

Identificação de anorexígeno não declarado em produto comercializado como fitoterápico

Identification of anorexigen not declared in product marketed as phytotherapy

DOI:10.34119/bjhrv4n2-110

Recebimento dos originais: 09/02/2021

Aceitação para publicação: 15/03/2021

Ana Rita Gnoatto

Graduanda do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ), Universidade Paulista (UNIP)
E-mail: anaritagnoatto@gmail.com

Sônia Cristina Senem Silva

Graduanda do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ), Universidade Paulista (UNIP)
E-mail: scsenem-silvasonia@hotmail.com

Fernando Augusto de Freitas

Doutor em Bioquímica pela Universidade de São Paulo (USP), docente do CESUFOZ, UNIP
E-mail:fernandoaugustodefritis.faf@gmail.com

Maria Tereza Rojo de Almeida

Professora orientadora no CESUFOZ (UNIP): Doutora em Química Orgânica pela Universidad de Buenos Aires (UBA), atualmente docente da UNIOESTE (Universidade Estadual do Oeste do Paraná)
E-mail: terezarojo@gmail.com

RESUMO

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), considera medicamento fitoterápico aquele constituído exclusivamente de matéria prima vegetal. Entretanto, eventualmente ocorrem adulterações e irregularidades em produtos comercializados como fitoterápicos desprovidos de registro na ANVISA. Tais produtos podem conter compostos sintéticos não declarados, como anti-inflamatórios, ansiolíticos ou anorexígenos, entre outras substâncias controladas. Os medicamentos emagrecedores que apresentam anorexígenos como auxiliares no tratamento da obesidade devem ser utilizados com acompanhamento médico, pois atuam no Sistema Nervoso Central e Periférico, alterando funções fisiológicas e psicológicas. Além disso, revisões da literatura científica demonstram que o uso de anfetamínicos podem trazer mais intercorrências à saúde do que benefícios. A RDC nº 265/2019/ANVISA lista as anfetaminas como substâncias de controle especial, restringindo sua comercialização com prescrição médica. Diante disto, no presente trabalho foram realizadas análises cromatográficas de cápsulas de emagrecedores

“naturais” comercializados livremente na região da Tríplice Fronteira de Foz do Iguaçu-PR. Por meio de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) foi possível verificar um perfil cromatográfico não característico de produto fitoterápico, com uma mancha majoritária intensa em $R_f \sim 0,8$ apresentando extinção de fluorescência. Na análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM), o espectro de massas da substância principal, com tempo de retenção de 10,582 minutos, foi comparável ao espectro de referência do composto clobenzorex, relatado na biblioteca NIST (*National Institute of Standards and Technology*). Conclui-se que as cápsulas desse produto comercializado como fitoterápico emagrecedor natural, apresentaram clobenzorex como substância sintética adulterante, a qual não é declarada na composição do produto.

Palavras-chave: Emagrecedores fitoterápicos, Anfetaminas, Clobenzorex, Cromatografia em Camada Delgada e Cromatografia Gasosa.

ABSTRACT

The Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC) 26/2014 of the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA), considers phytotherapeutic formulations those that are exclusively composed by vegetable raw material. However, sometimes there are adulterations and irregularities in products marketed as herbal medicines without registration by the ANVISA. Those products may include undeclared synthetic compounds, such as anti-inflammatory drugs, anxiolytic or anorectic substances, among other controlled substances. Slimming medicines that present anorectic drugs as aids in the treatment of obesity should be used under medical supervision, as they act on the Central and Peripheral Nervous System, modifying the physiological and psychological functions. Moreover, scientific literature reviews demonstrate that the use of amphetamines can bring more health complications than benefits. The RDC 265/2019/ANVISA lists amphetamines as special control substances, restricting their commercialization with medical prescription. Therefore, in the current paper, chromatographic analyzes of “natural” slimming capsules freely sold in the Triple Border region of Foz do Iguaçu-PR were analyzed. Through Thin Layer Chromatography (TLC) it was possible to verify a non-characteristic chromatographic profile of a phytotherapeutic product, with an intense major spot in $R_f \sim 0.8$ showing fluorescence extinction. In the Gas Chromatography analysis coupled to Mass Spectrometry (GC/MS), the mass spectrum of the main substance, with a retention time of 10,582 minutes, was comparable to the reference spectrum of the clobenzorex compound, reported in the NIST library (National Institute of Standards and Technology). In conclusion, the capsules of this product marketed as a natural slimming phytotherapeutic formulation, carry clobenzorex as an adulterant synthetic substance, which is not declared in the product composition.

