

# AVALIAÇÃO DO RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS CAUSADOS POR EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES DE ANTICONCEPCIONAIS

**Ana Luiza Ferreira Meinen de Castro<sup>1</sup>**  
**Elias Ricardo Ahlert<sup>1</sup>**  
**Christiane de Fátima Colet<sup>2</sup>**

## RESUMO

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente, eles fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes, os excipientes, que possibilitam a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Os anticoncepcionais hormonais orais apresentam potencial de causar reações adversas, comumente relacionadas aos princípios ativos, os constituintes estrogênicos, no entanto raros são os estudos que avaliam os excipientes destas formulações. O objetivo deste estudo é conhecer que excipientes estão presentes em anticoncepcionais disponíveis no mercado e identificar possíveis excipientes indutores de reações adversas a medicamentos. Foram selecionados seis anticoncepcionais, que foram avaliados quanto aos seus excipientes. Como instrumento de coleta de dados utilizou-se: o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2009/2010), sites dos laboratórios fabricantes dos anticoncepcionais e ficha técnica dos produtos disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Não foi possível encontrar a concentração dos excipientes utilizados na fórmula, impedindo de verificar se estão dentro dos limites estabelecidos pela literatura. Dos seis anticoncepcionais, todos apresentam um excipiente considerado como possível causador de reação adversa: a lactose, que pode gerar dores abdominais, diarreia e flatulência. Cinco (5) apresentam o excipiente estearato de magnésio, de concentração não revelada na formulação, salientando que este pode retardar a dissolução do fármaco. O anticoncepcional Femiane® apresenta sacarose, não indicado para portadores de diabetes. O principal excipiente com risco de causar reações adversas foi detectado em todas as formulações de anticoncepcionais.

**Palavras-Chave:** Excipientes. Anticoncepcionais. Reações adversas.

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. aluiza\_pbi@yahoo.com.br; elias.ahlert@unijui.edu.br

<sup>2</sup> Mestre, professora do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. chriscolet@yahoo.com.br

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente, eles fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Com o uso seletivo desses agentes não medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas de vários tipos (Ansel; Popovich; Allen Junior, 2000).

Estes agentes também podem estar relacionados a alguma reação adversa ao medicamento (RAM). Essa relação foi descrita por Buck (1996), que identificou alguns destes riscos. É importante salientar que assim como os fármacos precisam apresentar eficácia e qualidade seguindo as especificações da farmacopeia, os excipientes também devem cumprir essas exigências.

Um grupo de fármacos que tem preocupado a comunidade científica são os anticoncepcionais hormonais, pelo seu potencial de causar reações adversas. Desde as mais simples manifestações como ansiedade, náuseas, até sérias complicações vasculares cerebrais têm sido atribuídas a estas substâncias (Ciari Junior; Santos; Castilho, 1972). São comuns as reações adversas provocadas por estas substâncias, sendo muitas vezes as causas direcionadas aos princípios ativos, os constituintes estrogênicos, no entanto raros são os estudos que avaliam os excipientes destas formulações.

As pílulas anticoncepcionais são substâncias amplamente utilizadas no mercado farmacêutico. A Food and Drug Administration (FDA) adverte que: “Nunca tantas mulheres têm tomado drogas tão potentes, por determinado período, com o único objetivo de controlar a fertilidade” (Souza Filho, 2002, p. 858).

O objetivo deste estudo é descobrir que excipientes estão presentes em anticoncepcionais disponíveis no mercado e identificar possíveis excipientes indutores de reações adversas a medicamentos.

## Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, com levantamento bibliográfico para a identificação dos excipientes. Pesquisou-se itens como possíveis excipientes que causam efeitos indesejáveis e seus riscos numa formulação.

Para compor a amostra foram escolhidos anticoncepcionais orais disponíveis no mercado de forma intencional.

A consulta bibliográfica para coleta de dados de excipientes envolveu as seguintes fontes de informação: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2009/2010), sites dos laboratórios fabricantes dos anticoncepcionais e ficha técnica dos produtos disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Posteriormente os excipientes encontrados foram comparados com os dados de livros e artigos sobre o assunto.

## Resultados e Discussão

Foram analisados os excipientes de seis anticoncepcionais orais, três (3) de referência e três (3) similares. Os dados encontram-se na Tabela 1 e a descrição dos excipientes na Tabela 2.

Constitui-se em limitação desta pesquisa a não especificação nas bulas das concentrações dos excipientes utilizados nas fórmulas, não permitindo verificar se estão dentro dos limites estabelecidos pela literatura.

Dos seis anticoncepcionais, todos apresentam um excipiente considerado um possível causador de reação adversa: a lactose.

A lactose é contraindicada para pessoas com intolerância a essa substância, podendo gerar dores abdominais, diarreia e flatulência nesses pacientes (Ferreira, 2008).

