



B1

ISSN: 2595-1661

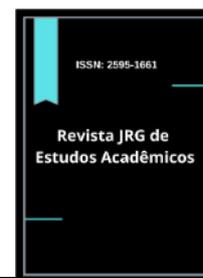
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



A presença do corante amarelo de tartrazina em medicamentos e seus efeitos à saúde: uma revisão da literatura

The presence of tartrazine yellow dye in medicines and its health effects: a review of the literature

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1487

ARK: 57118/JRG.v7i15.1487

Recebido: 28/09/2024 | Aceito: 20/10/2024 | Publicado *on-line*: 22/10/2024

Andrea Marcela Prestes Quaresma¹

<https://orcid.org/0009-0005-9674-4008>

<http://lattes.cnpq.br/1114491536199853>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: marcelaprestes@yahoo.com.br

Lucimara do Socorro Viégas da Silva²

<https://orcid.org/0009-0007-6582-0826>

<http://lattes.cnpq.br/161002050425009>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: lucimaravsilva@gmail.com

Rita de Cássia Cordeiro da Costa³

<https://orcid.org/0009-0002-1918-1211>

<http://lattes.cnpq.br/3457774074998734>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: cassia.r0013@gmail.com

Juan Gonzalo Bardález Rivera⁴

<https://orcid.org/0000-0003-1737-6947>

<http://lattes.cnpq.br/0842617615697785>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: jgrivera@bol.com.br

Gleicy Kelly China Quemel⁵

<https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

<http://lattes.cnpq.br/0000000000000000>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: gkcquemel@gmail.com



Resumo

Os excipientes são substâncias presentes em medicamentos sem a função terapêutica, como a presença de corantes. Porém, a presença desses corantes tem sido alvo de estudos científicos por seus possíveis efeitos adversos à saúde da população, incluindo o aparecimento de câncer, como o corante amarelo de tartrazina. O objetivo deste estudo foi avaliar, em achados literários, os possíveis efeitos do corante de tartrazina à saúde humana presente em medicamentos. A pergunta

¹ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

² Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

³ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁴ Graduado em Farmácia pelo Centro de Ensino Superior da Amazônia (CESUPA), Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA). Doutor em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA)

⁵ Graduado(a) em Licenciatura em Ciências com habilitação em Química (UFPA). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Ambientais(UEPA)

norteadora foi: “Quais medicamentos contém o corante amarelo de tartrazina e quais os possíveis efeitos à saúde ocasionados por esse corante”. Foi realizado uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), a seleção das literaturas deu-se por meio do PUBMED, SCIELO, LILACS e repositórios de instituição de ensino superior, utilizando os descritores, contidos nos DECs: Excipientes farmacêuticos/ Pharmaceutical Aids”, “Toxicidade/Toxicity” e “Tartrazina/ Tartrazine” combinados ou não com o operador booleano “And”. Os critérios de inclusão utilizados foram literaturas disponíveis nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2014 e 2024, sendo excluídas literaturas duplicadas e pagas. Foram escolhidas 13 literaturas que informaram que os medicamentos dipirona sódica, paracetamol, cloridrato de benzydamina, brofeniramina, fenilefrina, dropropizina cloridrato de defenidramina contém amarelo de tartrazina como excipiente, além da toxicidade, genotoxicidade e reações adversas da tartrazina quando ingerida gradualmente ou em alta quantidade. Portanto, verificou-se que os efeitos desse corante são alarmantes, evidenciando a necessidade de estudos mais detalhados, para que posteriormente os órgãos competentes tomem as decisões necessárias, ressalta-se, também, a importância do farmacêutico contribuindo para informações e esclarecimentos sobre o referido corante.

Palavras-chave: tartrazina. toxicidade. medicamentos. legislação. excipiente.

Abstract

Excipients are substances present in medicines without a therapeutic function, such as the presence of dyes. However, the presence of these dyes has been the subject of scientific studies due to their possible adverse effects on the health of the population, including the appearance of cancer, such as the yellow dye tartrazine. The objective of this study was to evaluate, in literary findings, the possible effects of the tartrazine dye on human health present in medicines. The guiding question was: “Which medicines contain the yellow dye tartrazine and what are the possible health effects caused by this dye”. An Integrative Literature Review (ILR) was carried out, the selection of literature was made through PUBMED, SCIELO, LILACS and repositories of higher education institutions, using the descriptors contained in the DECs: Pharmaceutical Excipients/Pharmaceutical Aids”, “Toxicity/Toxicity” and “Tartrazine/Tartrazine” combined or not with the Boolean operator “And”. The inclusion criteria used were literature available in Portuguese and English, published between 2014 and 2024, with duplicate and paid literature being excluded. Thirteen literatures were chosen that reported that the drugs dipyrone sodium, paracetamol, benzydamine hydrochloride, bropheniramine, phenylephrine, dropropizine and dephenhydramine hydrochloride contain tartrazine yellow as an excipient, in addition to the toxicity, genotoxicity and adverse reactions of tartrazine when ingested gradually or in high quantities. Therefore, it was found that the effects of this dye are alarming, highlighting the need for more detailed studies, so that the competent bodies can subsequently make the necessary decisions. The importance of the pharmacist contributing to information and clarifications about the aforementioned dye is also highlighted.

Keywords: tartrazine. toxicity. drugs. legislation. excipient.

1. Introdução

Na formulação de um medicamento, os fármacos ativos raramente estão isolados, geralmente são combinados com um ou mais agentes não farmacológicos, denominados excipientes (Araújo; Borin, 2012).

