

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

Detection of anorexigen and benzodiazepinic drugs in weight reducers compounded formulations and analysis on label contents adequacy by Pharmacognosy Laboratory - Instituto Adolfo Lutz, from June 2004 to March 2007

RIALA6/1156

*Helena Miyoco YANO, Ana Paula SANTOS, Adriana BUGNO, Mariangela Tirico AURICCHIO

* Endereço para correspondência: Instituto Adolfo Lutz Central, Seção de Farmacognosia, Av. Dr. Arnaldo 355, São Paulo, SP/ Brasil, CEP 01246-902, e-mail: heleyano@ial.sp.gov.br

RESUMO

A obesidade tem se tornando significante problema de saúde pública no Brasil. Atualmente, os produtos denominados “fórmulas emagrecedoras” são encontrados em profusão no mercado, com o argumento de promover redução de peso corpóreo. No período de junho de 2004 a março de 2007, foram efetuadas na Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz Central/ SP análises de 22 amostras de fórmulas para pesquisar a presença de anorexígenos (dietilpropiona, femproporex, mazindol) e benzodiazepínicos (clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, bromazepam, lorazepam). Foi empregada a cromatografia em camada delgada comparativa frente aos respectivos padrões; a avaliação de conformidade da rotulagem foi realizada seguindo-se a legislação vigente. Os limites de detecção foram determinados para cada fármaco pesquisado, com os padrões utilizados na respectiva técnica de cromatografia. Três amostras apresentaram dietilpropiona ou diazepam com femproporex, as quais não estavam declaradas nos seus rótulos e nos rótulos de todas as amostras analisadas houve a menção da presença de substâncias laxantes. Das amostras analisadas, 16 estavam em desacordo com a legislação específica vigente quanto aos dizeres de rótulo. A associação de anorexígenos com benzodiazepínicos e laxantes, embora proibida pela legislação brasileira, é ainda encontrada nos produtos comercializados, constituindo-se importante risco à saúde dos usuários. Este fato merece assim, atenção especial e constante dos órgãos de fiscalização.

Palavras-chave. produto emagrecedor, anorexígeno, benzodiazepínico, limite de detecção, cromatografia em camada delgada comparativa, fraude.

ABSTRACT

Obesity has turned to be an important public health issue in Brazil. Nowadays, there are many products so called “weight reducer compounded pharmaceuticals” claiming effectiveness as weight reducers. From June 2004 to March 2007, the Pharmacognosy Laboratory of Instituto Adolfo Lutz analyzed 22 samples of compounded pharmaceuticals formulations in order to identify anorexigenic drugs (diethylpropione, fenproporex, mazindol and benzodiazepinic) drugs: (chlordiazepoxide, clonazepam, diazepam, bromazepam and lorazepam). The analysis was carried out using comparative thin layer chromatography technique. The label contents were also evaluated in accordance with Brazilian legislation. Detection limit was established to each analyzed compound in accordance with the respective reference standards. Although compound combination of anorexigen, benzodiazepinic and laxative agents are forbidden by Brazilian laws, three out 22 samples were positive for diethylpropione or diazepam with fenproporex. In addition, these substances were not mentioned in the label content. Sixteen samples were in disagreement regarding to the labeling requirements for omitting essential information. These findings showed that much concerns have to be taken by the rule authorities on these compounded pharmaceuticals in order to avoid harmful misuse.

Key words. weight reducer product, anorexigen, benzodiazepinic, detection limit, comparative thin layer chromatography, fraud.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de um bilhão de pessoas no mundo estão acima do peso, e um total de 300 milhões são clinicamente obesas¹. No Brasil, estima-se que cerca de 40% da população adulta sofre excesso de peso e 11% são obesas². A obesidade pode ser definida como o acúmulo excessivo de gordura pelo organismo e, devido as proporções que vem atingindo, é considerada um problema de saúde pública no Brasil e em outros países^{1,3}. Sua incidência independe de fatores sócio-econômicos e as conseqüências observadas vão desde morte prematura ao desenvolvimento de doenças graves não letais, que afetam diretamente a qualidade de vida dos indivíduos¹.

As fórmulas emagrecedoras, ditos “produtos emagrecedores naturais”, se propõem a ser efetivas no tratamento de obesidade. Estas têm sido procuradas e difundidas entre os consumidores devido à existência de campanhas de propaganda em emissoras de rádio, televisão e internet⁴. A profusão destes produtos suscita a preocupação e a desconfiança de que substâncias anorexígenas e benzodiazepínicas possam ser utilizadas de maneira indiscriminada e por isso perigosa, uma vez que ambas são substâncias de uso controlado e com notificação especial e retenção de receitas, segundo preconiza o SVS/MS N° 344/98⁵.

