

Fármacos que Contêm Sulfitos

CARLOS CUESTA * - J. P. MOREIRA DA SILVA ** - JOSEFINA RODRIGUES * -
M^a HELENA NOGUEIRA *** - M. G. CASTEL-BRANCO **** - Porto- Portugal

RESUMO

Estão descritas reacções alérgicas a sulfitos, que são usados em alguns produtos na Indústria Farmacêutica. Este trabalho tenta mostrar a listagem dos produtos farmacêuticos que contêm sulfitos. Recomenda-se que estes fármacos sejam usados criteriosamente em doentes asmáticos e evitados em doentes sensíveis a sulfitos.

PALAVRAS CHAVE: Fármacos com sulfitos; Asma.

SUMMARY

Allergic reactions to sulfite-containing drugs have been reported. This work shows the list of these drugs used in Portugal. It is recommended to use sulfite-containing drugs with caution in asthmatic and avoid them in sensitive patients.

KEY WORDS: *Sulfite-containing drugs; Asthma.*

INTRODUÇÃO

Os excipientes e aditivos existentes nas fórmulas medicamentosas têm sido descritos como inertes, por não terem um papel activo na prevenção ou tratamento (1).

Há uma longa listagem destes agentes utilizados pela indústria farmacêutica. Para alguns deles, como os sulfitos (2), tem sido descritas reacções de hipersensibilidade.

Os sulfitos são antioxidantes que exercem a sua acção como agentes redutores (3). Os mais frequentemente utilizados são: Bissulfito de Potássio ($KHSO_3$), Metabissulfito de Potássio ($K_2S_2O_5$), Dióxido de Enxofre (SO_2), Bissulfito de Sódio ($NaHSO_3$), Metabissulfito de Sódio ($Na_2S_2O_5$) e Sulfito de Sódio (Na_2SO_3).

Os agentes sulfíticos são muito utilizados como conservantes nos alimentos (4), bebidas (5) e fármacos (6). Existem numerosas referências bibliográficas a reacções adversas desencadeadas por via oral (7), inalada (8), parenteral (9), e tópica (10), causando reacções

leves a severas e inclusivamente fatais. Estas podem assumir diversas manifestações tais como: flushing (4), hipotensão (11), urticária, angioedema (9,12) e asma (7,13). A incidência é de pelo menos 5% na população asmática (14), encontrando-se maior sensibilidade no grupo da triada ASA (asma, pólipos nasais e sensibilidade ao Ac. Acetil Salicílico) (15). A prevalência no grupo dos não asmáticos não é bem conhecida.

O mecanismo patogénico destas reacções adversas é pouco conhecido, mas estão implicados entre outros: 1) A hipersensibilidade ao dióxido de enxofre (SO_2) inalado ou como resultante da decomposição do bissulfito, por acção directa sobre os receptores brônquicos (8); 2) Deficit de sulfito oxidase (16) e 3) Mediados por IgE (17).

A importância destes factos, a possibilidade de pôr em risco a vida do doente e a observação de que a presença de sulfitos não é citada nas etiquetas e prospectos dos produtos farmacêuticos, nem se mencionam nos simposium ou catálogos de uso comum, levou-nos a fazer uma listagem das especialidades farmacêuticas que os contêm. Tal listagem existe em alguns países, como a Espanha (18), USA (19), etc.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi escrita uma carta aos Laboratórios Farmacêuticos solicitando informação acerca da existência de sulfitos entre os componentes dos seus preparados farmacológicos. A compilação destes dados realizou-se entre os meses de Fevereiro a Novembro de 1990.

RESULTADOS

Responderam ao inquérito 92 Laboratórios dos quais 34 referiam a existência de sulfitos nos seus produtos e 58 negaram a sua presença. Os restantes Laboratórios não deram resposta.

As especialidades farmacêuticas que contêm sulfitos e os respectivos Laboratórios são as seguintes:

Metabissulfito

Ciba-Geigy

Voltaren. Amp. 75 mg/3 ml (9,0 mg/amp.)

Lab. Scientia

Gripirinal. Comp.

Oftalamida. Colirio.

* Interno da Especialidade de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

*** Directora dos Serviços Farmacêuticos do H.S.J.

**** Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia do H. S. João (Directora: Dr^a Marianela Azevedo)

Lab. Azevedo

Privamida R.

Metabissulfito Sódico

Boehringer Mannheim

Lamuran. Gotas

Essex

Epione. Solu. Oftal.

Garalone. Inj. (10 mg/ml)

Garalone. Inj. (20 mg/ 0,5 ml)

Garalone. Inj. (40 mg/ml)

Garalone. Inj. (80 mg/2 ml)

Garalone. Inj. (160 mg/ 2 ml)

Netromicina. Inj. 15 e 150 mg/1,5 ml.

Netromicina. Inj. 50 e 100 mg/ml.