Keywords: Herbal slimming products, Amphetamines, Clobenzorex, Thin Layer Chromatography and Gas Chromatography.

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, o uso de plantas medicinais pelas mais variadas civilizações, tem sido uma constante, sendo que em muitos casos a opção por um medicamento

fitoterápico acaba sendo a única alternativa disponível. Porém, o uso indiscriminado de plantas medicinais ou fitoterápicos normalmente se baseia na crença popular de que estes produtos não causam efeitos colaterais, de modo que se faz necessária a pesquisa científica a fim de comprovar a segurança e eficácia de tais produtos, pois apenas o conhecimento popular não é suficiente para garantir a ausência de efeitos colaterais indesejados e muitas vezes graves (FERREIRA et al., 2019).

Pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os medicamentos fitoterápicos constituem, exclusivamente, em sua composição matéria-prima vegetal ativa, assim, aqueles que apresentam substâncias isoladas ou purificadas não são considerados fitoterápicos (ANVISA, 2014).

Diversas pesquisas científicas, no entanto, relatam casos de produtos fitoterápicos que apresentam irregularidades e adulterações (VEIGA JR.; PINTO; MACIEL, 2005). Substâncias sintéticas já foram identificadas em produtos em cujas composições apresentavam declarados apenas extratos vegetais (MORITZ et al., 2008). Usuários desses produtos, de origem duvidosa, relatam melhorias nos sintomas e/ou efeitos adversos, acreditando estar consumindo um “produto natural”. Assim, surge a preocupação quanto ao modo de utilização, o acompanhamento no uso, possíveis interações, dependência e danos à saúde que podem ser causados por esses produtos (CARVALHO et al., 2007). Azeredo et al. (2004) relatam a presença de substâncias químicas isoladas em medicamentos vendidos como “produtos naturais”. Após análises realizadas em amostras, os autores identificaram a adição, não declarada, de substâncias sintéticas como anti- inflamatórios, ansiolíticos ou anorexígenos, entre outras substâncias controladas.

Os anorexígenos, como o clobenzorex, são substâncias que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) e Periférico (SNP), liberando neurotransmissores estimulantes e alterando as funções fisiológicas e psicológicas (MARCON et al., 2012). Desse modo, a RDC nº 265/2019/ANVISA lista as anfetaminas como substâncias de controle especial, restringindo sua comercialização com prescrição médica (ANVISA, 2019).

Quando substâncias de controle especial restritas à prescrição médica estão presentes em produtos identificados erroneamente como fitoterápicos, a saúde dos usuários ser comprometida. Esses produtos não apresentam restrição para seu uso e são de fácil acesso e adesão. Os efeitos nocivos podem ser potencializados, uma vez que esses fitoterápicos, com frequência, têm alta publicidade em redes sociais, além de

apresentarem falsas informações quanto à sua composição (ANVISA, 2019; VEIGA JR.; PINTO; MACIEL, 2005).

É importante investigar a presença de elementos químicos não naturais adicionados aos emagrecedores que podem colocar em risco a saúde física e mental das pessoas que desejam emagrecer rapidamente, acreditando fazer uso de produto natural isento de reações adversas. As pesquisas de Ferreira (2013) mostram que as pessoas que utilizavam tais medicamentos registravam mudanças no humor, nas relações pessoais e em relação ao aspecto físico. Outras queixas relatadas pelos autores foram o cansaço, o desânimo e até mesmo a apresentação de taquicardia e desidratação.

