

## Avaliação química de medicamentos emagrecedores classificados como naturais

### Chemical evaluation of slimming drugs classified as natural

DOI:10.34119/bjhrv6n3-098

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 15/05/2023

#### **Débora Aparecida Rios Domingos**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ)

Endereço: Av. Paraná, 3.695, Jardim Central, Foz do Iguaçu - PR, CEP: 85864-455

E-mail: deborarios09@hotmail.com

#### **Drielly da Silva Campo**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ)

Endereço: Av. Paraná, 3.695, Jardim Central, Foz do Iguaçu - PR, CEP: 85864-455

E-mail: driellydatacase@gmail.com

#### **Daniella Lury Morgado**

Doutora em Química pela Universidade de São Paulo

Instituição: Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ)

Endereço: Av. Paraná, 3.695, Jardim Central, Foz do Iguaçu - PR, CEP: 85864-455

E-mail: danilury@gmail.com

#### **Maria Tereza Rojo de Almeida**

Doutora em Química Orgânica

Instituição: Universidad de Buenos Aires (UBA)

Endereço: Viamonte 430, C1053 CABA, Argentina

E-mail: terezarojo@gmail.com

#### **Fernando Augusto de Freitas**

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade de São Paulo

Instituição: Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (CESUFOZ)

Endereço: Av. Paraná, 3.695, Jardim Central, Foz do Iguaçu - PR, CEP: 85864-455

E-mail: fernandoaugustodefreytas.faf@gmail.com

### **RESUMO**

Introdução: Atualmente, o consumo de medicamentos emagrecedores naturais ocupa lugar de destaque nas vendas de medicamentos, principalmente em decorrência da facilidade de acesso, tendo em vista que são amplamente ofertados na internet, bem como no comércio especializado ou não. Tal situação aumenta o potencial de adulteração desses medicamentos, pois a fiscalização pelos órgãos de controle é difícil de ser aplicada de forma satisfatória. Desse modo, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a possível presença de substâncias anorexígenas sintéticas em medicamentos emagrecedores naturais vendidos informalmente no mercado local, na região da Tríplice Fronteira de Foz do Iguaçu-PR. Métodos: A abordagem experimental foi baseada inicialmente em um estudo preliminar por meio do perfil cromatográfico de 3

diferentes medicamentos emagrecedores naturais em experimentos de Cromatografia de Camada Delgada (CCD), com dois sistemas eluentes denominados TA e TS2. Após os estudos preliminares realizados por CCD, os medicamentos foram examinados por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) utilizando o cromatógrafo Agilent Technologies 7890A. Resultados: As bandas majoritárias dos medicamentos MT e BT apresentaram a mesma migração que o padrão de sibutramina nos sistemas eluentes TA ( $R_f \sim 0,75$ ) e TS2 ( $R_f \sim 0,92$ ), indicando a adulteração por tal substância. A sensibilidade maior da técnica CG/EM, no entanto, permitiu constatar que os três medicamentos examinados continham sibutramina na composição. Conclusões: A presença de sibutramina nos três medicamentos examinados evidencia a necessidade de uma melhor fiscalização pelos órgãos competentes, no que se refere aos medicamentos vendidos no mercado informal.

**Palavras-chave:** emagrecedores fitoterápicos, sibutramina, cromatografia em camada delgada, cromatografia gasosa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently, the consumption of natural slimming drugs ranks a prominent place in drug sales, especially due to the ease of access, considering that they are widely offered on the internet, in specialized or non-specialized trade. This situation increases the potential for adulteration of these drugs, as inspection by control bodies is difficult to apply satisfactorily. Thus, the present work aims to evaluate the possible presence of synthetic anorexic substances in natural slimming drugs sold informally in the local market, in the region of the Tri-border area in Foz do Iguaçu, Paraná state, Brazil. **Methods:** The experimental approach was initially based on a preliminary study through the chromatographic profile of 3 different natural slimming drugs in Thin Layer Chromatography (TLC) experiments, with two eluent systems referred to as TA and TS2. After preliminary TLC studies, the drugs were examined by Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) using the Agilent Technologies 7890A chromatograph. **Results:** The major bands of MT and BT drugs showed the same migration as the sibutramine pattern in the TA ( $R_f \sim 0.75$ ) and TS2 ( $R_f \sim 0.92$ ) eluent systems, indicating adulteration by this substance. The greater sensitivity of the GC-MS technique, however, made it possible to verify that the three drugs examined contained sibutramine in the composition. **Conclusions:** The presence of sibutramine in the three drugs examined highlights the need for better supervision by competent bodies, regarding drugs sold in the informal market.

