

DETECÇÃO DE ANOREXÍGENOS E BENZODIAZEPÍNICOS EM FORMULAÇÕES "NATURAIS" EMPREGADAS EM REGIMES DE EMAGRECIMENTO*

Mariangela Tirico AURICCHIO**
Mônica Arcon BATISTIC**
Blanca E. Ortega MARKMAN**

RIALA6/718

AURICCHIO, M.T.; BATISTIC, M.A. & MARKMAN, B.E.O. - Detecção de anorexígenos e benzodiazepínicos em formulações "naturais" empregadas em regimes de emagrecimento. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 51 (1/2):105-110, 1991.

RESUMO: Foram analisadas 74 amostras de formulações 'naturais' destinadas a regimes de emagrecimento com o intuito de se verificar a presença de anorexígenos e benzodiazepínicos, que são substâncias de uso controlado. Empregou-se, para tanto, a cromatografia em camada delgada e a espectrofotometria na região do ultra-violeta. Apesar de serem apresentadas como produtos naturais, em 50% destas preparações detectou-se a presença de anorexígenos e benzodiazepínicos. Os componentes naturais presentes foram identificados por análise microscópica e cromatográfica. Constatou-se que substâncias controladas estão sendo empregadas indiscriminadamente em formulações 'naturais' para regime, sem serem mencionadas na rotulagem.

DESCRIPTORIOS: formulações naturais para regimes de emagrecimento; anorexígenos, benzodiazepínicos, detecção, cromatografia em camada delgada; espectrofotometria na região do ultravioleta.

INTRODUÇÃO

A utilização de formulações para emagrecimento tem seu emprego baseado em dois conceitos sustentados pelo modismo que nos cerca¹⁷, ou seja, o culto à magreza como padrão de beleza e o consumo de produtos naturais como hábito saudável. Tais preparações seriam totalmente livres de efeitos colaterais, o que é extremamente desejável, em detrimento da utilização de produtos sintéticos, tanto na alimentação, como na cosmética e medicamentos.

Dentro deste contexto, a homeopatia foi, no início, a alternativa encontrada para o desejado retorno ao naturalismo, e foi erroneamente confundida com a fitoterapia, já que as formulações têm geralmente em comum a presença de vários componentes de origem natural aos quais são atribuídos propriedades emagrecedoras.

Ocorre que muitos pacientes aos quais tais medicamentos naturais ou homeopáticos foram prescritos, relatavam sintomas indesejáveis e reações colaterais graves.

A maioria das solicitações de análises em nosso laboratório relatavam a preocupação com a verificação do conteúdo das formulações. Estas, normalmente eram adquiridas no próprio consultório médico e raramente apresentavam a composição, que muitas vezes era codificada. Como estes medicamentos produziam realmente o emagrecimento, o consumo aumentou consideravelmente. Por conseguinte, passaram a ser adquiridos livremente em farmácias e drogarias.

Na literatura não se encontram evidências científicas comprovando que as substâncias vegetais empregadas nessas preparações provoquem o ema-

* Realizado na Seção de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP. Apresentado no 8º Congresso Paulista de Farmacêuticos, São Paulo, 1991.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

grecimento tão acentuado em período tão curto de utilização. Assim sendo, surgiu o interesse em pesquisarem-se substâncias químicas sintéticas conhecidas como moderadores de apetite e empregadas em medicamentos de uso controlado pela portaria nº 28⁵.

Inicialmente, as amostras foram enviadas à Seção de Farmacognosia por consumidores que já estavam utilizando as formulações e pelos que iriam iniciar o tratamento de emagrecimento. Posteriormente, os Órgãos de Vigilância Sanitária e de Defesa do Consumidor passaram a encaminhar à Seção amostras desse tipo de medicamento, devido às queixas e dúvidas dos usuários.

A pesquisa dos benzodiazepínicos e anorexígenos foi feita empregando-se principalmente as técnicas de cromatografia em camada delgada e espectrofotometria na região do ultravioleta.

