

# REPERTÓRIO DE EXCIPIENTES COM EFEITO NOTÓRIO

LEILA BASTOS LEAL DA SILVA,<sup>1</sup>  
DAVI PEREIRA DE SANTANA<sup>2</sup>

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco, professora substituta (Disciplina Farmacotécnica) – UFPE -, responsável pelo Setor de Manipulação da Farmácia-escola Carlos Drummond de Andrade - UFPE.  
d-santana@bol.com.br

2. Doutor em Tecnologia Farmacêutica e Biofarmácia, Université Joseph Fourier- Grenoble I-França, Professor da Disciplina de Cosméticos e Sanificantes/ Biofarmácia/Farmacotécnica - UFPE  
lilsilva@hotmail.com

A penetração dos genéricos, nos países, varia fortemente de um país para outro. A indústria farmacêutica europeia evoluiu em um ambiente relativamente estável, porém com uma pressão específica, no que tange ao incremento das despesas de saúde suportadas pelo governo, nos maiores mercados. Alemanha, França, Itália e Reino Unido, apesar dos custos com medicamentos apresentarem pouco no total dos gastos com saúde, eles representam muito para a opinião pública.

Nos Estados Unidos, o mercado de genéricos está em consolidação, devido aos baixos lucros a despeito do aumento dos níveis de vendas. A participação do receituário de genéricos é de aproximadamente 42%, entretanto, o valor deste mercado é de aproximadamente 15%. Outros fatores muito próprios do mercado americano indicam um momento de turbulência para os genéricos, apontando para a alta competitividade entre as próprias empresas do segmento, fazendo com que estas busquem soluções inovadoras para sobreviver. Assim, várias companhias americanas estão buscando a Europa à procura de lucratividade.

No Brasil, mesmo sob a forte influência da Europa, o mercado farmacêutico não tirou proveito dos erros e acertos daqueles mercados. A entrada dos genéricos não indica efeito do impacto no Produto Interno Bruto, diretamente, mas acusa um posicionamento desencontrado da indústria, do Governo, da classe médica e da sociedade. Ora, impõem-se, por decreto, ora por política, ora por oportunismo, ou ora por desconhecimento.

Em acordo com a Lei 9.787, de dez de fevereiro de 1999, medicamento genérico "trata-se de um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente, produzindo, após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência pela DCI"<sup>(1)</sup>.

Por isto, biodisponibilidade e bioequivalência têm sido temas de discussões atualmente, sendo o enfoque baseado em três pontos básicos: quando exigir os ensaios *in vivo*, como e onde executá-los. Além disso, a relação entre dissolução de fármacos, a partir de sua forma farmacêutica, e a biodisponibilidade dos mesmos, foi abordada em vários foros científicos, visando ao estabelecimento de testes *in vitro*, capazes de prever o comportamento dos medicamentos no organismo e evitar, quando possível, a execução de ensaios em humanos<sup>(2)</sup>.

Todavia, é importante ressaltar que um medicamento genérico não traz nenhuma melhora ao ato médico. Este tão somente presta um serviço médico, na medida em que o mesmo é equivalente ao produto referência<sup>(3)</sup>. Dessa forma, o interesse do medicamento genérico é exclusivamente de ordem financeira e ligado ao controle das despesas na área da saúde<sup>(4)</sup>. Nos países desenvolvidos, para proporcionar condições de entrada no mercado dos produtos inovadores àqueles recentemente lançados e portanto de preços elevados e cuja inclusão no receituário médico, na ausência de uma política de genéricos, aumenta incondicionalmente as des-

pesas do setor saúde, podendo comprometê-lo globalmente. Já naqueles países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento, procura-se, com os genéricos, aumentar o acesso, sobretudo das camadas sociais menos favorecidas, ao tratamento prescrito. Face ao exposto, fica cristalino que, se o produto genérico não traz nenhum benefício ao ato médico, torna-se inconcebível que o mesmo traga qualquer tipo (mesmo mínimo) de malefício.

Devido ao direito de substituição, o farmacêutico se afirma, hoje, como educador do público em relação aos novos comportamentos de consumo e um ator econômico imprescindível do controle das despesas de saúde<sup>(5)</sup>. No entanto, basta alguns acidentes graves com excipientes a efeito notório, para colocar em questão o seu direito de substituição<sup>(6)</sup>. Por isso, neste momento, em que temos que exercer nosso direito de substituição, em diversos países, algumas empresas fazem um trabalho diferenciado de informação junto à classe farmacêutica, como, por exemplo, o francês Biogaranã, que fornece um novo serviço, como o Repertório de Excipientes com efeito notório, elemento indispensável na ajuda da substituição de genéricos pelo profissional farmacêutico.

A Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde publicou o último repertório de grupos genéricos que trata dos excipientes com efeito notório. Estas informações não modificam, via de regra, a aplicação do direito de substituição no seio de um grupo de genéricos, eles buscam apenas um perfeito domínio dos excipientes e suas possíveis implicações farmacoterapêuticas e adversas, nas diferentes composições destes, em determinados grupos de indivíduos/usuários<sup>(7)</sup>.

