos, cerca de 5000 a.C. Os corantes começaram a ser usados em alimentos na China, Índia e Egito cerca de 1500 a.C. <sup>1</sup>.

O uso de corantes artificiais iniciou-se em 1856 com o emprego na produção de medicamentos, alimentos e em tecidos para confecção do vestuário. Hoje, mais de 90% dos corantes empregados como excipientes em medicamentos são sintéticos. São usados para conferir cor às preparações farmacêuticas os quais são incorporados de forma

mais eficiente que a maioria dos compostos orgânicos naturais <sup>2</sup>.

Cerca de 90% dos corantes utilizados nas regulamentações do Food and Drug Administration (FDA) são sintetizados a partir de derivados do benzeno, compostos também chamados de benzenóides. Os primeiros corantes sintéticos eram derivados do trifenilmetano, que em geral era obtido a partir da anilina, toluidina ou antraquinona <sup>3</sup>.

Esses corantes de anilina também são conhecidos como corantes orgânicos sintéticos ou como "alcatrão da hulha". Os corantes derivados do alcatrão da hulha compreendem mais de uma dezena de

grupos bem definidos, entre os quais figuram os corantes azóicos<sup>4</sup>.

Muitos corantes de alcatrão foram usados indiscriminadamente em alimentos e bebidas para que os produtos se tornassem esteticamente atrativos ao consumidor, sem considerar o seu potencial tóxico. Estudos clínicos demonstraram que alguns corantes são prejudiciais à saúde, devido à própria natureza química ou às impurezas que contêm<sup>5</sup>.

Atualmente, aproximadamente 2.700 aditivos químicos para alimentos estão disponíveis no comércio<sup>6</sup>. A presença de diferentes e inúmeros compostos químicos nos alimentos justifica o interesse e a necessidade de se avaliar a inocuidade dos aditivos, o potencial tóxico, a mutagenicidade e carcinogenicidade, bem como de regulamentar seu uso<sup>7</sup>.

Os corantes azóicos possuem o grupo azo:  $-N=N-$  e constituem um grupo de corantes muito utilizados pela indústria de medicamentos e alimentos. A reação do ácido nitroso (HONO) com uma anilina  $Ar-NH_2$  fornece o íon diazônio  $Ar-N=N^+$ , que rapidamente reage com outras anilinas ou fenóis para formar compostos azóicos. Os corantes azóicos subdividem-se em monoazóicos e bis-azóicos. Os corantes monoazóicos são os mais utilizados<sup>2</sup>. O primeiro corante azóico foi utilizado comercialmente desde 1875. A partir deste, foi obtido um dos corantes marrons mais empregados com finalidades diversas, o marrom Bismark<sup>8</sup>.

O uso dos corantes azóicos em medicamentos foi eliminado por agências regulamentadoras em vários países como: EUA (1976), Egito (1981), Kuwait (1984), Omã (1986), devido aos seus efeitos tóxicos, teratogênicos, carcinogênicos, embriotóxicos, gonadotóxicos, mutagênicos, hepatotóxicos e reações anafilactóides, o que torna indevida a sua utilização em alimentos e em medicamentos, especialmente os utilizados na terapêutica pediátrica, cujos pacientes se encontram em fase de crescimento e desenvolvimentos celular e metabólico<sup>9-11</sup>.

Esses corantes podem ser metabolizados pela microflora intestinal e muitos desses compostos se mostraram mutagênicos no teste de Ames<sup>8</sup>. O corante Green S também apresentou potencial mutagênico após o tratamento agudo em camundongos, aumentando a frequência de aberrações cromossômicas nas células da medula óssea<sup>1</sup>.

A Farmacopéia Brasileira IV relaciona todos os corantes permitidos para uso em medicamentos. Os corantes azóicos, tanto de origem orgânica como sintética, permitidos para uso farmacêutico são: amarelo ácido, amarelo crepúsculo, azoicorubina, escarlate GN, laranja GGN, ponceau 4R, tartrazina, vermelho 40 e vermelho sólido E. Apesar do amaranto não constar na relação de corantes permitidos, houve inclusão de sua monografia naquela edição<sup>15</sup>.

Os corantes azóicos hidrossolúveis são degradados pelos microrganismos do trato gastrointestinal, enquanto que os insolúveis em água são biotransformados pelas enzimas redutases hepáticas. Possivelmente, os efeitos tóxicos e/ou carcinogênicos desses corantes no intestino ou no fígado sejam devido aos seus metabólitos<sup>8</sup>. Estes corantes quando biotransformados podem originar por separação do grupo nitrogenado, substâncias com efeito carcinogênico como a benzidina e o 1-amino-2-naftol<sup>12</sup>.