Os excipientes são, materiais quimicamente heterogêneos sendo quimicamente denominada de moléculas muito simples ou misturas de complexos naturais, sintéticos ou semissintéticos, componentes inativos incorporados às produções farmacêuticas com o objetivo de garantir estabilidade, propriedades físico-químicas e organolépticas, sem poder terapêutico, como as classes de: corantes, aromatizantes (flavorizantes), adoçantes (edulcorantes), espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes, permitindo manter os medicamentos livres de microrganismos e apropriados ao consumo por um maior tempo e contribuindo para uma melhor adesão ao tratamento medicamentoso (Costa et al, 2021).

Ressalta-se que os excipientes podem ser um fator de risco para reações adversas a medicamentos visto que na população em geral, a toxicidade é devida ao excesso da dose desses compostos, o que pode causar imunotoxicidade, alergia e intolerância; já em grupos específicos, pode ser à presença de doenças crônicas, à predisposição genética ou à idade dos pacientes (Tonazzio *et al*, 2011).

Uma classe aditivo e/ou excipiente muito utilizada na indústria farmacêutica muito utilizada são os corantes, com a finalidade de distinguir e de melhorar a aparência dos medicamentos, e devem ser evitadas para minimizar o risco do aparecimento de efeitos adversos, como exemplo o amarelo de tartrazina que esta presente medicamentos como a dipirona sódica e o paracetamol (Barciela; Vazquez ; Prieto, 2023)

A tartrazina também conhecida como E102, FD&C tartrazine, yellow n° 5, A é um corante orgânico sintético artificial, pertencente ao grupo azo, tem estrutura química similar à dos benzoatos, salicilatos e indometacina, sendo a ingestão diária máxima aceitável de 7,5 mg.kg⁻¹ (Abd El-Hakam e Farrag, 2021). Esse corante pode ocasionar reações adversas cruzadas com esses fármacos, quanto a reações adversa a principal é a hipersensibilidade, assim como outras tais como: náusea, broncoconstrição, urticária, dores abdominais, vômitos, dermatite de contato, rinite, angioedema e genotoxicidade (GONÇALVES, 2016).

Dentro desse contexto, a atuação do farmacêutico é de fundamental importância, pois possui conhecimento tanto no contexto das interações quanto dos efeitos adversos, pois pode contribuir para o aumento na segurança do paciente, principalmente daquele que está mais suscetível aos efeitos nocivos dessas substâncias (Sena *et al.*, 2014)

Portanto, o presente trabalho teve como o objetivo avaliar de forma abrangente e crítica os estudos científicos disponíveis sobre quais medicamentos contém o corante amarelo de tartrazina e os efeitos à saúde humana.

2. Metodologia

A metodologia utilizada para a realização da pesquisa foi a Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que propicia a síntese do estado do conhecimento de um tema possibilitando a verificação de eventuais falhas e suas correções por meio de outros estudos (Mendes, Silveira, Galvão, 2018), cuja pergunta escolhida foi: “Quais medicamentos contém o corante Amarelo de tartrazina e quais os possíveis efeitos à saúde ocasionados por esse corante?”.

A seleção das literaturas foi conduzida nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

(MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e repositório de ensino superior. Os descritores, contidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DECs), utilizados na pesquisa foram: “Excipientes farmacêuticos/ Pharmaceutic Aids”, “Toxicidade/Toxicity” e “Tartrazina/ Tartrazine” combinados ou não com o operador booleano “And”.

Os critérios de inclusão utilizados foram literaturas, disponíveis nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2023, e exclusas literaturas duplicadas, pagas e fora do tema da pesquisa.

A análise crítica dos estudos selecionados foi realizada segundo Bardin (2011), que é um tipo de análise interpretativa de documentos de diferentes aspectos, abrangendo técnicas de organização e sistematização de unidades textuais para a evidência de núcleos e sentidos, por exemplo: temas, conceitos e significados. Esta análise apresenta três passos: pré-análise, exploração do material e tratamento e interpretação dos resultados. Foram utilizados cinco filtros para a coleta das literaturas na pré-análise, sendo que estes filtros estão relacionados com os critérios de inclusão e exclusão.

Na exploração do material foram criadas as categorias de discussão: 1 - medicamentos que contém o corante amarelo de tartrazina; 2 - Efeitos do corante à saúde; 3 - importância da atenção farmacêutica no contexto dos corantes e seus efeitos. No tratamento dos resultados foram apresentados os estudos selecionados e a explanação das categorias de discussão.

3. Resultados e Discussão

A busca pelas literaturas totalizou 13 estudos encontrados, sendo 46,15% (06 literaturas) no idioma inglês e 53,85% (07 literaturas) em português. Quanto às bases de dados, 61,52% (08 literaturas) no SciELO, 23,08% (3 literaturas), 7,7% (01 literatura) em um repositório e 7,7% (01 literatura) na LILACs

Das 13 literaturas selecionadas, 53,8% (07 literaturas) relatam sobre toxicidade, genotoxicidade e reações adversas da tartrazina, 15,3% (02 literaturas) informam sobre os corantes em alimentos e medicamentos, 15,3% (02 literaturas) discutem sobre a contribuição da profissão farmacêutica como educador em saúde para trazer melhores informações à população sobre os efeitos desse corante no organismo e 15,4% (02 literaturas) aborda sobre a tartrazina em medicamentos.

No quadro 1 estão disposto as 13 literaturas e suas respectivas características.

Quadro 1: Títulos e autores selecionados.