Segue, abaixo, o modelo francês (tabela I), e alguns exemplos de produtos nacionais apresentados, segundo o referido modelo (Tabela II).

Tabela I- Legenda apresentada, segundo modelo francês:

		Alprazolam		via de administração	
				via oral	
				comprimido	
					forma farmacêutica
indicação	→	Antiviral			
dosagem	→	0,25mg			
especialidade de referência	→	Xanax 0,25mg			
Genéricos	→	Alprazolam biogaran 0,25mg			
		Alprazolam merck 0,25mg			
					excipiente com efeito notório
					numeração dos excipientes

O direito de substituição pode ser exercido num mesmo grupo entre especialidade de referência e especialidades genéricas, assim como entre uma especialidade genérica e outra. Certas especialidades contêm um ou mais excipientes ditos com efeito notório. Estes excipientes são mencionados no repertório dos grupos genéricos. É necessário, no entanto, diferenciar adjuvantes de excipientes com efeito notório.



Tabela II - Representação de alguns fármacos nacionais segundo modelo francês:

<b>Aciclovir</b>	<b>via oral</b>	<b>Furosemida</b>	<b>Via Oral</b>
<b>Antiviral</b>	<b>comprimido</b>	<b>Laxante</b>	<b>Comprimido</b>
<b>200mg</b>	<b>excipiente com efeito notório</b>	<b>200mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>
<b>Zovirax 200mg</b>	4	<b>Lasix 40mg</b>	2,4
<b>GLAXO WELLCOME</b>		<b>HOESCHT</b>	
aciclovir lafepe 200mg	2, 4	Furosemida LAFEPE 4mg	2,5
aciclovir neo química 200mg	4		
<b>Aminofilina</b>	<b>Via Oral</b>	<b>Carbamazepina</b>	<b>Via Oral</b>
<b>Broncodilatador/ anti-asmático</b>	<b>Comprimido</b>		<b>Comprimido</b>
<b>100mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>	<b>200mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>
<b>Aminofilina 100mg</b>		<b>Tegretol 200mg</b>	
<b>NOVARTIS</b>		<b>NOVARTIS</b>	
Aminofilina SANDOZ	2, 1	Carbamazepina LAFEPE 200mg	2
Aminofilina LAFEPE	2, 5		
Aminofilina TEUTO	2		
<b>Captopril</b>	<b>Via Oral</b>	<b>Dipirona</b>	<b>Via Oral</b>
<b>Antihipertensivo</b>	<b>Comprimido</b>	<b>Analgésico/ antitérmico</b>	<b>Comprimido</b>
<b>25mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>	<b>500mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>
<b>Capoten 25mg</b>	1,2,4	<b>Dipirona 500mg</b>	10
<b>BRISTOL MYERS</b>		<b>HOESCHT</b>	
Captopril LAFEPE 25mg	1, 2, 4	Dipirona DE ANGELI 500mg	2, 3
Captopril NEO QUÍMICA 25mg	2, 4	Dipirona LAFEPE 500mg	2, 3
Captopril MED QUÍMICA 25mg	1, 2, 4	Dipirona NEO QUÍMICA 500mg	2, 8
Captopril LUPER 25mg	2, 4, 5		
<b>Diazepan</b>	<b>Via Oral</b>	<b>Metronidazol</b>	<b>Via Oral</b>
<b>Ansiolítico</b>	<b>Comprimido</b>	<b>Amebicida/ giardicida/ tricomonicida</b>	<b>Comprimido</b>
<b>10mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>	<b>250mg</b>	<b>Excipiente com efeito notório</b>
<b>Valium 10mg</b>	2,4	<b>Flagyl 250mg</b>	2
<b>ROCHE</b>		<b>RHODIA FARMA</b>	
Diazepan LAFEPE 10mg	2, 5	Metronidazol LAFEPE 250mg	2, 5
Diazepan NOVA QUÍMICA 10mg	4	Metronidazol LEGRAND 250mg	6, 2
Diazepan LIBBS 10mg	2, 4, 6,	Metronidazol DUCTO 250mg	3



O excipiente permite obter a forma farmacêutica, e pode, então, interferir sobre o plano estritamente técnico e galênico; o excipiente com efeito notório pode provocar conseqüências clínicas para o paciente. Já o adjuvante fornece uma melhora na forma farmacêutica. Assim, os adjuvantes com efeito notório podem levar a reações de intolerância efeitos secundários ligados a natureza do adjuvante<sup>(8)</sup>.

Dessa maneira, segundo AIACHE, entende-se por excipientes com efeito notório todo excipiente onde sua presença pode necessitar de precauções no emprego para certas categorias particulares de pacientes. Por conseqüência, com a finalidade de garantir um maior nível de segurança, deve-se levar em consideração tais excipientes e, quando da substituição, racionalizar da seguinte maneira:

- de uma especialidade não contendo excipientes com efeito

notório, recomenda-se a escolha de uma especialidade desprovida de excipientes com efeito notório;

- de uma especialidade contendo um ou mais excipientes com efeito notório, é recomendada a escolha de uma especialidade contendo ou os mesmos excipientes com efeito notório ou uma especialidade genérica parcialmente ou totalmente desprovida destes excipientes. Entretanto, a substituição por uma especialidade genérica contendo um ou mais excipientes com efeito notório que não apresente a especialidade prescrita, é possível, então, após o interrogatório verificar se o usuário não demonstra nenhum risco aparente de apresentar efeitos indesejáveis ligados a estes excipientes com efeito notório<sup>(7)</sup>.