A cromatografia em camada delgada vem sendo utilizada para a detecção destes grupos desde a década de 60^{7,12,21} e ainda hoje é de grande utilidade. A literatura apresenta também várias possibilidades de sistemas cromatográficos passíveis de serem utilizados^{1,7,8,11,12,13,16,18,21,25}. No entanto, observou-se na prática, que o desempenho nem sempre é satisfatório quando benzodiazepínicos e anorexígenos estão presentes em associações. Vários autores^{6,8,13,22} preocuparam-se em estabelecer correlações entre a estrutura dos grupos de substâncias químicas e seu comportamento cromatográfico (Rf). Estes estudos, no entanto, foram feitos em grupos isolados de substâncias químicas (neutra, básica e ácida)¹³. Os reativos empregados na revelação¹⁶ têm sido objeto de estudos por parte dos autores na tentativa de se obter sempre maior especificidade para os diferentes grupos funcionais^{11,12,21}.

Apesar de todos estes estudos, o estabelecimento do sistema cromatográfico mais adequado está sempre aberto, dependendo da amostra que se está analisando. Foi nessa direção que conduziu-se este estudo. Procurou-se a melhor forma de extrair os componentes e identificá-los, utilizando-se outras técnicas qualitativas além da cromatografia em camada delgada, apesar dos resultados terem demonstrado que esta é a mais apropriada.

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRAS

Foram analisadas 74 amostras de preparações destinadas a regimes de emagrecimento. Estas formulações foram enviadas à Seção de Farmacognosia por consumidores, Órgãos de defesa do consumidor, Serviços de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (ERSA) e de vários estados do País.

MÉTODOS

As técnicas analíticas empregadas consistiram de análise microscópica, cromatografia em camada delgada e espectrofotometria na região do ultravioleta.

Devido à natureza do material, a análise microscópica, foi efetuada com a intenção de se identificar as drogas vegetais através da comparação dos elementos histológicos das mesmas com padrões existentes na seção. O conteúdo das cápsulas foi descorado utilizando-se solução de hipoclorito de sódio a 5%. Em seguida, as lâminas foram preparadas segundo técnicas preconizadas¹⁴ e observadas ao microscópio.

Como complementação da técnica microscópica, foi utilizada a cromatografia em camada delgada para a identificação de *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada), segundo Wagner²⁴ e diferenciação de outras espécies de *Rhamnus* (ex: *Rhamnus frangula*). A cromatografia foi utilizada também na identificação da *Centella asiática*.

Paralelamente, foram feitas análises de extração para a detecção de benzodiazepínicos e anorexígenos com posterior utilização da cromatografia em camada delgada para a identificação destas substâncias⁷.

PROCEDIMENTOS

Pesquisa de benzodiazepínicos e anorexígenos:

1) Preparo da amostra:

Transfira uma quantidade do conteúdo das cápsulas (cerca de 500 mg) para um béquer, juntamente com 15 ml de solução de ácido clorídrico 3 N. Agite em banho ultrassônico por cinco minutos. Filtre o sobrenadante através de algodão, para funil de separação. Extraia os benzodiazepínicos com três porções de 30 ml de clorofórmio. Filtre o extrato clorofórmico através de sulfato de sódio anidro. Evapore à secura e ressuspensa no mesmo solvente (Extrato 1).

À fase aquosa ácida remanescente no funil de separação adicione solução de hidróxido de amônio a 10% até alcalinização. Efetue a extração dos anorexígenos com três porções de 30 ml de clorofórmio. Filtre o extrato clorofórmico através de sulfato de sódio anidro. Evapore à secura e ressuspensa o resíduo no mesmo solvente (Extrato 2).

Para a extração do mazindol, empregou-se a técnica descrita por ALMEIDA e SZNELWAR¹, extraíndo-se a amostra com uma mistura de cloreto de metileno + álcool isopropílico na proporção de 9:1. Recolheu-se a fase orgânica e, após a evaporação à secura, ressuspendeu-se o resíduo em metanol.

2) Cromatografia dos extratos:

a) Extrato 1 (benzodiazepínicos) e extrato para a pesquisa de mazindol:

- Fase estacionária: placas de silicagel GF254 (20X20).
- Fase móvel: Acetato de etila: metanol: hidróxido de amônio a 25% (85: 15: 10).
- Desenvolvimento: único, ascendente de 15 cm.
- Padrões: diazepam, lorazepam, bromazepam, oxazepam, clordiazepóxido, mazindol.
- Revelador: reagente de Dragendorff²¹.

b) Extrato 2 (anorexígenos)

- Fase estacionária: placas de silicagel G (20X20).
- Fase móvel: ciclohexano: tolueno: dietilamina (75: 15: 10).
- Desenvolvimento: único, ascendente de 15 cm.
- Padrões: fenproporex, dietilpropiona.
- Revelador: reagente de Dragendorff²¹.