Devido à presença de metabólitos secundários nas plantas, como os flavonoides, alcaloides, terpenoides e antraquinonas, acredita-se que as tais substâncias podem ser coadjuvantes em processos de emagrecimento, principalmente quando esses metabólitos secundários possuem atividade hipocolesterolêmica, anti-hiperglicêmica, antioxidante e estimulante, incluindo a redução na absorção de lipídios, aumento do gasto energético, diminuição da diferenciação e proliferação de pré-adipócitos, ou diminuição da lipogênese e aumento da lipólise (YUN, 2010).

Análises Forenses, cromatográficas e espectroscópicas, são técnicas aplicadas correntemente para a determinação da presença ou ausência de drogas ilícitas em produtos ilegais (MOTA; DI VITTA, 2014). A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) é um método rápido, eficiente, de baixo custo e largamente empregado em controle de qualidade de plantas medicinais, tanto em matéria-prima vegetal quanto em fitoterápicos (JULIÃO et al., 2003).

Dessa forma, as metodologias de CCD e Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC/EM) foram utilizadas neste trabalho para a análise da constituição química de cápsulas de emagrecedores “naturais” comercializados livremente na região de Foz do Iguaçu-PR, região de Tríplice Fronteira formada por Brasil/Argentina/Paraguai, seguindo relatos de efeitos incompatíveis com extratos vegetais.

2 METODOLOGIA

A pesquisa experimental de abordagem qualitativa foi aplicada para a identificação de possíveis substâncias químicas presentes em 6 amostras do emagrecedor natural escolhido para a realização deste trabalho, as quais foram obtidas de usuários anônimos. As análises foram baseadas nos valores de fatores de retenção (Rf) e perfil cromatográfico

de cada amostra analisada previamente por CCD. Finalmente, a técnica de GC/EM foi aplicada para a confirmação e identificação da substância sintética verificada.

3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As análises realizadas são referentes a 6 diferentes frascos do mesmo medicamento, sendo que foram utilizadas 3 cápsulas de cada um. As cápsulas provenientes de um mesmo frasco foram agrupadas, de tal forma que foram geradas as amostras denominadas A1 a A6, as quais foram extraídas com 2 mL de metanol por aproximadamente 2 minutos, sob agitação. Posteriormente, os extratos foram centrifugados e os sobrenadantes foram coletados. Cada amostra foi aplicada sobre cromatoplasmas de sílica gel 60 F254 (Merck), de 10 cm de altura e 5 cm de largura, com 1 cm de distanciamento entre os respectivos pontos de aplicação. A mistura de ciclohexano:tolueno:dietilamina (75:15:10) foi utilizada como eluente (MCDERMOTT, 2011). Após desenvolvido o cromatograma, as placas foram retiradas e secas. Em seguida, as manchas principais do cromatograma foram reveladas sob luz UV 254 nm, assim como com o revelador vanilina sulfúrica. Foram calculados os R_fs das manchas majoritárias das 6 amostras examinadas.

Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC/EM)

A amostra aplicada em CG foi extraída com 2 mL de éter de petróleo PA e adequadamente homogeneizada com o uso de agitador de tubos tipo Vortex por 1 minuto. Em seguida, efetuou-se a sedimentação da fase sólida por centrifugação a 3.000 rpm, durante 4 minutos a 25°C. Após a separação das fases, foram transferidos 10 microlitros da fase líquida para tubo de cromatografia contendo 1 mL de éter de petróleo PA. Efetuou-se, então, a análise por CG/EM, utilizando cromatógrafo Agilent Technologies 7890A, detector seletivo de massas (operando a 70 eV) Agilent Technologies 5975C Inert XL, injetor automático Agilent Technologies 7683B Series e coluna DB1-MS.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os cromatogramas resultantes das análises por CCD apresentaram um perfil cromatográfico não característico de produto fitoterápico, com uma mancha majoritária intensa em R_f~0,8 com extinção de fluorescência, compatível com o comportamento

cromatográfico de anorexígeno sintético para o sistema cromatográfico aplicado, conforme Figura 1.

