

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA
A DETERMINAÇÃO DE ADULTERANTES
SINTÉTICOS EM FORMULAÇÕES FITOTERÁPICAS
EMAGRECEDORAS NO BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Tatiana de Mattos Falcão

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA A
DETERMINAÇÃO DE ADULTERANTES SINTÉTICOS EM
FORMULAÇÕES FITOTERÁPICAS EMAGRECEDORAS NO
BRASIL**

Tatiana de Mattos Falcão

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração em Controle da Qualidade e Avaliação Biofarmacêutica de Insumos e Medicamentos, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Farmacêuticas.**

Orientador: Prof. Dr. Leandro Machado de Carvalho

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**APLICAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA A
DETERMINAÇÃO DE ADULTERANTES SINTÉTICOS EM
FORMULAÇÕES FITOTERÁPICAS EMAGRECEDORAS NO BRASIL**

elaborada por
Tatiana de Mattos Falcão

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

COMISSÃO EXAMINADORA:

Leandro Machado de Carvalho, Dr.
(Presidente/Orientador)

Renata Pereira Limberger, Dr. (UFRGS)

Clarice Madalena Bueno Rolim, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 24 de Março de 2011.

*"É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.*

*Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, do que viver infeliz em são conformismo..."*

(Martin Luther King)

Dedico este trabalho aos meus pais
Afrânio L. M. Falcão e Maria de Lourdes
M. Falcão por todo o incentivo, amor em
todos os momentos deste e de outras
*caminhadas, aos meus irmãos **Rafael e***
***Renan** pela amizade sincera e o carinho*
*sempre. Ao meu marido **Rudolfo** por sua*
compreensão, pelo seu apoio em cada etapa
vencida.

Palavras podem não demonstrar, mas o meu amor por vocês é imenso,
muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Leandro Machado de Carvalho, agradeço pela confiança depositada, pela excelente oportunidade de convívio, pela orientação e suporte dados no decorrer do trabalho e por todas as colaborações que foram sempre bem aceitas.

Ao Prof. Dr. Paulo Cícero do Nascimento e a Prof^a. Dr^a. Denise Bohrer do Nascimento pelo apoio e colaboração no êxito deste trabalho.

A Aline Ravanello, grande responsável pelos primeiros passos e também por cada etapa vencida nesta jornada, sempre solícita e incentivadora, meu agradecimento especial.

Aos colegas do LACHEM, agradeço as conversas, troca de experiências, convivência e pelo respeito durante este período. Gostaria de destacar algumas pessoas que foram mais do que colegas de trabalho, em especial a vocês amigas do “core”: Ana Paula Moreira, Ananda Guarda, Alice Raabe, Daiane Dias, Mariele Martini, Carla Sant’Ana, Géssica Silveira, Larissa S. Müller, Luciana Gobo e Marlise Ferreira, quero expressar a minha profunda gratidão por um dia ter conhecido a cada uma. E ter complementado o verdadeiro sentido da amizade dentro e fora do ambiente de trabalho, adoro vocês!

Agradeço as colegas, e amigas Ana Paula Moreira e Mariele Martini pela grande contribuição na realização dos ensaios, pela sua paciência e disponibilidade de me auxiliarem nos equipamentos e programas.

Aos meus pais Afrânio Leonel Moreira Falcão e Maria de Lourdes de Mattos Falcão por acreditarem sempre no meu potencial, por estarem ao meu lado em todos os momentos, por me oferecerem este amor incondicional, amo vocês.

Aos meus irmãos Rafael e Renan pelo grande incentivo de jamais desistir, e sempre procurar melhorar, agradeço a vocês por fazerem parte da minha vida tão intensamente.

Ao meu amor, meu melhor amigo, meu marido Rudolfo de B. Pauli, pela paciência e compreensão, por estar sempre ao meu lado em qualquer decisão e situação, pelas intervenções no meu computador, pelo companheirismo em qualquer ocasião, por ter me dado todo o suporte para que eu realizasse o mestrado com calma, qualidade e dedicação exclusiva, agradeço-te de coração meu amor, te amo muito.

Às minhas fiéis escudeiras e amigas, as melhores que eu poderia ter Caroline Weber, Juliana Milanello, e Helen Hoffman, pelas várias tardes de chimarrão, pelas noites de descontração, pelas conversas de apoio, incentivo, de demonstração de carinho e força, muito obrigada, este trabalho também é de vocês!

Ao meu bebê, Gabriela, que no final dos experimentos apareceu na minha vida completando a minha felicidade, você ainda nem nasceu e eu já te amo infinitamente.

A todos os funcionários e professores que colaboraram de alguma forma com o desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade Federal de Santa Maria, pela oportunidade oferecida de realizar o curso de mestrado.

A CAPES pela concessão da bolsa do mestrado.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Santa Maria

APLICAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA A DETERMINAÇÃO DE ADULTARENTES SINTÉTICOS EM FORMULAÇÕES FITOTERÁPICAS EMAGRECEDORAS NO BRASIL

AUTORA: TATIANA DE MATTOS FALCÃO

ORIENTADOR: LEANDRO MACHADO DE CARVALHO

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 24 de março de 2011.

O problema da adulteração de medicamentos na atualidade não se limita apenas aos casos de formulações sintéticas (medicamentos industrializados). A presença de drogas sintéticas adicionadas ilegalmente a formulações fitoterápicas, principalmente as utilizadas no tratamento da obesidade, também é recorrente. Os emagrecedores denominados “naturais” mais empregados para este fim no Brasil atualmente são a *Caralluma Fimbriata*, *Cáscara Sagrada*, *Fucus Vesiculosus*, *Centella Asiática* e *Garcínia Camboja*. Alguns coadjuvantes sintéticos também são encontrados com frequência nestas formulações, como Vitamina C, colágeno e hidroclorotiazida. Este trabalho teve por objetivo analisar amostras fitoterápicas de 9 estados brasileiros (GO, DF, SC, PR, CE, RJ, RS, SP e MG) a fim de detectar possíveis casos de adulteração. Foram analisadas 106 amostras fitoterápicas adquiridas empregando-se metodologia analítica baseada na eletroforese capilar de zona (CZE) com detecção condutométrica sem contato (C⁴D). Das 106 amostras analisadas 35,84% apresentaram picos eletroforéticos suspeitos de adulteração, com características e tempos de migração semelhantes aos dos adulterantes já pesquisados. Apresentaram adulteração 3,8% das amostras pelos fármacos sintéticos femproporex e sibutramina, com concentrações variando de 3,1 a 10,0 mg/g. A metodologia empregada possibilita a identificação e a quantificação de 4

dos principais adulterantes citados na literatura (anfepramona, femproporex, sibutramina e fluoxetina) em concentrações acima de 1mg/g em cápsulas emagrecedoras.

Palavras-chaves: Fitoterápicos; Adulteração; Anorexígenos; Antidepressivos;

ABSTRACT

Master Dissertation
Program of Post-Graduation in Pharmaceutical Science
Federal University of Santa Maria

APPLICATION OF ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF SYNTHETIC ADULTERANTS IN SLIMMING PHYTOTHERAPEUTIC FORMULATIONS FROM BRAZIL

AUTHOR: TATIANA DE MATTOS FALCÃO

ADVISOR: LEANDRO MACHADO DE CARVALHO

Place and Date of Defense: Santa Maria, March 24th, 2011.

The problem of adulteration of drugs, nowadays, is not limited just to cases of synthetic formulations (manufactured drugs). The presence of synthetic drugs which are illegally added to herbal formulations, especially those used in the treatment of obesity, is also recurrent. The diet pills called "natural" that are the most employed for this purpose in Brazil are currently the *Caralluma Fimbriata*, *Cascara Sagrada*, *Vesiculosus Fucus*, *Centella Asiatica* and *Garcinia Cambodia*. Some synthetic adjuvants are also frequently found in these formulations, such as Vitamin C, collagen and hydrochlorothiazide. This study aimed to analyze samples of herbal in 9 Brazilian states (GO, DF, SC, PR, CE, RJ, RS, SP and MG) in order to detect possible cases of tampering. 106 acquired herbal samples were analyzed using analytical methodology based on capillary zone electrophoresis (CZE) with contactless conductivity detection (C4D). 35.84% of the 106 analyzed samples, showed suspected electrophoretic peaks suspected of tampering with similar characteristics and timing of migration to the contaminants, already studied. 3.8% of the samples by synthetic drugs fenproporex and sibutramine presented adulteration, with concentrations ranging from 3.1 to 10.0 mg / g. The applied methodology allows the identification and quantification of four major adulterants presented in literature (amfepramone, fenproporex, sibutramine and fluoxetine) at concentrations above 1mg / g in weight loss capsules.

Keywords: Herbal; Adulteration; Anorectics; Antidepressants;

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Esquema de fármacos sintéticos mais encontrados como adulterantes em formulações fitoterápicas emagrecedoras, em diferentes classes farmacológicas.....34
- Figura 2:** Representação em diagrama de blocos do equipamento de eletroforese capilar construído em laboratório (CARVALHO *et al.*,2009).....36
- Figura 3:** Princípio da CZE; (A) é o estado inicial e (B) migração diferenciada das zonas distintas dos analitos. *Adaptado de KUHN; H.-KUHN, 1993*.....37
- Figura 4:** Princípio da CZE. Migração diferenciada dos compostos de acordo com a carga elétrica. *Adaptado de MOREIRA, 2010*.....37
- Figura 5:** Foto do equipamento CE-C⁴D construído em laboratório.....39
- Figura 6:** Fluxograma do procedimento de extração das amostras fitoterápicas.....50
- Figura 7:** Levantamento de contatos efetuados para aquisição de amostras fitoterápicas no Brasil.....53
- Figura 8:** Distribuição percentual das amostras fitoterápicas conforme seu estado de origem.....54
- Figura 9:** Prevalência dos compostos mais utilizados em formulações emagrecedoras no Brasil.....54
- Figura 10:** Principais informações contido do rótulo/ bula dos produtos fitoterápicos adquiridos.....57
- Figura 11:** Distribuição dos produtos por sua composição de produtos naturais associada com produtos sintéticos.....56
- Figura 12:** Distribuição dos produtos fitoterápicos com associações nas formulações para emagrecer.....57
- Figura 13:** Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.....57
- Figura 14:** Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.....58
- Figura 15:** Formulação com a indicação terapêutica.....60
- Figura 16:** Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.....59
- Figura 17:** Eletroferograma padrão dos adulterantes estudados (40 mg L⁻¹) (a) anfepramona, (b) femproporex, (c) sibutramina, (d) fluoxetina.....60
- Figura 18:** Eletroferograma dos oito adulterantes estudados: (a) anfepramona, (b) femproporex, (c) bupropiona, (d) sibutramina, (e) sertralina, (f) fluoxetina, (g) paroxetina, (h) flurazepam.....61

Figura 19: Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 50, na qual não foi detectado o aparecimento de pico eletroforético.....	63
Figura 20: Eletroferograma de amostra fitoterápica nº 52, na qual foi detectado o aparecimento de pico eletroforético semelhante com os obtidos na análise dos padrões.....	64
Figura 21: Eletroferograma de amostra fitoterápica nº 10, na qual foi detectado o aparecimento de pico eletroforético semelhante com os obtidos na análise dos padrões.....	66
Figura 22: Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 16, adulterada com femproporex.....	67
Figura 23: Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 41, adulterada com femproporex.....	68
Figura 24: Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 66, adulterada com femproporex.....	69
Figura 25: Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 73.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Consumo de medicamentos sujeitos a controle especial. Fonte: ANVISA, 2010 (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite). Avaliação da Eficácia e Segurança dos medicamentos inibidores de apetite. Brasília- DF, 2011.....	27
Tabela 2 – Anorexígenos pesquisados com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.....	28
Tabela 3 – Benzodiazepínico pesquisado com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.....	29
Tabela 4 – Antidepressivos pesquisados com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.....	31
Tabela 5 – Reagentes utilizados.....	40
Tabela 6 – Matérias-prima utilizadas.....	41
Tabela 7 – Descrição da formulação das amostras fitoterápicas adquiridas com seus respectivos estados de origem, data de fabricação e validade.....	41
Tabela 8 - Limite de quantificação dos fármacos estudados.....	62
Tabela 9 - Adulterantes encontrados nas formulações confirmadas.....	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ABESO	Associação Brasileira para estudos da obesidade
ACN	Acetonitrila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPM	Boas práticas de Manipulação
CE	Eletroforese capilar
CZE	Eletroforese capilar de zona
C⁴D	Detecção condutométrica sem contato capacitivamente acoplada
EMEA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and drugs Administration
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IOTF	International Obesity Task Force
IMC	Índice de massa corpórea
MeOH	Metanol
NaOH	Hidróxido de Sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SNC	Sistema Nervoso Central
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
V_{pp}	Voltagem pico a pico
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1 Obesidade nos dias atuais.....	21
2.2 O consumo dos fitoterápicos para o emagrecimento.....	22
2.3 Legislação de fitoterápicos no Brasil e a nível mundial.....	23
2.4 Produtos fitoterápicos para a perda de peso e fármacos sintéticos incluídos nestas formulações	24
2.5 Fármacos sintéticos utilizados para emagrecer: anorexígenos, ansiolíticos benzodiazepínicos) e antidepressivos.....	25
2.5.1 Anorexígenos.....	26
2.5.2 Ansiolíticos.....	29
2.5.3 Antidepressivos.....	30
2.6 Casos de adulteração em formulações fitoterápicas.....	32
2.7 Métodos analíticos cromatográficos disponíveis para a detecção de adulterantes em formulações fitoterápicas.....	34
2.7.1 Eletroforese capilar na determinação de fármacos como adulterantes.....	35
2.7.2 Eletroforese capilar de zona (CZE) na determinação de fármacos.....	36
3 MATERIAIS E MÉTODOS	38
3.1 Instrumentação.....	38
3.2 Reagentes e soluções.....	40
3.3 Aquisição das formulações fitoterápicas.....	41
3.4 Procedimentos analíticos.....	48
3.4.1 Eletrólito de trabalho.....	48
3.5 Análise das amostras por eletroforese capilar (CE).....	50

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
4.1 Amostragem de formulações fitoterápicas emagrecedoras.....	52
4.2 Análise das formulações fitoterápicas por eletroforese capilar de zona (<i>screening</i> das amostras).....	60
4.3 Identificação dos adulterantes nas amostras em formulações fitoterápicas.....	65
5 CONCLUSÃO	702
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

1 INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta atualmente um número crescente de obesos em todas as faixas etárias, conforme a Associação Brasileira para estudos da obesidade (ABESO). O sobrepeso e a obesidade são definidos como anormal ou excessivo acúmulo de gordura que podem prejudicar a saúde de um indivíduo. Na classificação de sobrepeso e obesidade na população adulta é comumente utilizado o índice de massa corporal (IMC), sendo este definido como peso (Kg) e a altura (m²) para ambos os sexos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define sobrepeso como IMC igual ou superior a 25 e obesidade como um IMC igual ou superior a 30 tendo indícios de que o risco de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares (principalmente doença cardíaca e acidente vascular cerebral), diabetes tipo 2, distúrbios osteomusculares - especialmente osteoartrite e alguns tipos de câncer (endométrio, mama e cólon) começam a aumentar progressivamente na população a partir de um IMC de 21 (WHO, 2006).

Conforme dados da OMS, cerca de 1,6 bilhões de adultos (com idade superior a 15 anos) estão com sobrepeso e pelo menos 400 milhões de adultos são obesos. Estima-se que até 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos terão excesso de peso e mais de 700 milhões serão obesos. Pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de geografia e estatística no ano de 2002-2003 (IBGE) informa que o excesso de peso atinge mais de 38,8 milhões de brasileiros adultos, um total de 40% da população adulta do Brasil das quais 10,5 milhões é considerado obeso. Segundo outra pesquisa, a obesidade afeta 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas do Brasil. Os obesos representam cerca de 20% do total de homens e um terço do total de mulheres com excesso de peso (IBGE, 2004).

A obesidade é causada por inúmeros fatores, como o excesso de ingestão de alimentos, gasto insuficiente de energia (exercícios físicos, taxa de metabolismo corporal diminuída), fatores genéticos, ambientais, psicológicos e sedentarismo, entre outros fatores que ainda não estão elucidados (TRACY *et al.*, 2006). Assim, tratamentos não farmacológicos para a obesidade incluem principalmente uma reeducação alimentar, exercícios físicos e mudanças de comportamento. Tratamentos com agentes terapêuticos estão disponíveis no mercado porém muitos efeitos adversos têm sido relatados devido ao seu mau uso. O abuso da comercialização de cápsulas manipuladas com extratos vegetais é um exemplo deste uso incorreto. (COLE *et al.*, 2009).

A crescente procura por produtos naturais torna-se cada vez mais notável entre a população que busca estes produtos (drogas vegetais) a base de plantas para emagrecer. O público em geral recorre aos tratamentos alternativos, de acesso rápido, fácil e de ampla comercialização para tentar controlar a obesidade.

Na atualidade, enfrentamos o sério problema da adulteração de medicamentos ditos “naturais” por tanto não se limita aos casos de formulações sintéticas (medicamentos industrializados). A presença de fármacos sintéticos adicionadas ilegalmente às formulações fitoterápicas utilizadas no tratamento da obesidade pode ser caracterizada, também, como um problema sério de adulteração e de saúde pública. Neste contexto, percebe-se que a automedicação com produtos emagrecedores “naturais” tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Existe hoje em dia um grande número de produtos fitoterápicos indicados para emagrecer disponíveis no mercado e comercializados livremente. Entretanto, há trabalhos científicos que relatam à existência de substâncias tais como anorexígenos, benzodiazepínicos, diuréticos e antidepressivos adicionados em medicações fitoterápicas, os quais não estão declarados em suas formulações (ALMEIDA *et al.*, 2000; AZEREDO *et al.*, 2004).

Este problema é agravado pelo uso excessivo de drogas inibidoras de apetite (anorexígenos), sendo o Brasil responsável pelo maior consumo destes em nível mundial. Atualmente, o Brasil é responsável pelo consumo anual de boa parte dos anorexígenos anfepramona, sibutramina e femproporex. Além disso,

aproximadamente 60% da produção mundial do fármaco femproporex (princípio ativo) é utilizada por laboratórios farmacêuticos e farmácias magistrais situados no Brasil. Além da adição ilegal de anorexígenos, estas formulações fitoterápicas apresentam com freqüência compostos antidepressivos como adulterantes (ALMEIDA *et al.*, 2000).

A adulteração é, por definição, fraudulenta. Atualmente, não existem meios de fiscalização que garantam um controle de qualidade das preparações comercializadas. As primeiras regulamentações vêm sendo implantadas pelos órgãos de Controle Sanitário para o registro dos fitomedicamentos e fitoterápicos. A fraude do emprego de substâncias controladas não declaradas no rótulo, fato que já constitui uma violação grave da Lei de Vigilância Sanitária, e o desconhecimento por parte do usuário destas “fórmulas mágicas” é um sério risco à saúde. Assim o usuário, acreditando estar consumindo um produto natural, pode aumentar a dose por conta própria, levando ao exacerbamento dos efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) (ALMEIDA; RIBEIRO, 1999).

Portanto, o uso de metodologia analítica adequada capaz de identificar de maneira seletiva e quantificar possíveis fármacos presentes, como adulterantes em formulações fitoterápicas para emagrecimento, é de fundamental importância tanto do ponto de vista clínico como toxicológico. Entretanto, a adulteração em formulações fitoterápicas emagrecedoras não se restringe ao universo dos anorexígenos, várias classes de fármacos sintéticos são utilizadas: benzodiazepínicos, antidepressivos, laxantes, diuréticos, estimulantes, analgésicos, hipoglicemiantes orais, antiinflamatórios e etc.