A clivagem reductiva das ligações azo ( $N=N$ ) é provavelmente a mais importante reação metabólica do ponto de vista toxicológico dos compostos azóicos. A azóico redutase pode ser o primeiro passo na carcinogênese desses corantes. Os produtos resultantes da clivagem reductiva dos corantes azóicos são aminas aromáticas. Algumas dessas aminas podem ser convertidas a carcinógenos ou genotóxicos ativos pelas enzimas microsossomais hepáticas<sup>8</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar se existe a presença de corantes azóicos nas formulações de medicamentos pediátricos comercializados no Brasil, provenientes de indústrias nacionais e transnacionais, cujo emprego como excipientes em medicamentos foram proibidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA) e Farmacopéia Brasileira.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho buscou, a partir de uma pesquisa documental, observacional e descritiva, responder as seguintes questões interrelacionadas: quais as restrições e/ou proibições do emprego de corantes do grupo azóico definidas pelas agências regulamentadoras nacionais e internacionais; quais os medicamentos alopáticos, de uso pediátrico, de administração oral e comercializados no Brasil que contêm esses corantes, caracterizando a origem da indústria.

Os dados foram coletados no período compreendido entre os meses de fevereiro a dezembro de 2001. Inicialmente, foram avaliados os dados da Farmacopéia Brasileira IV, oficialmente consultada na fabricação de medicamentos, para analisar a natureza química e procedência dos corantes azóicos permitidos para uso em medicamentos.

Foram também analisados os dados do Code of Federal Regulations, que regulamenta os empregos e restrições de uso de corantes em medicamentos nos Estados Unidos da América, e o Consolidate List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Government, bem como o JECFA<sup>16</sup> (JOIN FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES), que relaciona informações relativas à ingestão diária aceitável e os aspectos toxicológicos desses corantes.

Posteriormente, foi avaliada a regulamentação nacional do uso desses corantes em alimentos. A partir desses dados, foi realizada uma análise comparativa entre as regulamentações contidas na Farmacopéia Brasileira IV<sup>15</sup> para medicamentos e as estabelecidas para alimentos.

A coleta de dados foi realizada em distribuidoras de medicamentos e drogarias situadas no Distrito Federal através da visita e coleta de dados no local, indústrias farmacêuticas através de cartas, e-mail e telefone, Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas<sup>13</sup> (DEF 99/2000) e no PR Vade Mecum 1999/2000<sup>13</sup>.

As variáveis foram tratadas separadamente, considerando as empresas nacionais e multinacionais, classificação química de corantes azóicos específicos ou associados, tipo de informação obtida e informações encontradas em bulas.

Os dados foram alocados em sistema informatizado utilizando o programa Excel. A análise estatística foi realizada utilizando os procedimentos de análise de frequência relativa.