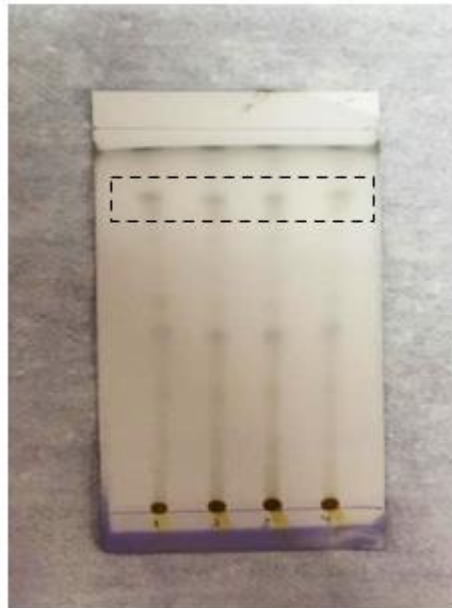


Figura 1 - Revelação em Vanilina Sulfúrica do experimento de CCD das amostras 1a 4. Os experimentos foram conduzidos em placas de sílica gel 60 F₂₅₄, utilizando-se o sistema de solventes composto por ciclo-hexano:tolueno:dietilamina (75:15:10). As bandas localizadas na região em destaque possuem R_f~0,8 e tal comportamento de migração é compatível com o padrão de clobenzorex (não mostrado). O experimento acima é parcial, sendo que as amostras 5 e 6 também apresentaram o mesmo comportamento.

Assim, dentre os anorexígenos comumente empregados como adulterantes, a mancha presente em todas as amostras, que apresentou extinção de fluorescência em R_f~0.8, foi compatível com o perfil cromatográfico do composto clobenzorex no sistema cromatográfico aplicado.

Na análise por CG/EM, o espectro de massas da substância principal, com tempo de retenção de 10,582 minutos, foi comparável ao espectro de referência do composto clobenzorex, relatado na biblioteca NIST (*National Institute of Standards and Technology*), conforme mostrado nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

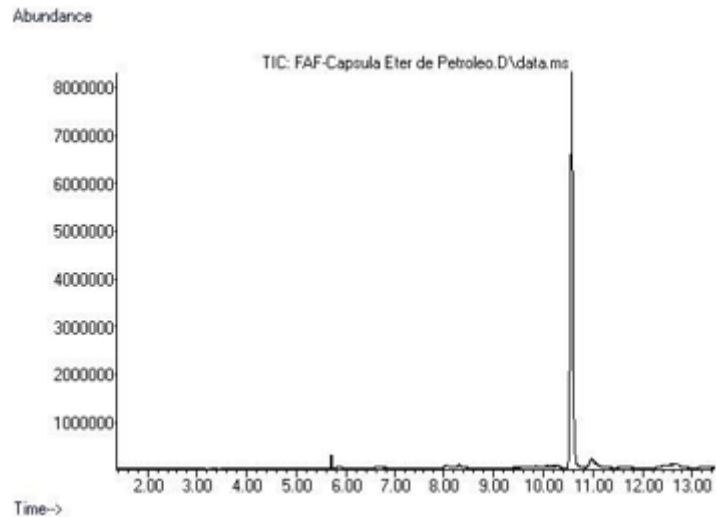


Figura 2 - Cromatograma de íons totais (CIT) da CG da amostra 1.

As demais amostras apresentaram o mesmo comportamento, sendo que todas elas continham uma banda majoritária com tempo de retenção igual a 10,582 minutos, compatível com o padrão de clobenzorex (não mostrado).

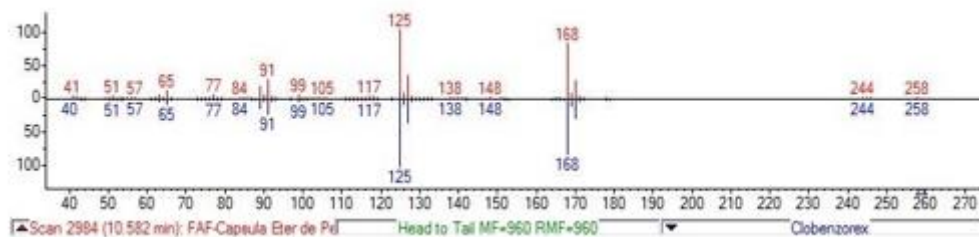


Figura 3 - Espectro de massas da amostra 1.