Entre os seis anticoncepcionais, cinco apresentam o excipiente estearato de magnésio, de concentração não revelada na formulação. Devido a sua

Tabela 1: Medicamentos anticoncepcionais incluídos na pesquisa

Fármaco	Concentração	Medicamento	Laboratório	Tipo
Levonorgestrel	0,15 mg	Microvlar	Schering	R*
Etinilestradiol	0,03 mg			
Levonorgestrel	0,15 mg	Nordette	Wyeth	S**
Etinilestradiol	0,03 mg			
Levonorgestrel	0,15 mg	Ciclo 21	União Química	S
Etinilestradiol	0,03 mg			
Gestodeno	0,075 mg	Femiane	Schering	R
Etinilestradiol	0,02 mg			
Drospirenona	3 mg	Yasmin	Schering	R
Etinilestradiol	0,03 mg			
Ciproterona Etinilestradiol	2 mg 0,035 mg	Selene	Eurofarma	S

\*R = referência; \*\*S = similar

Fonte: Banco de dados dos pesquisadores.

Tabela 2: Excipientes dos medicamentos anticoncepcionais incluídos na pesquisa

Medicamento	Excipientes
Microvlar®	lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, povidona, macrogol.
Nordette	lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, corante amarelo FD&C nº 5 e polacrilina potássica.
Ciclo 21	lactose, amido, polivinilpirrolidona 25000, estearato de magnésio, sacarose, polivinilpirrolidona 700000, polietilenoglicol 6000, carbonato de cálcio, talco e cera E.
Femiane®	lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo e cera montanglicol.
Yasmin®	lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo
Selene	povidona c – 15, lactose, amido de milho, celulose microcristalina, crospovidona, aerosil 200, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, opadray, corante lacra eritrosina, dióxido de titânio, corante lacra crepúsculo, goma laca.

Fonte: Banco de dados dos pesquisadores.

natureza hidrofóbica, o estearato de magnésio pode retardar a dissolução de fármacos na forma sólida (Ferreira, 2008).

O anticoncepcional Femiane® apresenta sacarose, o que torna pertinente um estudo para avaliar a sua influência no controle do índice glicêmico de diabéticos.

Em relação aos corantes presentes nos anticoncepcionais, informados nas bulas, destacamos óxido de ferro amarelo e tartrazina. O corante amarelo FD&C nº 5, presente no anticoncepcional Nordette®, é um corante certificado para administração em alimentos, drogas e cosméticos (FD&C – Food, Drug and Cosmetics Administration) (Ferreira, 2008).

Até o presente momento não há estudos avaliando a ocorrência de reações adversas com o uso de corantes. Salienta-se que os rótulos de anticoncepcionais deveriam informar não apenas os corantes utilizados na formulação, mas o teor empregado, permitindo avaliar se cumprem os limites máximos preconizados na literatura.

Os anticoncepcionais Microvlar®, Nordette e Ciclo 21 apresentam a mesma concentração e composição de seus princípios ativos, diferindo na composição dos excipientes. Em pesquisa ao Bulário eletrônico da Anvisa, verificou-se um perfil farmacocinético com significativas diferenças no efeito farmacológico. No Microvlar, os níveis plasmáticos máximos de Levonorgestrel são atingidos aproximadamente após 1 hora da ingestão, e etinilestradiol os níveis séricos máximos são alcançados em 1 a 2 horas (Ministério da Saúde, 2010).

O Ciclo 21, fornecido pelo Ministério da Saúde, e o Nordette, após administração, alcançam os níveis plasmáticos de cada substância dentro de 1 a 4 horas.

É importante mencionar que essas diferenças farmacocinéticas podem ser influenciadas pela composição dos excipientes. O anticoncepcional de referência Microvlar® não apresenta estearato de magnésio na sua formulação, comparado com Nordette e Ciclo 21.

## Conclusão

Percebemos que muitas reações adversas a uma substância, seja excipiente ou fármaco, podem ser detectadas apenas quando um número relevante de indivíduos apresentarem os mesmos sintomas.

A lactose foi o principal excipiente com potencial de causar reações adversas detectado em todas as formulações de anticoncepcionais.

O estearato de magnésio pode retardar a dissolução do princípio ativo na formulação, por isso deve-se usá-lo na menor concentração possível. Com relação ao anticoncepcional Femiane, que apresenta sacarose na sua formulação, pode não ser indicado para pacientes diabéticas.

## Referências

- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- BUCK, M. A guide to pharmaceutical excipients (Inert Ingredients). *Pediatr. Pharmacother.*, v. 2, n. 9, p. 1-5, 1996.
- CIARI JUNIOR, C.; SANTOS, J. L. F.; CASTILHO, E. A. Relação do tempo de uso de anticoncepcionais hormonais orais e tempo para conceber. *Revista de Saúde Pública*, v. 6, n. 3, 1972. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101972000300006&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101972000300006&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 2 jul. 2010.
- FERREIRA, A. O. *Guia prático da farmácia magistral*. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Bulário eletrônico*. 2010. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 17 ago. 2010.
- SOUZA FILHO, M. B. Anticoncepcionais. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 85.