Os anorexígenos são estimulantes do sistema nervoso central (SNC), e a perda de peso ocorre por supressão do apetite. Efeitos adversos no tratamento incluem potencial de abuso de droga, distúrbios de sono, palpitações, aumento da pressão arterial, secura na boca e depressão. Fazem parte desta classe a anfepramona (dietilpropiona), o femproporex, o mazindol dentre outros^{6,7}.

Os benzodiazepínicos são agentes ansiolíticos, depressores gerais não-seletivos do SNC. Fazem parte desta classe o clordiazepóxido, o diazepam e o lorazepam e são usados para reduzir a inquietação, tensão emocional e induzir sono e sedação. Doses elevadas causam dependência física e psíquica. O etanol pode potencializar a ação, resultando em overdose. Um efeito adverso é o estímulo do apetite, com conseqüente aumento de peso^{6,8}.

É proibida a associação de drogas em medicamentos e preparações magistrais que contenham anorexígenos associados entre si, ou com substâncias ansiolíticas, diuréticas, hormonais, extratos hormonais, laxantes, bem como qualquer outra substância medicamentosa segundo o Artigo 47 da Portaria SVS/MS N°344/98⁵, a RES. GMC n° 39/99⁹, a RES. CFM N° 1.477/97¹⁰ e a RES. CFF N° 273/95¹¹.

Muitos autores já verificaram a eficácia da cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) na identificação de substâncias anorexígenas e benzodiazepínicas em formulações emagrecedoras^{4,12}. Este método apresenta como vantagens rapidez, robustez, simplicidade, análise de amostras complexas sem pré-tratamento e baixo custo.

A Seção de Farmacognosia da Diretoria de Serviço de Medicamentos do Instituto Adolfo Lutz Central – SP tem recebido amostras de órgãos como Vigilância Sanitária, Prefeituras, Hospitais, Delegacias de Polícia e consultórios médicos, com solicitação de pesquisa da possível presença de benzodiazepínicos e anorexígenos em formulações emagrecedoras. Estas amostras geralmente são acompanhadas de queixas dos usuários relatando sinais e sintomas clínicos indesejáveis de onde decorre a suspeita da presença de tais fármacos, como possíveis adulterantes.

Este estudo tem como objetivo comunicar o compilado de resultados de análises de amostras de produtos emagrecedores com suspeita de adição não declarada de substâncias anorexígenas e benzodiazepínicas, recebidas na Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz durante o período de junho de 2004 a março de 2007 com base no limite de detecção (LD) determinados para cada fármaco, por cromatografia em camada delgada comparativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparo da amostra

Análise por cromatografia em camada delgada

As amostras foram extraídas de acordo com metodologia descrita por Auricchio et al. 1991¹². Cerca de 500mg da amostra foi transferida para um béquer juntamente com 15,0mL de solução de ácido clorídrico 3 M, mantida em banho ultra-som por 5 minutos, após o que foi filtrada através de algodão para funil de separação. Foi realizada a extração do filtrado com três porções de 10mL de clorofórmio, sendo estas reunidas e filtradas sobre sulfato de sódio anidro. As frações tiveram o solvente evaporado à secura e o resíduo foi ressuspensionado em aproximadamente 0,5mL de clorofórmio (extrato 1). A fase aquosa ácida que permaneceu no funil de separação foi alcalinizada com hidróxido de amônio, seguida de extração com clorofórmio e ressuspensionada conforme o procedimento descrito anteriormente, obtendo-se o extrato 2.

Foram utilizados os seguintes padrões: diazepam, bromazepam, clonazepam, lorazepam, cloridrato de clordiazepóxido, femproporex, mazindol e cloridrato de anfepramona (obtidos de fabricantes de medicamentos e acompanhados de certificado de análise) na concentração de 1 % (p/v) em álcool etílico PA. Os padrões e os extratos obtidos no preparo das amostras foram analisados por cromatografia em camada delgada comparativa utilizando-se placas de gel de sílica G60 Merck® (20 x 20 cm) com 0,25mm de espessura. A análise foi realizada em triplicata com desenvolvimento ascendente utilizando três sistemas de solventes para a eluição:

- Eluente 1: acetato de etila: metanol: hidróxido de amônio (85:15:10, v/v/v);
- Eluente 2: ciclohexano: tolueno: dietilamina (75:15:10, v/v/v) e

- Eluente 3: ciclohexano: clorofórmio: dietilamina (70:20:10, v/v/v).

Após a eluição e a evaporação do solvente a temperatura ambiente, as placas foram reveladas com solução de iodoplatinado acidificado (manchas violáceas) e solução de Dragendorff (manchas acastanhadas)¹³. A verificação da presença ou não de anorexígenos e benzodiazepínicos foi realizada comparando-se o Rf(s) e cor da(s) mancha(s) das amostras com as dos padrões testados.

