

Investigação da presença de anorexígenos, benzodiazepínicos e antidepressivos em formulações fitoterápicas emagrecedoras

Investigation on the occurrence of anorexigens, benzodiazepines and antidepressants in the weight-reducer phytotherapy formulations

RIALA6/1446

Daniela Santos Maia ANDRIOLO^{1,2}, Luzia Helena da CUNHA¹, Amália Soares SANTANA¹, Maria Eloíza SAMPAIO¹, Virgínia del Carmen Troncoso VALENZUELA¹, Maria Gorette Resende DUARTE¹, Eliana de Faria GARCIA^{2*}

*Endereço para correspondência: ²Centro Universitário Newton Paiva, Av. Silva Lobo, 1720, 30460-000, Nova Granada, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel.: (31) 3516-2623. E-mail: elianafgh@yahoo.com.br

¹Divisão de Vigilância Sanitária, Fundação Ezequiel Dias (Funed), Rua Conde Pereira Carneiro, 80, Gameleira, 30510-010, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido: 05.09.2011 - Aceito para publicação: 20.01.2012

RESUMO

No Brasil, são comumente comercializadas formulações fitoterápicas emagrecedoras adicionadas de substâncias sintéticas não declaradas, o que constitui um grave problema de saúde pública. No presente trabalho, foram analisadas amostras de formulações emagrecedoras naturais com suspeita de adição de substâncias anorexígenas, ansiolíticas e/ou antidepressivas apreendidas pela Gerência de Vigilância Sanitária em Medicamentos e Congêneres/Serviço de Vigilância Sanitária de Minas Gerais (GVMC/SVS-MG). Por meio de ensaios cromáticos e do teste de espuma foi constatada a ausência de pelo menos uma classe dos metabólitos secundários pesquisados (flavonoides, saponinas e quinonas) em todas as amostras analisadas. A presença de femproporex, fluoxetina e clordiazepóxido, em forma isolada ou em associação foi detectada em todas as amostras por meio de CG-EM. As amostras analisadas em sua totalidade foram discordantes dos padrões de qualidade aceitáveis, em virtude de adição não declarada de substâncias sintéticas em sua composição, além de associação de anorexígeno e ansiolítico, o que não é permitido pela legislação vigente. Comprovou-se, assim, a necessidade premente de um sistema de fiscalização mais atuante em relação a produtos irregulares comercializados, juntamente com a conscientização dos profissionais da área de saúde.

Palavras-chave. adulteração, formulação fitoterápica, anorexígenos, ansiolíticos, antidepressivos.

ABSTRACT

Several weight-reducer phytotherapeutic formulations commercialized in Brazil contain undeclared synthetic drugs. This situation constitutes a public health issue for the country. This study aimed at evaluating the occurrence of anorexigenic, benzodiazepinic and antidepressant drugs in the phytopharmaceutical preparations monitored and collected by the Public Health Surveillance of the State of Minas Gerais, Brazil. By chemical tests, the absence of at least one class of the analyzed secondary metabolites (flavonoids, saponins and quinones) was found in all analyzed samples. Fenproporex, fluoxetine and chlordiazepoxide, alone or in association, were identified by GC-MS in all formulations. Therefore, the analyzed samples did not comply with the established quality standards, as these formulations contain undeclared synthetic compounds in their compositions, along with the association of anorexigens and anxiolytics drugs, which are not allowed by the Brazilian sanitary legislation. Hence, a more effective quality control of the weight-reducer phytotherapy formulations is demanded, as well as improving educational actions addressed to health professionals and consumers.

Keywords. adulteration, phytomedicines, anorexigens, anxiolytics, antidepressants.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, cerca de 1,5 bilhões de pessoas no mundo estavam acima do peso e, deste total, mais de 500 milhões eram obesas¹. No Brasil, dados do IBGE indicam que em todas as faixas de renda aumentou contínua e substancialmente o percentual de pessoas com excesso de peso e obesas. O sobrepeso atinge aproximadamente 48% das mulheres e 50% dos homens acima de 20 anos². Considerando-se os índices de crescimento atuais da obesidade, esta pode ser considerada um problema de saúde pública no Brasil, assim como em outros países¹.