Em virtude da grande demanda na comercialização de produtos fitoterápicos com a indicação para perda de peso este trabalho tem por objetivo analisar amostras de nove estados brasileiros: Ceará, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo, no que diz respeito a sua aquisição, indicação, dispensação a fim de identificar possíveis adulterações com fármacos sintéticos, avaliando assim o controle de qualidade das farmácias magistrais no Brasil.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A obesidade nos dias atuais

A obesidade do ponto de vista mundial é reconhecida como um grave problema de saúde que se tornou prevalente tanto em países ricos quanto nos países emergentes (RICCA *et al.*, 2009). Algumas patologias estão diretamente ligadas à obesidade; diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. Dados do consenso Latino Americano de Obesidade apontam que cerca de 200 mil pessoas morrem por ano em função de doenças associadas com o excesso de peso. Nos Estados Unidos este número já ultrapassou (SOUZA *et al.*, 2003) esta barreira.

Na Europa segundo informações da International Obesity Task Force (IOTF, 2005) registrou-se um aumento da prevalência de obesidade de 10 para 27% nos homens, e até 38% nas mulheres. Na maioria dos países europeus esta é a tendência dos últimos 10 anos. No Brasil ainda são poucos estudos que mostram o retrato da população obesa. O que pode se afirmar é que hoje as últimas pesquisas mostram que ocorreu um aumento duplicando o número de homens obesos e 70% nas mulheres (SOUZA *et al.*, 2003).

O tratamento ideal recomendado baseia-se em uma reeducação alimentar, atividade física regular, e mudança no estilo de vida. O uso de medicamentos anti-obesidade é recomendado como coadjuvante no tratamento orientado pelos profissionais habilitados após uma avaliação do risco/benefício, não sendo fator decisivo para o processo de emagrecimento (COUTINHO *et al.*, 2000).

Em virtude desses números alarmantes da população obesa, cresce o interesse de tratamentos alternativos na busca do peso ideal. Produtos a base de

plantas são comercializados como uma solução rápida para seus problemas, a maioria destes produtos contém uma gama de combinações de ervas (ROTH, 2002).

Ademais grande parte dessas terapias alternativas não tem estudo científico que comprove sua eficácia, apresentam aplicações de risco, interpretações distorcidas e auto administração descontrolada de doses (MARTINS *et al.*, 2009).

A Fitoterapia compõe uma forma de terapia medicinal que vem aumentando nestes últimos anos ficando com o seu faturamento em torno de aproximadamente 22 bilhões de dólares. No entanto, apesar da diversidade da flora Brasileira, nosso país ainda não está dentre os principais pólos industriais de fitoterápicos, conseqüência da falta de investimentos, da falta de regulamentações específicas para tal prática, de políticas comprometidas e definidas, e da comprovação de pesquisas pré-clínicas e clínicas dos produtos, ficando somente fundamentado no seu uso popular (YUNES *et al.*, 2001).

2.2 O consumo dos fitoterápicos para o emagrecimento

O interesse da população pelas terapias naturais tem se observado nas últimas décadas o que causa uma preocupação emergente visto que os fitoterápicos são utilizados indiscriminadamente como uma prática de automedicação pela crença de que o produto natural é inofensivo (SILVEIRA *et al.*, 2008).

Atualmente a comercialização de grande parte destes produtos é realizada nas farmácias magistrais, drogarias e lojas de departamento de produtos naturais sem receituário médico e/ou ainda podem ser adquiridos pela internet sem nenhuma restrição. O acesso a estes produtos é preocupante porque permite a automedicação sem necessidade do consumo (HERRERA *et al.*, 2008).

É relatada na literatura, com freqüência, a comercialização de produtos importados oriundos de países orientais, que chegam ao Brasil para serem

industrializados com suas formulações desconhecidas, dosagem e efeitos que se intitulam como benéficos. São promovidas com propagandas que induzem o consumidor a efeitos rápidos, sem conseqüências adversas, com preço acessível e dito como “naturais”. Entretanto a maioria desses produtos não tem estudos científicos que comprovem suas eficácias, segurança e qualidade (JUNIOR *et al.*, 2005).

2.3 Legislação de fitoterápicos no Brasil e a nível mundial

Diversas normas regulamentam a produção de produtos fitoterápicos. Medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados, conforme a legislação brasileira. Podem ainda ser destinados a uso humano ou veterinário, sendo os de uso humano regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010).

De acordo com a Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 14 de 2010 que dispõe sobre registro de medicamento fitoterápico serão considerados fitoterápicos aqueles que possuírem o emprego exclusivo de matéria prima vegetal cuja eficácia e segurança deverão ser comprovadas através de levantamentos técnico científico ou estudos clínicos comprovados, não sendo considerado medicamento fitoterápico aquele que incluir na sua composição substâncias isoladas, sintéticas e naturais, nem associações dessas com extratos vegetais. Cabe ressaltar que as normas exigidas para os fitoterápicos são as mesmas exigidas para medicamentos sintéticos. Para produtos importados, os mesmos deverão cumprir os requisitos da RDC nº 14/2010 referentes à fabricação nacional e apresentar documentação complementar caso for solicitado (BRASIL, 2010).

A manipulação de medicamentos para uso humano é feita em farmácias autorizadas pela Vigilância Sanitária (estadual ou municipal), com base em preparações magistrais (elaboradas a partir de prescrições médicas, de odontólogos ou de médicos veterinários) ou officinais (inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela ANVISA). A norma que regulamenta a

manipulação é a RDC nº 87/2008, que define as Boas Práticas de Manipulação (BPM) de preparações magistrais e oficinais para uso humano (BRASIL, 2008).

Regulamentações para fitoterápicos têm sido desenvolvidas em todo o mundo; no entanto, ainda não se tem uma padronização dessas normas a nível mundial, dificultando um consenso com relação à estabilidade, controle de qualidade, matéria-prima, variações de métodos, testes clínicos e estudos botânicos em relação a estas formulações (SAHOO *et al.*, 2010).

2.4 Produtos fitoterápicos para a perda de peso e fármacos sintéticos incluídos nestas formulações

Dentre os tratamentos com fitoterápicos existentes para combater a obesidade no Brasil destacam-se: *Garcinia camboja* (garcínia), *Senna alexandrina* (Sene), *Rhammuns purshiana D.C* (cáscara sagrada) (MARTINS *et a.l.*, 2009), *Citrus aurantium* (Faseolamina), *Fucus vesiculosus* (Fucus), *Caralluma fimbriata* (caraluma) (MOREIRA *et al.*, 2009), *Camellia sinensis* (chá verde), *Cordia salicifolia* (cordia), *Coleus forskohlii*, *Gymnema sylvestre* (gimnema) (KALLUF, 2008).

São vários os efeitos indesejados identificados nos produtos fitoterápicos para perda de peso, sendo que problemas hepatotóxicos (HERRERA *et al.*, 2008) estão entre os mais presentes, e graves casos foram relatados na França e na Espanha (BJORNSSON *et al.*, 2007). No entanto, conforme demonstrado por pesquisas, muitos produtos vendidos como “naturais” mostram a adição, não declarada nas formulações, de substâncias anorexígenas sintéticas e coadjuvantes (benzodiazepínicos, antidepressivos) (CUNHA *et al.*, 2000; ALMEIDA *et al.*, 1999; CHASIN *et al.*,1998; LUCAS *et al.*,1997; PERLINGEIRO *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*,1997; CHAVES *et al.*, 1994; CARLINI, 1993; NAPPO, 1992; AURICCHIO *et al.*, 1991; ALMEIDA ; RIBEIRO,1999).

A presença de fármacos sintéticos como adulterantes em formulações fitoterápicas emagrecedoras é caracterizada como uma prática ilegal, relatada com

freqüência também em outros países (PARODI *et al.*, 1993; KU *et al.*, 2003; CHEN *et al.*, 2000; SOMBRA *et al.*, 2005; LAU *et al.*, 2003). Dentre os casos mais recentes, pode-se citar a adulteração de pílulas de emagrecimento brasileiras comercializadas nos Estados Unidos com os fármacos femproporex, clordiazepóxido e fluoxetina, segundo informação divulgada pelo Food and drugs Administration (FDA) em 2006 (COHEN, *et al.*, 2008).

As classes de adulterantes mais freqüentes já relatadas em formulações fitoterápicas são os anorexígenos (anfepramona, femproporex e sibutramina), os ansiolíticos benzodiazepínicos (diazepam, clordiazepóxido, clonazepam e midazolam), os antidepressivos (fluoxetina), os hipoglicêmicos (metformina, fenformina, clorpropamida, acetohexamida, glibenclamida e tolbutamida) e a cafeína como estimulante (PARODI *et al.*, 1993; LAU *et al.*, 2003).

2.5 Fármacos sintéticos utilizados para emagrecer: anorexígenos, ansiolíticos (benzodiazepínicos) e antidepressivos.

2.5.1 Anorexígenos

Os anorexígenos estão no mercado brasileiro há mais de 30 anos, estes deveriam ser indicados apenas como coadjuvante no tratamento ao combate da obesidade, no entanto esta indicação tem sido desviada do seu foco principal e o que se tem visto é o grande consumo indiscriminado destes fármacos sem nenhum critério rigoroso do seu uso (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite, ANVISA, 2011).

A população brasileira lidera o mercado mundial em consumo de anorexígenos. No ano de 2009, foram vendidos no país três toneladas de anfepramona, 1,8 toneladas de sibutramina, uma tonelada de femproporex e dois quilos de mazindol (Audiência de anorexígenos - ANVISA, 2011).

Femproporex, anfepramona, mazindol e sibutramina estão incluídas na RDC nº 25/2010 (BRASIL, 2010), sendo por isso exigida prescrição médica em receituário especial (notificação azul B2) para preparação tanto em farmácias magistrais quanto em drogarias para sua dispensação (CUNHA *et al.*, 2002).

Os anorexígenos são as principais substâncias detectadas como adulterantes em formulações fitoterápicas para a perda de peso. Por apresentarem a capacidade de induzir a perda de peso ou a falta de apetite aumentando a sensação de saciedade e reduzindo a absorção intestinal de gordura. Apresentam também vários efeitos indesejados sendo dores de cabeça, humor instável, química os mais relatados (CARVALHO *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação varia para cada substância; mazindol e femproporex promovem a liberação e inibem a captação da dopamina e da noradrenalina das terminações nervosas (CUNHA *et al.*, 2002) inibindo o centro da fome hipotalâmico por ação central (PEREIRA *et al.*, 2007). Os efeitos adversos produzidos pelo femproporex são agitação, euforia, tremores, irritabilidade, confusão e agressividade, acompanhando geralmente a depressão, fadiga (MOREIRA *et al.*, 2007) ansiedade e insônia (HORIE *et al.*, 2010). Não há estudos que comprovem a eficácia clínica do femproporex no combate da obesidade o que faz ser questionado o seu uso, permanência e comercialização no Brasil (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite, ANVISA, 2011). Nos Estados Unidos este fármaco não possui registro (BRAY, 2000) e em 1999 foi retirado da Europa em função da sua ineficácia após avaliação do seu risco/benefício (WHO, 1999).

A sibutramina é conhecida como um inibidor de recaptção da serotonina, tendo como consequência um aumento na frequência cardíaca e da pressão sanguínea (CUNHA *et al.*, 2002). Estudos relatam ainda reações adversas como: secura na boca, dor nas costas, palpitações, vertigem, anorexia, insônia, dor de cabeça e reações de hipersensibilidade (PEREIRA *et al.*, 2007). Em virtude de riscos cardiovasculares, a Agência Européia de Medicamentos (EMEA) solicitou que o fabricante detentor da patente (registro) do medicamento fizesse testes clínicos avaliando a sibutramina entre usuários obesos que apresentassem riscos cardiovasculares. O relatório final foi divulgado em 2010 destacando que 16% dos

pacientes aumentaram o risco de ter possíveis problemas cardíacos. Sendo assim a EMEA cancelou em 2010 o registro da sibutramina na Europa em virtude dos riscos cardiovasculares demonstrado no estudo. Os EUA por sua vez também cancelaram o registro em 2010; desta forma, fica evidente que este fármaco apresenta riscos à saúde para sua utilização clínica como coadjuvante em tratamentos da obesidade. (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite, ANVISA, 2011).

Sendo assim a ANVISA estuda o cancelamento do registro dos anorexígenos anfetamínicos (anfeparamona, femproporex e mazindol) e sibutramina, devido aos altos riscos à saúde que pode acarretar, confirmados através de estudos e também pela não comercialização em diversos países (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite, ANVISA, 2011).

A anfeparamona é considerada o fármaco menos perigoso para pacientes com hipertensão leve ou moderada; porém, o seu uso demasiado pode levar a degeneração de determinadas células do SNC, produzindo lesões irreversíveis (ROMEU *et al.*, 2008). Conclui-se que ela reduz o peso corporal apenas em curto prazo, não permanecendo o resultado desejado por longo prazo (Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite, ANVISA, 2011).

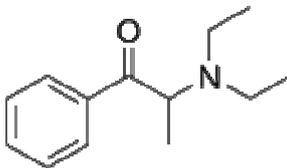
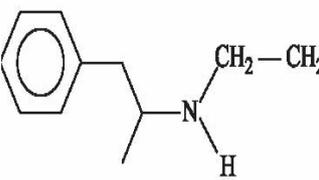
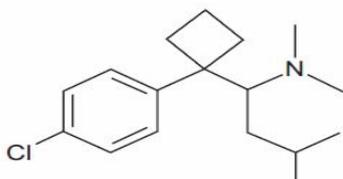
A ANVISA no ano de 2010 divulgou o consumo de medicamentos anorexígenos e outros medicamentos sujeitos a controle especial referente o ano de 2009, com informações transferidas pelos estabelecimentos farmacêuticos através do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

Tabela 1- Consumo de medicamentos sujeitos a controle especial. *Fonte: SNGPC/ ANVISA, 2010.*

SUBSTÂNCIA	DDD- Dose Diária Definida (mg/ 1000 hab/ dia)	CONSUMO (em Kg)
Sibutramina	2,780	1.864,880
Fluoxetina	2,620	3.517,919
Femproporex	0,620	1.046,920
Anfeparamona	0,610	3.057,840
Metilfenidato	0,090	174,897
Mazindol	0,035	2,329

Os anorexígenos estudados neste trabalho estão dispostos na Tabela 2 com sua estrutura química, informações de nome comercial, dose máxima diária permitida de acordo com a legislação vigente, pKa e sua principal indicação terapêutica.

Tabela 2- Anorexígenos pesquisados com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.

Fármaco Sintético	Nome Comercial	Dose máxima diária (mg)	pKa	Principal Indicação
<p>Anfepramona</p> 	Hipofagin S [®] Inibex S [®] Dualid [®]	120 mg/ dia	-	Tratamento da obesidade
<p>Femproporex</p> 	Desobesi-m [®]	50 mg/ dia	-	Tratamento da obesidade
<p>Sibutramina</p> 	Reductil [®] Plenty [®]	15mg/dia	6,69	Tratamento da obesidade

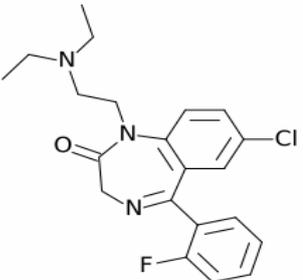
2.5.2 Ansiolíticos

Os benzodiazepínicos são fármacos que atuam no SNC e possuem efeitos ansiolíticos sedativos e hipnóticos (CUNHA *et al*, 2002). Os mais empregados nas associações com fitoterápicos para o tratamento da obesidade encontram-se o diazepam, midazolam, flurazepam e bromazepam, sendo associados às formulações fitoterápicas para minimizar os efeitos colaterais dos anorexígenos mascarando a presença destes. Auxilia principalmente na redução da ansiedade, característica comum em pacientes obesos (CARVALHO *et al.*, 2011).

Neste trabalho a metodologia aplicada permite a detecção de um benzodiazepínico, o flurazepam em formulações fitoterápicas para perda de peso.

A Tabela 3 apresenta sua estrutura química, informações de nome comercial, dose máxima diária permitida de acordo com a legislação vigente, pKa e sua principal indicação terapêutica.

Tabela 3- Benzodiazepínico pesquisado com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.

Fármaco Sintético	Nome Comercial	Dose máxima diária (mg)	pKa	Principal Indicação
<p>Flurazepam</p> 	Dalmadorm ®	40- 100mg	2,1 e 8,2	Combate a insônia

2.5.3 Antidepressivos

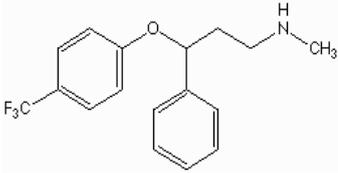
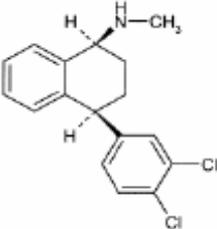
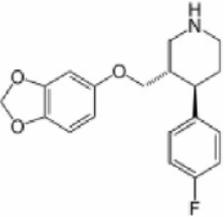
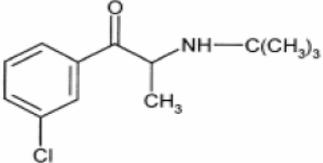
Outra classe comumente citada na literatura na identificação de adulterantes são os antidepressivos, destacando-se a fluoxetina, paroxetina, sertralina e a bupropiona que são eficazes no combate da depressão e também eficazes no combate a desordens alimentares como bulimia (CARVALHO *et al.*, 2011). Em geral são classificados conforme sua estrutura química e suas propriedades farmacológicas, sendo mais conhecidos os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Medicamentos antidepressivos produzem também um aumento na concentração de neurotransmissores (MORENO *et al.*, 1999).

Dentre os antidepressivos estudados neste trabalho, fluoxetina, paroxetina e sertralina têm seu mecanismo de ação através da recaptção da serotonina. Já a bupropiona age na recaptção da dopamina e é considerada um dos antidepressivos de nova geração por ter menos efeitos adversos do que os antidepressivos há mais tempo no mercado (MORENO *et al.*, 1999). Uma das reações adversas mais observadas nos estudos é a perda de peso sendo utilizada inconvenientemente para o tratamento da obesidade. Outras reações adversas relatadas são hiperglicemia, tremores, bruxismo, prisão de ventre (CARLINI *et al.*, 2009).

A bupropiona além de ser um antidepressivo é utilizada também na terapia na cessação do tabagismo; possui estudos sobre o efeito da redução de peso, porém, seu modo de ação ainda não foi esclarecido. É contra indicado em pacientes com histórico de crises convulsivas (DE WALD *et al.*, 2006; BRAY, 2009).

Os antidepressivos estudados neste trabalho estão dispostos na Tabela 4 com sua estrutura química, informações de nome comercial, dose máxima diária permitida de acordo com a legislação vigente, pKa e sua principal indicação terapêutica.

Tabela 4- Antidepressivos pesquisados com sua estrutura química, nome comercial, dose máxima diária, pKa e indicação terapêutica.

Fármaco Sintético	Nome Comercial	Dose máxima diária (mg)	pKa	Principal Indicação
<p>Fluoxetina</p> 	Daforin [®] Prozac [®]	20-60mg/ dia	9,50	Tratamento de Depressão
<p>Sertralina</p> 	Tolrest [®] Zoloft [®]	50-200mg/ dia	9,16	Síndrome do pânico Tratamento de Depressão
<p>Paroxetina</p> 	Aropax [®] Cebrilin [®] Pondera [®] Plaxil XL [®]	20-60mg/ dia	9,51	Tratamento de Depressão Síndrome do pânico
<p>Bupropiona</p> 	Welbutrin XL / SR [®] Zyban [®]	200-450mg/ dia	7,16	Tratamento de Depressão Dependência da nicotina

2.6 Casos de adulteração em formulações fitoterápicas

O fácil acesso aos produtos naturais, o risco de contaminação e/ou adulteração e as características específicas de cada formulação constituem fatores de risco à ocorrência de reações adversas e outros problemas oriundos do seu uso. Os casos de adulteração em produtos naturais estão aumentando, não somente com fármacos sintéticos, mas também com seus análogos podendo estar presente na matéria prima do produto, ou nas formulações preparadas com base nas plantas medicinais (KESTING *et al.*, 2010).