**Keywords:** herbal slimming, sibutramine, thin layer chromatography, gas chromatography.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a maior biodiversidade do planeta pertence ao Brasil, que possui em torno de 15 a 20% da diversidade biológica mundial, o que se deve em grande parte à floresta amazônica, que corresponde a 26% de todas as florestas tropicais no mundo<sup>1</sup>. Como consequência do desenvolvimento da indústria farmacêutica, porém, as plantas deixaram de ter o seu uso apenas em estado natural, de forma que, atualmente, o uso de substâncias naturais como origem para fármacos, se estende por inúmeras áreas da medicina. De forma paralela, o uso de medicamentos fitoterápicos tem ficado cada vez mais popular, tendo em vista o baixo

custo e facilidade de acesso, mas poucos apresentam evidências consistentes de segurança e eficácia<sup>2</sup>.

Atualmente, dada a tendência da sociedade pela busca de um corpo ideal, a classe de medicamentos voltados para o emagrecimento tem ocupado um lugar de destaque na venda de produtos farmacêuticos, principalmente como consequência do comércio de medicamentos de fácil acesso, como os fitoterápicos, que são facilmente encontrados no comércio, especializado ou não, bem como na internet, o que aumenta as probabilidades de adulterações nesses medicamentos, já que a fiscalização pelas agências de controle se faz difícil de ser aplicada de forma satisfatória<sup>3</sup>. Nesse sentido, o conceito popular tende a classificar de forma errônea os medicamentos tidos como naturais, como benéficos, mas tal generalização leva a um risco potencial de efeitos colaterais indesejados e até graves, em alguns casos<sup>4</sup>.

Um medicamento falsificado pode ser classificado em função de sua composição, origem, fabricação e distribuição, podendo causar sérios danos à saúde do consumidor, tendo em vista a má qualidade advinda de um controle de qualidade ineficiente. Esses medicamentos são vendidos no mercado negro e não possuem as devidas autorizações das autoridades reguladoras. Uma característica importante dos medicamentos falsificados é o fato de normalmente possuírem princípios ativos em concentrações diferentes das especificadas ou até a total ausência das substâncias farmacologicamente ativas, bem como também é comum a existência de princípios ativos diferentes daqueles que seriam esperados pelas inscrições da bula<sup>5</sup>.

Estatísticas mostram que a falsificação e comercialização de medicamentos no Brasil teve um aumento de aproximadamente 800% na última década<sup>6</sup>, enquanto um relatório da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico (OECD) estima que a comercialização de produtos falsificados representou aproximadamente 2,5% de todo o comércio mundial em 2013<sup>7</sup>. Apesar da extensão mundial dos problemas causados pelo comércio ilegal de medicamentos, a situação chama a atenção para o panorama encontrado em países de baixa e média renda, onde a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 10% dos medicamentos circulantes nestes países sejam de baixa qualidade ou falsificados<sup>8</sup>.

Todo fármaco pode produzir tanto efeitos prejudiciais como benefícios, podendo estar ou não relacionados com a principal ação farmacológica, sendo de grande preocupação para os órgãos competentes antes de serem licenciados para a comercialização<sup>9</sup>. Ademais, no que se refere aos medicamentos fitoterápicos, conforme consta na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014 da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), estes devem ser constituídos

exclusivamente de matéria prima vegetal, de modo que não são considerados medicamentos fitoterápicos aqueles que apresentam substâncias isoladas ou purificadas em sua constituição<sup>10</sup>.

No entanto, o controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos vendidos livremente no comércio informal, mostra-se ineficiente por parte dos órgãos de fiscalização competentes, de modo que diversos artigos científicos demonstram a existência de substâncias adulterantes misturadas na composição de medicamentos fitoterápicos, em especial naqueles voltados ao emagrecimento e controle de peso, tais como clobenzorex, sibutramina, fluoxetina e diazepam, entre outras<sup>11</sup>.

A sibutramina é indicada como auxiliar na perda de peso e consta na Lista B2 (lista das substâncias psicotrópicas anorexígenas e sujeitas a notificação de receita B2), da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações<sup>12</sup>. Essa substância foi estudada na década de 80 de forma inicial em função de sua ação como inibidora da recaptação de noradrenalina e serotonina, tendo como objetivo o uso como antidepressivo, mas ficou demonstrada a sua atuação na redução de apetite, sendo que no ano de 1997 o Cloridrato de Sibutramina teve a aprovação pela *Food Drug Administration* (FDA)<sup>13</sup>. No entanto, diversos estudos atualizados demonstram que a sibutramina pode ser capaz de provocar efeitos colaterais graves, incluindo hipertensão, problemas cardiovasculares e psicose<sup>14-16</sup>.