Frequentes têm sido as ofertas de fórmulas emagrecedoras naturais manipuladas ou industrializadas, quase sempre de composição química duvidosa, sendo estas muito procuradas e difundidas entre os consumidores, devido aos apelos da mídia para o consumo de produtos naturais. Em geral, esses medicamentos são na verdade associações de princípios ativos de natureza diversa, sem racionalidade e de elevado risco. Vários estudos realizados no Brasil comprovaram que os produtos emagrecedores vendidos como “naturais” apresentam em suas formulações adição não declarada de substâncias anorexígenas, antidepressivas e/ou ansiolíticas³⁻⁶, o que significa um grande risco para a saúde dos consumidores.

O Brasil lidera o mercado mundial em consumo de anorexígenos. Em 2009, foram vendidos no país 3 toneladas de anfepramona, 1,8 toneladas de sibutramina, 1 tonelada de femproporex e 2 quilos de mazindol⁷. O consumo elevado de anorexígenos no Brasil pode demonstrar que suas indicações clínicas e seu acesso, tanto em farmácias de manipulação quanto em drogarias, estão muito distantes do preconizado pela OMS e pelos órgãos sanitários, o que pode indicar um uso irracional. Ressalta-se que esses medicamentos não são mais comercializados nos Estados Unidos e na Europa por serem considerados medicamentos de elevado risco aos usuários⁸.

Segundo avaliação constante da Nota Técnica divulgada pela Anvisa, não existem, na literatura, dados científicos suficientes e compatíveis com as normas regulatórias vigentes de comprovação da eficácia e segurança desses medicamentos para efeitos de sua manutenção no mercado⁸. Assim, a resolução RDC n. 52, publicada em outubro de 2011, proibiu o uso de anfepramona, femproporex e mazindol e estabeleceu

medidas de controle da prescrição e dispensação da sibutramina⁹, devido a estudos recentes que associam o consumo dessas substâncias a doenças cardiovasculares e a distúrbios comportamentais^{7,10-12}.

A Divisão de Vigilância Sanitária da Fundação Ezequiel Dias (Funed) recebe frequentemente amostras de órgãos, como a Secretaria de Saúde/Vigilância Sanitária (SES/MG) e Delegacias de Polícia, com solicitação de constatação de composição e/ou verificação de adulteração de medicamentos manipulados e industrializados, buscando avaliar a presença de substâncias sujeitas a controle especial.

Neste contexto, o presente trabalho foi desenvolvido a fim de avaliar amostras de formulações emagrecedoras naturais com suspeita de adição não declarada de substâncias anorexígenas, ansiolíticas e/ou antidepressivas, apreendidas pela Gerência de Vigilância Sanitária em Medicamentos e Congêneres/Serviço de Vigilância Sanitária de Minas Gerais (GVMC/SVS-MG).

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras avaliadas

Foram analisadas 40 amostras (A1 a A40) de formulações fitoterápicas emagrecedoras apreendidas pela GVMC/SVS-MG. Cada frasco continha 90 cápsulas, sendo seu conteúdo constituído de pó de plantas usualmente empregadas em formulações emagrecedoras, tais como carqueja, centelha, garcínia, ginkgo, cáscara sagrada, frângula, sene, castanha-da-índia, passiflora, além de fucus e colágeno hidrolisado.

Caracterização organoléptica

Para os pós das cápsulas, foram avaliados os parâmetros aspecto, odor e cor, sendo as amostras observadas sob luz artificial¹³. Na determinação do parâmetro cor, foi empregado o padrão de cores descrito por Melo¹⁴.