Determinação do limite de detecção

O limite de detecção (LD) foi determinado para cada padrão baseando-se na avaliação visual da mancha na menor quantidade de massa conhecida por cromatografia em camada delgada¹⁴.

Cada padrão foi pesado e transferido quantitativamente para balão volumétrico e diluídos com álcool etílico PA, obtendo-se soluções de concentrações de 0,5mg/mL. Estas foram aplicadas em volumes de 1 a 5µL que correspondem a quantidade em massa de 0,5 a 2,5µg, em placas de gel de sílica G 60 Merck®, com auxílio de microseringa. Quando necessário, foi realizada diluição 1:10 da solução inicial. A determinação do LD foi realizada em triplicata utilizando-se o eluente 1, com saturação prévia da cuba de 1 hora, desenvolvimento ascendente e percurso de 10cm. Após a evaporação do solvente a temperatura ambiente, a placa foi revelada com solução de Dragendorff¹³. O LD foi determinado pelo estabelecimento do menor nível de concentração para o qual a revelação, a coloração da substância revelada na cromatografia foi visualizada com confiabilidade.

Especificidade

A especificidade foi determinada preparando-se uma amostra placebo com componentes comuns nas formulações analisadas, tais como gelatina, glucomanan, amido de milho, cáscara sagrada, fucus vesiculosus, sene, spirulina, sene, quitosana, castanha da índia, vitamina C em proporções semelhantes de cada componente e analisadas de acordo com o método empregado.

Análise de rótulo

A análise de rótulo das amostras foi realizada seguindo-se a legislação vigente: RDC n°33/2000¹⁵ para formulações manipuladas, RDC n° 333/2003¹⁶ para formulações industrializadas e do Código de Defesa do Consumidor¹⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 22 amostras analisadas, 6 foram provenientes de análises fiscais e 16 de orientações, 4 de formulações farmacêuticas industrializadas e 18 de formulações magistrais. As formulações declaravam conter em geral gelatina,

glucomanan, carboximetilcelulose, cáscara sagrada, sene, quitosana, castanha da índia, vitamina C entre outros, cujo placebo analisado com o método empregado não revelou manchas com mesmo aspecto, coloração e RF dos padrões utilizados.

O resultado dos limites de detecção dos padrões de benzodiazepínicos e anorexígenos analisados estão na Tabela 1 e variaram desde 0,05µg até 1,5µg.

Os resultados da Tabela 1 mostraram as quantidades mínimas (LD de benzodiazepínicos e anorexígenos) capazes de ser detectadas na técnica cromatográfica utilizada neste trabalho.

Das 22 amostras analisadas, uma foi considerada insatisfatória por conter anfepramona e duas outras por revelarem presença de femproporex e diazepam, sem estarem declarados na formulação e associados a drogas vegetais laxantes, como sene (*Senna alexandrina*) ou cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), em desacordo com o Artigo 47 da Portaria SVS/MS N°344/98⁵ e a Resolução n° 39/99⁹. Na Portaria SVS/MS N°344/98⁵ o diazepam consta na Lista-B1 (Lista das Substâncias Psicotrópicas, sujeitas a Notificação de Receita "B") e a anfepramona e o femproporex, na Lista – B2 (Lista das Substâncias Psicotrópicas Anorexígenas, Sujeitas a Notificação de receita "B"), portanto obrigatoriamente devem estar declaradas no rótulo. Segundo resolução do Conselho Federal de Medicina¹⁰ (CFM N°1.477) o uso de substâncias tipo anfetaminas, isoladamente ou em associação com benzodiazepínicos, diuréticos, hormônios, laxantes, com finalidade exclusiva de tratamento da obesidade ou emagrecimento não possuem fundamentação científica e têm causado graves riscos à saúde humana, podendo inclusive provocar dependência.

Quanto à análise de rótulo, cinco amostras (23%) ficaram prejudicadas devido a Vigilância Sanitária coletar amostra a granel e acondicionar diretamente em invólucro plástico lacrado. Apenas uma amostra teve resultado satisfatório e dezesseis

Tabela 1. Limite de detecção de benzodiazepínicos e anorexígenos por cromatografia em camada delgada comparativa.

Padrões	Limite de detecção (µg)	Rf
Diazepam	0,3	0,90
Lorazepam	1,5	0,70
Clonazepam	1,5	0,82
Bromazepam	0,5	0,83
Cloriazepóxido	0,5	0,77
Femproporex	0,5	0,91
Mazindol	0,3	0,84
Anfepramona	0,05	0,92

Placa de gel de sílica G 60; Eluente: acetato de etila:metanol:hidróxido de amônio (85:15:10, v/v); Revelador: solução de Dragendorff. Cor das manchas: acastanhadas.