Netromicina. Inj. 200 mg/2ml.

Farmitalia Carlo Erba

Sintisone. Gotas.

Farmoquímica Baldacci

Metadoxil. Amp. Bebiveis (10 ml/5 mg)

Metadoxil. Amp. Parenterais (5 ml/2,5 mg).

Ferraz Lynce

Tanalmicina. Suspensão Coloidal.

Inibsa Portuguesa

Scandinibsa 2% com Epinefria.

Xilonibsa 2% com L-Norepinefrina.

Jaba

Vagopax Compositum. Amp. (5 ml/4 mg).

Laboratórios Antral

Stimulex. Xarope.

Lisomucin. Gotas.

Rigaminol. Inj.

Laboratórios Pfizer

Vibramicina. Xarope (1,5 mg/ml).

Merrell Dow Portuguesa

Rifadin. Suspensão oral.

Organon

Caviton. Amp. 10 mg.

Seber Portuguesa

Gamibetal. Xarope (0,1%).

Sofarimex

Rifex. Suspensão.

Sterlling Farmacêutica Portuguesa

Prelus. (0,120 g/100 ml).

Sosegon. Comp. (0,5 mg).

Tecnifar

Dexaval O. Colírio (2,5 mg/5 ml).

Bissulfito Sódico

Boehringer Mannheim

Calcio-Luvistina. Gel.

Bristol

Biclin 100 mg/2 ml (0,13%).

Biclin 500 mg/2 ml (0,66%).

Farma OTC

Vertel. Suspensão.

Laboratórios Bial

Vertel Suspensão.

Laboratórios Biofarma

Leuco-Hubber. Ovulos

Laboratório Normal

Flameril. Inj. (9 mg/2 ml).

Laboratórios Sanitas

Dibecacina 50 mg (2 mg).

Dibecacina 100 mg (4 mg).

Laboratório Vitália

Solução de Adrenalina.

Solução de Apomorfina

Solução de Atropina.

Solução de Escopolamina.

Solução de Novocaina.

Solução de Papaverina.

São para uso hipodérmico e contém 0,5 %.

Prospa

Rino-Septina líquida.

Sedival.

Robapharm Portuguesa

Exelen.

Sofarimex

Vagotrope. Inj.

Vagôtrope S. Inj.

Squibb Farmacêutica Portuguesa

Suspan. Creme vaginal (2 mg/gm).

Dissulfito de Sódio

Laboratórios Medinfar

Audipax. (0,1 g/100 ml).

Metabissulfito Potássico

Laboratórios Antral

Rifam. Susp. oral.

Neurolictil. Inj.

Laboratórios Biofarma

Salofalk. Clister.

Merrell Dow

Rifocina. I.M. 250 mg. Inj.

Sofarimex

Dolandra. Comp.

Cordodopa. Inj.

Bê-Supra. Amp. I.M./I.V.

Sulfítos

Janssen

Nizoral. Creme

Sulfito Sódico

Essex Farmacêutica Portuguesa

Netromicina. Inj. 15 mg/1,5 ml.

Netromicina. Inj. 50 mg/ml.

Netromicina. Inj. 100 mg/ml.

Netromicina. Inj. 150 mg/1,5 ml.

Netromicina. Inj. 200 mg/2 ml.

Laboratórios Edol

Zincolcil. Colírio 10 ml (0,08%).

Sulfocil. Colírio 10 ml (0,4%).

Dióxido de Enxofre

Robapharm Portuguesa

Exelen

Hidrossulfito de Sódio

Farmoquímica Baldacci

Nucleodoxina. Amp. parenterais (4 ml/0,6 mg).

Hipossulfito de Sódio

Farmoquímica Baldacci

Neozimema K. Amp. Ip/Ev 0,9 mg.

Neozimema K. Amp. Ip/Ev 2,55 mg.

Pirossulfito de Sódio

Boehringer Ingelheim

Efortil. Comp.

Efortil. Soluto.

Mucospas. Xarope Adultos.

Mucospas. Xarope Criança.

Sympatol. Amp.

Vasculat. Amp.

Vasculat. Soluto.

Sulfureto Vermelho de Mercurio

Prospa

Pomada S. Lazaro.

Os laboratórios que não contêm sulfitos nas suas especialidades farmacêuticas são:

- Abbot; Alfredo Cavalheiro; A. Martins & Fernandes; Augusto Paiva dos Santos; Bayer; Beecham; Cilag; Contar; Cyanamid; Dagra; Euro-Labor; Farmácia Brito; Fernando de Oliveira; Gist-Brocades; Glaxo; Helsinn; Hoeschst; Industrias Palex; Instituto Pasteur; Johnson & Johnson; Kevel; Knoll Lusitana; Lab Esfar; Lab Davi; Lab Farmacore; Lab-Laboratórios; Lab Lepori; Lab Russel; Lab Sigma; Lab Wellcome Portuguesa; Lab Zimaia; Lederle; Luso-Fármaco; Lusoterapia; LMC-Material Clínico; Merck Portuguesa; Merck Sharp & Dohme Limitada; Neo-Farmacêutica; OM Portuguesa; Orcore; Produfarma; Produtos Bioty; Quimifar; Reprefar; Salusif; Sanofi; Searle Farmacêutica; Sermédica; Siderfarma; Smith Kline & French; Sociedade Medicinal Souza Soares; Socofar; Sofex; Sovex; Serono; UCB; Upjohn Farmoquímica; Zyma.