Atualmente, cresce a procura por tratamentos alternativos para emagrecer. Visando o ajustamento aos padrões estéticos vigentes, obesos ou pessoas com sobrepeso buscam novos métodos e produtos que impulsionam e estimulam a venda destes, muitas vezes, com indicações sem embasamento científico de medicamentos fitoterápicos sem registro nos órgãos responsáveis (ALMEIDA *et al.*, 2002; YANO *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2011).

As principais classes farmacológicas citadas na literatura que relatam fármacos sintéticos como adulterantes são antiinflamatórios, anorexígenos, diuréticos, ansiolíticos, analgésicos, laxantes, hipoglicemiantes orais, estimulantes e antidepressivos (KAM *et al.*, 2002). Estes podem aumentar a probabilidade de efeitos indesejados levando a complicações e até mesmo a overdose, trazendo risco e preocupação à população principalmente quando esta já faz uso de outra terapia (SILVEIRA *et al.*, 2008).

Neste contexto, cresce o número de casos de adulteração com fármacos sintéticos empregados nessas formulações fitoterápicas, principalmente as classes de antidepressivos, anorexígenos e ansiolíticos. Assim, promovem-se os efeitos desejados, satisfazendo a necessidade dos consumidores através de um tratamento de curto prazo, muitas vezes com preço razoável e sem contra indicações aparentes (CARVALHO *et al.*, 2011).

Em dois casos abordados pela literatura houve a identificação de adulteração em produtos fitoterápicos brasileiros comercializados nos Estados Unidos. Em uma das formulações foi verificada a presença de femproporex e clordiazepóxido e na segunda formulação a presença de femproporex e fluoxetina de acordo com as informações do FDA. Os pacientes que consumiram as cápsulas dos produtos se queixaram de dores de cabeça, dor no peito, palpitações, insônia, náuseas e fadiga, levantando a suspeita e que levou a investigação e confirmação destes dois casos de adulteração no conteúdo dessas formulações (COHEN, 2008).

Outro caso refere-se a um fitoterápico oriundo da China que revelou a presença do fármaco sibutramina, a qual não estava declarada no seu rótulo. O paciente apresentou dores de cabeça, vertigem, após a ingestão. Após a consulta médica, foi realizado exames na urina do paciente, e análise da cápsula, confirmando a presença do adulterante na formulação (JUNG *et al.*, 2006).

A avaliação realizada em um estudo em Goiânia (GO) constatou que 18% dos produtos adquiridos como produtos a base de plantas continham fármacos sintéticos não declarados em sua formulação; foram revelados os anorexígenos femproporex e anfepramona, o antidepressivo fluoxetina e o anestésico local benzocaína (CUNHA *et al.*, 2002). Outro estudo realizado no Brasil analisou 74 amostras de formulações fitoterápicas e homeopáticas com a indicação para perda de peso, sendo detectado que em 50% destas amostras continha associação ilegal de anorexígenos e benzodiazepínicos (AURICCHIO *et al.*, 1991).

A Figura 1 mostra um esquema dos fármacos sintéticos mais encontrados na literatura, envolvendo diferentes classes farmacológicas. Esta classificação é baseada nos casos publicados em artigos científicos, e envolve adulterantes encontrados em formulações fitoterápicas para emagrecer, entre os quais citamos os estimulantes para o desempenho sexual, analgésicos, antiinflamatórios, hipoglicemiantes, laxantes, e diuréticos.

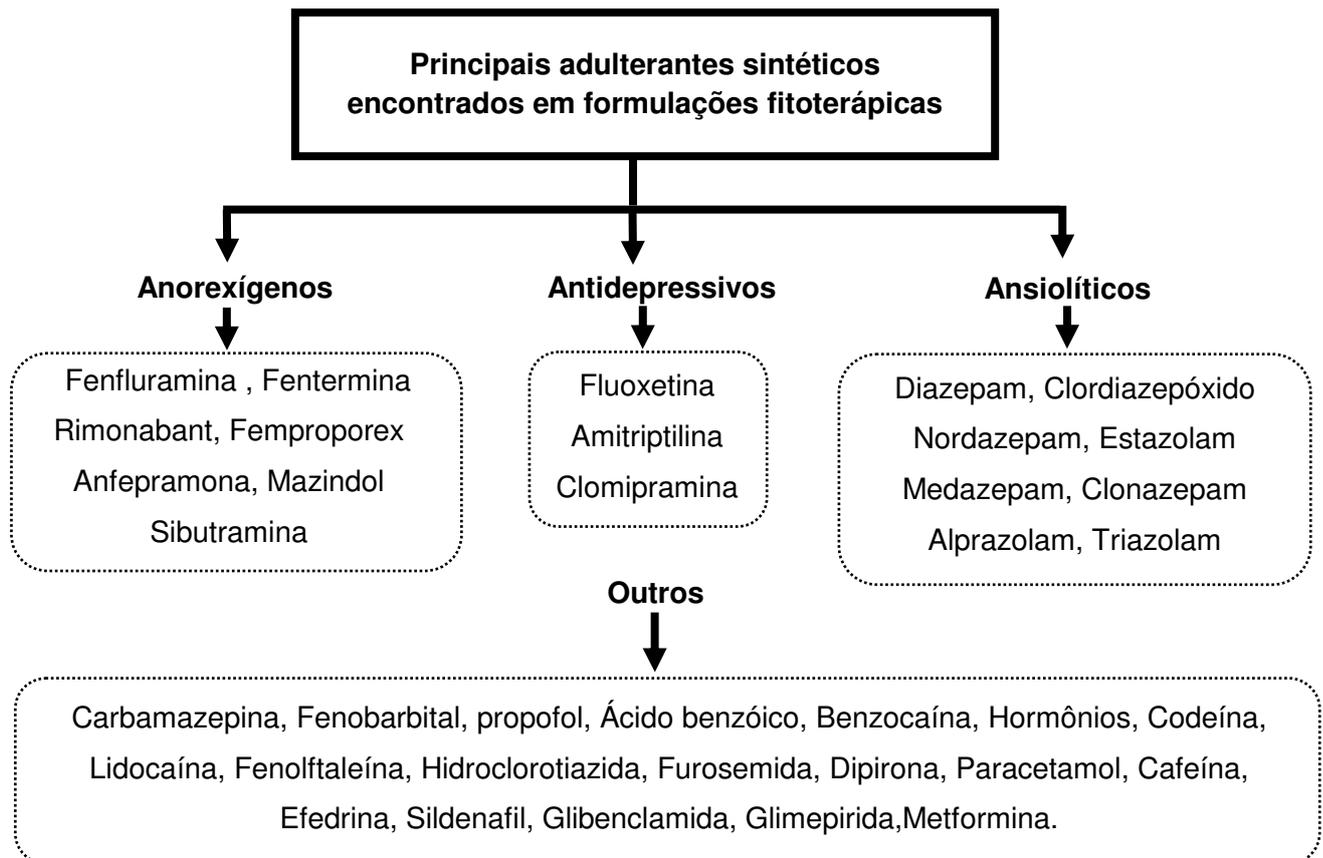


Figura 1- Esquema de fármacos sintéticos mais encontrados como adulterantes em formulações fitoterápicas emagrecedoras, em diferentes classes farmacológicas.

2.7 Métodos analíticos cromatográficos disponíveis para a detecção de adulterantes em formulações fitoterápicas

Levando em consideração a alta incidência de substâncias sintéticas adicionadas ilegalmente em formulações fitoterápicas, faz-se necessário um controle fiscal maior sobre a fabricação, condicionamento, rotulagem e comercialização

destes produtos fitoterápicos. Em virtude disso cresce o desenvolvimento de metodologias analíticas capazes de identificar de maneira seletiva e quantitativa substâncias sintéticas emagrecedoras como adulterantes em formulações fitoterápicas que podem estar presentes nestes compostos. Observa-se também que a maioria dos estudos de adulteração de formulações fitoterápicas utiliza métodos cromatográficos como primeira opção para determinar e identificar os adulterantes. As metodologias mais atuais descritas para esta finalidade compreendem a cromatografia líquida (PARODI *et al.*, 1993; TSENG *et al.*, 1996; TESENE *et al.*, 1997; ALMEIDA; RIBEIRO, 1999; KU *et al.*, 1999; ALMEIDA *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 2001; MIKAMI *et al.*, 2005; LIANG *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2009; KANAN *et al.*, 2009; SHAODONG *et al.*, 2010; SAVALIYA *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010), eletroforese capilar (KU *et al.*, 1999; PIETTE; PARMENTIER, 2002; HANCU *et al.*, 2007; CIANCHINO *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2011;) voltametria (SANTOS *et al.*, 2002; CARVALHO *et al.*, 2007; CORREIA, 2008) e espectrometria UV/Vis (AURICCHIO *et al.*, 1991; CHAVES *et al.*, 1994; MORELLI, 1997; FENG *et al.*, 2007).

Estas metodologias estão sendo aplicadas em diferentes matrizes com a finalidade de separar o composto o que é muito importante na análise de formulações fitoterápicas, pois apresentam um grande número de substâncias. Uma revisão publicada no periódico *Forensic Science International* descreve de forma detalhada e abrangente os aspectos metodológicos e os principais fármacos encontrados como adulterantes nestas formulações fitoterápicas para perda de apetite (CARVALHO *et al.*, 2011).

2.7.1 Eletroforese capilar na determinação de fármacos como adulterantes

A eletroforese capilar (CE) é uma técnica de separação bastante utilizada na determinação de analitos em uma variedade de amostras, sendo baseada na migração diferenciada das espécies quando estas são submetidas à aplicação de um campo elétrico (TAVARES, 1996). Os métodos eletroforéticos que empregam a eletroforese capilar têm dentre suas vantagens a simplicidade da instrumentação, a

rapidez de análise, versatilidade, baixo custo das análises, consumo mínimo de amostras, reagentes e solventes.

O sistema constitui-se de uma fonte de alta tensão, capilares (geralmente, de sílica fundida), eletrodos (comumente, de platina (Pt)), detector específico (TAVARES, 1996; SPENGLER, 2009) de acordo com a Figura 2.

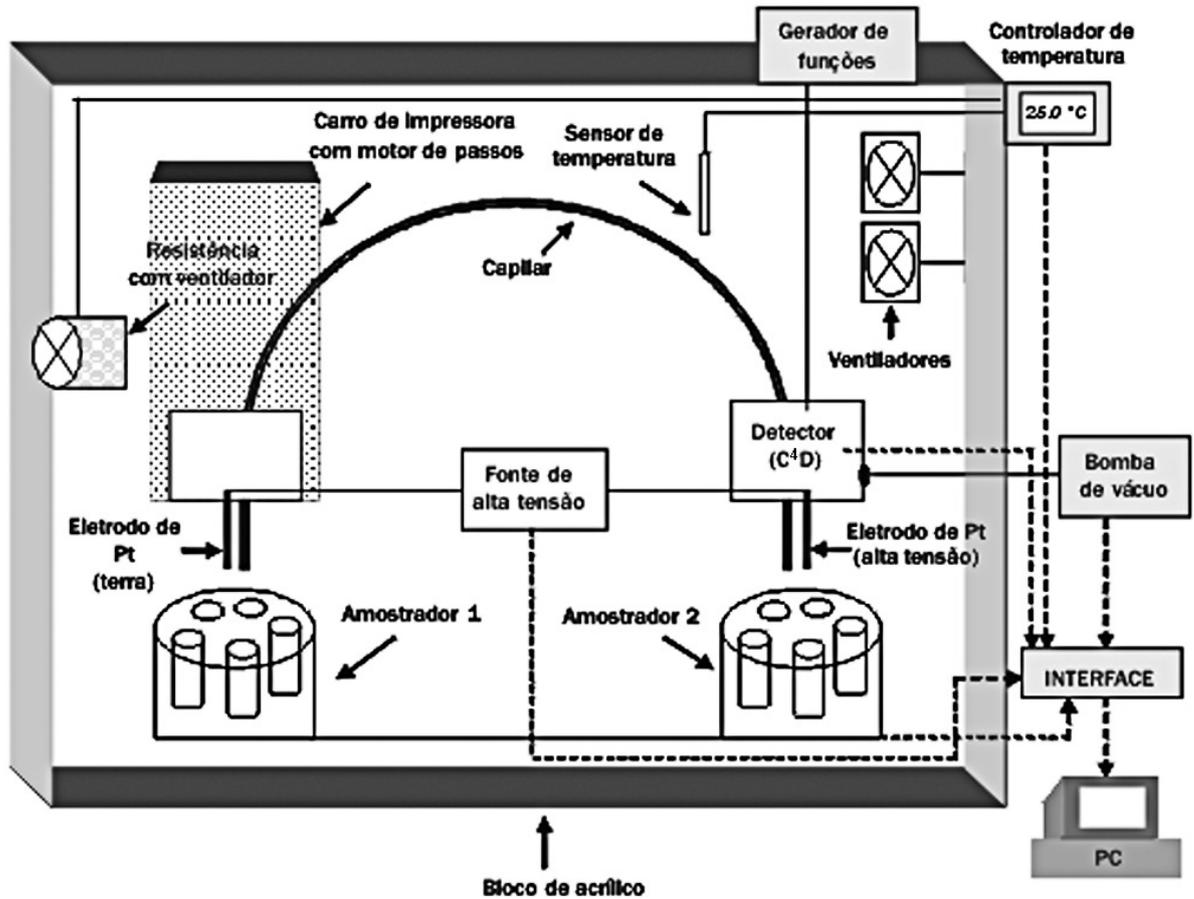


Figura 2- Representação em diagrama de blocos do equipamento de eletroforese capilar construído em laboratório (CARVALHO *et al.*, 2009).

2.7.2 Eletroforese capilar de zona (CZE) na determinação de fármacos

A eletroforese capilar de zona atua de forma que a amostra é introduzida ao meio tamponado como uma banda de pequena espessura. Quando o potencial é aplicado cada zona migra independente, com velocidade constante, mas diferenciada de acordo com sua mobilidade eletroforética (TAVARES, 1996).

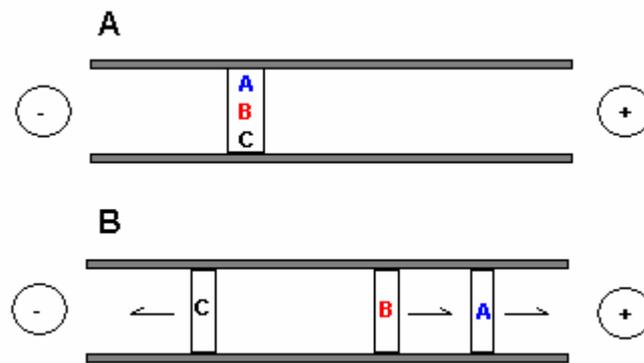


Figura 3- Princípio da CZE; (A) é o estado inicial e (B) migração diferenciada das zonas distintas dos analitos. Adaptado de KUHN; H.-KUHN, 1993.

Ânions migram em direção ao ânodo e cátions em direção ao cátodo. O mecanismo de ação baseia-se nas diferenças entre a razão carga/raio iônico dos solutos em um determinado pH. Sua limitação consiste em não permitir a separação de compostos neutros, a não ser que existam diferenças significativas de massa molecular.

A Figura 4 mostra a separação de cátions orgânicos por (CZE) representados por alguns analitos investigados neste trabalho. Observa-se que os fármacos na forma protonada em pH 5,0 migram em direção ao cátodo possuindo mobilidades eletroforéticas diferentes (μ_e) devido à diferença entre as suas razões e carga/raio iônico (Q/r) (MOREIRA, 2010).

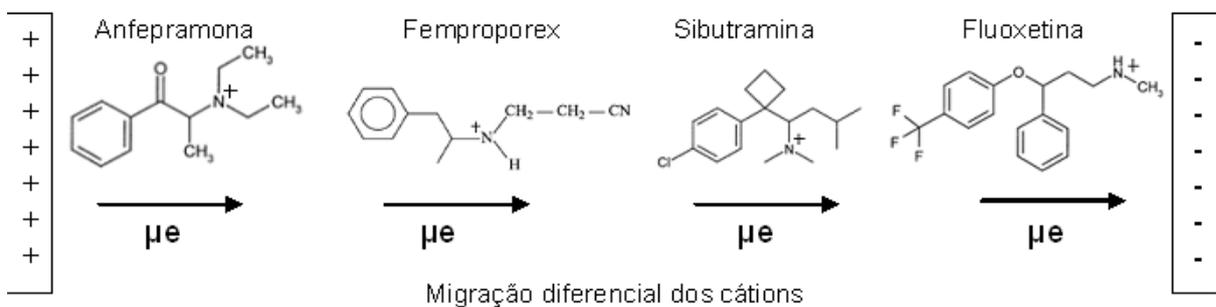


Figura 4- Princípio da CZE. Migração diferenciada dos compostos de acordo com a carga elétrica. Adaptado de MOREIRA, 2010.

Nos últimos anos, a detecção condutométrica sem contato (C⁴D) tem recebido uma atenção especial como alternativa à detecção condutométrica convencional de íons em CE (CARVALHO *et al.*, 2009). Neste trabalho foi empregado um sistema CE com detector oscilométrico que foi construído de acordo com protótipos previamente descritos na literatura e permite a detecção sensível de metais alcalinos, alcalino-terrosos e metais de transição (CARVALHO *et al.*, 2009). O sistema CE-C⁴D também emprega um sistema de manipulação de soluções completamente automatizado empregando dois carrosséis de amostras acoplados ao equipamento. Todos os componentes do sistema eletroforético são operados através de uma interface via computador, incluindo os dois amostradores projetados e acoplados ao sistema eletroforético.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Instrumentação

O equipamento de eletroforese capilar com detector por condutividade sem contato (CE-C⁴D) utilizado foi construído em laboratório (SPENGLER, 2009; CARVALHO *et al.*, 2009; MARTINI, 2010), (Figura 3). Foi utilizada uma balança analítica Sartorius (Goettingen, Alemanha) com quatro casas de precisão para pesar os reagentes sólidos e as amostras fitoterápicas. As medidas do pH da solução do eletrólito de trabalho foram realizadas em pHmetro digital (Digimed DM 20, São Paulo, Brasil) usando eletrodo de vidro combinado. Para a calibração do equipamento utilizou-se tampões de calibração de pH 4,01 e pH 7,00 (Digimed), a temperatura ambiente entre 15-25 °C.