N ^o	Ano/ Autor/ Título	Objetivo do estudo	Metodologia	Conclusão
01	2015/ Anand <i>et al</i> / Histone H3 N-terminal tail provides tolerance to tartrazine induced stress in <i>saccharomyces cerevisiae</i>	Entender os alvos moleculares da tartrazina usando leveduras de organismo modelo.	Preparação de meios de leveduras para cultura em meio líquidos, sólidos; Ensaio de teste pontual; ensaios de sequestro de espécies reativas de oxigênio por suplementação de N-acetilcisteína (NAC) e análise da interectoma fármaco-proteína.	O alívio do estresse induzido por TZN requer a histona H3N-terminal da cauda, no qual confirmou-se o estresse oxidativo ocasionado pela tartrazina podendo ser revertido pela suplementação antioxidante, estabelecendo pela primeira vez a

				ligação da histona e da tartrazina.
0 2	2015/ Paulino, Rizzo e Souza/ Risco de reações alérgicas e excipientes de medicamentos utilizados por idosos com vestibulopatias.	Investigar os excipientes farmacêuticos contidos em medicamentos utilizados por idosos com vestibulopatias.	Todos os medicamentos em uso pelos idosos foram levantados, e seus fármacos foram identificados e classificados com auxílio de material bibliográfico de referência em farmacologia e terapêutica	Contudo, os excipientes farmacêuticos que contém nas formulações medicamentosas requerem um cuidado redobrado nas prescrições, principalmente em grupos mais vulneráveis, como os idosos e pessoas alérgicas.
0 3	2015/Strauss/ Excipient-Related Adverse Drug Reactions: A Clinical Approach	Estabelecer diretrizes para identificação de excipientes que possam causar danos à saúde. Ex: Paracetamol	Revisão bibliográfica, com abordagem clínica na qual diretrizes foram discutidas e uma escala de classificação clínica foi compilada pelo autor que ajudará o clínico no diagnóstico e tratamento da RAM relacionada ao excipiente.	A avaliação das informações sobre o teor de excipientes nas bulas das preparações exclusivamente com paracetamol, o Conselho de Controle de Medicamentos (MCC) não regulamenta e aplica adequadamente suas diretrizes sobre os requisitos de informação das bulas.
0 4	2016 / Anastácio <i>et al</i> / Corantes Alimentícios Amarantho, Eritrosina B e Tartrazina, e seus possíveis efeitos Maléficos à Saúde Humana.	Avaliar o potencial toxicológico, mutagênico e alergênico dos corantes amarantho, eritrosina B e tartrazina.	Revisão sistemática acerca dos possíveis efeitos mutagênicos ou alergênicos dos corantes amarantho, eritrosina B e tartrazina.	Os corantes mostraram um potencial toxicológico e mutagênico capazes de alterar de maneira relevante o metabolismo. Portanto se torna essencial uma regulamentação adequada sobre o uso desses corantes.
0 5	2016/ Gonçalves/ Alergias a alimentos ou derivados usados como excipientes em medicamentos.	Descrever as características e reações adversas a alguns dos excipientes mais usados em formulações farmacêuticas.	Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os excipientes naturais e sintéticos mais usados na indústria farmacêutica, agrupando-os mediante a sua função específica.	As alergias alimentares têm se tornado cada vez mais comuns, afirmando que as informações (bula e rotulagem) devem ser melhoradas. Embora os excipientes sejam seguros no que concerne a efeitos adversos isso não os isenta de riscos aos indivíduos que apresente hipersensibilidade aos

				mesmos.
06	2016 /Soterio e Santos / A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão.	Avaliação de índices de automedicação em diferentes regiões do Brasil, quais medicamentos mais utilizados e o papel do farmacêutico na orientação do uso de medicamentos.	Pesquisa bibliográfica sobre a avaliação de índices de automedicação em diferentes regiões do Brasil.	O presente estudo mostrou que mesmo com diferenças percentuais entre os estados, que a automedicação no Brasil é um problema de saúde pública, e essa situação só tende a aumentar com o envelhecimento da população e a dificuldade de acesso à saúde.
07	2016 / Zanoni e Yamanaka / Corantes: caracterização química, toxicológica, métodos de detecção e tratamento	Agregar o conhecimento de cada um sobre aspectos essenciais para o entendimento de corantes, conhecimento que só pode avançar quando colocado em abordagem multidisciplinar.	Revisão da Literatura sobre o uso de corantes em diversas áreas, dentre as quais podemos destacar a indústria têxtil, farmacêutica, de cosméticos, de plásticos, de couros, fotográfica, automobilística, de papel e alimentícia.	É importante obter diagnósticos sobre os corantes com o intuito de contribuir com as instituições ambientais na elaboração de legislação mais consistente para o descarte de corantes
08	2017/ Latifa Khayyat/ Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo.	Avaliar possíveis efeitos adversos da tartrazina nas estruturas, funções renal, hepática e sua genotoxicidade nos glóbulos brancos usando o ensaio cometa.	Estudo <i>in vivo</i> , cujo desenho experimental (2 grupos de 10 ratos foram selecionados); Análise bioquímica; Estudo histológico e ultraestrutural; Estudo de genotoxicidade Isolamento de leucócitos para ensaio cometa.	A administração de tartrazina elevou significativamente a atividade dos níveis séricos de ALT, AST e ALP. O aumento dos níveis de atividade das enzimas hepáticas no sangue é uma indicação de possível dano tecidual. Detectou-se níveis séricos significativamente elevados de creatinina, ureia e ácido úrico no grupo tratado com tartrazina em comparação com os controles.
09	2022/ Shakoore et al/ In-vivo study of synthetic and natural food colors effect on biochemical and immunity parameters	Identificação do efeito dos corantes alimentícios sintético e naturais (tartrazina e curcumina) sobre parâmetros bioquímicos de imunidade	O método de pesquisa foi um Estudo <i>in vivo</i> .	Corantes artificiais e naturais, como tartrazina e curcumina, podem influenciar negativamente e alterar o marcador bioquímico, parâmetros hematológicos e estado imunológico.