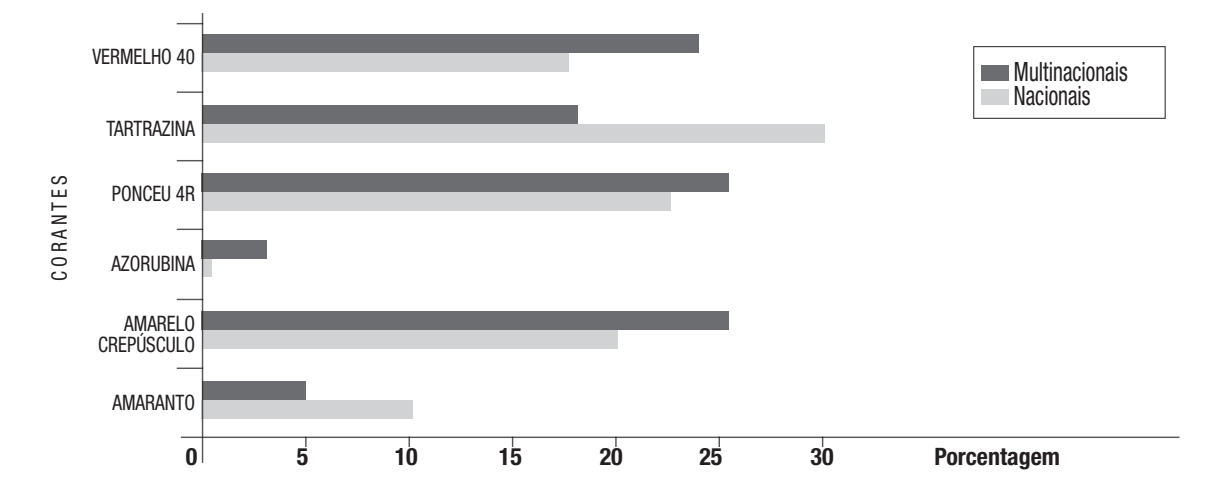
## RESULTADOS

As informações sobre a presença dos corantes azóicos em medicamentos foram obtidas de 417 preparações farmacêuticas líquidas, alopáticas, de uso pediátrico e administração oral. Os medicamentos pesquisados foram fabricados por 89 laboratórios, sendo que 42 empresas nacionais produziam 189 medicamentos e 47 multinacionais produziam 228 medicamentos. Durante a pesquisa foram encontradas 5 formas farmacêuticas líquidas, sendo 185 soluções orais, 118 xaropes, 104 suspensões orais, 8 elixires e 2 emulsões.

Os dados indicaram que dentre os medicamentos produzidos pelos laboratórios nacionais e que contêm corantes azóico, a tartrazina é o corante mais comum (30%), seguido do ponceau 4R (22,5%), amarelo crepúsculo (20%), vermelho 40 (17,5%) e amaranto (10%). A azoicorubina e os corantes amarelo ácido, escalarte GN, laranja GGN e vermelho sólido não estavam presentes em nenhum desses medicamentos pesquisados (Gráfico 1).

Gráfico 1.

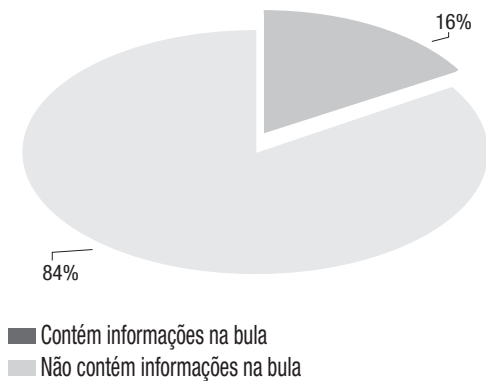
Medicamentos provenientes das indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais que possuíam corantes azóicos em suas formulações



Os Gráficos 2 e 3 revelaram a porcentagem dos medicamentos pesquisados nas empresas nacionais, 16,4% (31/189), e multinacionais, 15,8% (36/228), que apresentavam a composição completa nas bulas.

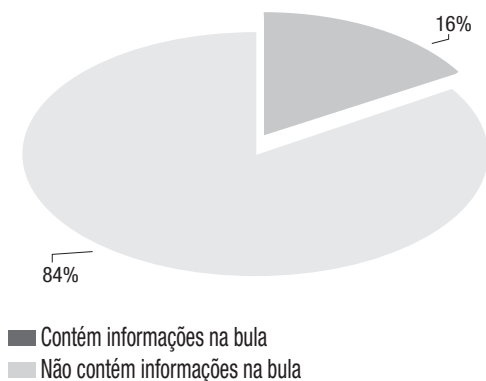
**Gráfico 2.**

**Medicamentos provenientes das indústrias nacionais que apresentavam a composição completa na bula**



**Gráfico 3.**

**Medicamentos provenientes das indústrias multinacionais que apresentavam a composição completa na bula**



## DISCUSSÃO

O uso de corantes tem sido objeto de estudos que evidenciam potencial carcinogênico e/ou mutagênico, recombinogenicidade, hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade. A partir dessa preocupação, o JECFA estabeleceu que existem casos nos quais o uso de corantes é justificado e que o melhor modo de regular o seu uso é o estabelecimento de uma lista de corantes autorizados, que tenham sido ensaiados adequadamente por experimentação em animais.

Apesar da Portaria nº 110/97 do Ministério da Saúde determinar que a composição completa

dos medicamentos seja descrita nas bulas, 84% dos medicamentos pesquisados não apresentavam essa informação, o que demonstra o descaso das empresas em cumprir com as determinações legais.

A Farmacopéia Brasileira IV autoriza o uso em medicamentos de todos os corantes orgânicos sintéticos azóico permitidos para alimentos, com exceção do amaranço, e ainda inclui a azoicorubina e aqueles proibidos para uso alimentício.

A azoicorubina tem uso restrito a cosméticos e a medicamentos de uso externo pelo FDA. No entanto, esse corante foi encontrado apenas nos medicamentos de uso oral pertencentes a laboratórios norte-americanos.

O ponceau 4R teve seu uso proibido nos EUA por ser considerado clastogênico, porém esse foi um dos corantes mais frequentes nos medicamentos de origem transnacional.

O vermelho 40 foi um dos corantes mais encontrados nas formulações dos medicamentos das empresas multinacionais, isso pode dever se ao fato do mesmo ser um substituto tecnológico do amaranço que foi banido pelos Estados Unidos.