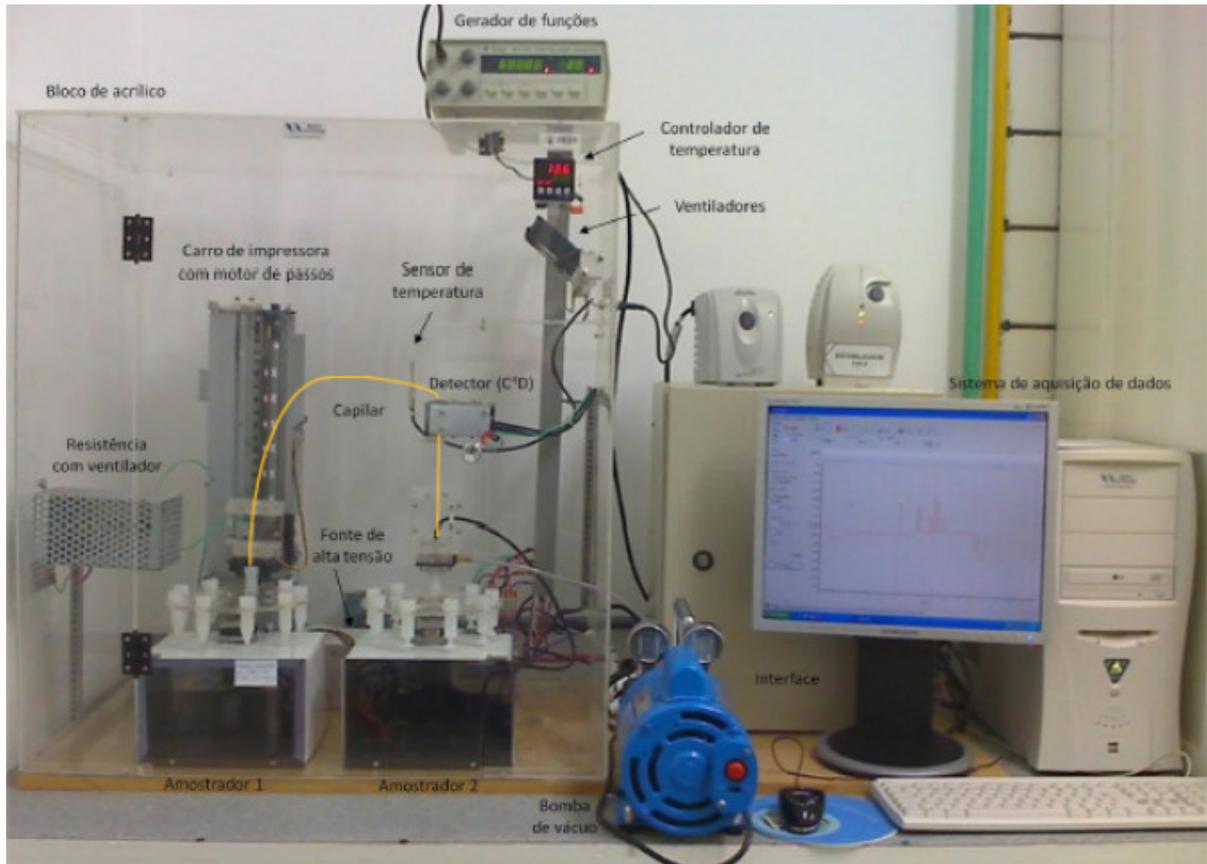


Figura 5- Foto do equipamento CE-C⁴D construído em laboratório.

A água utilizada no preparo das soluções sofreu um processo de destilação, seguido de deionização e, após, purificação em um sistema Milli-Q (resistividade de $18,2 \text{ M}\Omega \text{ cm}^{-1}$).

Para a filtração do eletrólito e das amostras fitoterápicas utilizou-se a filtração a vácuo com membranas de acetato de celulose (poro de $0,45 \mu\text{m}$) (Sartorius, Alemanha).

Um sistema de ultra-som (Unique, São Paulo, Brasil) foi utilizado para sonicar o eletrólito de trabalho durante 30 minutos.

O capilar de sílica fundida de $75 \mu\text{m}$ de diâmetro interno (D.I.) e de $360 \mu\text{m}$ de diâmetro externo (D.E.) foi obtido da Polymicro Technologies (Phoenix, AZ, USA).

3.2 Reagentes e soluções

A aquisição dos padrões foi obtida através de fornecedores qualificados no ramo farmacêutico sob uma licença da ANVISA concedida para a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) para fins de pesquisa. A autorização nº618/2009 válida por um ano (09/2010) para a compra dos ativos farmacêuticos, acompanhado dos seus laudos analíticos comprovando a procedência e a pureza do produto.

As soluções padrão dos anorexígenos (anfepiramina, femproporex, sibutramina) e dos antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina e bupropiona) foram preparadas em uma concentração 1 g L^{-1} . Essas soluções foram mantidas sob refrigeração. A partir dessas soluções foram preparadas outras soluções de trabalho na concentração de 50 mgL^{-1} diluídas em água ultra pura (Milli-Q).

A solução de fosfato de sódio monobásico $0,5\text{ mol L}^{-1}$, empregado na preparação do eletrólito de trabalho, foi preparada em uma solução de 6,0 g em um balão volumétrico de 100 mL em água ultra pura. Os demais reagentes utilizados foram de grau PA ou HPLC citados na Tabela 5 e 6.

Tabela 5- Reagentes utilizados no desenvolvimento do trabalho.

REAGENTES	FORNECEDORES	PUREZA
Metanol grau HPLC	Merck	-
Acetonitrila grau HPLC	Tedia	-
Ácido fosfórico 85% (m/v)	Merck	-
Fosfato monobásico de sódio P.A	Merck	-
Hidróxido de sódio	Vetec	-

Tabela 6- Matérias-primas utilizadas no desenvolvimento do trabalho.

REAGENTES	FORNECEDORES	PUREZA
Anfepramona	Genix Ind. Farm. Ltda	98,00%
Femproporex	Genix Ind. Farm. Ltda	100,42%
Sibutramina	Deg	99,33%
Fluoxetina	Deg	100,50%
Bupropiona	Genix Ind. Farm. Ltda	100,00%
Sertralina	Deg	99,26%
Paroxetina	Genix Ind. Farm. Ltda	99,94%
Flurazepam	Deg	99,56%

3.3 Aquisições das formulações fitoterápicas

As amostras fitoterápicas utilizadas foram adquiridas em várias farmácias magistrais de todo o território brasileiro. Estas aquisições basearam-se no que cada farmácia mais vendia em se tratando de produtos para emagrecer. As amostras estão listadas na Tabela 7 com a descrição completa de sua formulação.

Tabela 7- Descrição da formulação das amostras fitoterápicas adquiridas com seus respectivos estados de origem.

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
1	Slendesta 300mg	RS	12/2009	03/2010
2	Garcínia Cambuja 200mg, Fitolaca 150mg, Cavalinha 500mg, Sene 50mg	RS	12/2009	06/2010
3	Cáscara sagrada, Alcachofra, Cavalinha, Sene, Carqueja, Spirullina, Fucus, Maracujá	RS	12/2009	05/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
4	Chitosan, Sene, Vitamina C	RS	12/2009	05/2010
5	Cáscara sagrada, Fucus, Glucomanan, Chá verde, Gelatina de algas, Garcinia Cambuja, Spirulina.	RS	12/2009	05/2010
6	Caralluma fimbriata 500mg	RS	12/2009	05/2010
7	Caralluma fimbriata 500mg	RS	12/2009	09/2010
8	Pholia magra 200mg	RS	12/2009	04/2010
9	-----	RS	12/2009	03/2010
10	Cavalinha, Sene, Centella asiática, Alcachofra, Fucus, Glucomanann	RS	12/2009	12/2010
11	Caralluma fimbriata 500mg	RS	12/2009	12/2010
12	Slendesta, Caralluma fimbriata	RS	11/2099	11/2020
13	Slendesta 300mg	RS	12/2009	06/2010
14	Caralluma fimbriata, Faseolamina, Citrus aurantium,	RS	12/2009	06/2010
15	Caralluma fimbriata 200mg, Faseolamina 200mg, Cassiolamina 100mg, Psyllium 200mg, Fucus 100mg, Cromo picolinato 100µg, Equisetium 100mg, Chá branco 100mg	RS	12/2009	06/2010
16	Glucomanann, Garcínia cambuja, valeriana, Psyllium, Citrus aurantium, Cavainha, Gymnema Sylvestre	RS	12/2009	06/2010
17	Caralluma fimbriata 500mg, Citrus aurantium 500mg	RS	12/2009	06/2010
18	Caralluma fimbriata 500mg	RS	01/2010	07/2010
19	Garcínia cambuja 250mg, Chitosana 250mg	RS	01/2010	07/2010
20	Chitosan 400mg	RS	01/2010	07/2010
21	-----	RS	01/2010	07/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
22	Centella asiática, Algas marinhas (fucus), Guaraná, Gelatina	RS	03/2009	08/2010
23	Faseolamina 250mg	RS	12/2009	-
24	Cáscara sagrada 250mg	RS	-	12/2010
25	Slendesta 400mg	RS	01/2010	-
26	Faseolamina 400mg	RS	01/2010	-
27	Chitosan, Spirullina	RS	01/2009	12/2010
28	Caralluma fimbriata 500mg	RS	12/2009	Extemporâneo
29	Gymnema silvestre, Citrus aurantium, Caralluma fimbriata, Faseolamina, Chá verde, Chitosan	RS	01/2010	04/2010
30	Pholia magra 300mg	RS	10/2009	10/2010
31	Caralluma fimbriata	RS	12/2009	12/2010
32	Sene, Fucus, Garcínia camboja, Furosemida, Cáscara sagrada, Goma aguar	RS	01/2010	04/2010
33	Caralluma fimbriata 500mg	RS	01/2010	04/2010
34	Cáscara sagrada, Spirullina, Magnésio estearato, algas marinhas (algas), Carboximetilcelulose, Centella asiática	RS	12/2009	12/2010
35	Caralluma fimbriata 500mg, Glucomanann 250mg, Colágeno 50mg	RS	12/2009	06/2010
36	Pholia magra	RS	01/2010	07/2010
37	Alcachofra, Fucus, Spirullina, Cáscara sagrada, Centella Asiática	RS	12/2009	12/2011
38	Gengibre, Chá verde, Canela ,Pimenta vermelha	RS	12/2009	-
39	---	RS	12/2009	-
40	Pholia magra 300mg	RS	12/2009	06/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
41	Caralluma fimbriata, Citrus aurantium, Faseolamina	RS	01/2010	01/2011
42	Caralluma fimbriata 350mg	RS	10/2009	04/2010
43	Garcinia camboja 250mg, Cromo picolinato 100µg, Citrus aurantium	RS	10/2009	04/2010
44	Glucomanann 500mg	RS	12/2009	06/2010
45	Pholia magra, Garcinia camboja, Chá verde	RS	07/2010	07/2011
46	---	RS	12/2009	06/2010
47	Caralluma fimbriata, Citrus aurantium, Faseolamina	RS	12/2009	04/2010
48	Caralluma fimbriata, Citrus aurantium, Faseolamina, Chá verde	RS	01/2010	01/2011
49	Centella asiática, Alcachofra, Spirullina, Carqueja, Cavalinha, Fucus vesiculosus, Maracujá, Sene , Cáscara sagrada	RS	-	05/2010
50	Chitosan 400mg, Vitamina C	RS	-	05/2010
51	Sene 350mg	RS	-	04/2010
52	Caralluma fimbriata 500mg, Citrus aurantium 300mg, Faseolamina 300mg	RS	12/2009	06/2010
53	Alcachofra, Centella asiática, Garcinia camboja, Spirullina, Cavalinha, Cáscara sagrada, Fucus, Aguar-aguar	RS	02/2010	08/2010
54	Garcinia Camboja 250mg, Glucomanann 250mg	RS	02/2010	08/2010
55	Centella Asiática 100mg, Cáscara sagrada 100mg, Alcachofra 100mg, Spirullina 200mg, Carboximetilcelulose 200mg	RJ	01/2010	05/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
56	Carnitina 45mg, Methionina 50mg, Cynara 40mg, L-lisina 20mg, Nicotinamida 15mg, Picol.cromo 80mcg, Bit colina 150mg, Betaína 35mg, Inositol 80mg, Pant cálcio 10mg, ácido Fólico 150mg, Vit B6 10mg	RJ	01/2010	07/2010
57	Centella asiática 150mg, Cáscara sagrada 5mg, CM celulose 40mg, Asiaticoside 20mg, Fucus vesiculosus 90mg, Asp. Potássio 5mg, Colágeno 100mg, Citrus aurantium 80mg	RJ	01/2010	07/2010
58	Pholia magra 200mg, Slendesta 200mg, Chá verde 150mg	GO	12/2009	06/2010
59	Advantra Z 400mg, Centella asiática 200mg, Fucus 200mg, Chá verde 100mg	GO	12/2009	03/2010
60	Garcínia camboja 500mg, Advantra Z, Chá verde 200mg, Benzocaína 30mg, Glucomanann 600mg, Agar-agar	GO	01/2010	05/2010
61	Caralluma fimbriata 500mg	GO	02/2010	08/2010
62	Alcachofra, Cáscara sagrada, Garcínia camboja, Goma guar., Cymnema, Maracujá, Sene	SP	12/2009	12/2010
63	Slendesta 300mg	SP	12/2009	06/2010
64	Chitosan 500mg	SP	12/2009	04/2010
65	Chá vermelho 500mg	SP	03/2009	03/2011
66	Caralluma fimbriata, Faseolamina, Garcinia camboja, Gymnema silvestre, Citrus aurantium	SP	12/2009	04/2010
67	Pholia magra 150mg	SP	01/2010	05/2010
68	Abacateiro 72mg, Fucus, 72mg, Cáscara sagrada 48mg, Centella Asiática 48mg, Carqueja 36mg, Alcachofra 24mg	SP	01/2010	05/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
69	Garcínia, Cáscara sagrada, Fucus pó, Alcachofra, Cavalinha, Glucomanann, Sene em pó, Centella Asiática, Ginko Biloba, Passiflora	SP	10/2009	06/2010
70	Caralluma fimbriata 500mg	SP	01/2010	04/2010
71	Garcínia camboja 500mg	SP	01/2010	04/2010
72	Faseolamina 700mg, Citrus aurantium, Caralluma fimbriata 500mg	SP	12/2009	04/2010
73	----	SP	01/2010	04/2010
74	Fucus Vesiculosus 80mg, Centella asiática 80mg, Spirullina 80mg, Passiflora, Cáscara sagrada 100mg, Cafeína 30mg, Hidroclorotiazida 10mg	MG	10/2009	05/2011
		MG	12/2009	12/2010
76	Garcínia 120mg, Mulungu 100mg, carqueja 100mg, goma agar 100mg, Cáscara sagrada 120mg, centella 300mg, Passiflora 100mg			
76	Alcachofra , Cáscara sagrada, Cavalinha, Fucus, Marapuama 500mg	MG	12/2009	03/2010
		MG	12/2009	03/2010
77	Gelatina, Fucus, Cáscara sagrada, Marapuama, Spirullina, Chapéu de couro, Cavalinha, Centella asiática 500mg, Psyllium			
78	Cáscara sagrada	MG	12/2009	12/2010
79	Centella asiática, Spirullina , Garcínia, Alcachofra	MG	12/2009	12/2010
80	Gelatina 100mg, Marapuama 50mg, Cáscara sagrada 100mg, Spirullina 100mg, Cavalinha 100mg, Psyllium 50mg, Fucus 50mg, Centella asiática, Garcínia 100mg, Quitosana 100mg	MG	12/2009	04/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
81	Caralluma fimbriata 500mg	MG	12/2009	04/2010
82	Cynara scolimus, Ramus purshiana, Fucus vesiculosus, Centella asiática, Glucomanann, Arictostaphylosua ursi	MG	12/2009	12/2010
83	Glucomanann, cáscara sagrada, Garcinia cambuja, Sene , Spirullina, Kcl, Carqueja, colágeno	MG	01/2010	07/2010
84	Agar-agar, Vit E, Vit C, Faseolamina, Clorella, Gelatina, Furosemida	MG	01/2010	07/2010
85	----	SC	01/2010	07/2010
86	Cáscara sagrada, fucus, alcachofra, centella asiática, carqueja	SC	01/2010	12/2010
87	Chitosana, cáscara sagrada, Fucus, Cavalinha, Agar-agar, Garcinia, Maracujá	SC	11/2010	05/2010
88	Chá verde 250mg	SC	08/2009	03/2010
89	Pholiamagra 300mg	SC	01/2010	01/2011
90	Caralluma Fimbriata 500mg	SC	12/2009	12/2010
91	Pholiamagra 200mg	SC	02/2010	10/2010
92	Citrus aurantium 250mg, Caralluma fimbriata 300mg, Faseolamina 250mg	SC	01/2010	01/2011
93	Caralluma 200mg, Faseolamina 250mg, Citrus aurantium 300mg	SC	01/2009	01/2011
94	Pholiamagra 200mg	SC	02/2010	07/2010
95	Citrus aurantium 200mg, Carnitina 100mg, Chá verde 100mg, Chitosan 100mg	SC	12/2009	12/2010
96	-----	CE	01/2010	04/2010

Amostra	Composição	Origem	Fabricação	Validade
97	Glucomanann 500mg	CE	11/2009	05/2010
98	Glucomanann, Cáscara sagrada, Alcachofra, Centella asiática, Hidroclorotiazida, Centella asiática, Marapuama	CE	12/2009	06/2010
99	Spirullina, Colágeno, Glucomanann, Gelatina	DF	01/2010	07/2010
100	Hidroclorotiazida, Centella asiática, Fucus, Ranitidina, Triptofano, Porangaba, Cáscara sagrada, Sene	DF	01/2010	07/2010

3.4 Procedimentos Analíticos

3.4.1 Eletrólito de trabalho

O eletrólito de trabalho foi preparado diariamente com seus respectivos reagentes: fosfato de sódio 50 mM em acetonitrila (ACN) 50% (v/v). O pH da solução foi ajustado com solução de ácido fosfórico 0,1 mol L⁻¹ e logo após filtrada no sistema de filtração em membrana 0,45 µm. Por fim a solução de trabalho foi ao ultra-som para ser sonicada por 30 minutos.

Ao realizar cada análise de amostra fitoterápica foram abertas 10 cápsulas de cada formulação e realizado uma mistura homogênea dos componentes, obtendo-se um *pool*. Somou-se o peso de 10 cápsulas abertas (pó) e a partir deste peso foi calculado o peso médio de cada cápsula de amostra das composições.

O extrato metanólico obtido de cada amostra fitoterápica foi analisado por eletroforese capilar com detecção condutométrica em triplicata com corrida de 40 minutos, a fim de se obter um *screening* das amostras e verificar o aparecimento ou não de picos eletroforéticos compatíveis com os adulterantes em questão.

As extrações dos ativos das amostras fitoterápicas foram testadas com metanol, acetonitrila e etanol, seguido de sonicação ou não. A filtração também foi verificada com algodão, membrana de acetato de celulose 0,45 μ m, membrana de papel qualitativo passando por um sistema de filtração a vácuo.

Essa etapa foi importante para avaliarmos os parâmetros já estudados pelo método desenvolvido anteriormente (MARTINI, 2010) não alterando nenhum perfil do extrato. Essa etapa foi eliminada em virtude do tempo e pelos resultados obtidos, certificando assim que o método estava se reproduzindo nas condições pré-estabelecidas.

Sendo assim, o processo de extração da amostra se deteve aos parâmetros já conhecidos: diluição em metanol como solvente extrator, seguido de filtração em algodão e membrana de acetato de celulose 0,45 μ m.

Foi pesado e diluído com metanol em balão volumétrico de 25 mL o correspondente ao peso médio de uma cápsula (avaliada com o peso médio de 10 cápsulas). Após o extrato metanólico foi filtrado com algodão e membrana conforme mostra o fluxograma abaixo.