Caracterização dos metabólitos secundários

Considerando-se as espécies constituintes da formulação, fizeram-se a caracterização cromática para flavonoides (reação da cianidina) e quinonas (reação de Bornträger) e o teste de espuma para saponinas¹⁵⁻¹⁷. Amostras de ginkgo, sene e ginseng, provenientes do banco de drogas vegetais de referência do Serviço de Microscopia da Fundação Ezequiel Dias, foram empregadas como controle positivo das reações cromáticas.

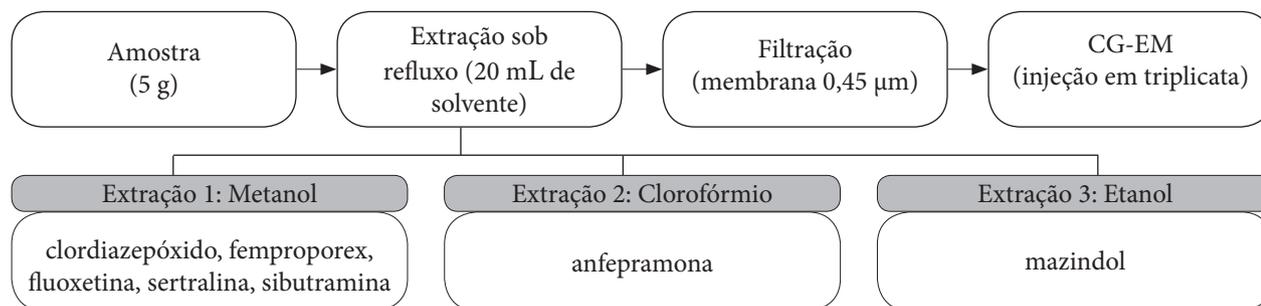


Figura 1. Fluxograma do preparo das amostras

Identificação das substâncias sintéticas por CG-EM

Preparo das amostras: as amostras foram pesadas em triplicata (5 g) e fez-se uma extração sob refluxo das substâncias sintéticas, possivelmente presentes nas formulações fitoterápicas, empregando-se metanol, etanol e clorofórmio, grau HPLC, marca Merck. Foram utilizados três diferentes solventes em função da solubilidade das substâncias sintéticas a serem avaliadas^{18,19} (Figura 1).

Preparo das soluções de referência: soluções de mazindol e cloridrato de sibutramina (Gerbrás Química e Farmacêutica Ltda., Lote 060310) foram preparadas em triplicata (2,5 mg/mL em EtOH e MeOH, respectivamente), devido à ausência de dados referentes a essas substâncias na biblioteca do espectrômetro de massas¹⁹. A identificação de anfeparamona, clordiazepóxido, femproporex, fluoxetina e sertralina foi feita por comparação com os espectros de massas das bibliotecas NIST 107, NIST 21 e PMW tox2.

Condições cromatográficas: empregou-se cromatógrafo gasoso CG-17A equipado com detector de massas SHIMADZU, modelo CG/EM QP5050, gerenciado pelo software CGMSolution; coluna capilar de sílica DB-5 (30 m × 0,25 mm e 0,25 µm de espessura do filme), utilizando-se hélio como gás de arraste (1 mL/min); injetor a 240 °C (modo *splitless*); interface a 260 °C; programação do forno: temperatura inicial de 50 °C (1 min), seguida de aumento de 5 °C/min até 100 °C (5 minutos); posterior aumento da temperatura de 5 °C/min até 150 °C (5 minutos) e de 5 °C/min até 200 °C (10 minutos). O espectrômetro de massas foi operado no modo scan, com impacto de elétrons (70 eV), tempo de aquisição 4 a 60 minutos e corte de solvente em 3 minutos. As amostras e soluções de referência foram injetadas em triplicata (1,0 µL)¹⁹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os pós das cápsulas apresentaram aspecto homogêneo e coloração variando entre tons de amarelo,

marrom e cinza. As variações de cor observadas podem ser atribuídas a diferenças nas drogas vegetais empregadas nas formulações.