				A tartrazina e a curcumina alteram as funções renal e hepática não apenas em altas doses, mas também em doses mais baixas.
1 0	2020/ Sousa e Silveira/ Análise de Excipientes Farmacêuticos e Sua Toxicidade: Uma Revisão Integrativa	Analisar a legislação brasileira sobre os excipientes farmacêuticos.	Revisão integrativa com evidências científicas publicadas em periódicos quanto às suas toxicidades frente às suas incorporações em formulações farmacêuticas.	2 excipientes farmacêuticos foram descritos com potencial de provocar efeitos tóxicos. Parabenos e polissorbatos foram os citados, podendo causar disruptores endócrinos, interferindo no sistema hormonal.
1 1	2021/ Dantas, Andrade e Melo/ Atenção farmacêutica nas intoxicações medicamentosas.	Descrever o perfil da Intoxicação Medicamentosa no Brasil, enfatizando a atuação do farmacêutico na prevenção desse agravo.	Pesquisa bibliográfica sobre intoxicação medicamentosa.	É necessário adotar medidas preventivas e educacionais para reduzir as ocorrências de intoxicações. Nesse sentido, o farmacêutico desempenha um papel importante, reproduzindo funções que efetivarem todas as áreas de atividade, colaborando com as práticas educativas e promovendo o uso racional dos medicamentos, garantindo assim o bem-estar das pessoas.
1 2	2021/ Abd El-Hakam e Farrag/ Tartrazine: Potential hepatorenal and cardiovascular toxicity and the possible protective effect of vitamin E in Wistar rats	Investigar a toxicidade da tartrazina e o potencial da vitamina E para aliviar a toxicidade hepato-renal e cardiovascular da tartrazina em ratos experimentais.	Estudo <i>in vivo</i> em que foram incluídos no estudo 24 ratos Wistar albinos machos adultos. A tartrazina (300 mg/kg/dia por via oral) foi utilizada isoladamente e em conjunto com a vitamina E (100 mg/kg/dia por via oral) por 30 dias. Além disso, foi feita análise histopatológica para tecidos hepáticos e renais.	A vitamina E tem um potencial efeito protetor como antioxidante na melhoria dos efeitos tóxicos causados pela tartrazina.

1 3	2023/ Pague <i>et al.</i> ,/ Preparation, analysis and toxicity characterisation of the redox metabolites of the azo food dye tartrazine.	Dada a escassez de dados toxicológicos e analíticos para o metabólito da tartrazina SCAP e seu derivado oxidado PPA, propusemo-nos a investigar a química redox da tartrazina e a preparar e caracterizar seus metabólitos baseados em pirazolona.	Amostras de cepas bacterianas redutoras de tartrazina de <i>Veillonella atypica</i> (29TSA), V. dispar (3_1_44), <i>Hungatella hathewayii</i> (17_D5_FAA) e <i>Enterocloster lavalensis</i> (11_B_D5), isoladas de fezes humanas, foram colocadas dentro de quadrantes em Fastidious Anaerobe Agar.	Este trabalho confirmou as estruturas do SCAP e do dímero oxidativo roxo PPA, e propôs a identidade da cetona, formada coletivamente pela química redox do corante alimentar tartrazina. Embora a tartrazina não seja tóxica para células humanas, testes preliminares identificaram que seu metabólito redutor SCAP e o derivado PPA são moderadamente tóxicos para células humanas, com inibição da proliferação de células HEK-293 na faixa micromolar. Como a tartrazina é metabolizada redutivamente em SCAP, seu uso contínuo como corante alimentar é preocupante.
--------	---	--	---	---

Fonte: Autores, 2024.

A tartrazina também conhecida como E102, FD&C tartrazine, yellow n° 5, é um dos corantes alimentícios sintéticos mais empregados na indústria alimentícia e farmacêutica. Esse composto é alcançado a partir do Alcatrão de Hulha, definido por possuir uma classe funcional com anéis aromáticos acordados entre si, possuindo uma ingestão diária máxima aceitável de 7,5 mg.kg⁻¹ (Abd El-Hakam, Farrag, 2021).

Atualmente, os fármacos possuem inúmeros excipientes nas suas formulações adicionados propositalmente com intuito de garantir estabilidade e propriedades organolépticas aos medicamentos, melhorando sua aceitação. Essas formas farmacêuticas em sua grande maioria são complexas e contém no seu princípio ativo (PA) uma gama de excipientes os quais são introduzidos ao PA para a aquisição de um produto final com qualidade, podendo ser de origem animal, vegetal, mineral e sintético, em sua grande pluralidade são usadas em aglutinações baixas, por isso as reações adversas tendem a ser excepcionais (Gonçalves, 2016)

Embora o uso dos excipientes ao longo de décadas tenham crescido em nível exponencial, com o surgimento de novas tecnologias industriais a indústria alimentícia está renunciando ao uso exacerbado de aditivos alimentares e apostando numa melhor estocagem e distribuição, implementando a necessidade de uma melhor aferição de sua capacidade tóxica, levando em conta suas ações no organismo, necessitando de observações recorrentes com base nas variações das regras de uso em quaisquer informações científicas (Anastácio *et al.*, 2016).