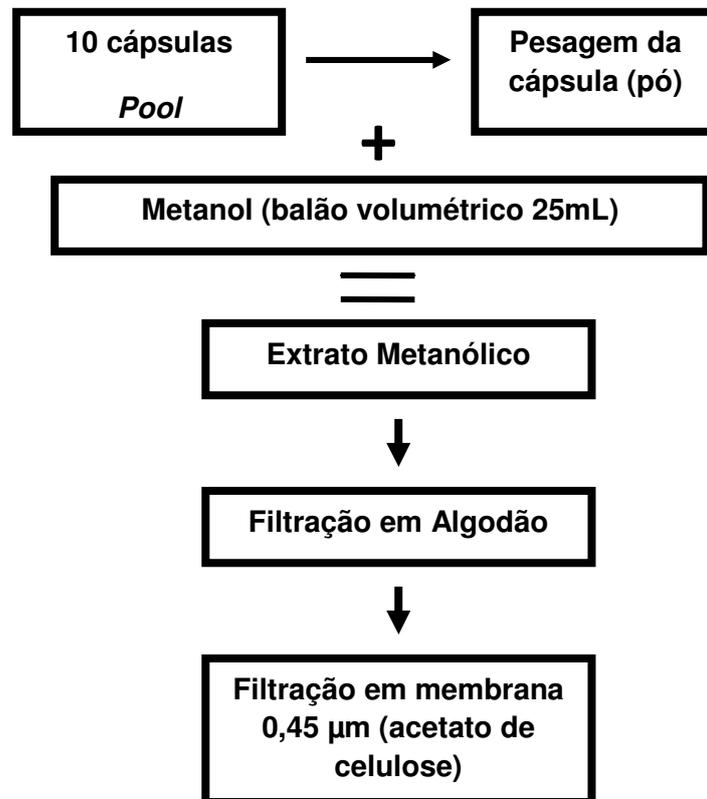


Figura 6- Fluxograma do procedimento de extração das amostras fitoterápicas.

3.5 Análises das amostras por eletroforese capilar (CE)

Todas as determinações foram realizadas no equipamento de eletroforese capilar conforme descrito no item 3.1. Os adulterantes estudados foram determinados por eletroforese capilar de zona (MARTINI, 2010). A fonte de alta tensão foi configurada para detecção indireta dos fármacos na forma catiônica com injeção anódica e detecção catódica.

O método empregou como condições eletroforéticas a voltagem de separação de 15KV, a temperatura de 25°C, injeção hidrodinâmica por gravidade a 20 cm de altura por 60 segundos. A detecção por C⁴D foi realizada em sistema de detecção

construído em laboratório que emprega gerador de funções de ondas senoidal operando com freqüência de 600 KHz e amplitude de onda 2Vpp.

Empregou-se se um capilar de sílica fundida (Polymicro Technologies, Phoenix, AZ, USA) com 68 cm comprimento (46 cm até o detector) com 75 μm de diâmetro interno e 360 μm de diâmetro externo.

Para o condicionamento de capilares novos de sílica fundida novos lavou-se o capilar com NaOH 1 mol L⁻¹ durante 40 minutos, aplicando-se vácuo com pressão constante (-400mm Hg), e em seguida, com água ultra-pura durante 15 minutos, logo após se acondicionou o capilar com o eletrólito de trabalho por 30 minutos de lavagem.

No início da semana lavou-se com NaOH 1 mol L⁻¹ e com água ultra pura o capilar, sob aplicação de vácuo, durante 15 minutos e com eletrólito de trabalho por 30 minutos. Nos outros dias da semana a lavagem do capilar despendeu somente 30 minutos de eletrólito no início de cada dia de atividade.

Entre as injeções de cada amostra, fez se uma lavagem com eletrólito de trabalho durante 5 minutos e no final do dia repetiu-se a lavagem por cerca de 20 minutos.

O sistema de injeção hidrodinâmica das amostras trabalha com elevação de uma das extremidades do capilar até uma determinada altura (máximo 28 cm por um tempo de até 60 s), provocando assim, a entrada da quantidade de volume de amostra que se quer analisar.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Amostragem de formulações fitoterápicas emagrecedoras

Este trabalho teve como propósito inicial realizar uma ampla amostragem das possíveis formulações fitoterápicas para emagrecimento comercializadas atualmente no Brasil. Nesse sentido, fazia-se necessário a escolha aleatória do maior número possível de formulações em grandes estados brasileiros consumidores destes produtos. Para isso, foram escolhidos inicialmente nove estados brasileiros da região sul, sudeste, centro-oeste e nordeste. A facilidade de acesso aos estabelecimentos farmacêuticos que comercializam estas formulações também foi considerada inicialmente na escolha dos estados para amostragem. Para tanto, uma pesquisa inicial tratou-se de obter uma visão geral do acesso às formulações via Internet. Logo após essa seleção, passou-se para a fase de contato direto com os estabelecimentos. Por questões éticas e por se tratar de uma pesquisa de caráter científico, todos os nomes de estabelecimentos são omitidos no trabalho, sendo tratadas aqui apenas como amostras, as quais foram numeradas em ordem cronológica de recebimento no laboratório de pesquisa.

O critério de amostragem foi realizado aleatoriamente utilizando a internet como meio de busca. Foi digitado no sítio www.guiamais.com.br usando o termo “farmácia de manipulação”. Foram realizados um total de 190 contatos telefônicos com farmácias magistrais de todo o Brasil. Os trâmites das negociações ocorrem através de e-mails e contatos telefônicos. Foi perguntado se haveria algum complexo emagrecedor, inibidor de apetite, composto redutor de medidas ou algum fitoterápico que auxiliasse no emagrecimento a base de produto natural. Foi perguntado também qual a forma de pagamento e se a entrega era realizada via correio convencional. Esses contatos foram realizados no período de outubro a novembro de 2009 e o recebimento das amostras de novembro de 2009 a fevereiro de 2010.

Levantamento : 190 Farmácias Magistrais

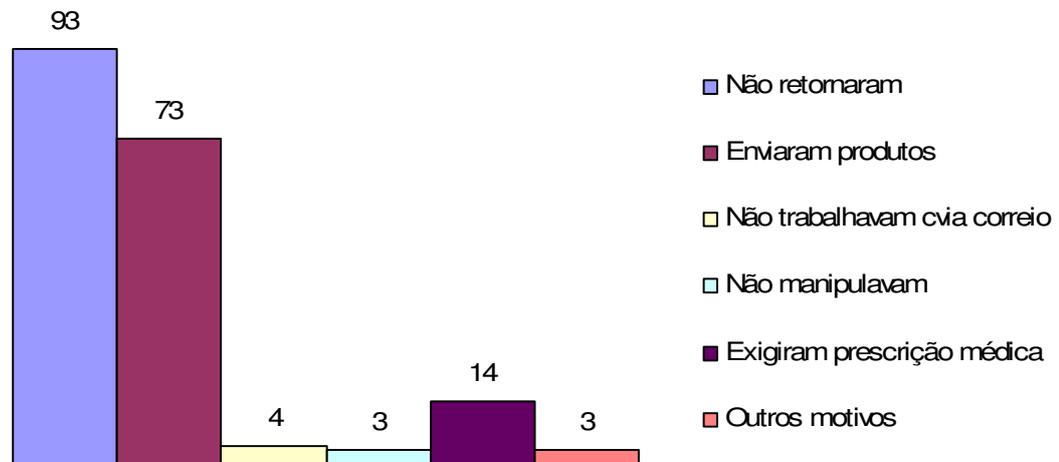


Figura 7- Levantamento de contatos efetuados para aquisição de amostras fitoterápicas no Brasil.

Pode se observar na Figura 7 que o total de farmácias magistrais pesquisadas soma um percentual de 51% que retornaram o contato. Destas 97 farmácias magistrais que retornaram o contato via e-mail ou telefone, 75,25 % enviaram amostras, 4,12% não trabalhavam com entrega via correio, 3,1% não manipulavam produto fitoterápico para redução de peso, 14,43% exigiram prescrição médica, sendo que 3,31% relataram outros motivos.

As amostras de formulações fitoterápicas foram obtidas em nove estados brasileiros escolhidos aleatoriamente: Ceará (Fortaleza), Distrito Federal (Brasília), Goiás (Goiânia), Minas Gerais (Belo Horizonte), Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Santa Maria, Novo Hamburgo, Caxias do Sul e Passo Fundo), Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Santa Catarina (Florianópolis), São Paulo (São Paulo) e Paraná (Curitiba). Das 106 amostras de produtos fitoterápicos para redução de peso adquiridas no Brasil, 54 amostras são do Rio Grande do Sul, e as demais 52 distribuem-se pelos outros 8 estados brasileiros conforme a Figura 8, que apresenta a distribuição percentual dessas amostras de acordo com a sua origem.

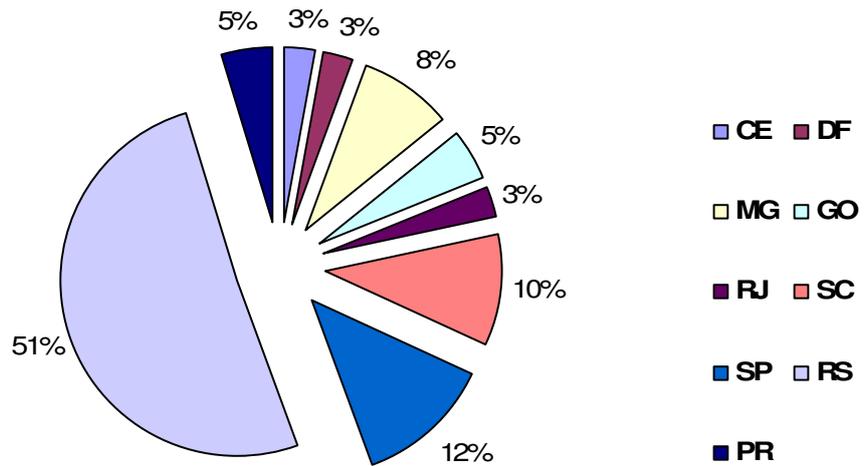


Figura 8- Distribuição percentual das amostras fitoterápicas conforme seu estado de origem.

Nas amostras recebidas, foi observada a prevalência de alguns princípios ativos declarados, sendo elas em associações ou somente com um ativo. Os produtos de maior presença nas formulações estão representados na Figura 9.

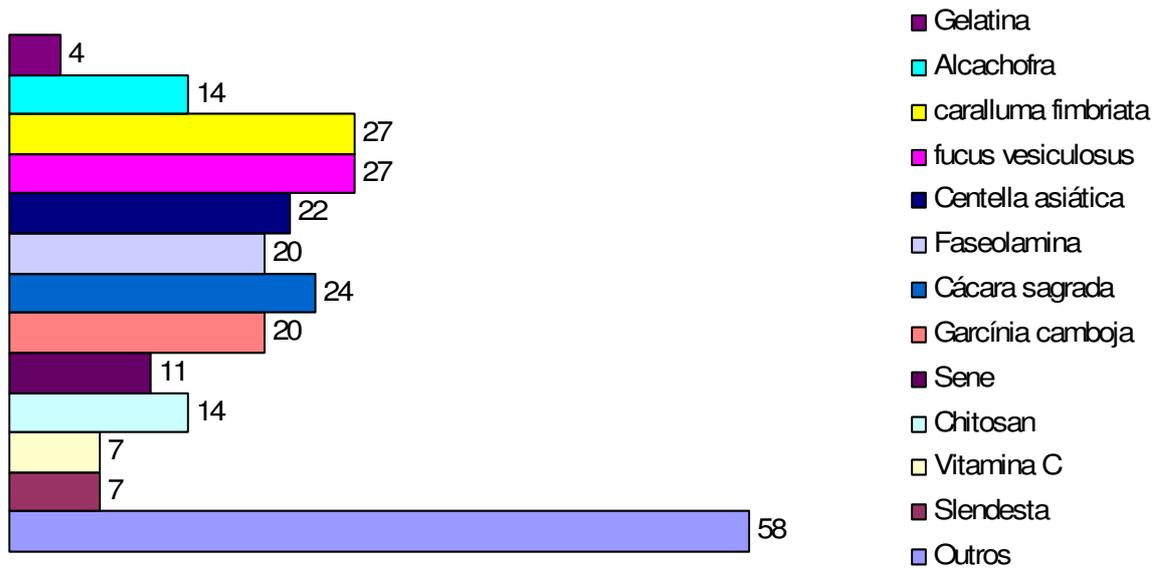


Figura 9- Prevalência dos compostos mais utilizados em formulações emagrededoras no Brasil.

A quantidade sugerida para a venda pelos fornecedores ficou sempre entre 30 e 60 cápsulas. Conforme os rótulos dos produtos, alguns discriminavam sua formulação, sendo que outros somente descreviam pelo nome fantasia. A posologia mais citada foi de duas cápsulas ao dia ingeridas antes das principais refeições.

De acordo com a portaria nº 110 de 1997, (BRASIL, 1997) que dispõe sobre bulas de medicamentos estão descritas as exigências que devem compor obrigatoriamente o produto e também pela RDC nº 17 de 2000 (BRASIL, 2000) sobre nomenclatura oficial das plantas. Neste contexto, nota-se nos produtos adquiridos uma falta de padronização no que diz respeito a nomes científicos, rotulagem, concentração dos princípios ativos e principais informações ao consumidor. Estas são consideradas infrações graves, como a não declaração da sua composição no rótulo, dosagens não compatíveis com o peso médio real das cápsulas e adição de produtos sintéticos declarados, uma vez que o produto é considerado natural. Na Figura 10 são dos 106 produtos quanto às informações necessárias da bula/ rótulo do medicamento.

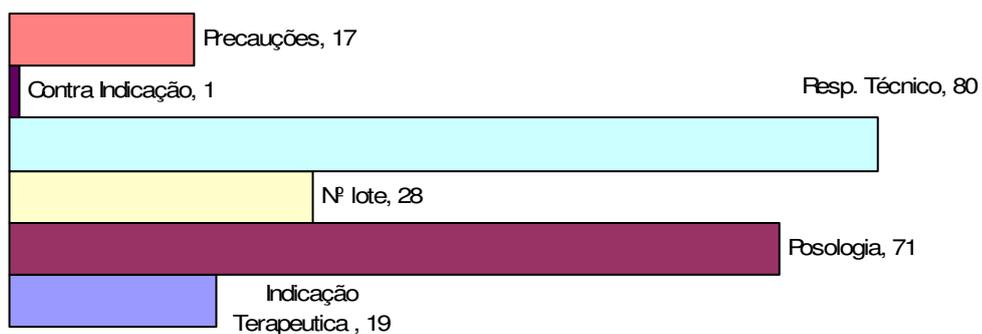


Figura 10- Principais informações contido no rótulo/ bula dos produtos fitoterápicos adquiridos.

Com base nesses resultados observa-se que duas informações consideradas importantes para o consumidor que deveriam constar no rótulo não apareceram em nenhuma das 106 amostras compradas: reações adversas e interações medicamentosas.

Ao analisar a composição dos fitoterápicos observou-se que dos 106 produtos, 31 continham substâncias sintéticas declaradas no rótulo, contrariando a RDC nº 17/2000 (Figura 11).

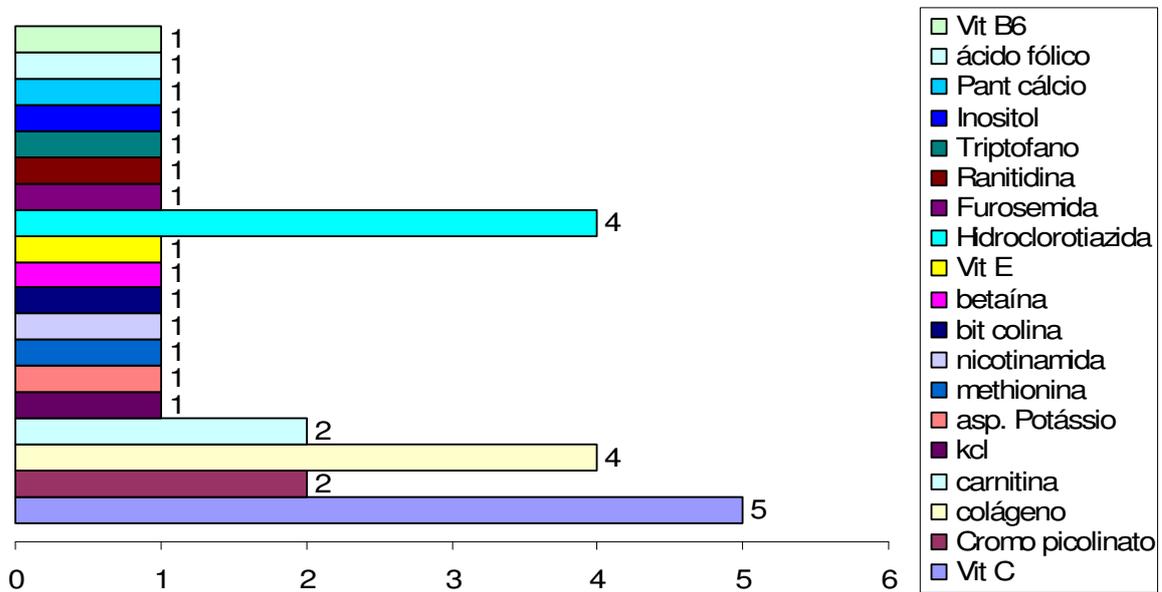


Figura 11- Distribuição dos produtos por sua composição de produtos naturais associada com produtos sintéticos.

Ao analisarmos outros fitoterápicos, percebeu-se que 4 destes não possuíam a sua formulação discriminada no rótulo do produto, sendo criados nomes fictícios pelos próprios estabelecimentos que as comercializam como: Composto Emagrecedor, Limpeza Oriental e Emagrecedor *Plus*, reforçando a idéia de estimular o consumidor a utilizar esses produtos.

A maioria das formulações farmacêuticas apresentou associação de pelo menos 4 (quatro) fitoterápicos por produto, evidenciando uma grande variedade de princípios ativos. A Figura 12 mostra a distribuição percentual dos principais ativos fitoterápicos que mais apareceram na forma de associações com outros princípios ativos naturais.

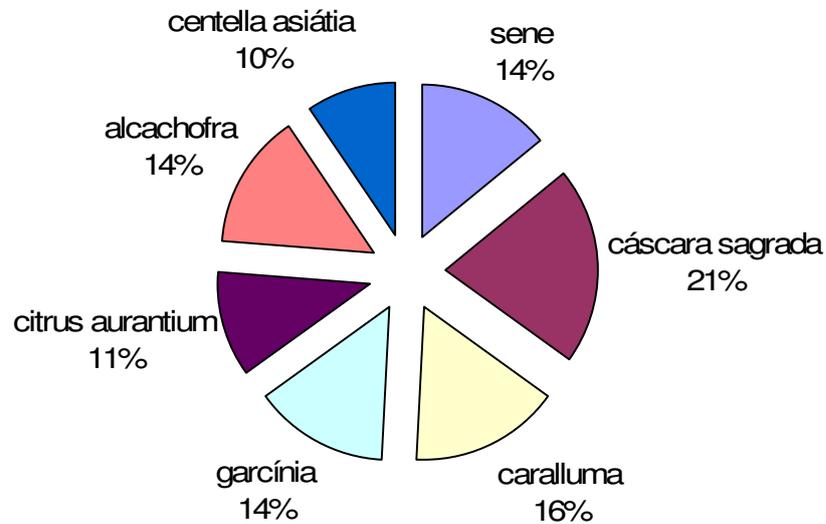


Figura 12- Distribuição dos produtos fitoterápicos com associações nas formulações para emagrecer.

Além das observações iniciais com relação à distribuição dos princípios ativos nas formulações comercializadas para emagrecimento no Brasil, este trabalho também permitiu uma avaliação crítica da prática de comercialização destes produtos, onde algumas irregularidades também puderam ser observadas. As figuras 13, 14, 15 e 16 ilustram as irregularidades na comercialização de produtos fitoterápicos:

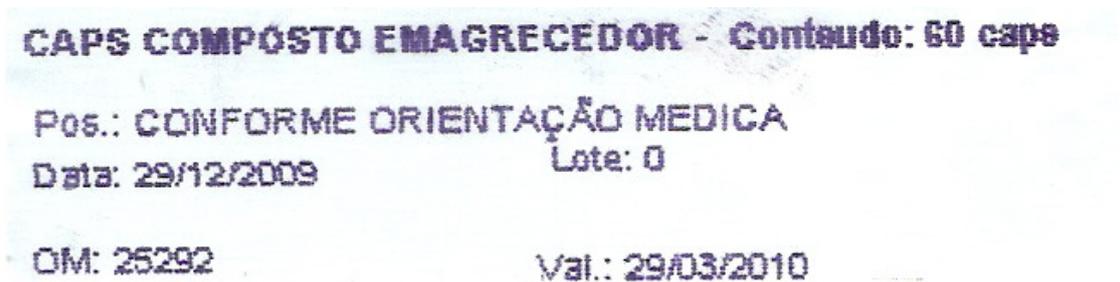


Figura 13- Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.