Deste modo, o presente trabalho teve por objetivo, avaliar a possível presença de substâncias anorexígenas sintéticas em medicamentos fitoterápicos comercializados no mercado informal da região da Tríplice Fronteira de Foz do Iguaçu/PR, sendo que foram examinados 3 medicamentos fitoterápicos indicados para o emagrecimento.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 EXTRAÇÃO E PREPARO DAS AMOSTRAS

Foram examinados 3 diferentes medicamentos emagrecedores naturais vendidos informalmente no mercado local de Foz do Iguaçu-PR, os quais foram denominados MT, MF e BT. Para cada medicamento, três cápsulas foram agrupadas entre si em tubo de ensaio e extraídas com 2,0 mL de acetona sob agitação por aproximadamente 1 minuto. Para a coleta do sobrenadante, procedeu-se a centrifugação a 25°C durante 3 minutos a 3.000 rotações por minuto (rpm), sendo o sobrenadante coletado e transferido para novo tubo.

### 2.2 CROMATOGRAFIA DE CAMADA DELGADA (CCD)

Os experimentos de CCD foram efetuados de forma preliminar como triagem, utilizando-se cromatoplacas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Alemanha), de 8 cm de altura e 6 cm

de largura. As amostras anteriormente extraídas em acetona foram aplicadas nas cromatoplasmas com o auxílio de capilar de vidro e com espaçamento de 1,5 cm entre cada ponto de aplicação, da mesma forma que os padrões de anfetamina, clobenzorex e sibutramina. Para a eluição, o primeiro eluente empregado como fase móvel foi denominado TS2 e consistiu em uma mistura de ciclohexano:clorofórmio:dietilamina (70:20:10)<sup>17</sup>, enquanto o segundo sistema foi denominado TA e era constituído por uma mistura de metanol:hidróxido de amônio (100:1,5)<sup>18</sup>. Após cada corrida ter sido efetuada, as placas foram secas à temperatura ambiente e as bandas foram visualizadas sob luz ultravioleta (UV) em 254 nm, permitindo o posterior cálculo do Rf.

