

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Mestrado

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São
Luís, Maranhão, Brasil

NILSON DE JESUS PEREIRA BATALHA JÚNIOR

São Luís – MA
2020

NILSON DE JESUS PEREIRA BATALHA JÚNIOR

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São
Luís, Maranhão, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão
como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Flavia Maria Mendonça do Amaral

Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Helena Seabra Soares de Britto

São Luís – MA
2020

Pereira Batalha Júnior, Nilson de Jesus

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e preparações derivadas empregadas para perda de peso em São Luís, Maranhão, Brasil / Nilson de Jesus Pereira Batalha Júnior. – 2020.

100 f.

Coorientador (a): Maria Helena Seabra Soares de Britto.

Orientador (a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

1. *Citrus aurantium*. 2. Emagrecimento. 3. *Hibiscus sabdariffa*. 4. Integridade. 5. Pureza. I. Mendonça do Amaral, Flavia Maria. II. Seabra Soares de Britto, Maria Helena. III. Título

NILSON DE JESUS PEREIRA BATALHA JÚNIOR

FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de
drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São
Luís, Maranhão, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão
como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em: //

Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Orientadora)

Profª Drª Denise Fernandes Coutinho
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Examinadora)

Profº Drº Lucas Martins França
Doutor em Ciências da Saúde
(Examinador)

Profº Drº Luciano Mamede de Freitas Junior
Doutor em Ciências da Saúde
(Examinador)

Profª Drª Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
(Examinador Suplente)

“...De todas as boas promessas do Senhor à nação de Israel, nenhuma delas falhou; todas se cumpriram.”

(Jeremias 21.45)

Aos meus pais e esposa, que muito me apoiaram durante esta caminhada e impulsionaram a avançar quando tudo era difícil. Vocês são a razão desta obra se materializar.

Dedico

AGRACEDIMENTOS

Acima de tudo e de todos, agradeço a Deus. Ele esteve presente em todos os momentos do desenvolvimento desse sonho, apresentando-se como Pai que providencia o melhor ao seu filho. Yhwh é o único digno de adoração, honra e glória!

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Flavia do Amaral, pela paciência, incentivo e alicerce na construção desse trabalho. Obrigado pelos conselhos, pela dedicação profissional e, principalmente, por sempre compreender as particularidades e dificuldades que se apresentaram no decorrer desta formação. Você foi um veículo usado por Deus para proporcionar esse momento de alegria!

A Prof^a Dr^a Maria Helena, coorientadora desse trabalho, presente em algumas fases da minha graduação, sendo uma das primeiras professoras a acreditar em mim, principalmente dentro do segmento pesquisa e extensão.

Aos meus pais, Nilson Batalha e Heloisa Gusmão, por apoiarem meus sonhos, metas e se alegrarem comigo sempre. Sem vocês eu não chegaria onde estou, alcançando mais uma titulação acadêmica, muito menos teria o caráter e ética forjados por suas instruções. Amo-os incondicionalmente!

A minha esposa, Mariana Nascimento Batalha, que embarcou nesse projeto apesar das dores e dificuldades que ele proporcionaria a nossa vida de casados, com a distância e saudade. Sei que o tempo gasto nesta formação e hiatos de um encontro ao outro não voltarão, mas certamente serviram como uma prova de que o amor tudo vence, não é mesquinho e sempre deseja o melhor ao outro. Cada dia me apaixono mais por você!

A Família Batalha e Gusmão, em especial a Ivaldo, Anatalia, Marly e Jaime – tios que sempre apoiam meu crescimento educacional, sorrindo e festejando com cada vitória alcançada.

A minha Vó Dedê, em memória, por saber que eu seria alguém e ter sonhado sempre o melhor para mim; e minha linda Vó Clara, pela graça e história de vida que motiva todos os seus frutos a chegarem sempre mais longe.

Aos meus sogros, Sandro Nascimento e Ana Caroline, pelas orações, incentivo e força; e as preciosidades Ana Sara e Taizane por ligarem sempre e me mostrarem que não devemos perder “nossa criança”, principalmente a visão do mundo por sua ótica.

Aos companheiros de pesquisa no Laboratório de Fitorerapia e Biotecnologia em Saúde, por me proporcionar novos conhecimentos e sempre serem norteadores quando assim precisei.

Agradeço a Izolda Costa, Samara Araújo, Ana Catharinny e Nídia Rubia, companheiras de bancada e de dores durante este mestrado, amenizando a ansiedade quando o desespero batia à porta. Existe um provérbio que diz “em todo tempo ama o amigo e na hora da angústia nascerá um irmão”; creio que vocês assim são.