COMPOSTO EMAGRECEDOR
 Chitosana / Fucus / Aaar-Aaar / Maracujá
 Cáscara sagrada / Cavalinha / Garcinia
 Tomar 2 cápsulas 30 min. antes das
 principais refeições.
 (1 dose = 2 cápsulas)
 Contém 60 cápsulas Lote:000111-44
 Man:24/11/2009-Val:24/05/2010

Figura 14- Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.

A Falta de informações na embalagem do conteúdo manipulado (Fig. 13) representa um grave risco ao consumidor além de sua posologia estar “**conforme orientação médica**”. Algumas farmácias magistrais também fazem uso da indicação de seu produto sem nenhum conhecimento aprofundado sobre os compostos, o que pode ser verificado no rótulo apresentado na Figura 15.

COMPOSTO EMAGRECEDOR I 60 CÁPSULAS
INDICAÇÃO: INDICADO PARA CONTROLE E REDUÇÃO
DA OBESIDADE.
SPIRULINA - GLUCOMANAM
COLÁGENO - GELATINA
POSOLOGIA: TOMAR 1 CÁPSULA 30 MINUTOS ANTES
DO ALMOÇO E 30 MINUTOS ANTES DO JANTAR.
 Fabric.: 6/1/2010 Venc.: 6/7/2010 Lote: 130683

Figura 15- Formulação de um produto fitoterápico.

Além das irregularidades já apontadas, outra observada foi o fato de alguns casos estar declarado o princípio ativos sintéticos adicionados, como Hidroclorotiazida que possui ação diurética. (Figura 16).

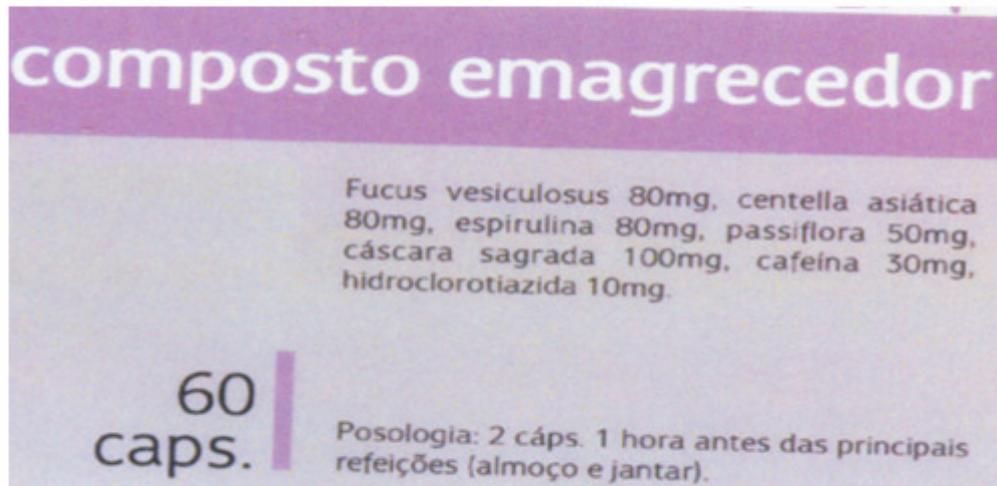


Figura 16- Rótulo de um produto fitoterápico emagrecedor.

Percebe-se aqui que os medicamentos fitoterápicos apresentam muitas vezes informações incompletas. A ausência destas informações pode levar riscos à saúde do cliente pelo fato de ser normalmente dispensado sem a orientação médica.

A maioria das vezes, o atendimento foi realizado pelo atendente das farmácias magistrais. Nas questões relativas aos possíveis efeitos adversos e contra indicações, alguns atendentes julgaram necessário seguir as orientações do farmacêutico.

Após a análise inicial do perfil das formulações adquiridas para estudo neste trabalho, as amostras foram analisadas por eletroforese capilar quanto à possível presença de fármacos sintéticos da classe dos anorexígenos, antidepressivos e ansiolíticos na sua formulação. No método eletroforético desenvolvido e aplicado neste trabalho, os fármacos mais prováveis dentro destas classes poderiam ser identificados (CARVALHO *et al.*, 2010). Para isso, as amostras foram submetidas inicialmente a um *Screening* baseado no seu perfil eletroforético, onde foi possível identificar a presença ou não de picos dentro da janela de tempo em que ocorreu a corrida eletroforética.

4.2 Análises das formulações fitoterápicas por eletroforese capilar de zona (*Screening* das amostras)

O método empregado para a identificação e determinação dos possíveis adulterantes nas 106 formulações adquiridas foi baseado em trabalho publicado anteriormente (CARVALHO, *et al* 2010). O método permite a separação de um total de 8 adulterantes em uma única corrida eletroforética, sendo eles: anfepramona, femproporex, bupropiona, sibutramina, sertralina, fluoxetina, paroxetina e flurazepam. Neste método, a resolução dos picos pode ser melhorada pela adição de metanol (MeOH) ao eletrólito de trabalho, sendo que o uso de acetonitrila (ACN) possibilita a análise mais rápida de anfepramona, femproporex, sibutramina e fluoxetina (MARTINI 2010). A Figura 16 mostra o eletroferograma obtido para os principais adulterantes estudados, empregando-se condições otimizadas (MARTINI, 2010) estudados em solução tampão de fosfato de sódio 50 mM e ACN na proporção de 50:50 (v/v) como eletrólito de trabalho.

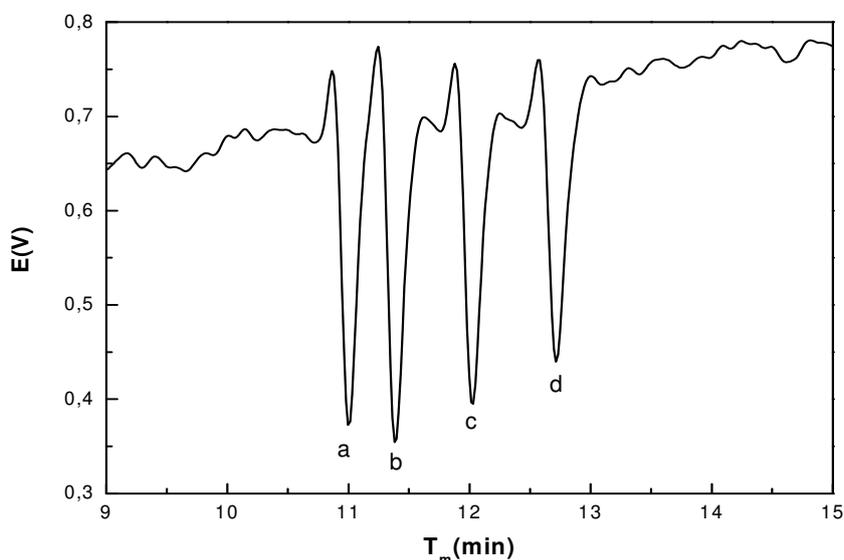


Figura 17- Eletroferograma padrão dos adulterantes estudados (40 mg L^{-1}) (a) anfepramona, (b) femproporex, (c) sibutramina, (d) fluoxetina. Eletrólito de trabalho: Fosfato 50 mmol L^{-1} (pH 5,0) contendo acetonitrila 50 % (v/v) mistura água/acetonitrila. $E = -15 \text{ kV}$. Capilar: sílica fundida $75 \mu\text{m} \times 360 \mu\text{m} \times 68 \text{ cm}$ (46 cm até o detector); detector C^4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C ; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

A Figura 18 apresenta outro eletroferograma com oito adulterantes identificados simultaneamente empregando-se como eletrólito de trabalho o mesmo tampão fosfato, mas contendo metanol na proporção 50:50 (v/v) como solvente, ao invés de acetonitrila como mostrado na Figura 16. Essa identificação de mais quatro adulterantes (totalizando oito) é possível em virtude de uma alteração do eletrólito (troca de acetonitrila por metanol). É importante salientar que o eletrólito contendo ACN também permite a separação dos oito adulterantes, porém com menor resolução para alguns dos picos. Além disso, o tempo de análise com metanol no eletrólito é maior, passando de 15 para 30 minutos a separação completa dos oito adulterantes.

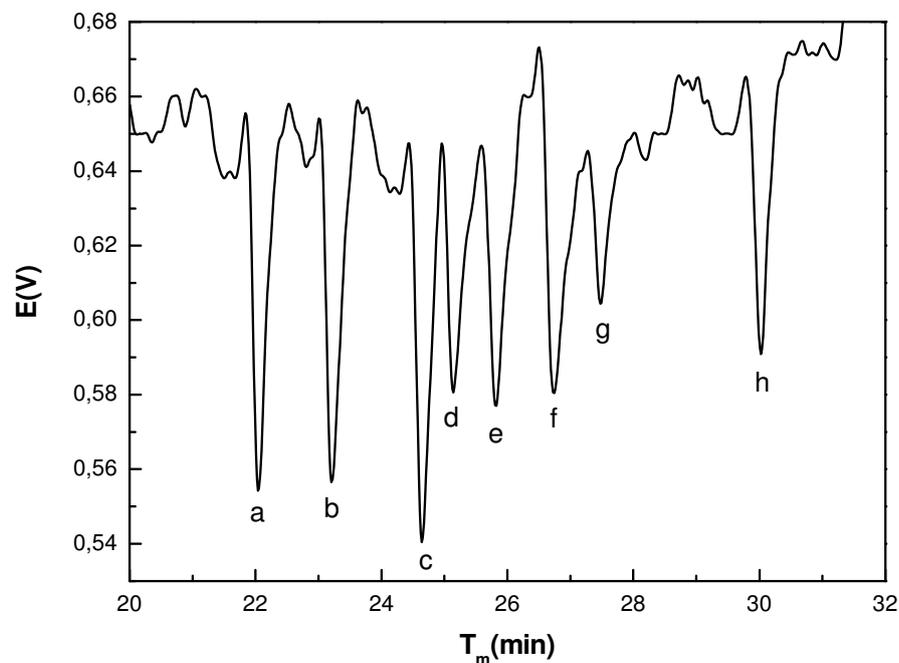


Figura 18- Eletroferograma de oito adulterantes estudados: (a) anfepramona, (b) femproporex, (c) bupropiona, (d) sibutramina, (e) sertralina, (f) fluoxetina, (g) paroxetina, (h) flurazepam. Eletrólito de trabalho: Fosfato 50 mmol L^{-1} (pH 5,0) contendo metanol 50 % (v/v) mistura água/metanol. $E = -15 \text{ kV}$. Capilar: sílica fundida $75 \mu\text{m} \times 360 \mu\text{m}$, 68 cm (46 cm até o detector); detector C^4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C ; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

Como ambos os eletrólitos contendo metanol ou acetonitrila permitem a identificação dos picos referentes a estes possíveis adulterantes na amostra, optou-se pelo uso de acetonitrila como solvente no eletrólito na etapa de *screening* devido ao tempo de análise ser consideravelmente menor. Os eletroferogramas das amostras foram obtidos para se verificar inicialmente a presença ou não de picos eletroforéticos dos fármacos estudados: anfepramona, femproporex, sibutramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, bupropiona e flurazepam.

Apesar de não validado para todos os 8 adulterantes estudados, o método permite a identificação dos adulterantes após a dissolução da amostra em metanol com limites de quantificação mostrados na tabela 9. Se transformarmos para a unidade de massa de amostra, o método permite à determinação destes adulterantes em concentrações muito inferiores as usualmente adicionadas às formulações.

Tabela 8- Limite de quantificação dos fármacos estudados.

SUBSTÂNCIA	LQ^a (mg/ L⁻¹)	LQ^b (mg/g⁻¹)
Anfepramona	13,5	0,67
Femproporex	15,6	0,78
Sibutramina	17,5	0,87
Fluoxetina	13,8	0,69

a: expresso em termos de solução de amostra.

b: expresso em termos de massa de amostra pesada (0,5g).

Para ilustrar o processo de *screening* realizado, a Figura 19 mostra uma corrida de uma amostra fitoterápica na qual não foi detectado nenhum tipo de pico eletroforético que levasse a suspeita de adulteração da amostra.

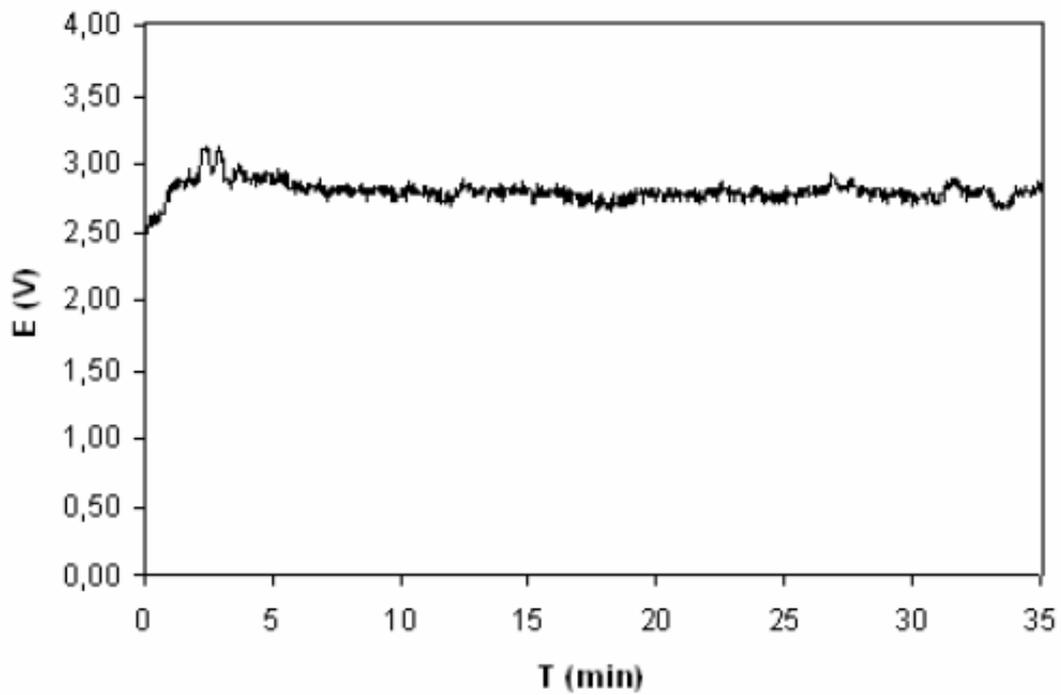


Figura 19- Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 50. O peso de uma cápsula corresponde a 0,3078g, foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm, 68 cm (46 cm até o detector); detector C¹³D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

Já a figura 20 apresenta um eletroferograma da amostra fitoterápica nº 52 em que aparece um pico eletroforético semelhante ao dos adulterantes estudados, uma vez que se encontra dentro da janela de tempo estudada. Mesmo com possíveis deslocamentos nos tempos de migração em relação aos padrões mostrados nas figuras 17 e 18, o que é comum e aceitável em se tratando de amostras complexas contendo produtos naturais dissolvidos, todas as amostras apresentando picos eletroforéticos na corrida de 0 a 35 minutos foram consideradas suspeitas para posterior investigação e confirmação da adulteração.

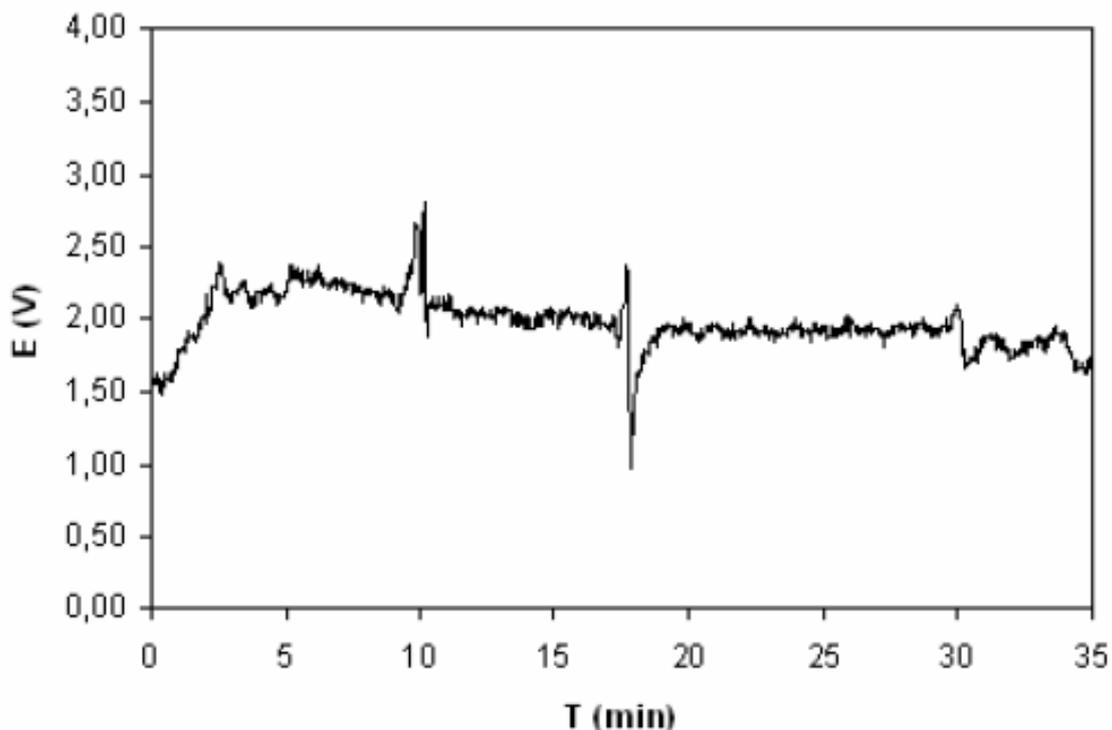


Figura 20- Eletroferograma de amostra fitoterápica nº 52. O peso de uma cápsula corresponde a 0,6105g, foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

Assim, foi realizado o *screening* de todas as 106 amostras fitoterápicas adquiridas para primeiramente se fazer uma avaliação da incidência de picos eletroforéticos e selecionar as amostras para uma futura confirmação de possíveis adulterantes. Das 106 amostras estudadas, 38 apresentaram picos eletroforéticos semelhantes aos picos dos fármacos adulterantes estudados, representando um

percentual de 35,8% de probabilidade destas amostras estarem adulteradas por algum produto fitoterápico.

4.3 Identificação dos adulterantes nas amostras de formulações fitoterápicas

Após a varredura realizada nas amostras fitoterápicas partiu-se para as confirmações dos picos eletroforéticos suspeitos, adicionando-se os 8 padrões passíveis de identificação pelo método previamente desenvolvido (MARTINI, 2010) e adotado neste trabalho.