(72%) foram consideradas insatisfatórias. As infrações mais freqüentes verificadas no ensaio foram as ausências de: nome do prescritor, nome do paciente, posologia, gênero e espécie da droga vegetal em questão e CNPJ do estabelecimento comercial ou produtor e por constar indicação terapêutica, fato grave por induzir a automedicação. Foi observada a ocorrência de formulações magistrais declarando conter tiratricol, utilizado como um hormônio tireoidiano, e cujo registro já foi cancelado pela ANVISA¹⁸, em razão de uso indiscriminado para o tratamento da obesidade. Neste caso não foi realizada análise de identificação de tiratricol devido ao laboratório não dispor do padrão.

Nas três amostras que tiveram resultados insatisfatórios por conterem substâncias como anfepramona, diazepam e femproporex, não declaradas no rótulo e todas contendo laxantes na formulação, não constavam no rótulo da embalagem destas, o endereço comercial e CNPJ de seus fabricantes. A falta de tais informações essenciais dificultam ou até mesmo impedem a ação fiscalizatória da autoridade. No caso das preparações magistrais a presença do nome do prescritor e do paciente é fundamental para mostrar que a mesma foi individualizada, conforme preconiza a legislação. A ausência destas duas informações, ao contrário, podem indicar que a preparação foi fabricada e não manipulada, em quantidades mais próximas da semi-industrialização. Há que se levar em conta também que a amostragem enviada ao laboratório é muito pequena diante da quantidade que é oferecida no comércio.

CONCLUSÃO

Produtos contendo anorexígenos e benzodiazepínicos em associação com drogas vegetais laxativas ainda podem ser encontrados à venda ou distribuídos de forma fraudulenta e em total desacordo com a legislação. Este fato constitui sério risco à saúde em razão dos efeitos colaterais que o uso indiscriminado destas substâncias pode acarretar. Logo, produtos manipulados ou não, utilizados na redução de peso merecem atenção especial dos órgãos de fiscalização a fim de controlar o emprego das substâncias da Lista B1 e B2 da Portaria 344 de 12 de maio de 1998.

AGRADECIMENTO

As autoras agradecem a todos os funcionários da Seção de Farmacognosia pela colaboração nas atividades realizadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Obesity. Acesso em: 25 abr 2007. Disponível em <<http://www.who.int/topics/obesity/em/>>.
2. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares - POF2002-2003. Excesso de peso atinge 38,8 milhões de brasileiros adultos. Comunicação Social de 16 de dezembro de 2004. Acesso em 04 abr 2007. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278>.
3. Pereira LO, Franchini RP, Lancha Jr, AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003, 47(2), 111-27.
4. Azevedo 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. *Infarma* 2005, 17 (5/6), 86-8.
5. Brasil. Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998 da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Acesso em 03/04/2007. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17235&word=3>.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos In: *Farmacologia*, 5 edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 589-595.
7. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edição. New York: McGraw Hill, 1996. p.224.
8. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. In: Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edição. New York: McGraw Hill, 1996. p. 362-386.
9. MERCOSUL/GMC/RES. N.º 39/99 Regulamento Técnico Sobre Associações de Drogas em Medicamentos e Preparações Magistrais que contenham Anorexígenos Acesso em 04 abr. de 2007. Disponível: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/mercosul/39_99.htm>.
10. Brasil. Resolução n° 1477, de 11 de julho de 1997 do Conselho Federal de Medicina. Dispõe sobre o uso de substâncias tipo anfetaminas, isoladamente ou em associação com benzodiazepínicos, diuréticos, hormônios e laxantes, com finalidade exclusiva de tratamento de obesidade ou emagrecimento. Acesso em 04 abr 2007. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=6320>.
11. Brasil. Resolução CFF n° 273, 30 de agosto de 1995 do Conselho Federal de Farmácia. Dispõe sobre manipulação medicamentosa. Acesso em 04 abr 2007. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=6320>.
12. Auricchio MT, Bactistic MA, Markman BEO. Detecção de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações "naturais" empregadas em regime de emagrecimento. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1990; 51(1/2): 105-10.
13. Moffat AC, Editor. Clarke's isolation and identification of drugs. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1986, 1223 p.

14. Ribani M, Bottoli CBG, Collins CH, Jardim ICSF, Melo LFC. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quim Nova* 2004; 27(5): 771-80.
15. Brasil. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. Acesso em 04 abr 2007. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=16678&Word=>.
16. Brasil. Resolução RDC nº 333, de 19 de abril de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. Acesso em: 04 abr 2007. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15220&Word=>.
17. Brasil. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990 da Presidência da República: Subchefia para Assuntos Jurídicos. Código de Defesa do Consumidor. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, v. 128, nº 176, supl., p. 1, 12 set. 1990.
18. Anvisa suspende tiratricol. Acesso em: 04 abr 2007. Disponível em http://www.endocrino.org.br/noticia_c_exibe_be.php?id=.