A baixa frequência do amaranço em medicamentos fabricados pelas empresas multinacionais pode ser devido ao fato desse corante já ter sido proibido para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos desde 1976 em muitos países porque não havia estudos disponíveis que demonstrassem a segurança.

A tartrazina e o amarelo crepúsculo são conhecidos por causarem reações alérgicas e também reação cruzada com o ácido acetilsalicílico, paracetamol e outros corantes azóico. Visando alertar os consumidores, o FDA exigiu a seguinte declaração na rotulagem dos medicamentos com tartrazina: “Contém FD&C Amarelo Nº 5 (tartrazina) como corante” ou “Contém corantes incluindo FD&C Amarelo Nº 5 (tartrazina)”.

Visando alertar os consumidores, a ANVISA publicou a Resolução nº 72/2002, que estabelece que os medicamentos que possuem o corante Tartrazina em sua formulação deverão conter na bula a advertência: “Este produto contém o corante amarelo de Tartrazina (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais, asma brônquica e urticária, em pessoas suscetíveis”.

## CONCLUSÃO

Embora exista no Brasil legislação específica regulamentando o uso destes corantes, 84% dos medicamentos pesquisados não apresentavam nenhuma informação, demonstrando o descaso das empresas em cumprir as determinações legais, o que pode acarretar em sérios danos ao paciente que faz uso destes medicamentos.

As normas de controle e padronização de corantes para medicamentos devem levar em consideração os resultados da mutagenicidade/ antimutagenicidade dos corantes, obtidos por meio de experimentação adequada, com testes pré-clínicos in vivo e in vitro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giri AK, Das SK, Talukder G, Sharma A. Sister-chromatid exchange and chromosome aberrations induced by curcumin and tartrazine on mammalian cells in vivo. *Cytobios*. 1990; 62(249):111-118.
2. Simão AM. Aditivos para alimentos sob o aspecto toxicológico. São Paulo: Nobel, 1985. p.274.
3. Ansel HC, Popovich NG, Allen JR LV. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6ªed. São Paulo: Editorial Premier, 1998.
4. Agarwal K, Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on mice exposed to natural food colourings. *Food and Chemical Toxicology*. 1994; 32(9):837-838.
5. Kapadia GJ, Tokuda H, Sridhar R, Balasubramaniam V, Takayasu J, Bu P, Enjo F, Takasaki M, Konoshina T, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of synthetic colorants used in foods, pharmaceuticals and cosmetic preparations. *Cancer Letter*. 1998; 129(1):87-95.
6. Zeiger E. Mutagenicity of chemicals added to foods. *Mutation Research*. 1993; 290(1):53-61.
7. Moller P, Wallin H, Grunnet N, Risom L, Knudsen LE. DNA damage in isolated rat hepatocytes exposed to C.I. pigment orange 5 and C.I. pigment yellow 12 by the alkaline comet assay. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*. 1998; 18(1):9-16.
8. Chung KT, Cerniglia CE. Mutagenicity of azo dyes: structure-activity relationships. *Mutation Research*. 1992; 277(3):201-220.
9. Combes RD, Haveland-Smit RB. A review of the genotoxicity of food drug and cosmetic colours and other azo, triphenylmethane and xanthene dyes. *Mutation Research*. 1982; 98(2): 101-248.
10. Kumar A, Aitas AT, Hunter AG, Beaman DC. Sweeteners, dyes, and other excipients in vitamin and mineral preparations. *Clinical Pediatrics*. 1996; 35(9):443-450.
11. Skog K, Johansson Mae, Jägerstad Mi. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food and Chemical Toxicology*. 1998; 36:879-896.
12. Yoshimoto M, Yamaguchi M, Hatano S, Watanabe T. Configurational changes in rat liver nuclear chromatin caused by azóico dyes. *Food and Chemical Toxicology*. 1984; 22(5):337-344.
13. P.R. Vade-Mécum 1999/2000. 5ªed. São Paulo: Sorriak, 1999.
14. Brasil. Portaria nº 110, de 10 de março de 1997. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, v. 135, n. 47, p. 4743, 11 mar. 1997, Seção 1.
15. Farmacopéia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, Parte IV, 2005/2006.
16. JECFA. Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Available at [www.http://jecfa.ilsa.../evaluation.cfm.chemical](http://jecfa.ilsa.../evaluation.cfm.chemical). Accessed 13/04/2006.

---

Este trabalho foi apresentado à Universidade de Brasília com parte dos requisitos para obtenção do Título de Especialização em Vigilância Sanitária, 2004.