Após a visualização do *screening* realizado foi constatado que 38 amostras tinham picos eletroforéticos suspeitos de adulteração semelhantes aos dos fármacos anfepramona, femproporex, sibutramina, fluoxetina, bupropiona, sertralina, paroxetina ou flurazepam. Por se tratar de amostras de grande complexidade, devido à presença majoritária de produtos naturais em sua composição, o tempo de migração dos analitos na amostra real não coincidiu exatamente com os tempos de migração dos mesmos em solução pura (água/metanol). Assim, a forma mais segura de confirmar a presença de um dos analitos suspeitos é pelo método da adição do padrão na amostra. A simples comparação dos tempos de migração na amostra com um eletroferograma padrão dos adulterantes poderia induzir a erros de interpretação quanto à adulteração. Portanto, todos os adulterantes foram adicionados individualmente em cada amostra que apresentava um pico eletroforético na janela de tempo dos adulterantes estudados neste trabalho. Desta forma, cada amostra já na forma extraída (extrato metanólico) foi contaminada com a matéria-prima (8 padrões) uma por vez, nas concentrações de 25 e 50 ppm para confirmação.

A Figura 21 mostra o eletroferograma ilustrativo de uma amostra suspeita de adulteração com a adição posterior de 7 adulterantes. Como se pode observar, o pico eletroforético observado nesta amostra não confirma a presença de nenhum dos adulterantes em estudo. O pico observado pode ser atribuído a um provável composto coadjuvante da amostra ou até mesmo de um adulterante de outra classe não estudada neste trabalho (por exemplo, diuréticos).

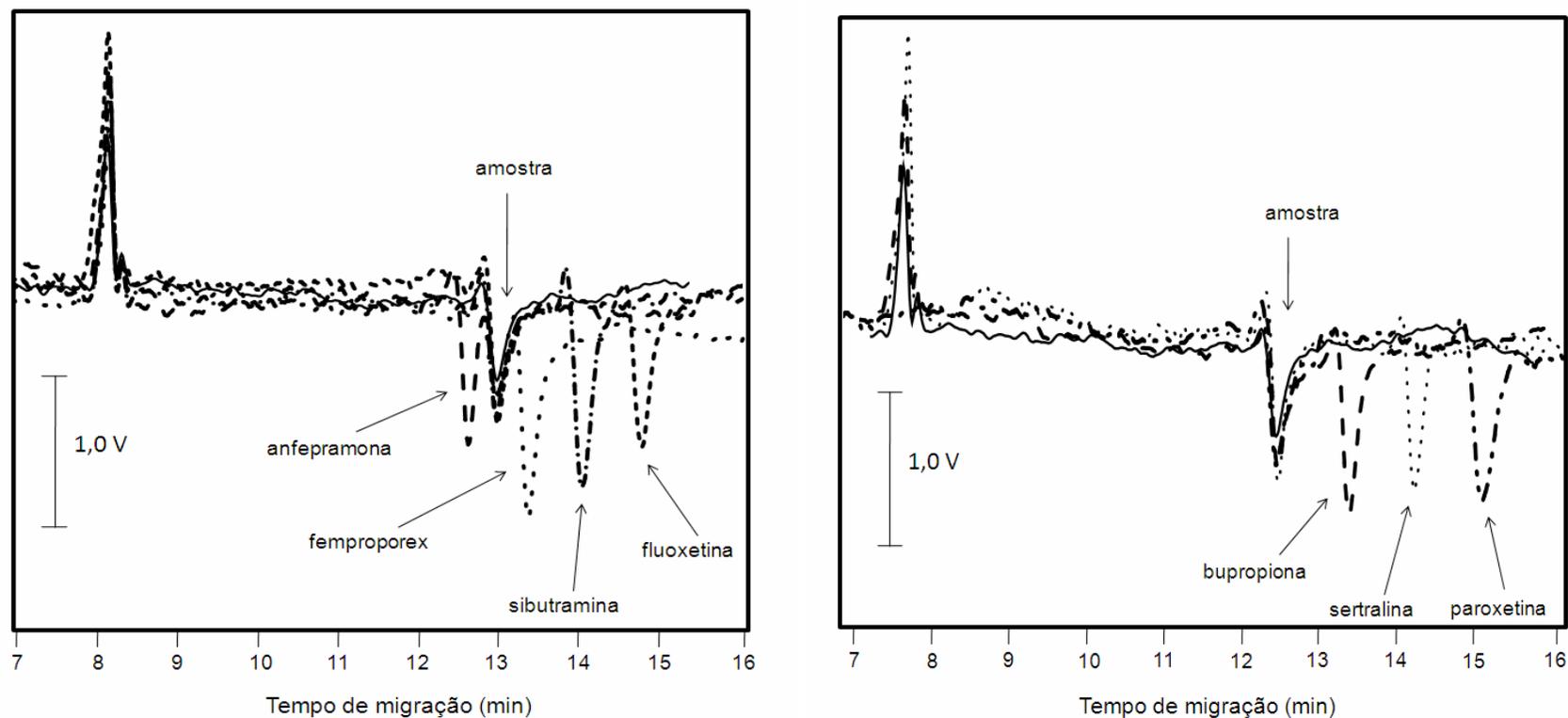


Figura 21- Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 10, com o aparecimento de pico eletroforético confirmado para os adulterantes estudados. O peso de uma cápsula corresponde a 0,3547g foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

As Figuras a seguir (22, 23, 24 e 25) mostram os eletroferogramas de 4 amostras confirmadas de adulteração por femproporex e sibutramina. A adição dos padrões confirma o aumento da altura e área do pico nos tempos de migração dos analitos em questão. Todos os outros 7 adulterantes apresentavam picos em tempos diferentes do observado nestes eletroferogramas.

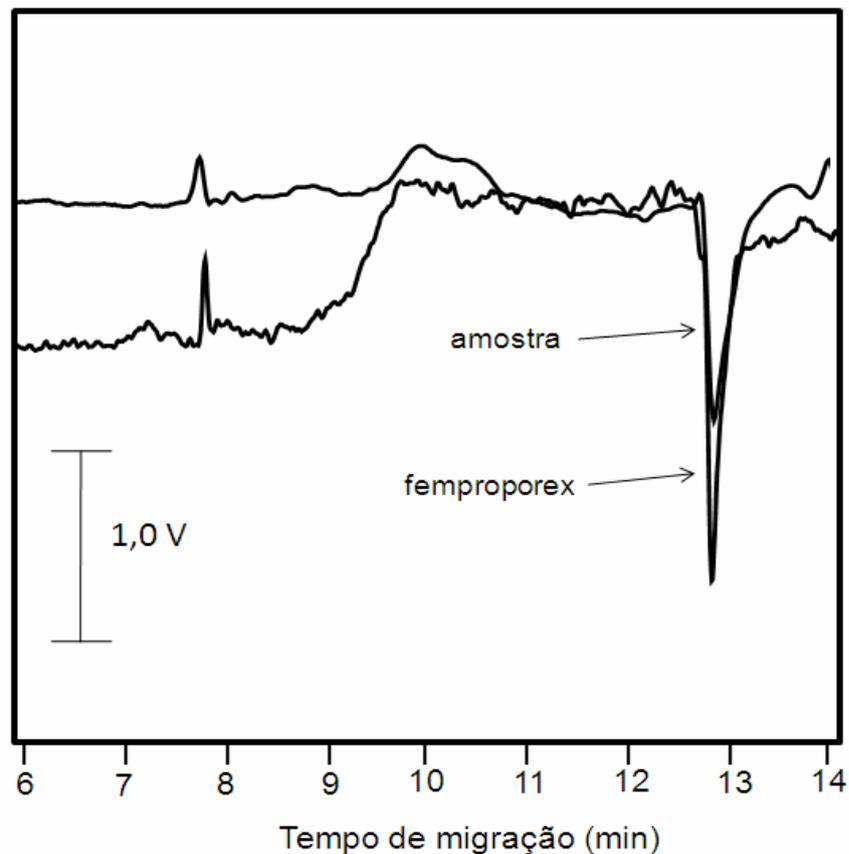


Figura 22- Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 16 adulterada com femproporex. O peso de uma cápsula correspondente a 0,3770g foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

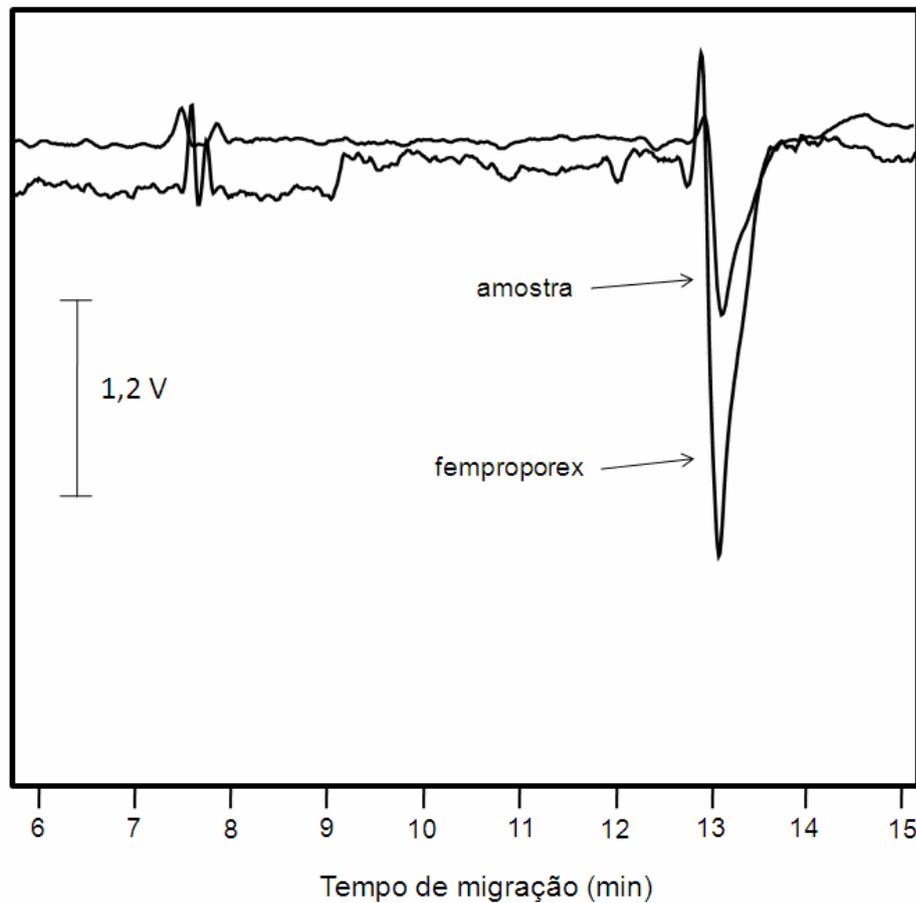


Figura 23- Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 41, adulterada com femproporex. O peso de uma cápsula corresponde a 0,4765g foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25 °C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

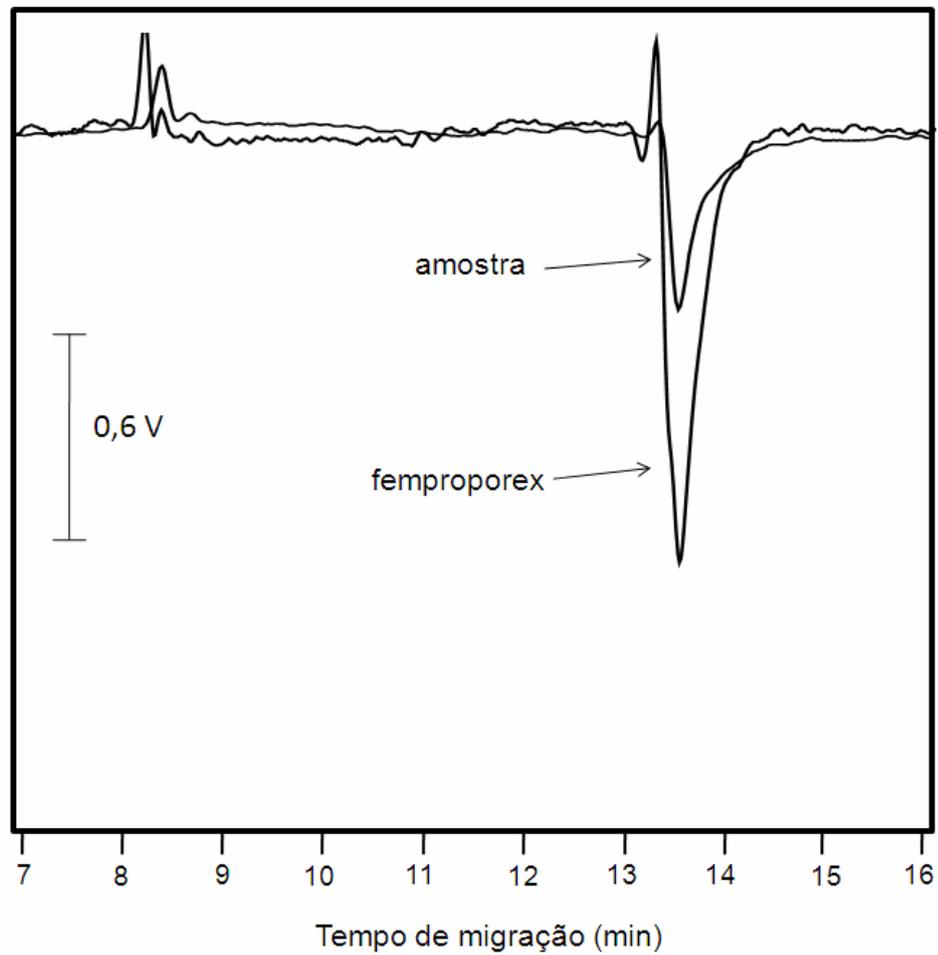


Figura 24- Eletroferograma da amostra fitoterápica nº 66 adulterada com femproporex. O peso de uma cápsula corresponde a 0,4929g foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25°C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

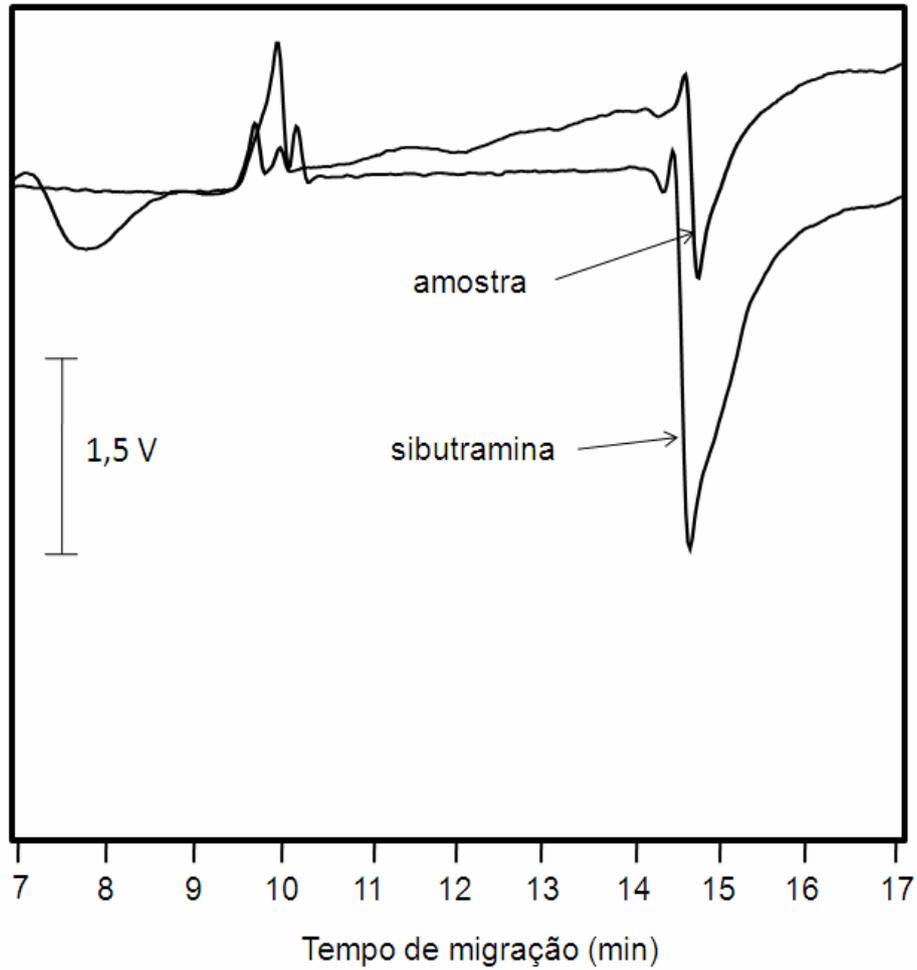


Figura 25- Electroferograma da amostra fitoterápica nº 73 adulterada com sibutramina. O peso de uma cápsula corresponde a 0,2924g foi diluído em 25mL de metanol (extrato metanólico). Eletrólito de trabalho: fosfato 50 mmol L⁻¹ (pH 5,0) contendo acetonitrila 50% (v/v); E= -15 kV. Capilar: sílica fundida 75 µm x 360 µm x 68 cm (46 cm até o detector); detector C4D operando com 600 kHz e 2 Vpp; temperatura: 25 °C; injeção hidrodinâmica por gravidade: 20 cm por 60 s.

Considerando os eletroferogramas observados nas figuras anteriores, os valores de altura e área de pico possibilitam o cálculo da concentração de adulterantes encontrado em cada amostra confirmada empregando-se o método da adição do padrão. A tabela abaixo mostra os valores encontrados para femproporex e sibutramina nessas formulações.

Tabela 9- Adulterantes encontrados nas formulações fitoterápicas.

Amostra	Adulterante encontrado	Concentração (mg/g) encontrada	Limite de quantificação da amostra (mg/g⁻¹)
16	Femproporex	10,00	0,78
41	Femproporex	3,10	0,78
66	Femproporex	3,45	0,78
73	Sibutramina	3,50	0,86

Levando-se em conta que a dose diária recomendada de acordo com a legislação (RDC Nº25/2010) para femproporex é de 50mg e de sibutramina é de 15mg, os valores encontrados nas formulações devem induzir ao efeito anoréxico mesmo em concentrações abaixo da posologia recomendada no caso do femproporex. É importante salientar ainda que a distribuição do adulterante ao longo das cápsulas não deve ser de grande homogeneidade. Entretanto, as concentrações encontradas entre 3 e 10 mg/g permitem se ter uma idéia da ordem de grandeza das concentrações praticadas nestas formulações, as quais fornecem no mínimo a metade da dose diária necessária para surtir algum efeito no paciente. Cabe lembrar também que o adulterante está associado a produtos naturais que também devem induzir o efeito anoréxico no paciente.

Com base nestes resultados, observou-se que das 106 amostras estudadas neste trabalho, 3,8% se encontram adulteradas com os anorexígenos femproporex e sibutramina.

5 CONCLUSÃO

O consumo de substâncias emagrecedoras tem aumentado nos últimos anos, em virtude da exigência estética corporal, estabelecidos pela sociedade, tornando-se um objetivo estético desejado pela maioria da população de ambos os sexos. Esses produtos naturais acabam sendo a opção por passar uma imagem de que “produtos naturais” não têm contra-indicações. Outro fator que agrava o consumo é a falta de um controle fiscal efetivo. Estas fraudes têm sido relatadas e divulgadas em virtude do desenvolvimento de metodologias analíticas sensíveis e específicas para este fim.

Este trabalho buscou também mostrar o fácil acesso a essas formulações fitoterápicas emagrecedoras em todo o Brasil, através da obtenção de amostras sem prescrição médica em 9 estados brasileiros. Nessa amostragem verificou-se que os 5 princípios ativos fitoterápicos mais comercializados no Brasil para emagrecimento são a *Caralluma Fimbriata*, *Cáscara Sagrada*, *Fucus Vesiculosus*, *Centella Asiática* e *Garcínia Camboja*. Alguns coadjuvantes sintéticos também são encontrados com frequência nestas formulações, como Vitamina C, colágeno e Hidroclorotiazida.