CONCLUSÃO

A industria farmacêutica utiliza aditivos na elaboração de fármacos nos casos estritamente necessários e nas doses precisas, cabendo ao Ministério da Saúde a tarefa de vigilância e controlo que garanta a saúde do consumidor. Neste sentido sugerimos a elaboração dum regulamento

que obrigue à referência no prospecto dos medicamentos da totalidade dos elementos que participam na sua composição, não só dos princípios activos, mas também dos chamados inactivos ou inertes, que como mencionamos podem produzir reacções adversas.

A listagem apresentada mostra a existência de sulfitos nestes fármacos e por isso o aparecimento de uma reacção suspeita aos 2-15 minutos após a ingestão, é útil para ajudar a estabelecer o diagnóstico. Quando a história sugerir sensibilidade aos sulfitos, podem utilizar-se provocações para confirmar a sensibilidade e aconselhar a evicção desses produtos. A administração destes fármacos a doentes asmáticos deve ser criteriosamente considerada.

BIBLIOGRAFIA

1. Napke E, Stevens DG: Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can Med Assoc J* 131 (12): 449-452, Dec 15, 1984.
2. Simon RA: Adverses reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol* 74 (4 Pt 2): 623-630, Out 1984.
3. The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain: Preservatives and Antioxidants a In: The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain. *Martindale Editorial Staff* 1982; 1281-1293.
4. Settipane GA: The restaurant syndromes. *N Engl Reg Allergy Proc* 8 (1) 39-46 Jan-Feb, 1987.
5. Halpern GM, Gershwin ME, Ough C, Fletcher MP, Nagy SM Jr: The effect of white wine upon pulmonary function of asthmatic subjects. *Ann Allergy* 55 (5) 686-690, Nov 1985.
6. Baker GJ, Collet P, Allend DH: Bronchospasm induced by metabisulfite containing foods and drug. *Med J Aust* 2: 614, 1981.
7. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW: Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med* 81 (5) 816-820, Nov 1986.
8. Witek TJ Jr, Schachter EN: Detection of sulfur dioxide in bronchodilator aerosols. *Chest* 86 (4): 592-594, Out 1984.
9. Schwartz HJ, Gilber IA, Lenner KA, Sher TH, McFadden ER JR: Metabisulfite sensitivity and local dental anesthesia. *Ann Allergy* 62 (2) 83-86, Feb 1989.
10. Schwartz HJ, Sher TH: Bisulfite intolerance manifest as bronchospasm following topical dipivefrin hydrochloride therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103 (1) 14-15, Jan 1985.
11. Riggs BS; Harchelroad FP Jr, Poole C: Allergic reaction to sulfiting agents. *Ann Emerg Med* 15 (1): 77-79, Jan 1986.
12. Botey J, Cozzo M, Eseverri JL, Marin A: Sulfites and skin pathology children. *Allergol Immunophatol* (Madr) (Spain) 15 (6): 365-367, Nov-Dec 1987.
13. Fine JM, Gordon T, Sheppard D: The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide and sulfite induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 136 (5) 1122-1126, Nov 1987.
14. Mathison DA, Stevenson DD, Simon RA: Precipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites and other drugs and chemicals. *Chest* 87 (1 suppl): 50s-54s, Jan 1985.
15. Maria Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA: Les accidents graves liés aux metabisulfites. *Rev Med Interne* 10 (1): 36-40, Jan-Feb 1989.
16. Acosta R, Granados J, Mourelle M, Perez-Alvarez V, Quezada E: Sulfite sensitivity: relationship between sulfite plasma levels and bronchospasm. Case report. *Ann Allergy* 62 (5): 402-405, May 1989.
17. Wuthrich B, Huwyler T: Das Disulfit-Asthma. *Schweiz Med Wochenschr* (Switzerland) 119 (35): 1177-1184, Sep 1989.
18. Cuesta J, Alvarez E, Garcia MA, Gomis P, Anaya M, Losada E: Especialidades farmacêuticas que contienen sulfitos. *Rev Esp Allergol Immunol Clin* Vol 3 Nº 4: 173-180, Noviembre 1988.
19. Settipane GA: Drugs with sulfites. *Allergy Proceedings* Vol I Nº 2: 9-11, 1987.