Pode-se dizer que muitos desses corantes são utilizados nos alimentos e medicamentos na maioria dos países e que sua aplicação é regulada pelas leis de

cada nação (Quadro 2). Segundo Zanoni e Yamanaka 2016, no Brasil, a legislação atual, através das Resoluções nº 382 a 388 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa.1999), limita o uso em onze corantes orgânicos artificiais em alimentos e bebidas, denominados: amaranto, eritrosina, vermelho40, ponceau 4R, amarelo crepúsculo, amarelo tartrazina, azul indigotina, azul brilhante, azorrubina, verde rápido e azul patente V”.

Quadro 2: Corantes artificiais permitidos no brasil e em outros países.

Corantes	Código (INS)	Teor Máximo De Uso (Mg/Kg)*	Ida**	Permissão De Uso Estados Unidos Europa
Amaranto	E 123	30-100	0-0,5	Não Sim
Eritrosina	E 127	30-200	0-0,1	Sim Sim
Vermelho 40	E 129	25-300	0-7	Sim Sim
Ponceau 4R	E 124	30-500	0,4	Não Sim
Amarelo crepúsculo	E110	50-400	0-4	Sim Sim
Amarelo Tartrazina	E120	30-500	0-10	Sim Sim
Azul indigotina	E 132	50-300	0-5	Sim Sim
Azul brilhante	E133	50-500	0-6	Sim Sim
Azorrubina	E 122	50-300	0-4	Não Sim
Verde rápido	E 143	100-600	0-25	Sim Não
Azul patente	E 131	50-150	NA	Não Sim

Fonte: adaptada de Cordeiro *et al.*, 2021.

*valor máximo de uso (mg de aditivo/kg de alimento)

** Ingestão Diária Aceitável (mg/kg de peso corporal/dia)

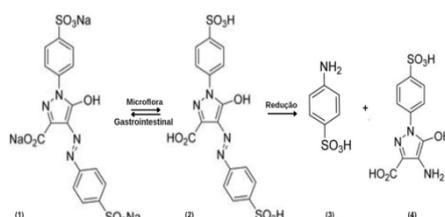
NA= não alocado

Os corantes sintéticos são manipulados a contar de uma fusão de hidrocarbonetos e conduziram-se pela Food and Drug Administrations (FDA) com destino a manter o corpo e a aparência dos alimentos, nos quais são capazes de alcançar tonalidades em relação aos corantes naturais, tendo em conta que os corantes naturais feitos a partir de plantas são onerosos, inseguros e descolorem facilmente. Todavia, há carência de dados no que diz respeito ao comportamento do corante alimentar para a saúde humana (Shakoore *et al.*, 2022).

A tartrazina é citada como um dos corantes que mais causa problemas de saúde, sua toxicidade está ligada aos seus metabólitos formados após sofrer redução no trato gastrointestinal (Figura 1). O metabólito ácido sulfanílico pode causar hiperplasia regenerativa, pois afeta a divisão celular, contribuindo potencialmente para a carcinogênese, por produzir a amina aromática e ácido sulfanílico após ser metabolizado, Pague *et al* (2023).

Tartrazina (1), Ácido Tartrazina (2), produtos de redução ácido sulfanílico (3) e 4 amino-3-carboxi-5-hidroxi-1-(4-sulfofenil) pirazol (4).

Figura 1: Reação ocorrida no trato gastrointestinal



Legenda:

Tartrazina (1), Ácido Tartrazina (2), Produtos de redução ácido sulfanílico (3), 4 amino-3-carboxi-5-hidroxi-1-(4-sulfofenil) pirazol (4))

Fonte: adaptado de Pague *et al.*, 2023.

O corante amarelo de tartrazina é adicionado como excipiente em diversos medicamentos durante sua fabricação para conferir boa aparência aumentando a aceitabilidade deste pelos usuários, segundo a Revista brasileira de Otorrinolaringologia, após estudos, este corante foi identificado em sete medicamentos, conforme demonstra o Quadro 3.

Esses medicamentos são amplamente utilizados pela população por tratarem de doenças comuns e que acometem milhares de pessoas, o paracetamol, por exemplo é um medicamento de primeira escolha para dores leves e moderadas, acompanhadas por processo inflamatório ou não, pois são mais seguros e eficazes quando comparados a outros AINES. A dipirona que também aparece entre os medicamentos que contêm o corante tartrazina é um derivado pirazolonico, utilizado principalmente como antitérmico e analgésico. Esses dois medicamentos por serem isentos de prescrição necessitam de uma atenção maior devido a automedicação, por não precisarem de prescrição médica, favorecendo a automedicação e o risco de intoxicação devido a venda livre de medicamentos isentos de prescrição.(Soterio; Santos, 2016).

Quadro 3: Medicamentos que contém tartrazina

Fonte: Autores, 2024.