A aplicação de um método desenvolvido por eletroforese capilar permitiu o rápido *screening* de todas as amostras, detectando a presença ou não de picos eletroforéticos que podem indicar a possível adulteração com os fármacos anfepramona, femproporex, sibutramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, bupropiona e flurazepam. Dentre as amostras estudadas, 35,84% apresentaram chances de estarem adulteradas pelo fato de apresentarem semelhantes aos picos dos fármacos analisados. Após a análise de confirmação, 3,8% das amostras estavam comprovadamente adulteradas pelos fármacos sintéticos femproporex ou sibutramina. As amostras adulteradas apresentaram concentrações de femproporex de 3,1 a 10,0 mg/g e de sibutramina de 3,5 mg/g.

Em virtude dos aspectos avaliados e os resultados obtidos, entendemos que faz-se necessário por parte dos órgãos competentes. A otimização das práticas regulatórias e de fiscalização dos produtos fitoterápicos de origem escusa, além de

outros classificados na mesma categoria não incluídos no presente trabalho. Essa prática garantiria para o consumidor, qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos, respeitando assim os fundamentos e princípios da Bioética.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESCO, Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade; Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pagina/16/downloads.shtml>> Acessado em: 20 de dezembro de 2010.

AURICCHIO, M. T.; BATISTIC, M. A.; MARKMAN, B. E. O. Detecção de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações “naturais” empregadas em regimes de emagrecimento. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 51, n1/2, p.105-110, 1991.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Nota Técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite. **Avaliação da Eficácia e Segurança dos medicamentos inibidores de apetite**. Brasília- DF, 2011.

ALMEIDA, A. E., RIBEIRO, M. L., POLESE, L., Determination of amfepramone hydrochloride, femproporex and diazepam in so-called “natural” capsules used in the treatment of obesity. **Journal Chromatography and Related Technologies**. v. 23, p. 1109-1118, 2000.

ALMEIDA, A. E., RIBEIRO, M. L. High-performance liquid chromatographic determination of amfepramone hydrochloride, mazindol, and diazepam in tablets. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 22, n. 11, p. 1759-69, 1999.

AZEREDO, F. S.; GUIMARÃES, R. I.; de PAULA, J. R Validação de Técnica Analítica em cromatografia de camada delgada comparativa para identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos naturais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.1, p.17-24, 2004.

BELLO, C. M.; MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. P. Análise das Bulas de Medicamentos Fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 75-83, 2002.

BORSATO, D. M.; ZANETTI, C. C.; BORDINI, F.; KALEGARI, M.; ZANINI, S. M. W.; MIGUEL, M. D. The Pharmacist's role in the guidance of obesity. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.9, n.1, p.33-38, 2008.

BJORNSSON, E.; OLSSON, R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. **Journal of Hepatology**, v.47, p.295–302, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 25 de 30 de junho de 2010, dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. Diário Oficial da União, 01.07.2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 14 de 31 de março de 2010 que dispõe sobre registro de medicamento fitoterápico. Diário Oficial da União, 15.04.2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008 que dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, 24.11. 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 110 de 10 de março de 1997 que institui roteiro para texto de bula de medicamentos. Diário Oficial da União, 18.03.1997.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, 24.02.2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 25.02.2000.

BRAY, G. A. A concise review on the therapeutics of obesity. **Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 953- 960, 2000.

BRAY, G. A. Medication for obesity: mechanisms and applications. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, p.525-538, 2009.

CARLINI, E. A.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; SANCHEZ, Z. V. D. M.; FRANCO, V. L. S.; SILVA, L. C. F.; SANTOS, V. E. ; ALVES, D. C. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 97-100, 2009.

CARVALHO, L. M.; NASCIMENTO, P. C. do; BOHRER, D.; CORREIA, D.; BAIROS, A. V. de; POMBLUM, V. J. Voltammetric behavior of amfepramone

(diethylpropion) at the hanging mercury drop electrode and its analytical determination in pharmaceutical formulations. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 18, p.789-796, 2007.

CARVALHO, L. M.; SPENGLER, C.; LIMA, A. P. S.; RAABE, A.; MARTINI, M.; NASCIMENTO, P. C.; BOHRER, D. Determinação simultânea de cátions empregando eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato em equipamento construído em laboratório. **Química Nova**, v. 32, p. 2203-2208, 2009.

CARVALHO, L. M.; MARTINI, M.; MOREIRA, A. P.; GARCIA, S. C.; NASCIMENTO, P. C.; BOHRER, D. Determination of synthetic pharmaceuticals in phytotherapeutics by capillary zone electrophoresis with contactless conductivity detection (CZE-C4D). **Microchemical Journal**, v. 96, p. 114-119, 2010.

CARVALHO, L. M.; MARTINI, M.; MOREIRA, A. P.L; LIMA, A. P. S; CORREIA, D.; FALCAO, T.; GARCIA, S. C.; BAIRROS, A. V.; NASCIMENTO, P. C.; BOHRER, D. Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination. **Forensic Science International**, v.204, p. 6-12, 2011.

CIANCHINO, V.; ACOSTA, G.; ORTEGA, C. MARTÍNEZ, L. D.; GOMEZ, M. R. Analysis of potential adulteration in herbal medicines and dietary supplements for the weight control by capillary electrophoresis. **Food Chemistry**, v. 108, p. 1075-1081, 2008.

COLE, E.; ARPINI, A.; ANDRADE, C.; BIANCARDI, E. Terapia Farmacológica da obesidade: Uma análise crítica e reflexiva das prescrições de catecolaminérgicos por uma farmácia de Vila Velha, Espírito Santo. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, p. 42-61, 2009.

COHEN, P. A. Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. **Journal General Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 430-433, 2008.

CORREIA, D. **Determinação voltamétrica de 1,4-benzodiazepínicos e dietilpropiona como adulterantes em fitoterápicos para emagrecimento.**

Dissertação de mestrado, Departamento de Pós Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2008.

COUTINHO, W. F.; CABRAL, M. D. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 91-94, 2000.

CUNHA, L. C.; AZEREDO, F. S.; GUIMARÃES, R. I.; PAULA, J. R.. Padronização de técnica analítica para análise cromatográfica de fármacos anorexígenos fitoterápicos utilizados no emagrecimento. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 13, p. 104-104, 2000.

CUNHA, L. C.; AZEREDO, F. S.; GUIMARÃES, R. I.; PAULA, J. R.. Revisão e avaliação crítica da incidência de fármacos anorexígenos sintéticos em “produtos naturais” para o emagrecimento em Goiânia-GO. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 15, p.69-73, 2002.

CHAN, THOMAS Y.K. Potential Risks Associated with the Use of Herbal Anti-Obesity Products. **Herbal & Complementary Medicine**, v. 32, n.6, P.453-456, 2009.

CHASIN, A. A. M.; NASCIMENTO, E. S.; RIBEIRO-NETO, L. M. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 1998.

CHAVES, M. A., KATUKA, A. S., TRUJILLO, L. M. Dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenolftaleína: determinação em formulações para emagrecimento. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 54, n. 1, p. 36-43, 1994.

CHEN, Y. R.; WEN, K. C.; HER, G. R. Analysis os coptisine, berberine and in adulterated Chinece medicine by eletrophoferesys-electrospray ion trap mass espectrometry. **Journal of Cromathography A**, v.886, p. 273-280, 2000.

DICKEL, M. L.; RATES, S. M. K.; RITTER, M. R. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, Suth Brazil. **Journal Pharmacology**, v. 109, p. 60-71, 2006.

FENG, L.; SHU, L.; JIAN, L.; GUILIANG, C.; YAN, C.; YUNPENG, Q.; YIFENG, C.; YUTIAN, W. A new method for testing synthetic drugs adulterated in herbal medicines based on infrared spectroscopy. **Analítica Chimica Acta**, v. 589, p. 200-207, 2007.

GOODMAN, GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

HANCU, G.; GÁSPÁR, A.; GYÉRESI, A. Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar elektrokinetic capillary chromatography. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, v. 69, p. 251-259, 2007.

HARDMAN, J. G. & LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th ed., p.1905, McGraw Hill, New York-USA, 1996.

HASANI-RANIBAR, S.; NAYEBI, N.; LARIJANI, B.; ABDOLHAHI, M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, P.3073 -3085, 2009.

HERRERA, S.; BRUGUERA, M. Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso. **Gastroenterology and Hepatology**. v. 31, n.7, p. 447-53, 2008.

HORIE, N. C.; CERCATO, C.; MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Long- Term Pharmacotherapy for obesity in Elderly Patients: A retrospective Evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient Clinic. **Drugs Aging**, v. 27, n. 6, p. 497-506, 2010.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas; Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impressa.php?id_noticia=278> Acessado em: 25 de fevereiro de 2010. Publicado em 2004.

IOTF, International Obesity Task Force; Disponível em: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/nutrition/documents/iotf_en.pdf Acessado em: 18 de janeiro de 2011.

JUNIOR, V. F. V; PINTO, A. C; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Quimica Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

JUNG, J.; CLAUSEN, M. –H.; WEINMANN, W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. **Forensic Science International**, v. 161, p. 221-222, 2006.

KAM, P. C. A.; LIEW, S. Traditional Chinese herbal medicine and anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 57:p. 1083- 1089, 2002.

KANAN, S.; ABU-YOUSEF, I. A.; GUNASEKAR, C.; ABDO, N.; NARASIMHAN S. Detection and quantification of synthetic drugs in herbal slimming formula. **European Journal of Scientific Research** , v. 34,p. 348-357, 2009.

KALLUF, H. J. L; **Fitoterapia Funcional: dos princípios ativos à prescrição de fitoterápicos**. 1ª ed. São Paulo: VP editora, 2008.

KESTING, J. R.; HUANG, J.; SORENSEN, D. Identification of adulterants in a Chinese herbal medicine by LC–HRMS and LC–MS–SPE/NMR and comparative in vivo study with standards in a hypertensive rat model: **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 51,n 3, p. 705- 711; 2010.

KOROLKOVAS, A., BURKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 1982.

KU, Y. R et al. Analysys of anti-diabetic drugs in adulterated traditional Chineses medicines by high-perfomance capillary electrophoresis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 33, p. 329-334, 2003.

KU, Y.-R.; CHANG, Y.-S.; WEN, K.-C.; HO, L.-K. Analysis and confirmation of synthetic anorexics in adulterated traditional Chinese medicines by high-performance capillary electrophoresis. **Journal of Chromatography A**, v. 848, p. 537-543, 1999.

LAU A. J.; HOLMES M. J.; WOO S. O.; KOH H. L. Analysis of adulterants in a Traditional Herbal Medicinal Product using LC-MS-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.31, p. 401-406, 2003.

LIANG, Q.; QU, J.; LUO, G.; WANG, Y. Rapid and reliable determination of illegal adulterant in herbal medicines and dietary supplements by LC/MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, n. 2, p. 305-311, 2006.

LIU, S.; Y.; WOO, S. O.; KOH, H. L. HPLC and GC-MS screening of Chinese proprietary medicine for undeclared therapeutic substances; **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 983-992, 2001.

LUCAS, T. S., KOLBERG, K. THIESEN, F. V. Análise de Medicamentos não empregados sob prescrição média por cromatografia a gás com coluna megabore. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 10, n.2, p. 104, 1997.

MARTINI, M. **Desenvolvimento de metodologia para a determinação de fármacos sintéticos em formulações fitoterápicas emagrecedoras empregando eletroforese capilar**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, 2010.

MARTINS, A.; SGRANÇO, G.; MARTINS, O. V. B. Fitoterápicos associados às formulações magistrais moduladoras do apetite. **Pharmacia Brasileira**, v. 21, n. 7/8, p. 68-72, 2009.

MIKAMI, E.; GOTO, T.; OHNO, T.; OKA, H.; KANAMORI, H. Simultaneous analysis of seven benzodiazepines in dietary supplements as adulterants using high performance liquid chromatography and its application to an identification system for diazepam. **Journal Health Science**, v. 51, p. 278-283, 2005.

MOREIRA, C. C. L.; FARIA, M. J. S. S.; MOREIRA, C. Q. Toxicity and teratogenicity evaluation of fenproporex in mice fetuses descending from parents that were exposed to this drug during intrauterine life. **Seminário: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.28, n. 2, p. 73-80, 2007.

MOREIRA, L.; VIANNA, D.; RATES, S. M. K. Estudo exploratório sobre a comercialização de produtos contendo carralluma fimbriata WALLICH GRAVELY ET MAYURATHAN (ASCLEPIADACEAE), em farmácias magistrais de Porto Alegre, RS. **Pharmacia Brasileira**, v. 21, n. 9/10, p.38-43, 2009.

MOREIRA, A. P. L. **Incidência de anorexígenos e antidepressivos em formulações fitoterápicas emagrecedoras no Rio Grande do Sul**. Monografia apresentada no curso de Farmácia para obtenção do grau, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, 2010.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, p. 24-40, 1999.

MORELLI, B. Determination of diazepam and otilonium bromide in pharmaceuticals by ratio-spectra derivative spectrophotometry. **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry** , V. 357, P.1179- 1184, 1997.

MORO, C. O.; BASILE, G. Obesity and medicinal plants. **Fitoterapia** v. 71, p. 73-82, 2000.

MONTEIRO, A. R. M. **Produtos à base de plantas dispensados em ervanárias para o emagrecimento: efeitos terapêuticos, toxicologia e legislação**, Tese de Mestrado em Medicina Legal – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto, Portugal, 2008.

NAPPO, S. A. Consumo de anorexígenos tipo-anfetaminas (dietilpropiona, femproporex, mazindol) e de fenfluramina no Brasil: prejuízo ou benefício para a Saúde. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 41, n. 8, p. 417-421, set. 1992.

NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. Revisão: medicamentos anorexígenos. **Infarma: (Conselho Federal de Farmácia)**, v. 2, p. 6-9, 1993.

PARODI, B.; CAVIGLIOLI, G.; BACHI, A.; CAFAGGI, S.; ROMUSSI G. Herbal mixtures with claimed slimming activity: determination by TCL and HPLC of illegally added drugs. **Pharmazie**, v. 48, n. 9, p. 678-681, 1993.

PEREIRA, L. R. L; QUEIROZ, R. H. C. Reações adversas da sibutramina e metformina no tratamento da obesidade. **Pharmacia Brasileira**, v. 19, nº 11/12, p. 13-16, 2007.

PERLINGEIRO, R.; BINCOLETTA, C. Determinação de anorexígenos, benzodiazepínicos e diuréticos em formulações comercializadas como “naturais”. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 10, n.2, p. 98, 1997.

PIETTE, V.; PARMENTIER, F. Analysis of illicit amphetamine seizures by capillary zone electrophoresis. **Journal of Chrommatography A**, v. 979, p. 345-352, 2002.

RICCA, V.; CASTELLINI, G.; MANNUCI, E.; MONAMI, M.; RAVALDI, C.; AMEDEI, S. G.; LO SAURO, C.; ROTELLA, C. M.; FARAVELLI, C. Amphetamine derivatives and obesity. **Appetite** v. 52, p. 405–409, 2009.

ROMEU, G. A.; JUSTINO, P. F. C.; LIMA, A. M. A. Perfil da dispensação de fármacos anorexígenos em Fortaleza- CE. **Pharmacia Brasileira**, v. 20, nº 7/8, p. 32- 37, 2008.

ROTH, A. Diabetes mellitus and obesity. **Journal of Primary Care**, v. 29, nº 2, p.279-295, 2002.

SAHOO, N.; MANCHIKANTI, P.; DEY, S. Herbal drugs: Standards and regulation. **Fitoterapia**, v. 81, n.6, p. 462-471, 2010.

SANTOS, P. D.; GALVÃO, J. F.; LUCAS, A. C. S. Identificação de compostos anfetamínicos em preparações para emagrecer, à base de plantas, produzidas e/ou comercializadas na cidade de Manaus-AM. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v.10, n.2, p.91, 1997.

SANTOS, M.M.C. dos; FAMILA, V.; GONÇALVES, M.L.S. Square-wave voltammetric techniques for determination of psychoactive 1,4-benzodiazepine drugs. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 374, p. 1074-1081, 2002.

SAVALIYA, A.A; SHAH, R. P.; PRASAD, B.; SINGH, S. Screening of Indian aphrodisiac ayurvedic/herbal healthcare products for adulteration with sildenafil, tadalafil and/or vardenafil using LC/PDA and extracted ion LC–MS/TOF. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, p.406-409, 2010.

SHAODONG, J.; LEE W. J.; EE, J. W.; PARK, J. H.; KNOW, S. W.; LEE, J. Comparison of ultraviolet detection, evaporative light scattering detection and charged aerosol detection methods for liquid-chromatographic determination of anti-diabetic drugs. **Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 51, p. 973–978; 2010.

SILVEIRA, P. F; BANDEIRA, M. A. M; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicas: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 14, p. 618-626, 2008.

SOUZA, L. J. ; NETO, C. G.; CHALITA, F. E. B.; REIS, A. F. F.; BASTOS, D. A.; FILHO, J. T. D. S.; DE SOUZA, T. F.; CÔRTEZ, V. A. Prevalência da obesidade e Fatores de Risco Cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 6, p. 669-676, 2003.

SOMBRA, L. L et al. Comparative study between capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography in x0201; guarana x0201; based phytopharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.36, p. 989-994, 2005.

SPENGLER, C. **Determinação simultânea de cátions empregando eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato em equipamento construído em laboratório.** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, 2009.

TAVARES, M. F. M. Eletroforese Capilar: Conceitos Básicos. **Química Nova**, v. 19, n. 2, p. 173-181, 1996.

TSENE, M. C.; TSAI, M. J.; WEN, K. C. Quantitative analysis of caffeine, ethoxybenzamide, chlorzoxazone, diazepam and indomethacin illegally adulterated in Chinese medical pills. **Journal Food Drug Analysis**, v. 5, p. 77-848, 1997.

TSENG, M. C.; TSAI, M. J.; WEN, K. C. Quantitative analysis of acetaminophen, ethoxybenzamide, piroxicam, hydrochlorothiazide, caffeine, chlorzoxazone and nicotinamide illegally adulterated in Chinese medicinal pills. **Journal Food Drug Analysis**, v. 4, p.49-56, 1996.

TRACY, D. W.; PharmD, R. D.; LALITA, K.; MARK, P. D.; GEORGE, B. Pharmacological and surgical treatments for obesity. **American Heart Journal**, v.151, n.3, P.604-624, 2006.

YUNES, R.A; PEDROSA, R. C; FILHO, V. C. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n.1, p. 147-152, 2001.

YANO, H. M.; SANTOS, A. P.; BUGNO, A.; AURICCHIO, M. T. Pesquisa de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações emagrecedoras e avaliação de rotulagem, em análises da Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz no período de junho de 2004 a março de 2007. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v.67, n. 1, p. 78-82, 2008.

WANG, J.; CHEN, B.; YAO, S. Analysis of six synthetic adulterants in herbal weightreducing dietary supplements by LC electrospray ionization-MS. **Food Additives and Contaminants**, v. 25, p. 822-830, 2008.

WANG, J.; YANG, D.; WANG, Z.; CHEN, B.; YAO, S. Simultaneous of illegal additives in dietary supplements and traditional medicines by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **Food Chemistry**, v.113, n 1, p. 227- 232, 2009.

WALD, T.; PHARMAD, RD.; KHAODHIAR, L.; DONAUHE, M. P.; BLACKBURN, G. Pharmacological and surgical treatments for obesity. **American Heart Journal**, v. 151, n. 3, p. 604-624, 2006.

WANG, Y.; ZHANG, W. T.; LI, S. T.; LI, Y.; SUN, C.; J. Simultaneous determination of five illegal drugs in weight control foods with solid phase extraction-high performance liquid chromatography. **Journal Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban University**, v. 41, p. 873-876, 2010.

WHO, World Health Organization; Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>>. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acessado em: 25 fevereiro de 2010. Publicado em setembro de 2006.

WHO, World Health Organization; Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2266e/1.2.html>>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2011. Publicado em setembro de 1999.