Observação: Preparo do reagente de Dragendorff

Solução a: Dissolva 1,7 g de nitrato básico de bismuto e 20 g de ácido tartárico em 80 ml de água.

Solução b: Dissolva 16 g de iodeto de potássio em 40 ml de água.

Solução estoque: Prepare uma mistura 1:1 das soluções a e b (esta mistura pode ser mantida meses no refrigerador).

Solução de uso: Misture 5 ml da solução estoque a 50 ml de solução de ácido tartárico a 20%.

A comparação do perfil espectrofotométrico da amostra com o padrão de diazepam e outros compostos da família dos benzodiazepínicos foi efetuada dissolvendo-se o resíduo do extrato 1 em hidróxido de sódio 0,1 N. Analogamente, o extrato 2 foi ressuspenso em solução de ácido clorídrico 0,1 n e comparado aos padrões de dietilpropiona e fenproporex.

RESULTADOS

Os resultados obtidos nas análises de formulações para regimes de emagrecimento com relação à presença de benzodiazepínicos e anorexígenos, declarados ou não nas fórmulas, encontram-se relacionados na Tabela 1. Nesta tabela pode-se observar que das 74 amostras analisadas, somente 34 apresentavam componentes de origem natural. Destas 34 amostras, 17 apresentaram substâncias da portaria 28 (benzodiazepínicos e anorexígenos)⁵. Das 40 amostras que não apresentavam nenhum tipo de componente vegetal, 20 continham as substâncias da portaria 28. Verifica-se ainda que, do total de amostras analisadas, 37 apresentavam as substâncias da portaria 28, das quais 30 continham associações de benzodiazepínicos e anorexígenos, 4 continham benzodiazepínicos e 3 anorexígenos não associados. Na figura 1 são demonstradas as frequências e a natureza das associações entre benzodiazepínicos e anorexígenos.

Em relação à identidade e à frequência dos componentes de origem natural nas formulações analisadas, verificou-se sempre mistura de vários tipos de drogas vegetais numa mesma formulação, sendo que as respectivas predominâncias de utilização estão apresentadas na Figura 2.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As amostras analisadas foram apresentadas como medicamentos exclusivamente naturais ou então homeopáticos destinados a regimes de emagrecimento. No entanto, em 50% das amostras foram encontradas associações de anorexígenos e benzodiazepínicos, que são substâncias controladas pela portaria 28^{3,4,5}. Em todas elas a presença dessas substâncias era omitida na composição.

Embora 17% das associações encontradas fossem constituídas de diazepam e dietilpropiona e 3% de mazindol e diazepam, foi constatado que a associação mais frequentemente encontrada foi a de diazepam e fenproporex com 80% de frequência.

Isto é explicado pelo fato de tratarem-se de substâncias mais tradicionais e mais baratas, sendo portanto, mais interessantes sob o ponto de vista econômico para as farmácias.

Além da presença destas substâncias houve uma variação dos componentes vegetais. A cáscara sagrada e a frângula, que são espécies do gênero *Rhamnus* com atividade laxativa, estão presentes em 52% das amostras analisadas, seguidas pelo *Fucus* sp, *Cynara* sp (alcachofra), *Spirulina* sp, gelatina, *Centella asiática*, Agar-agar e outros componentes que são usados em menor frequência. Basicamente, a justificativa para seu emprego consiste em associar o efeito laxativo da cáscara sagrada e da frângula com a capacidade de "enchimento do estômago" promovido pelo *Fucus*, algas e carbóximetilcelulose. Estas substâncias tem grande capacidade de absorção de água (aumentando de volume através do entumescimento) resultando numa sensação de plenitude do estômago. O fornecimento de proteínas à dieta se daria através da *Spirulina*, enquanto que o combate à celulite e à flacidez ocorreria por meio da ação da *Centella asiática*. Da mesma forma, outros componentes presentes na formulação, direta ou indiretamente, levariam ao emagrecimento. No entanto, não se tem conhecimento da avaliação da eficácia e nem mesmo da racionalidade destes verdadeiros "coquetéis" de componentes na obtenção do efeito desejado^{9,15}.