Na tabela III, encontra-se resumida a lista de excipientes segundo o modelo apresentado.

**Tabela III - Lista resumida de excipientes com os respectivos efeitos notórios.**

Excipientes com efeito notório	Classificação dos aditivos alimentares	Via de administração	Dose limite	Informações	
Ácido esteárico		Sistêmico	Sem dose limite	Pode provocar reações alérgicas em pessoas sensíveis a dermatites	1
Amido de milho		Sistêmico	Sem dose limite	Pode provocar reações alérgicas em pessoas alérgicas ao milho. Pode provocar intolerância em pessoas que sofrem de doenças abdominais	2
Etanol		Sistêmica	Se quantidade de etanol na dose diária > 0,05g	Se a quantidade de etanol contida na dose máxima diária esta compreendida entre 50mg a 3g; cuidado nas pessoas que sofrem de doenças do fígado, de alcoolismo, epilepsia, da mesma maneira crianças com menos de 12 anos e mulheres grávidas. Pode modificar ou aumentar o efeito de outros medicamentos. Se a quantidade de etanol contida na dose diária ultrapassa 3g; este medicamento NÃO deve ser usado por criança com menos de 12 anos, mulheres grávidas e nas pessoas que sofrem de doenças do fígado, de alcoolismo, epilepsia. As reações no volante de um carro ou então a utilização de máquinas podem ser diminuídas. Pode modificar ou aumentar o efeito de outros medicamentos. As aplicações frequentes sobre a pele podem provocar irritações e ... da pele.	3
Lactose		Tópica Oral	Sem dose limite	Contra -indicado para pessoas que sofrem de uma galactosemia ou da síndrome da mal absorção de glicose/galactose ou de um déficit de lactase. Se a quantidade de lactose na dose máxima diária do medicamento passar de 5g/dia; considerar a alimentação diária	4
Manitol		Oral	Se a quantidade de manitol > 3g/... ou > 3g/24horas	Pode provocar distúrbios digestivos e diarreia	5
Polietilenoglicóis		Oral, retal	Se a quantidade de PEG > 2g/... ou > 6g/24horas	Pode provocar distúrbios digestivos e diarreia.	6
Sorbitol		Sistêmico	Sem dose limite	Metabolizado em frutose. Contra-indicado para pessoas que sofrem de intolerância a frutose. Via oral: Se > 1g de sorbitol/... ou > 3g de sorbitol /24horas: Pode provocar distúrbios digestivos e diarreia.	7
Sufitos (Metabissulfitos)	E220 à 228	Todas as vias	Sem dose limite	Pode provocar reações alérgicas e compreender sintomas anafiláticos e broncoespasmos.	8
Tartrazina e corantes azoicos	E 102, E110 E 122, E123 E 124, E151	Todas as vias	Sem dose limite	Pode provocar reações alérgicas	9

## CONCLUSÃO

Enfim, os problemas de excipientes com efeito notório têm ocorrido, essencialmente, nos casos da incorporação destes excipientes em altas concentrações nas formas farmacêuticas, bem como em pacientes que ingerem grandes quantidades de medica-

mentos onde encontram-se tais excipientes, como é o caso do efeito laxante causado em pacientes que fizeram o uso de dois ou três formas farmacêuticas contendo manitol ou sorbitol, ao dia. No mais, além da alergia detectada pela presença de corantes em medicamentos e devido à presença do caseinato de sódio que ocorreu, no Japão, tornam-se necessários cuidados e vigilância



nos sinais de mal-estar, alergias ou intoxicações mesmo que leves, sobretudo com o uso, bem vindo e crescente de diferentes medicamentos genéricos.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRASIL. Consolidação da lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.
2. STORPITS, S.; OLIVEIRA, P.G. et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.35, n.1, jan/jun. 1999.
3. AVOUAC, B et al. Les génériques: Une nouvelle réalité. Communication Partenaires Santé. **GNR®pharma**. p. 19-22, Paris, 1996.
4. AVOUAC, B et al. Les génériques: Une nouvelle réalité. Communication Partenaires Santé. **GNR®pharma**. p. 23-26, Paris, 1996.
5. VANDENDRIESSCHE, Y. Les Moniteur des Pharmacies- Cahier I du n.2348, p. 25, Paris, 2000.
6. LAMBELIN, F. Les Moniteur des Pharmacies- Cahier I du n. 2348, p. 14, Paris, 2000.
7. Biogaranâ. Le répertoire des excipients à effets notoires d'après le Répertoire des Groupes des Génériques publié au journal Officiel 29 Août 1999. International 92257 La garenne-Colombes Cedex. 2<sup>o</sup> édition.
8. AIACHE, J.M. Les Moniteur des Pharmacies- Cahier III du n.2312, p. 9, Paris, 1999.