### 2.3 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG/EM)

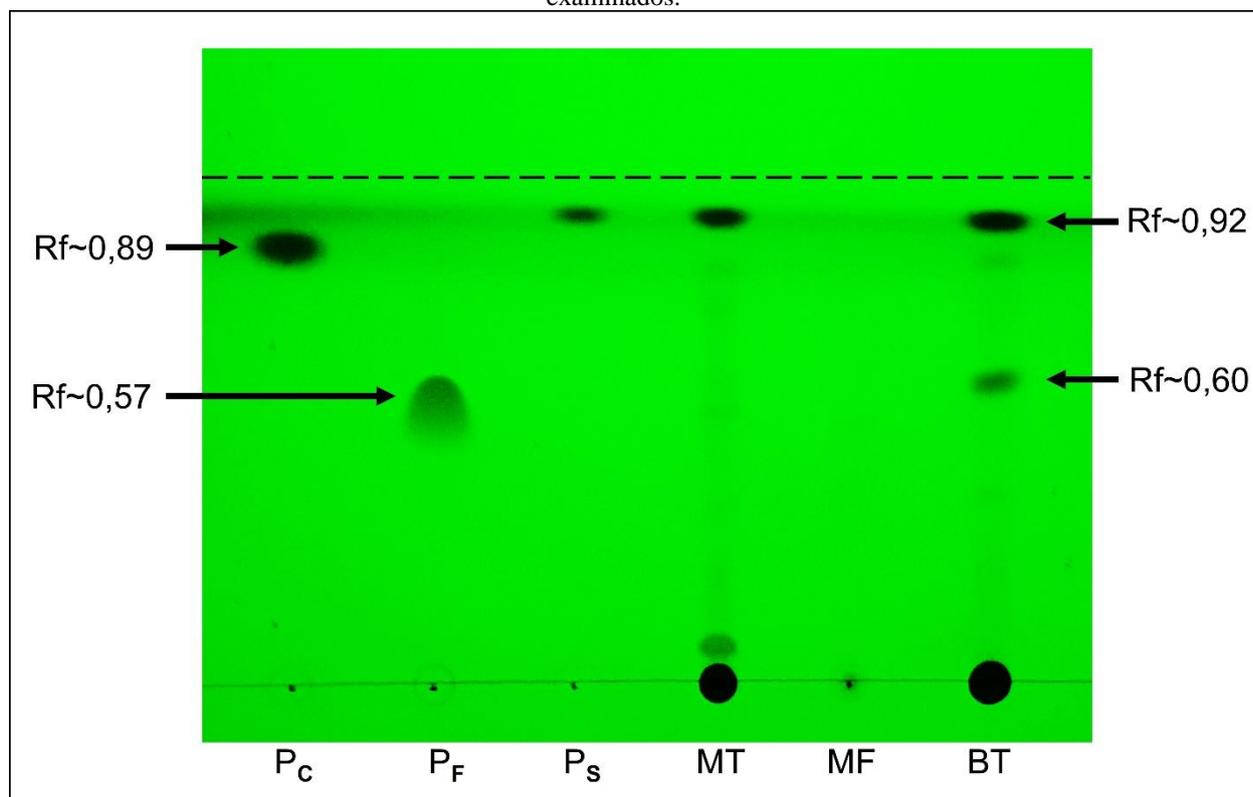
Após os estudos preliminares realizados por CCD, um volume de 10 µL de cada amostra foi transferido para tubo de cromatografia contendo 1 mL de acetona. A análise por CG/EM foi efetuada utilizando-se o cromatógrafo Agilent Technologies 7890A (EUA), detector seletivo de massas (operando a 70 eV) Agilent Technologies 5975C Inert XL, injetor automático Agilent Technologies 7683B Series e coluna SLB-5MS 5% *Phenyl Methyl Silox* (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm; Sigma Aldrich – EUA), nas seguintes condições: hélio utilizado como gás de arraste com fluxo de 1,0505 mL/minuto; volume de injeção de 2 µL e velocidade de injeção igual a 100 µL/segundo; temperatura: 150°C (2 minutos) e aumento para 315°C a 40°C/min (14,87 minutos). Os espectros de massa obtidos foram comparados com os espectros de referência depositados na biblioteca NIST (National Institute of Standards and Technology).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise preliminar dos medicamentos por CCD, foram utilizados padrões de femproporex, clobenzorex e sibutramina, substâncias que são comumente encontradas como adulterantes em medicamentos fitoterápicos, bem como em outras categorias de emagrecedores. Apesar das substâncias femproporex e clobenzorex não terem sido detectadas em nenhuma das amostras, os resultados evidenciaram a presença de sibutramina naquelas denominadas MT e BT para os dois sistemas de eluição utilizados, ou seja, os dois medicamentos mostraram a presença da mesma banda majoritária, com valores de Rf iguais ao padrão de sibutramina nos sistemas TA (Rf~0,75) e TS2 (Rf~0,92). A amostra MF não apresentou manchas compatíveis com nenhum dos padrões utilizados, o que levantou a hipótese de haver uma baixa concentração de tais adulterantes ou mesmo de inexistirem.

Na comparação entre os dois sistemas eluentes, no entanto, ficou constatado que o eluente denominado TA não apresentou um grande poder de resolução e os valores de Rf foram muito próximos para as substâncias clobenzorex (Rf~0,79), femproporex (Rf~0,78) e sibutramina (Rf~0,75), o que não o torna um sistema eluente adequado para a caracterização de adulterações contendo as referidas substâncias citadas como padrões neste trabalho. Os resultados parciais dos experimentos de CCD (usando o sistema TS2) são mostrados na Figura 1.

Figura 1 – Visualização sob luz ultravioleta (UV) em 254 nm do experimento de CCD nos medicamentos examinados.



A imagem acima mostra os resultados obtidos pela utilização do sistema de eluição TS2 como fase móvel, o qual é composto por ciclohexano:clorofórmio:dietilamina (70:20:10). Os padrões utilizados foram clobenzorex (P<sub>C</sub>), femproporex (P<sub>F</sub>) e sibutramina (P<sub>S</sub>). Para os medicamentos denominados MT e BT é possível observar claramente a presença de uma mancha majoritária coincidente com o padrão de sibutramina (Rf~0,92) nas duas amostras, o que não ocorre com o medicamento MF. A linha tracejada na parte superior da imagem corresponde à frente de migração da fase móvel.