Além da identificação das espécies utilizadas nestes medicamentos foi feita uma avaliação macro e microscópica das condições higiênico-sanitárias das amostras.

É importante salientar que embora não tenham sido analisados no presente trabalho, em muitas

TABELA 1
 Presença de anorexígenos e benzodiazepínicos nas formulações estudadas.

PROCEDÊNCIA	COM FÓRMULA DE DROGAS VEGETAIS		SEM FÓRMULA DE DROGAS VEGETAIS		TOTAL
	POSITIVO BDZ + ANOR	NEGATIVO BDZ + ANOR	POSITIVO BDZ + ANOR	NEGATIVO BDZ + ANOR	
USUÁRIO	7	4	12	8	31
SUDS/ERSA	5	8	7	12	32
ÓRGÃOS DECON	3	3	—	—	6
OFICIAIS CVS	2	2	1	—	5
TOTAL	17	17	20	20	74

Figura 1 — Frequência de anorexígenos e benzodiazepínicos nas formulações estudadas.

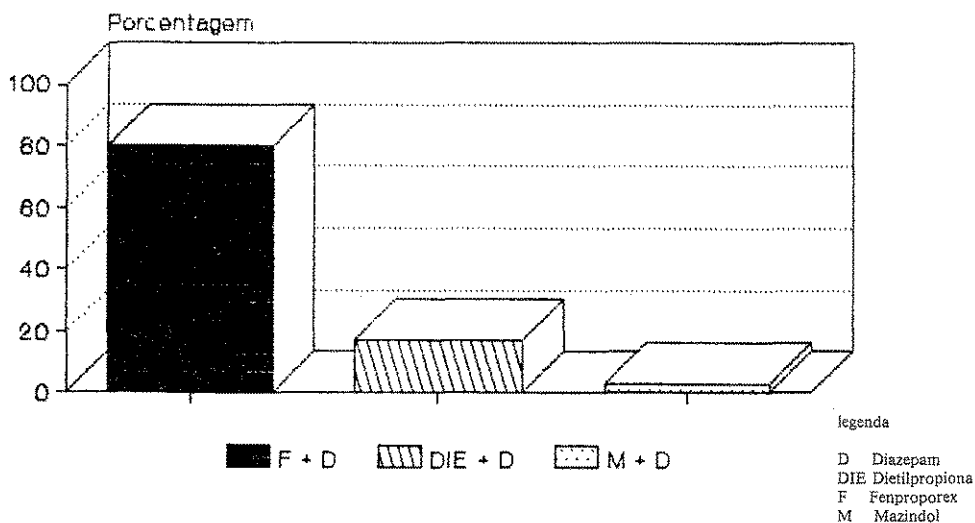
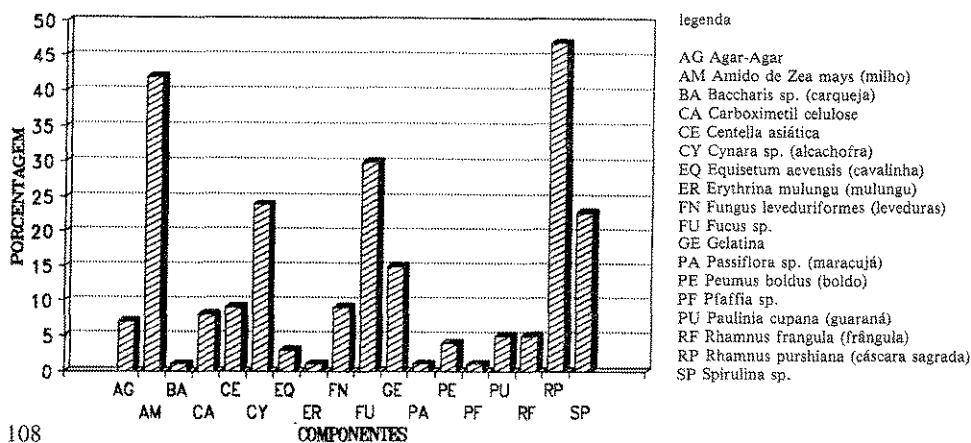


Figura 2 — Frequência de drogas vegetais nas formulações estudadas.



fórmulas era mencionada a presença de hormônios tireoidianos T₃ e T₄.