A imagem mostra o espectro de massas da substância com tempo de retenção de 10,582 minutos (acima) em comparação com o espectro de referência do composto clobenzorex (abaixo), relatado na biblioteca NIST, obtido no exame realizado por CG/EM. O resultado mostrado acima é parcial, sendo que as demais amostras também apresentaram o mesmo comportamento.

Por meio das análises cromatográficas e espectroscópica foi possível identificar a presença de clobenzorex, substância sintética anorexígena não declarada, como adulterante nas cápsulas dos produtos analisados.

Alguns casos de adulteração semelhante foram relatados na mídia, como a relatada pelo Instituto Geral de Perícias do Estado de Santa Catarina (IGP), onde foram analisadas algumas marcas de emagrecedores fitoterápicos adquiridos pela internet. Todas as marcas apresentaram em sua composição substâncias sintéticas controladas. Os laudos apontaram clobenzorex e sibutramina (estimulante e anorexígeno, respectivamente), fluoxetina e bupropiona (antidepressivos) e diazepam (sedativo), além de cafeína. Essas substâncias podem levar à dependência, comprometendo a saúde física e psíquica dos usuários, ou até causar problemas mais graves e fatais (RAUPP; ROCKENBACH, 2019).

A classe das anfetaminas apresenta alto potencial para desencadear farmacodependência, principalmente com consumo indevido e abusivo, causando efeitos cardiovasculares, aumento da agressividade e também aumento da atividade locomotora. Mesmo tendo uma legislação específica de controle destas substâncias, pesquisas mostram aumento na utilização de tais substâncias como inibidor de apetite e também como estimulante de vigília (MARIZ; SILVA, 2003). O problema torna-se ainda mais grave quando as anfetaminas são utilizadas sem o conhecimento do usuário, que acredita estar consumindo um “produto natural”.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As cápsulas de produtos comercializados como fitoterápicos emagrecedores apresentaram clobenzorex como substância sintética adulterante. Isso indica a importância de uma maior fiscalização sobre esse tipo de produto comercializado livremente por meio das redes sociais.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada n° 26, de 13 de maio de 2014.** Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada n° 265, de 8 de fevereiro de 2019.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0265_8_02_2019.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2020.

AZEREDO, F. S. et al. Validação de técnica analítica em Cromatografia em Camada Delgada comparativa para identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos fitoterápicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 1, n. 2, p. 17–24, 2004.

CARVALHO, A. C. B. et al. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **Revista T&C Amazônia**, ano V, n. 11, p. 26-32, 2007.

FERREIRA, E. T. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511–1523, 2019.

FERREIRA, M. R. J. **A Fitoterapia no combate à obesidade**, 2013. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2013.

JULIÃO, L. S. et al. Cromatografia em camada fina de extratos de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill) N.E.Br. (erva-cidreira). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 36–38, 2003.

MARCON, C. et al. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Disciplinarum Scientia**, v. 13, n. 2, p. 247–263, 2012.

MARIZ, S. R.; SILVA, O. A. Identificação de anfetamina em amostras de cabelo por imunofluorescência polarizada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, p. 55–61, 2003.

MCDERMOTT, S. D. Drugs of Abuse. In: **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**. 4th. ed. London and Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. p. 190–207.

MORITZ, M. I. G. et al. Identification of undeclared synthetic drugs in herbal products commercialized in Brazil: The “Indiano Talun” case. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 2, p. 274–279, 2008.

MOTA, L.; DI VITTA, P. B. **Química Forense: Utilizando métodos analíticos em favor do poder judiciário.** Disponível em: <http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Química_Forense_utilizando_métodos_analíticos_em_favor_do_poder_judiciário_.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2020.

RAUPP, J.; ROCKENBACH, P. **Peritos de SC encontram anfetaminas em emagrecedores vendidos como naturais.** Disponível em: <<https://g1.globo.com/sc/santa-catarina/noticia/2019/09/20/peritos-de-sc-encontram-anfetaminas-em-emagrecedores-vendidos-como-naturais.ghtml>>. Acesso em: 22 set. 2020.

VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: Cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519–528, 2005.

YUN, J. W. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. **Phytochemistry**, v. 71, p. 1625–1641, 2010.