

AVALIAÇÃO QUÍMICA DE MEDICAMENTOS EMAGRECEDORES CLASSIFICADOS COMO NATURAIS

Débora Aparecida Rios Domingos¹
Drielly da Silva Campos²
Daniella Lury Morgado³
Maria Tereza Rojo de Almeida⁴
Fernando Augusto de Freitas⁵

INTRODUÇÃO

Os medicamentos considerados naturais são empregados pela humanidade desde a antiguidade, com a ingestão de ervas e folhas medicinais para se obter a cura ou alívio de dores, são empregados pela humanidade desde a antiguidade. O uso dos recursos naturais, no entanto, não se limitou a questões de saúde, como mostram os mais variados empregos de vegetais no cotidiano de diversas civilizações antigas. Nas civilizações Egípcia, Grega, Romana e Chinesa, os recursos naturais eram amplamente utilizados no controle de pragas, bem como no processo de mumificação no Egito, em particular, além de diversas outras culturas onde esta prática era comum (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Dentre tantas aplicações das plantas, também é possível destacar o uso com a finalidade de defesa, caça ou até para execuções, como a utilização do veneno de Hemlock (*Conium maculatum*) na execução de aprisionados, fato que ocorreu com o filósofo grego Sócrates (em 399 a.C.), quando foi obrigado a tomar uma bebida contendo o extrato da planta (conhecido como cicuta). Na composição química da planta, existe uma mistura de alcaloides que causam convulsões e asfixia, entre outros sintomas (VETTER, 2004).

¹ Graduanda do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu/PR, deborarios09@hotmail.com;

² Graduanda do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu/PR, driellydatacase@gmail.com;

³ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, USP- SP e Docente do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu/PR, danylury@gmail.com;

⁴ Doutora em Química Orgânica pela Universidad de Buenos Aires (UBA) e Docente da UNIOESTE (Universidade Estadual do Oeste do Paraná), terezarojo@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutor em Bioquímica pela Universidade de São Paulo, USP – SP e Docente do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu/PR, fernandoaugustodefritis.faf@gmail.com.

Tendo em vista as características do Brasil, o país sempre foi marcado pelo uso de seus recursos naturais. Historicamente, a exploração teve início com o intenso comércio de pau-brasil (*Cesalpinia echinata*) durante a colonização portuguesa, do qual se extraía um corante de cor vermelha que era utilizado para tingimento de roupas e como tinta de escrever (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Apesar do grande desenvolvimento da indústria químico-farmacêutica no mundo inteiro, bem como outras áreas afins, percebe-se que atualmente há uma forte expansão em direção ao uso de fitoterápicos, fitonutrientes ou nutracêuticos, com diferentes objetivos, sejam eles para cuidados com a saúde ou para fins estéticos. Tal tendência do interesse público em terapias naturais é verificada em países desenvolvidos ou não, sendo que esses remédios fitoterápicos passaram a ser expostos e comercializados, tanto em estabelecimentos especializados em medicamentos, como também em lojas não especializadas, como supermercados, conveniências ou internet (EKOR, 2014).

De maneira concomitante, observa-se uma tendência mundial para o aumento dos níveis de obesidade na população nas últimas décadas, o que se deve a múltiplos fatores. No entanto, as mudanças na industrialização, hábitos alimentares, sedentarismo e urbanização da sociedade, certamente são causas relevantes. Como consequência da busca pelo corpo ideal, principalmente pelas pressões sociais, pessoas utilizam inibidores de apetite de forma descontrolada e, muitas vezes por automedicação, o que pode causar sérios danos à saúde. Nesse sentido, o uso de produtos fitoterápicos tem ficado cada vez mais popular, tendo em vista o baixo custo, mas poucos apresentam evidências consistentes de segurança e eficácia (RODRIGUES; MICELI, 2017).