MEDICAMENTOS	NOME CIENTÍFICO	FORMA FARMACÊUTICA	INDICAÇÃO
Dipirona sódica	Metamizol Sódico	Líquida	Dor e febre
Paracetamol	N-acetil-p-aminofenol	Líquida e comprimidos	Analgésico e antipirético
Cloridrato de Benzidamina	(2-(2,4-diclorobenzilamino)etanol hidrocloreto	Líquida	Anti-inflamatório e analgésico tópico
Brofeniramina	(E)-N-(2-(4-(2-(4-(Dimetilamino)fenil)-1,3-dioxolan-2-il)butil)fenil)acetamida	Líquida	Anti-histamínico
Fenilefrina	®-2-(hydroxy-phenyl)-a-methylbenzylamina	Xarope pediátrico	Descongestionante nasal e aumentar a pressão arterial em caso de hipotensão
Dropropizina	(RS)-2-(4-(2,2-dimetilpropil)-phenyl)-1,3-dioxolane	Xarope	Antitússígeno
Clodidrato de Defenidramina	N,N-dimetil-2[(2-difenilmetoxi)etil]amina	Intramuscular e Intravenoso	Anti-histamínico e antiemético

De acordo com a ANVISA, para que as fórmulas farmacêuticas realizem os efeitos esperados e sem causar danos ao organismo houve a obrigação de uma ordem sanitária para este grupo de insumos, com isso estabeleceu-se a RDC n. 34 de 7 de agosto de 2015, que torna acessível às Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos, capítulo X, seção IV, é abordado o comando do excipiente farmacêutico, no qual:

Art. 113. Devem ser executados testes em cada lote para garantir que o excipiente farmacêutico esteja em conformidade com as suas especificações.

Art. 115. No certificado de análise devem constar, no mínimo: I - Nome do excipiente farmacêutico;

II - Número de lote;

III- Data de fabricação;

IV - Data de validade ou de reteste;

V - Cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;

VI - Data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade;

VII - Nome e endereço do fabricante (BRASIL, 2015 Apud Souza, 2020).

Entre os inúmeros produtos sujeitos à inspeção e à fiscalização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estão envolvidos, como foi favorável em lei, os aditivos alimentícios e os coadjuvantes de tecnologia de fabricação. A principal discussão sobre o uso de aditivos na produção de alimentos resulta da controvérsia entre a necessidade e a segurança de seu uso. Ainda que vários benefícios tenham sido alcançados pelo uso de aditivos na indústria dos alimentos, as inquietações sobre os riscos toxicológicos que o uso desses aditivos pode ocasionar aos usuários são razoáveis (Anastácio *et al.*, 2016).

Um aspecto importante para as características dos medicamentos são os controles que são executados durante as técnicas de fabricação com o propósito de serem identificados desvios nas propriedades que podem estimular riscos à saúde dos usuários (Souza, 2020).

A tartrazina é um corante artificial que possui estruturas distintas das substâncias corantes naturais e é muito resistente à luz, calor e meios ácidos, empregada em inúmeros alimentos com o objetivo de agregar cores intensas. Na indústria farmacêutica o controle analítico dos corantes sintéticos é extremamente importante, assim como para muitos outros aditivos alimentares, devido ao potencial tóxico e carcinogênico que apresentam, despertando preocupações entre alergistas e toxicologistas por ser um dos corantes azo amplamente atribuído a uma variedade de reações adversas, incluindo asma e urticária, no qual aproximadamente uma em cada dez pessoas pode desenvolver reações adversas a esse corante devido à sua química, semelhante à dos benzoatos e salicilatos, existindo a possibilidade de reações cruzadas (Gonçalves, 2016).

Anastácio *et al.*, (2016) ressalta sobre o corante, descrevendo suas qualidades, toxicidade sistêmica, como afeta o desenvolvimento metabólico e corpóreo, sua habilidade de modulador recipientes hormonais, como eles interagem com o DNA, suas consequências genotóxicas e citotóxicas, apontando a possibilidade de causar efeitos e transmissão vertical da mãe para a criança e/ou feto, seus efeitos alergênicos, capacidade de estimular o desbloqueio da histamina. Estudos com ratos (*Rattus Norvegicus*), alimentados com soluções de duas concentrações, uma de baixa concentração e outra de alta concentração (15 mg/Kg e 500 mg/Kg, respectivamente), usados para medir os efeitos sistêmicos tóxicos do corante tartrazina, especialmente nos biomarcadores do estresse oxidativo em órgãos como rim e fígado, mostrou que o consumo de concentrações altas ou baixas de tartrazina altera as concentrações totais de colesterol e proteínas.

Estudos descritivos e retrospectivos realizados em idosos com vestibulopatias (anomalias no sistema vestibular, sistema responsável pelo equilíbrio e coordenação de movimentos), conduziu-se com a finalidade de investigar os excipientes farmacêuticos contidos em medicamentos, o qual foi representado por 104 idosos, dos quais 95 faziam uso de medicamentos para auxiliar em suas limitações, o estudo demonstrou que o corante tartrazina estava incluso no rol dos excipientes que ocasionaram processos alérgicos nos idosos (Paulino, Rizzo e Souza, 2015).

Tabela 1: Excipientes mais frequentemente identificados em diferentes formulações de medicamentos em uso pelos idosos

Excipientes Farmacêuticos	Função Principal	Total de Medicamentosas Números	/ %	Formulações
Lactose	Edulcorante	88		34,91
Parabenos (metil e propilparabenos)	Conservantes	42		16,66
Amarelo crepúsculo	Corante	25		9,92
Eritrosina	Corante	23		9,13
Sacarina	Edulcorante	21		8,34
Sorbitol	Edulcorante	21		8,34
Amarelo de tartrazina	Corante	17		6,76
Benzoato de sódio	Conservante	8		3,17
Aspartame	Edulcorante	3		1,19
Cloreto de benzalcônio	Conservante	2		0,79
Alcool benzílico	Conservante	2		0,79
TOTAL		252		100,00

Fonte: Adaptado de Paulino, Rizzo e Souza (2015).