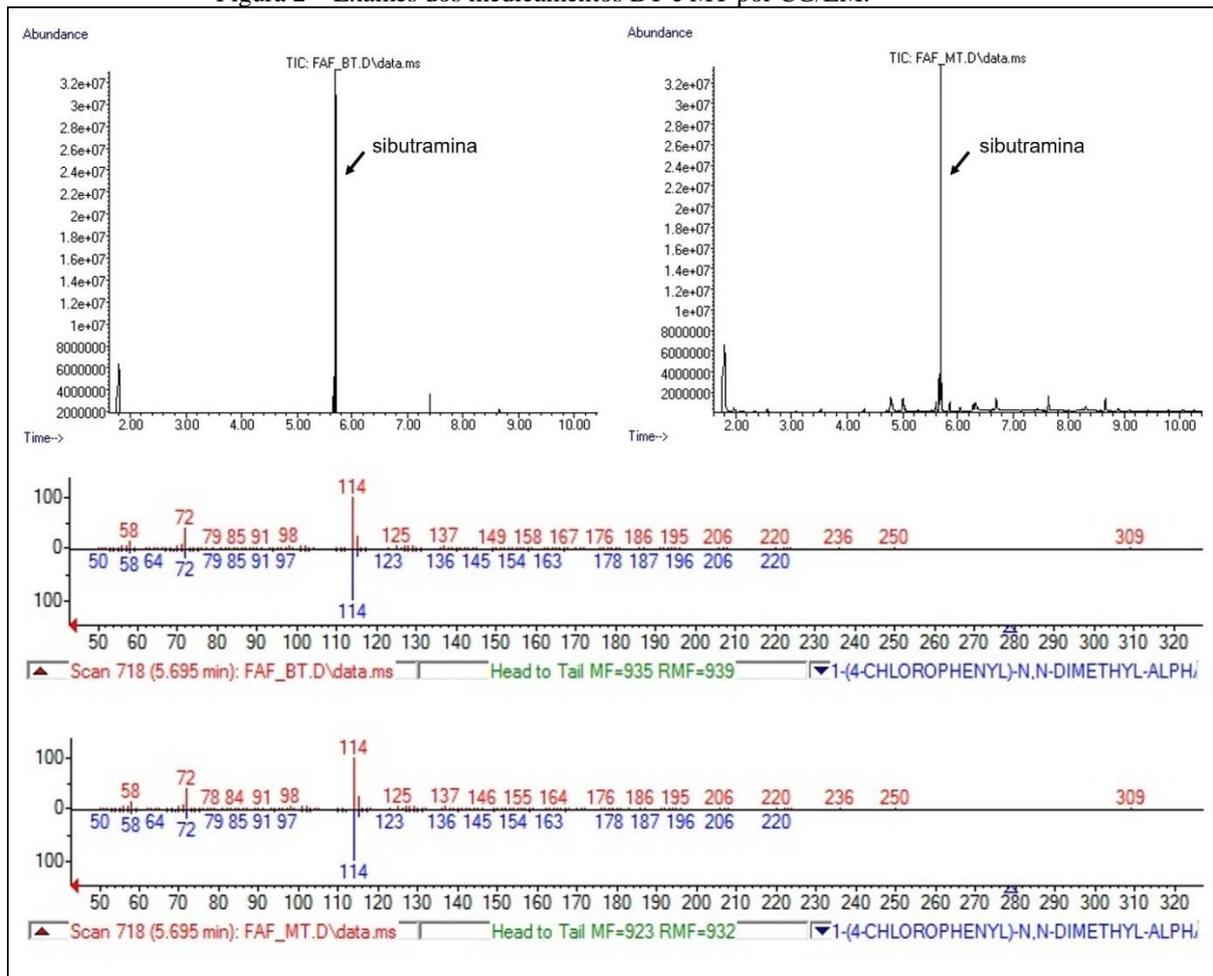
Mesmo com um poder de resolução maior do sistema TS2, quando comparado com o TA, a Figura 1 mostra que não foi possível determinar de forma inequívoca se a mancha secundária presente no medicamento BT (Rf~0,60) corresponde ao femproporex (Rf~0,57), apesar da grande compatibilidade de migração. Sendo assim, mesmo a técnica de CCD sendo muito informativa em vários aspectos, também existem limitações inerentes às suas

características intrínsecas, o que levou os autores deste trabalho à utilização da cromatografia gasosa em uma etapa posterior.