Porém, a dificuldade de controle por parte dos órgãos de vigilância do mundo todo, com relação à venda facilitada de medicamentos comercializados como fitoterápicos em mídias sociais, favorece a indústria da falsificação. Como consequência, inúmeros produtos desta categoria podem conter uma série de substâncias sintéticas na composição, como demonstrado em um estudo onde os autores identificaram a presença de sibutramina, fenolftaleína e rimonabanto, entre outras (VAN HUNSEL et al., 2016), bem como a presença de clobenzorex em outro produto vendido livremente pela internet (GNOATTO et al., 2021).

Muitas substâncias adicionadas, no entanto, podem estar relacionadas com graves eventos adversos, como é o caso do rimonabanto. Estudos demonstram que este composto pode causar transtornos psiquiátricos diversos, tais como ansiedade,

tendências suicidas e depressão. Por esse motivo, a substância foi suspensa em 2007 no Estados Unidos e um ano depois na Europa (KHAZAN et al., 2014). Porém, no Brasil, ainda faz parte da “Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial” (ANVISA, 2020).

A sibutramina também se destaca entre as substâncias que são frequentemente encontradas como adulterantes nos fitoterápicos, como demonstram diversos estudos realizados nos mais variados países (CALAHAN et al., 2016; VAN HUNSEL et al., 2016).

Desse modo, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a possível presença de substâncias anorexígenas sintéticas em medicamentos emagrecedores naturais vendidos informalmente no mercado local, na região da Tríplice Fronteira de Foz do Iguaçu-PR, na forma de adulterantes farmacêuticos, considerando que tal prática de adulteração poderia proporcionar os efeitos desejados pelo consumidor em um curto período de tempo, bem como levar a maiores lucros para os fabricantes de tais medicamentos.

METODOLOGIA

As análises realizadas até a presente etapa deste trabalho consistiram em uma abordagem qualitativa, tendo como objetivo identificar a possível presença de substâncias sintéticas nos medicamentos fitoterápicos examinados. Para tanto, a abordagem experimental foi baseada no perfil cromatográfico das amostras em experimentos de Cromatografia de Camada Delgada (CCD), levando em consideração os valores dos fatores de retenção (Rf) em comparação com a substância padrão.

Foram examinados 3 diferentes medicamentos emagrecedores naturais vendidos informalmente no mercado local de Foz do Iguaçu-PR, sendo que 3 cápsulas de cada um foram agrupadas entre si, gerando as amostras denominadas MT, MF e BT. As 3 amostras foram extraídas com 2 mL de acetona por aproximadamente 1 minuto, sob agitação, sendo posteriormente centrifugadas por 3 minutos à 3.000 rpm à 25°C. Os sobrenadantes foram coletados ao final do procedimento. As amostras foram aplicadas com auxílio de capilar de vidro em cromatoplaças de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), de 8 cm de altura e 6 cm de largura, com 1,5 cm entre cada ponto de aplicação. O primeiro eluente utilizado como fase móvel (denominado TS2) foi uma mistura de ciclohexano:clorofórmio:dietilamina (70:20:10) (POPOVA et al., 1982), enquanto o

segundo sistema (denominado TA) foi constituído por uma mistura de metanol:hidróxido de amônio (100:1,5) (MCDERMOTT, 2011). Ao final de cada corrida, as placas foram retiradas da cuba e secas ao ar à temperatura ambiente, sendo que a identificação das manchas majoritárias foi efetuada sob luz ultravioleta (UV) em 254 nm, o que permitiu o cálculo do Rf para cada amostra analisada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamentos fitoterápicos devem ser obtidos apenas com o emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, sem que sejam adicionadas substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas. No entanto, a literatura descreve vários casos de adulterações de medicamentos classificados originalmente como fitoterápicos, nos quais são encontradas substâncias como clobenzorex (GNOATTO et al., 2021), cafeína, pseudoefedrina, teobromina e anfepramona (KHAZAN et al., 2014), sibutramina (VAN HUNSEL et al., 2016) e anfetamina (NGUYEN et al., 2006), entre outras.

Considerando a grande ocorrência de anfetaminas e seus derivados na forma de adulterantes presentes em produtos fitoterápicos, inicialmente alguns compostos desta categoria foram averiguados quanto a sua presença nos 3 medicamentos examinados neste artigo. Entretanto, a análise qualitativa por CCD não demonstrou a presença de clobenzorex ou anfetamina, que eram os padrões disponíveis.