Estudos toxicológicos realizados por Pague *et al.*, (2023), comprovaram que embora a tartrazina em si não seja tóxica aos humanos, os seus metabólitos formados após a metabolização são moderadamente tóxicos às células humanas, mas especificamente a inibição da proliferação de células HEK-293 na faixa micromolar. Nessa perspectiva, seu uso contínuo é preocupante, principalmente em crianças, já que a tartrazina é praticamente toda reduzida no intestino, e o intestino de uma criança de 10 anos tem capacidade média para 1L (de um adulto em média 1,5L), ao observar esses dados juntamente com a ingestão diária aceita para uma criança de 30kgs os valores que poderiam ser ingeridos seriam de 125-225 mg de tartrazina por dia, dessa maneira, uma questão é levantada: os valores consumidos diariamente desse corante estão dentro do aceitável? Pois, nos dias atuais a dieta da maioria da população mundial é rica em processados e muitas vezes utilizam medicamentos que contém este corante, assim uma pessoa poderá consumir um valor acima do esperado de tartrazina com um potencial efeito toxicológico ao formar os seus metabólitos.

Zanone e Yamanaka (2016), externa sobre as preocupações dos consumidores a ingestão de alimentos com aditivos no qual ao longo dos anos o seu consumo alavancou-se, dentre eles a tartrazina, que tem seu emprego restrito para alguns alimentos, apresentando atividade carcinogênica e genotoxicidade, afetando parâmetros hepáticos e renais, parâmetros esses inspecionados através de inúmeros marcadores biológicos ocasionando estresse oxidativo em ratos de laboratórios. Apesar desses aditivos serem empregados e estudados por inúmeros testes de

toxicidade, estabilidade, entre outros, esses testes não trazem uma real certeza em relação aos dados obtidos.

Estudos usando 24 ratos wistar albinos machos, nos quais foram usados (300 mg/kg/dia por via oral) de tartrazina em conjunto com vitamina E (100mg/kg/dia via oral), analisados por aproximadamente 30 dias, observando seus pesos, pesos dos órgãos, pressão arterial, e ecocardiograma (ECG). Após esse tempo os ratos foram sacrificados e posteriormente colhido amostras dos seus sangues para serem empregados em uma gama de indicadores sorológicos, incluindo funções renais (creatinina, ureia e ácido sérico), funções hepáticas (AST e MDA), em seguida foi realizada análise histopatológico para tecidos hepáticos e renais, chegando a conclusão que a vitamina E tem capacidade protetora como antioxidante contribuindo para uma melhor proteção contra a tartrazina (El-Hakan e Farrag, 2021).

Em estudos, Shakoore *et al.*, 2020, corrobora e enfatizam que testes feitos em ratos fêmeas as quais foram submetidas a administrações de tartrazina e curcumina em dose orais as quais foram analisadas num período de 15, 30 e 45 dias, dos quais duas doses foram baseadas na ingestão diária aceitável (IDA) de 9,6 e 96 mg/kg/peso corpóreo (alto) para tartrazina e 3, 85, 38,5 mg/kg/ peso corpóreo para curcumina, levando em consideração a presença de fitoquímicos como saponinas, glicosídeos, alcalóides, flavonóides, tanino, carboidratos, e fenólicos nos corantes. O teste evidenciou que a tartrazina e a curcumina alteraram as funções renais e hepáticas nos quais os valores de ácido úrico, ureia, proteína total, albumina e colesterol em todos os grupos de tratamento, alterações histopatológicas no fígado e no rim também foram presentes, mostrando uma baixa de hemácias, grupo heme (Hb), hemoglobina corpuscular média (MCH), glicose, leucócitos e lactato desidrogenase (LDH). Com tudo o estudo apresentou que a junção da tartrazina e a curcumina agrediu o sistema fisiológico saudável, trazendo alterações na hematologia bioquímica e nas atividades enzimáticas.

A tartrazina tem sido categoricamente estudada por toxicologistas e alergistas por ter relação em vários efeitos colaterais, dentre eles asma, náusea, bronquite, rinite, broncoespasmo, dor de cabeça, etc, acometendo em sua grande maioria as crianças, levando em consideração que os corantes são muitos mais usados em formulações pediátricas, podendo resultar em alterações mais prejudiciais. Apesar de estar relacionado a sintomas alérgicos, como mencionado anteriormente, há evidências de que pode causar reações cruzadas com os salicilatos (Gonçalves, 2016), assim um estudo foi conduzido em 156 indivíduos intolerantes à aspirina que passaram por testes de provocação à aspirina e tartrazina; apenas quatro deles apresentaram um resultado positivo, a intolerância à tartrazina é menos de 0,1% da população, a hipersensibilidade a este corante é de 0,6% a 2,9% da população, sendo mais comum em indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos.

As reações adversas aos excipientes podem ocorrer devido ao uso elevado de medicamentos, a automedicação e a polifarmácia, nesse contexto, o farmacêutico tem um papel essencial na orientação sobre o uso correto de medicamentos, além de serem responsáveis pela dispensação segura e orientação correta aos pacientes. Por possuir um amplo e diversificado conhecimento esse profissional pode atuar na toxicologia dos corantes, possibilitando o esclarecimento das mudanças em nível fisiológico e bioquímico que essas substâncias podem ocasionar no organismo, além de atuar na detecção, na prevenção, no diagnóstico e no tratamento dos quadros de intoxicação visando a promoção da saúde (Soterio e Santos, 2016). A prática da farmácia clínica é outra aliada onde o farmacêutico irá prestar serviços ao paciente e

seus familiares assegurando uma farmacoterapia eficiente e livre de riscos à saúde (Dantes, Andrade e Neto, 2021).