Em uma abordagem inicial, os padrões utilizados nos experimentos de CDD foram submetidos à CG/EM para a determinação dos tempos de retenção de cada composto, sendo que, nas condições utilizadas, as substâncias femproporex, sibutramina e clobenzorex apresentaram picos em 4,780 min, 5,695 min e 6,038 min, respectivamente.

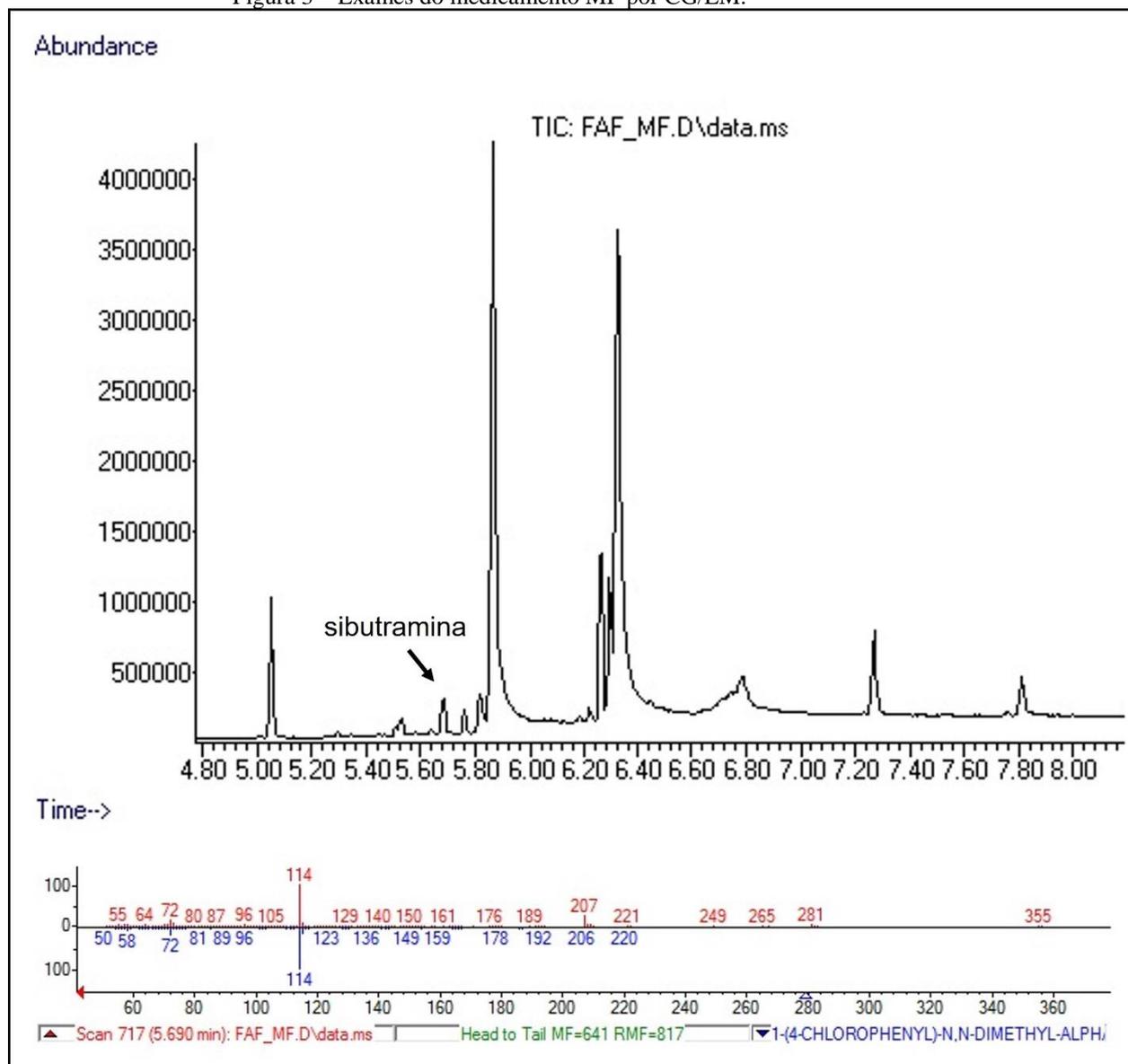
Os exames dos medicamentos fitoterápicos por CG/EM mostraram a existência de um padrão semelhante de adulteração entre eles, visto que as substâncias femproporex ou clobenzorex não foram encontradas em nenhum caso, mas por outro lado foi possível identificar a sibutramina (1-(4-Chlorophenyl)-N,N-dimethyl-alpha-(2-methylpropyl)cyclobutanemethanamine hydrochloride) como adulterante nas três amostras examinadas. Apesar dos exames realizados terem sido qualitativos, tomou-se o cuidado para que fossem empregados os mesmos procedimentos de extração e diluição em todas as amostras examinadas. Os cromatogramas obtidos, no entanto, mostraram uma grande diferença na concentração de sibutramina adulterante entre as amostras, sendo que os medicamentos BT e MT apresentaram a mesma ordem de grandeza (abundância igual a  $3,2 \cdot 10^7$ ) dos respectivos picos, ao contrário do medicamento MF (abundância abaixo de 500.000), como pode ser visto nas Figuras 2 e 3.