Em seguida, a análise de sibutramina como padrão mostrou compatibilidade com os medicamentos MT e BT, em ambos os sistemas eluentes empregados (TA e TS2). No sistema eluente denominado como TA, a bandas majoritárias presentes nos medicamentos citados apresentaram valores de Rf iguais à sibutramina (Rf~0,69). O medicamento denominado MF deu um resultado negativo para a presença de sibutramina. Da mesma forma, quando o sistema eluente TS2 foi utilizado, observou-se um valor de Rf~0,92 para o padrão de sibutramina assim como para as bandas majoritárias dos medicamentos MT e BT, onde o medicamento MF novamente não apresentou similaridade de migração com o padrão.

Os resultados obtidos nos dois sistemas eluentes são fortes indícios da presença de sibutramina nos medicamentos MT e BT. No entanto, ressalta-se que o resultado

negativo para a presença de sibutramina observado para o medicamento MF pode ser consequência da limitação da técnica de CCD, a qual é muito dependente de concentrações relativamente altas de cada substância componente do material a ser examinado. Sendo assim, para uma comprovação inequívoca da presença de sibutramina nos medicamentos examinados, pretende-se futuramente empregar a técnica de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC/EM), permitindo confirmar os resultados obtidos neste trabalho, assim como determinar a possível presença de outras substâncias de interesse presentes em menores concentrações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A substância sibutramina consta na LISTA B2 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS ANOREXÍGENAS (sujeitas a notificação de receita B2), da Resolução - RDC nº 39, de 09/07/2012, e suas atualizações (ANVISA, 2020). Portanto, é definida como uma substância psicotrópica capaz de desencadear farmacodependência, principalmente em função do uso abusivo e sem o devido acompanhamento de um profissional de saúde habilitado. Dessa forma, o livre comércio de medicamentos dessa categoria por meio de redes sociais e internet, pode levar à ocorrência de efeitos adversos graves, tendo em vista a presença de substâncias controladas na composição, o que leva a uma necessidade de melhor fiscalização pelos órgãos competentes.

Palavras-chave: Emagrecedores fitoterápicos, Anorexígenos, Sibutramina, Cromatografia em Camada Delgada

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.** Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/26291>>. Acesso em: 21 maio. 2021.

CALAHAN, J. et al. Chemical Adulterants in Herbal Medicinal Products: A Review. **Planta Med**, v. 82, p. 1–11, 2016.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in Neurology**, v. 4, n. 1, p. 1–10, 2014.

GNOATTO, A. R. et al. Identificação de anorexígeno não declarado em produto comercializado como fitoterápico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5385–5394, 2021.

KHAZAN, M. et al. Identification and determination of synthetic pharmaceuticals as adulterants in eight common herbal weight loss supplements. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 16, n. 3, 2014.

MCDERMOTT, S. D. Drugs of Abuse. In: MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. (Eds.). . **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 4th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. p. 190–207.

NGUYEN, M. H. et al. Amphetamine lacing of an internet-marketed nutraceutical. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 12, p. 1627–1629, 2006.

POPOVA, M. E. et al. Alkaloids from *Fumaria parviflora* and *F. kralikii*. **Planta Medica**, v. 45, n. 2, p. 120–122, 1982.

RODRIGUES, A. N.; MICELI, B. C. **Farmacoterapia da obesidade: Avaliação do uso de Psicofármacos e Fitoterápicos no controle de peso em pacientes de uma farmácia magistral de Matozinhos/MG**. Disponível em:
<<http://jornal.faculdadecienciasdavidacom.br/index.php/RBCV/article/view/260/111>>. Acesso em: 13 abr. 2021.

VAN HUNSEL, F. et al. A “natural” weight loss product containing sibutramine. **Drug Testing and Analysis**, v. 8, n. 3–4, p. 311–314, 2016.

VETTER, J. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 9, p. 1373–1382, 2004.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.