Além da fraude do emprego de substâncias controladas (diazepam + fenproporex, diazepam + dietilpropiona e diazepam + mazindol) sem declarar na rotulagem, o que constitui uma violação grave da Lei de Vigilância Sanitária, o desconhecimento por parte do usuário da ingestão destas substâncias pode ser muito perigoso. O paciente pode aumentar a dose "terapêutica" por conta própria por acreditar ser um produto natural. Este aumento pode conduzir ao exacerbamento dos efeitos a nível de sistema nervoso central pela ingestão de bebidas alcoólicas, por exemplo. Esta situação pode ser particularmente preocupante quando o consumidor adquire o medicamento diretamente na farmácia e não recebe nenhuma orientação quanto ao seu uso^{6,10,15,19,20,23}.

Observou-se pelas análises das preparações que elas eram, muitas vezes, exatamente iguais em sua composição para várias pessoas, não havendo, portanto, a individualização da prescrição que é a principal característica das formulações magistrais. Ou

tro fato é de que estas formulações também passam por "modismos" que resultam na predominância de determinado componente vegetal conforme a época, como é o caso atualmente da Spirulina. Podem ocorrer casos extremos em que duas amostras que se intitulavam 'Spirulina' eram, na verdade, um produto comercial de liberação prolongada constituído por um anorexígeno associado a um benzodiazepínico, onde a embalagem original e o rótulo haviam sido substituídos.

Do ponto de vista farmacológico, não se conhece até o momento nenhum estudo avaliando a eficácia de tais preparações e mesmo as interações entre os vários componentes da formulação. Do ponto de vista farmacocinético, também não se conhece como ocorre a distribuição no organismo dos princípios ativos passíveis de absorção, assim como a toxicidade.

A falta de tais estudos nos leva a questionar o uso tão difundido destes produtos. É vendida a "idéia mágica" do emagrecimento fácil, sem levar em consideração outros aspectos importantes no combate à obesidade.

RIALA6/718

AURICCHIO, M.T.; BATISTIC, M.A. & MARKMAN, B.E.O. — Detection of anorectics and benzodiazepines in galenicals used in treatment for obesity. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 51 (1/2): 105-110, 1991.

ABSTRACT: In this study, 74 samples of galenicals used in treatment for obesity were analysed. The authors intended to identify benzodiazepines and anorectics compounds in those formulations. However such compounds are controlled according to regulatory procedures, they have been employed in many formulations without any statement on label. Thin-layer chromatography and UV-spectrophotometry were selected as analytical methods. Botanical species were examined and identified by microscopy and thin-layer chromatography. Benzodiazepines and anorectics substances were found in 50 per cent of the samples.

DESCRIPTORS: galenicals used in treatment for obesity; anorectics, benzodiazepines; detection; thin-layer chromatography; UV-spectrophotometry.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, M. das G. & Szelwar, R.B.— Identificação do mazindol em urina por cromatografia em camada delgada. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, 20(1):87-93, 1984.
2. BERRY, D. J. & Grove, J.— Emergency toxicological screening for drugs commonly taken in overdose. *J. CHROMATOGR.*, 80:205-19, 1973.
3. BRASIL. Leis, decretos, etc.— Decreto n° 79094, de 5 de janeiro de 1977. *Diário Oficial*, Brasília, 07 de janeiro de 1977. Seção ,pt ,p. .Regulamenta a Lei n. 6.360 de 23 de setembro de 1976, que submete ao sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas...
4. BRASIL. Leis, decretos, etc.— Portaria n° 27 de 24 de outubro de 1986, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos. *Diário Oficial*, Brasília, 3 de novembro de 1986. Seção I, pt I, p. 16361-4. Baixa instruções sobre a produção, comercialização, importação, exportação, prescrição e uso de drogas e especialidades capazes de produzirem modificações nas funções nervosas...
5. BRASIL. Leis, decretos, etc.— Portaria n° 28 de 13 de novembro de 1986, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos. *Diário Oficial*, Brasília, 18 de novembro de 1986. Seção I, pt. I, p. 17205-12. Baixa instruções com vistas a normatizar os procedimentos referentes ao controle das atividades correlacionadas a substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física ou psíquica.
6. CARLINI, E. A. & MASUR, J.— Venda de medicamentos sem receita médica nas farmácias da cidade de São Paulo. *Rev. Assoc. med. bras.*, 32(5/6):75-8, 1986.