De acordo com a literatura, quinonas, saponinas e/ou flavonoides são os principais constituintes encontrados nas espécies vegetais presentes nas formulações fitoterápicas em estudo¹⁷. No entanto, para todas as amostras, foram obtidos resultados negativos para uma ou duas das classes de metabólitos avaliadas, indicando a ausência das espécies vegetais declaradas ou mesmo o emprego de matéria-prima vegetal de má qualidade.

Além de material vegetal em pó, nas amostras analisadas, foi identificada a presença das seguintes substâncias sintéticas: femproporex, fluoxetina e clordiazepóxido. Anfeparamona, sertralina, sibutramina e mazindol não foram detectados nas amostras avaliadas (Tabela 1). Dentre as amostras analisadas, 52,5% apresentaram femproporex, enquanto 25% exibiram fluoxetina em sua composição. A presença de clordiazepóxido foi observada sempre em associação com fluoxetina (17,5%) ou com femproporex (5%). Nas condições cromatográficas empregadas, os picos relativos ao femproporex, fluoxetina e clordiazepóxido apresentaram tempos de retenção de 28,29, 34,71 e 50,03 minutos, respectivamente. A ocorrência de dois ou mais desses picos era indicativo da associação dessas substâncias.

Vale salientar que os resultados obtidos estão em desacordo com as legislações vigentes, visto que, segundo a RDC n° 14²⁰, é proibida a presença de substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, em formulações fitoterápicas. Além disso, em medicamentos e preparações magistrais, não é permitida a associação de anorexígenos entre si ou com ansiolíticos, diuréticos, hormônios ou extratos hormonais e laxantes, bem como quaisquer outras substâncias com ação medicamentosa, conforme resolução RDC n° 58²¹, resolução Mercosul/GMC n° 39²², Portaria SVS/MS n° 344 – artigo 47²³ e Resolução

CFM nº 1.477²⁴. Ansiolíticos e antidepressivos são usualmente associados aos anorexígenos em formulações emagrecedoras para combater os efeitos colaterais provocados por substâncias desta última classe, como depressão, euforia, irritação, tremor e insônia^{25,26,27}. Os medicamentos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol estão no mercado brasileiro há mais de 30 anos, e a sibutramina foi introduzida em 1998. Todavia, em outubro de 2011, a ANVISA publicou a resolução RDC nº 52 proibindo o uso de anfepramona, femproporex e mazindol e estabelecendo maior controle na prescrição e dispensação da sibutramina⁹, pois os benefícios dessas substâncias não superam os riscos à saúde do paciente. A decisão da Anvisa baseou-se em estudos científicos e no parecer da Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme)⁸.

Tabela 1. Substâncias sintéticas identificadas por CG-EM nas amostras analisadas

Amostra	Substâncias sintéticas
A1, A2, A4, A5, A7, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A17, A18, A22, A23, A27, A31, A34, A38, A39, A40	Femproporex
A3, A6, A8, A16, A24, A25, A28, A29, A32, A33	Fluoxetina
A9, A19, A20, A21, A26, A35, A36	Fluoxetina e clordiazepóxido
A30 e A37	Femproporex e clordiazepóxido

CONCLUSÃO

A presença não declarada de anorexígenos, ansiolíticos e antidepressivos em formulações ditas “naturais” é frequente em produtos irregulares comercializados no mercado brasileiro e constituem um problema de saúde pública, visto que essas substâncias possuem restrições e contraindicações de uso, podendo levar a tolerância, dependência química e síndrome de abstinência. Além disso, considerando-se que o paciente irá ingerir essas substâncias sem conhecimento e sem controle de dosagem, poderão ocorrer interações perigosas com outra medicação em uso.

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho, ressalta-se a importância de um sistema de fiscalização mais eficaz e maior conscientização por parte dos profissionais da saúde quanto às formulações fitoterápicas, devendo-se promover seu uso racional.

AGRADECIMENTOS

À farmacêutica Ana Luiza Belo de Carvalho, pela colaboração nas análises por CG-EM.