Figura 2 – Exames dos medicamentos BT e MT por CG/EM.



As imagens superiores mostram os perfis cromatográficos dos medicamentos BT e MT, com destaque para os picos em comum de sibutramina usada como adulterante, enquanto as imagens central e inferior mostram o espectro de massas da substância com tempo de retenção igual a 5,695 minutos (em vermelho) para os dois medicamentos, em comparação com o espectro de referência (em azul) do composto sibutramina relatado na biblioteca NIST.

Figura 3 – Exames do medicamento MF por CG/EM.



A imagem superior mostra o perfil cromatográfico do medicamento MF, onde a sibutramina usada como adulterante é destacada pela seta, enquanto a imagem inferior mostra o espectro de massas da substância com tempo de retenção igual a 5,690 minutos (em vermelho) em comparação com o espectro de referência (em azul) do composto sibutramina relatado na biblioteca NIST.

Cabe ressaltar que a baixa concentração de sibutramina no medicamento MF não se trata de contaminação ocorrida durante os exames, visto que todos os procedimentos para descartar tal possibilidade foram convenientemente efetuados.

Apesar da abordagem inicial deste trabalho utilizando a técnica de CCD com o sistema de eluição TS2, mostrar-se eficiente para a diferenciação entre a sibutramina ( $R_f \sim 0,92$ ), clobenzorex ( $R_f \sim 0,89$ ) e femproporex ( $R_f \sim 0,57$ ), a caracterização inequívoca da presença ou ausência destas substâncias nos medicamentos examinados só foi obtida pelo emprego da CG/EM, a qual permitiu determinar que as amostras examinadas não continham clobenzorex e

femproporex na composição. No entanto, mesmo não tendo encontrado femproporex e clobenzorex nos medicamentos examinados neste trabalho, diversos estudos demonstram a presença de derivados anfetamínicos como adulterantes, bem como de diversas outras classes de substâncias<sup>19</sup>.

Em um estudo efetuado em um total de 106 produtos fitoterápicos para perda de peso, coletados de 73 farmácias de nove estados brasileiros, constatou-se que quatro (3,8%) apresentaram adulterações por femproporex ou sibutramina<sup>20</sup>. Um padrão de adulteração ainda maior foi verificado em outro estudo, onde os resultados obtidos pela análise de vinte preparações farmacêuticas rotuladas como “produtos naturais”, mostraram a presença de anorexígenos e diazepam em 40% das amostras, além de fenolftaleína, geralmente usada como laxante, que foi detectada qualitativamente em 20% das amostras<sup>21</sup>.

Dada à maior sensibilidade da técnica CG/EM, foi possível determinar que a sibutramina estava presente como adulterante em todas as amostras examinadas neste trabalho, inclusive no medicamento denominado MF, o qual não apresentou a mancha característica visível sob luz UV (254 nm) na CCD. A ordem de grandeza observada para os picos de sibutramina nos cromatogramas dos medicamentos BT e MT (abundância igual a  $3,2 \cdot 10^7$ ), são compatíveis com o que normalmente se observa neste tipo de adulterações, ao contrário do medicamento MF (abundância abaixo de 500.000), mas cabe ressaltar que todos os procedimentos foram seguidos para garantir que a baixa concentração de sibutramina no medicamento MF não se trata de possível contaminação ocorrida durante as análises.

Os resultados descritos neste trabalho estão de acordo com diversos estudos que mostram a presença de sibutramina entre os adulterantes de medicamentos vegetais destinados para a perda de peso, como um estudo holandês, que examinou 50 amostras coletadas entre 2004 a 2013, onde 24 amostras continham sibutramina, desmetilsibutramina (DMS), didesmetilsibutramina (DDMS), rimonabanto, sildenafil, e/ou o laxante fenolftaleína<sup>22</sup>.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para consumidores que desejam perder peso, portanto, o uso de “produtos naturais” pode ser uma opção atraente, pois são tidos como seguros. No entanto, a facilidade de acesso, consumo sem acompanhamento médico e a falta de fiscalização adequada pelas agências de controle, podem levar ao consumo de produtos adulterados, os quais podem causar sérias reações adversas e prejuízos à saúde do consumidor.