7. CLARKE, E. G. C., ed. *Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material*. London, Pharmaceutical Press, c1969. p. 4-11, 43-9, 294, 301.
8. FIKE, W. W.— Structure- R_f correlations in the thin-layer chromatography of some basic drugs. *Anal. Chem.*, 38(12):1967-702, 1966.
9. FUCKS, F. D.— O médico e a questão dos medicamentos: uma análise crítica sobre os fundamentos da prescrição de fármacos. *Ciênc. Cult.*, 40(7):652-5, 1988.
10. JUAREZ, E.— Automedicação: de novo um velho problema. (Editorial). *Rev. Assoc. med. bras.*, 32(5/6):73-4, 1986.
11. KAISTHA, K. K., TADRUS, R. & JANDA, R.— Simultaneous detection of a wide variety of commonly abused in a urine screening program using thin-layer identification techniques. *J. Chromatogr.*, 107:359-79, 1975.
12. MACEK, K., ed. *Pharmaceutical applications of thin-layer and paper chromatography*. Amsterdam, Elsevier, 1972, p. 228-35.
13. MORAES, E. de C. F. & SZNELWAR, R. B.— Identificação de fármacos de caráter ácido e neutro por cromatografia em camada delgada. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 23(2):142-51, 1987.
14. OLIVEIRA, F. & AKISUE, G.— *Farmacobotânica: curso de identificação de drogas vegetais*. São Paulo, s.c.p. 1981. 3 v.
15. ROZENFELD, S.— O uso de medicamentos no Brasil. In: RAMON-LAPORTE, J., TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*; trad. por Margaret de F. Rodrigues e Vera Lúcia E. Pepe. São Paulo, HUCITEC, 1989. cap. 1, p. 21-41.
16. RUBIA, L. B. & GOMEZ, R.— TLC sensitivity of six modifications of Dragendoff's reagent. *J. Pharm. Sci.*, 66(11):1656-7, 1977.
17. SCHENKEL, E. P., SIMÕES, C. M. O., MENGUE, S. S., MENTZ, L. A., IRGANG, B. E. & STEHMANN, J. R.— O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. *Cad. Farm.*, Porto Alegre, 1(2):65-72, 1985.
18. SILVA, A. F., KOEHLIN, B. A. & BADER, G.— Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. *J. Pharm. Sci.*, 55(7):692-702, 1966.
19. SIMÕES, M. J. S. & FARACHE FILHO, A.— Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil), 1985. *Rev. Saúde pública*, São Paulo, 22(6):494-9, 1988.
20. SOIBELMAN, M., AMARAL, L. R., PALMINI, A. L. F., LERRER, D. P. & LEITE, S. S.— Indicação de medicamentos por balconistas de farmácia em Porto Alegre-RS. *Rev. Assoc. med. bras.*, 32(5/6):79-83, 1986.
21. STAHL, E., ed. *Thin-layer chromatography: a laboratory handbook*; translated: by M.R.F. Ashworth. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1969. p. 507-49.
22. STEAD, A. H., GILL, R., WRIGHT, T., GIBBS, J. P. & MOFFAT, A. C.— Standardised thin-layer chromatographic systems for the identification of drugs and poisons. *Analyst*, 107:1106-68, 1982.
23. TANCREDI, F. B.— Consumo de medicamentos benzodiazepínicos no Brasil — 1970 a 1985: estudo comparativo de tendências. Tese de doutoramento — Faculdade de Saúde Pública da USP.
24. WAGNER, H., BLADT, S. & ZGAINSKI, E. M.— *Plant drug analysis*. Berlin, Springer-Verlag, 1984. p. 104.
25. WOULTERS, I., ROETS, E. & HOOGMATENS, J.— Thin-layer chromatographic identification on nineteen benzodiazepine derivatives. *J. Chromatogr.*, 17:381-89, 1979.

Recebido para publicação em 2 de julho de 1991.