À farmácia de manipulação Formas & Fórmulas, que gentilmente nos cedeu a amostra de referência de cloridrato de sibutramina.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization – WHO. Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet n. 311. [acesso 2011 set 1]. Disponível em: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html].
2. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares – POF 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Comunicação Social de 27 de agosto de 2010. [acesso 2011 ago 25]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1].
3. Auricchio MT, Batistic MA, Markman BEO. Detecção de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações “naturais” empregadas em regimes de emagrecimento. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1991;51(1/2):105-10.
4. Azeredo FS, Guimarães RI, Paula JR, Cunha LC. Validação de técnica analítica em cromatografia em camada delgada comparativa para identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos fitoterápicos. *Rev Eletr Farm*. 2004;1:17-24.
5. Moritz MIG, Lang KL, Baratto L, Caro MSB, Falkenberg M, Schenkel EP. Identification of undeclared synthetic drugs in herbal products commercialized in Brazil: the “Indiano Talun” case. *Lat Am J Pharm*. 2008;27(2):274-9.
6. Yano, HM, Santos AP, Bugno A, Auricchio MT. 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. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2008;67(1):78-82.
7. Federação Nacional dos Farmacêuticos – Fenafar. Anvisa promoveu audiência sobre uso de anorexígenos. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.fenafar.org.br/portal/medicamentos/62-medicamentos/758-anvisa-promoveu-audiencia-sobre-uso-de-anorexigenos.html].
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite. Brasília: Anvisa; 2011. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.abeso.org.br/pdf/Nota%20tecnica%20Anvisa%5B1%5D.pdf].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários. Diário Oficial da República Federativa [do] Brasil. Brasília, 10 out 2011. [acesso 2012 jan 10]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html].

10. Mariz SR. Aspectos toxicológicos do femproporex. *Rev Bras Toxicol*. 2004;17(1):39-47.
11. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev*. 2008;9:378-87.
12. Drugdex System. [Base de dados da internet] Greenwood Village: Thompson Reuters (Healthcare). Atualizado periodicamente.
13. Farmacopeia Brasileira, v. 1. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
14. Melo MS. Caracteres organolépticos de alimentos e bebidas. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 1946;VI(1):77-91.
15. Matos AFJ. Introdução a fitoquímica experimental. 2. ed. Fortaleza: Editora UFC; 1997.
16. Costa AF. Farmacognosia, v. 3. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2000.
17. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. 5. ed. Rio Grande do Sul/Florianópolis: Editora da UFSC e Editora da UFRGS; 2004.
18. Moffat AC, Osselton MD, Brian W, organizadores. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3. ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2004. v. 2, Part II.
19. Carvalho ALB. Identificação de anorexígenos, ansiolíticos e antidepressivos, por cromatografia gasosa, em formulações fitoterápicas para emagrecimento. [trabalho de conclusão de curso]. Belo Horizonte (MG): Centro Universitário Newton Paiva; 2006.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, 5 mar 2010. [acesso 2011 ago 20]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RDC_N_14_anvisa.pdf].
21. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 58, de 5 de setembro de 2007. Dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. Diário Oficial da República Federativa [do] Brasil. Brasília, 6 set 2007. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/58_120907rdc.htm].
22. Mercosul/GMC/RES nº 39/99. Regulamento técnico sobre associações de drogas em medicamentos e preparações magistrais que contenham anorexígenos. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/mercosul/39_99.htm].
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 19 maio 1998. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm].
24. Brasil. Resolução nº 1.477, de 11 de julho de 1997, do Conselho Federal de Medicina. Dispõe sobre o uso de substâncias do tipo anfetaminas, isoladamente ou em associação com benzodiazepínicos, diuréticos, hormônios e laxantes, com finalidade exclusiva de tratamento de obesidade ou emagrecimento. [acesso 2011 ago 29]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm].
25. Sweetman SC, organizador. Martindale: the complete drug reference. 33. ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
26. Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
27. United States Pharmacopeial dispensing information: USP DI. 26. ed. Massachusetts: Micromedex; 2006.