Suas atribuições na indústria e na importação de produtos voltados para a saúde tem amparo legal na resolução nº 448 de 24 de outubro de 2006, onde suas atividades são exercidas desde o desenvolvimento do produto, sua produção, controle de qualidade e garantia da qualidade em escala industrial (BRASIL, 2006). Cabe ressaltar o exercício na aplicação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, disposto na resolução nº 301, de agosto de 2019 que tem o objetivo de adotar as diretrizes gerais do esquema de cooperação em inspeção farmacêutica garantindo a segurança, qualidade e eficácia, podendo dessa forma, vistoriar a utilização dos corantes como excipientes nos medicamentos (BRASIL, 2019).

4. Conclusão

Conclui-se que o corante amarelo de tartrazina está presente nos seguintes medicamentos: dipirona sódica, paracetamol, cloridrato de benzidamina, brofeniramina, fenilefrina, dropropizina clodidrato de defenidramina contém amarelo de tartrazina, e mesmo a sua presença em baixas concentrações pode desencadear inúmeros efeitos adversos à população. Por isso, a importância do farmacêutico atuando na educação em saúde sobre os efeitos toxicológicos que o uso exagerado desse corante traz para o consumidor, visando uma segurança maior para a população reduzindo e seus efeitos adversos. Contudo, são necessários mais estudos em relação ao referido corante em outros medicamentos, assim possíveis interações que podem levar o desencadeamento de efeitos adversos.

Referências

- ABD EL-HAKAN, F. E. FARRAG, I. M. **Tartrazine: Potential hepatorenal and cardiovascular toxicity and the possible protective effect of vitamin E in Wistar rats.** Journal of recent advances in medicine, p. 96-107, 2022. [article_251325_9d076c294a3fc0a210823784e9cffe3f.pdf \(ekb.eg\)](https://www.researchgate.net/publication/3581251325_9d076c294a3fc0a210823784e9cffe3f.pdf)
- ANASTÁCIO, L. B. OLIVEIRA, D. A. DELMACHIO, C. R. ANTUNES, L. M. G. CHEQUER, F. M. D. **Corantes alimentícios amaranto, eritrosina B e tartrazina, e seus possíveis efeitos maléficis à saúde humana.** Journal of applied pharmaceutical sciences, p. 16-30, 2016.
- ARAÚJO, A.C.F.; BORIN, M.F. influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos **Brasília Med**;49(4):267-278, 2012
- BARCIELA, P.; PEREZ-VAZQUEZ, A. PRIETO, M. A. **Food and Toxicology. Azo dyes in the food industry: classification, toxicity, alternatives, and regulation.** V. 178. Agosto 2023. <https://doi.org/10.1016/j.fct2023113935>. Acesso em: 10 de maio de 2024.
- BRASIL. Resolução nº. 448 de Outubro de 2006. **Regula as atribuições do farmacêutico na indústria e importação de produtos para a saúde.** Disponível em: <RES 339_453 - paginas 823_1232.indd (cff.org.br)>. Acesso em: 20 de setembro de 2024.

BRASIL. Resolução nº. 301 de 21 de agosto de 2019. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Disponível em: <7d991c04-e7a1-4957-aed5-3689c62913b2 (anvisa.gov.br)>. Acesso em: 20 de setembro de 2024.

COSTA, A.S. et al. A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos. **Brazilian Journal of Health Review**. (4)4:16659-16670, 2021

DANTAS, D. E. S. ANDRADE, L. G. NETO, S. R. **Atenção farmacêutica nas intoxicações medicamentosas**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. São Paulo, v.7. n.10. out. 2021. p. 2675 –3375. Disponível em: <<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2383/978>>. Acesso em: 07 set de 2024.

GONÇALVES, L. A. A. **Alergias a alimentos ou a derivados usados como excipientes em medicamentos**. Projeto de pós-graduação (Grau de mestre em ciências farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto, p. 38. 2016.

PAGUE, R.; ABIGAIL, V.; SHARROCK, R. A.; ALAIGNÉ, M.; BRACEGIRDLE, J.; TORRES, D.; NIALL, M.VORSTER, J.; LIBUSHA, K.; ALI, R.JOSEPHY, D.; ALLEN-VERCOE, E.David F. ACKERLEY, D.; KEYZERS, R.; HARVEY, J. **Preparation, analysis and toxicity characterisation of the redox metabolites of the azo food dye tartrazine**. ScienceDirect. V. 182, 2023.

PAULINO, C. A. RIZZO, M. S. SOUZA, M. I. A. **Risco de Reações Alérgicas a Excipientes de Medicamentos Utilizados por Idosos com Vestibulopatias**. Rev. Equilíbrio Corporal Saúde, v.7, n.2, p.41-1, 2015.

SHAKOOR, S. ISMAIL, A. SABRAN, M. R. MOHTARRUDIN, N. KAKA, U. NADEEM, M. **In-vivo study of synthetic and natural food colors effect on biochemical and immunity parameters**. Food Sci. Technol, Campinas, v. 42, 2022.

SOTERIO, K. A.; SANTOS, M. A. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão. Revista da Graduação. Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), v.9 n.2 2016.

SOUZA, F. A. SILVEIRA, P. F. **Análise de excipientes farmacêuticos e sua toxicidade: uma revisão integrativa**. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Farmácia) - Centro Universitário Fametro. Fortaleza, p.26. 2020.

SENA, L.C.S. et al. Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. 5(4):25-34,2014

TONAZZIO, L. et al. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. **HU Revista**.37(1):63-8, 2011

ZANONI, M. V. B. TOCI, A. T. **Corantes alimentícios**. São Paulo: Cultura acadêmica. 2016.