## REFERÊNCIAS

1. Barreiro EJ, Bolzani VDS. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Quim Nova*. 2009;32(3):679–88.
2. Rodrigues AN, Miceli BC. Farmacoterapia da obesidade: Avaliação do uso de Psicofármacos e Fitoterápicos no controle de peso em pacientes de uma farmácia magistral de Matozinhos/MG [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 13]. p. 1–24. Available from: <http://jornal.faculdadecienciasdavidada.com.br/index.php/RBCV/article/view/260/111>
3. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Neurol*. 2014;4(1):1–10.
4. Ferreira ET, Santos ES, Monteiro JS, Gomes MSM, Menezes RAO, Souza MJC. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. *Brazilian J Heal Rev*. 2019;2(3):1511–23.
5. OMS. Sistema mundial de vigilância e monitorização da OMS para produtos médicos de qualidade inferior de falsificados. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 21]. Available from: [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport\\_PO.pdf?ua=1#:~:text=Os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados usados num,inferior promovem a resistência antimicrobiana.](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport_PO.pdf?ua=1#:~:text=Os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados usados num,inferior promovem a resistência antimicrobiana.)
6. Ponte AC, Gonçalves FM. A falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de medicamentos. Um problema global. O que o Brasil tem feito para a prevenção e combate. *Rev Jurídica Esmp-Sp*. 2018;14:77–98.
7. OECD/EUIPO. Trade in Counterfeit and Pirated Goods: Mapping the Economic Impact, OECD Publishing, Paris, 2016. [Internet]. Vol. 20, Trends in Organized Crime. 2016. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12117-017-9308-5>[https://www.oecd-ilibrary.org/governance/trade-in-counterfeit-and-pirated-goods\\_9789264252653-en](https://www.oecd-ilibrary.org/governance/trade-in-counterfeit-and-pirated-goods_9789264252653-en)
8. OMS. 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified, Organização Mundial da Saúde, Genebra, 2017 [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
9. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEWAN D, Rang HP. Rang & Dale: Farmacologia. 9a. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2020. 808 p.
10. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014 [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 2]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf)
11. Gnoatto AR, Silva SCS, Freitas FA, Almeida MTR. Identificação de anorexígeno não declarado em produto comercializado como fitoterápico. *Brazilian J Heal Rev*. 2021;4(2):5385–94.
12. ANVISA. Portaria SVS/MS no 344, de 12 de maio de 1998 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 21]. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/26291>

13. Luque CA, Rey JA. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol.* 2002;440(2-3):119-28.
14. Yun J, Chung E, Choi KH, Cho DH, Song YJ, Han KM, et al. Cardiovascular safety pharmacology of sibutramine. *Biomol Ther.* 2015;23(4):386-9.
15. Morikawa Y, Shibata A, Okumura N, Ikari A, Sasajima Y, Suenami K, et al. Sibutramine provokes apoptosis of aortic endothelial cells through altered production of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol Appl Pharmacol [Internet].* 2017;314:1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2016.11.003>
16. Litvan L, Alcoverro-Fortunyia O. Sibutramine and Psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):726-7.
17. Popova ME, Simanek V, Dolejs L, Smysl B, Preininger V. Alkaloids from *Fumaria parviflora* and *F. kralikii*. *Planta Med.* 1982;45(2):120-2.
18. MCDERMOTT SD. Drugs of Abuse. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material.* 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 190-207.
19. Ekar T, Kreft S. Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2019;123:288-97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.043>
20. Carvalho LM, Cohen PA, Silva C V., Moreira APL, Falcão TM, Dal Molin TR, et al. A new approach to determining pharmacologic adulteration of herbal weight loss products. *Food Addit Contam - Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012;29(11):1661-7.
21. Almeida AE, Ribeiro ML, Polese L. Determination of amfepramone hydrochloride, fenproporex, and diazepam in so-called "natural" capsules used in the treatment of obesity. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2000;23(7):1109-18.
22. van Hunsel F, Venhuis BJ, Keizers PHJ, Kant A. A "natural" weight loss product containing sibutramine. *Drug Test Anal.* 2016;8(3-4):311-4.