Agradeço a Tássio Rômulo e Antônio Leite por sempre serem solícitos e me ajudarem com protocolos novos, conselhos e, principalmente, manter o pé no chão com o que se pode executar. Vocês também são daquele tipo que a gente tem que levar pela vida toda!

Agradeço a Roberta Gondim, Jéssyca Wan Lume, Tálison Ferreira, Orlene Nascimento, por esclarecerem regras, apresentarem soluções e sempre estarem dispostos a ajudar na realização deste trabalho; também Polyanna Kzam, pela simpatia e prontidão em ouvir, ver e auxiliar quando necessário.

Aos membros do Laboratório de Microbiologia Clínica, em especial a Prof^a Patrícia Figueiredo pelo suporte e solicitude, sempre que precisei; e os colegas Thiago Mubarack e Larissa Marques, indispensáveis também na construção desse trabalho.

Aos amigos, irmãos de fé, Edvana Figueiredo e Samuel Valle, por sempre ouvirem minhas dores, mesmo quando não entendiam, darem palavras de ânimo e mostrarem que em Deus tudo já deu certo.

À Universidade Federal do Maranhão, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo apoio necessário em infraestrutura e financiamento da pesquisa.

RESUMO

Plantas são utilizadas para diversas afecções, merecendo destaque o crescente uso popular para perda de peso; fato que reflete, em parte, a restrição aos produtos sintéticos. Situação preocupante, considerando os possíveis riscos e efeitos adversos ao uso de espécies vegetais sem estudo de validação; associado, também, a crença na naturalidade inócua desses produtos. Assumindo que várias plantas e suas preparações derivadas têm sido amplamente empregadas popularmente sem validação, este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade e condições de comercialização de drogas vegetais e preparações fitoterápicas para perda de peso no município de São Luís, Maranhão, Brasil; visando contribuir com ações de Farmacovigilância em Fitoterapia. Com base nos dados do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Maranhão foram selecionadas 16 farmácias (F1-F16) para investigar as condições de comercialização, com emprego de entrevistas semiestruturadas aos farmacêuticos, proprietários ou auxiliares de farmácias. *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Camellia sinensis* L. (chá verde), *Opuntia ficus-indica* L. (figo da Índia), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) foram identificadas como as espécies vegetais mais comercializadas. Em etapa seguinte, foram adquiridas 06 (seis) amostras de 03 (três) espécies frequentemente comercializadas nesses estabelecimentos para perda de peso, sendo estas: *Citrus aurantium*, *Hibiscus sabdariffa* e *Morus alba* na forma de cápsulas, totalizando 18 (dezoito) amostras; seguida da avaliação da qualidade, fundamentado nos parâmetros de integridade (avaliação qualitativa e doseamento de constituintes químicos) e pureza (identificação macroscópica, teor de cinzas, umidade, contaminação microbiológica e material estranho). Os resultados permitiram evidenciar condições inadequadas de comercialização nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados, com destaque a graves infrações sanitárias, como: ausência do farmacêutico em 02 (dois) estabelecimentos, correspondendo a 12,5%. Todas as amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal das espécies adquiridas comprovaram má qualidade quanto aos parâmetros de pureza e integridade, com *screening* fitoquímico e doseamento de constituintes químicos divergentes entre si, em desacordo com determinações da literatura especializada, e perfis cromatográficos sem presença de marcador analítico em 61,11% das amostras; constatando, também, não conformidade para análise de umidade e cinzas, 12 (doze) (75,00%) e 09 (nove) (56,25%) das amostras, respectivamente. Assim, os resultados deste estudo evidenciam a necessidade de Farmacovigilância em Fitoterapia, com melhorias na fiscalização, vigilância e controle de qualidade do material vegetal disponibilizado para fins medicinais na capital maranhense.

Palavras-chave: Integridade; Pureza; Emagrecimento; *Citrus aurantium*; *Hibiscus sabdariffa*; *Morus alba*.

ABSTRACT

Plants are used for various diseases, notably the growing popular use for weight loss; this partly reflects the restriction on synthetic products. Situation that brings concern, considering the possible risks and adverse effects to the use of plant species without validation study; also associated with the belief in the innocuous naturalness of these products. Assuming that several plants and their derivative preparations have been widely popularly used without validation, the aim of this paper was to evaluate the quality and the conditions of commercialization of plant drugs and phytotherapeutic preparations for weight loss in São Luís, Maranhão, Brazil; to contribute with Pharmacovigilance actions in Phytotherapy. Based on data from the Regional Council of Pharmacy of the State of Maranhão, 16 pharmacies (F1-F16) were selected to investigate commercialization conditions, using semi-structured interviews with pharmacists, pharmacy owners or assistants pharmacies. *Citrus aurantium* dulcis L. (red orange), *Camellia sinensis* L. (green tea), *Opuntia ficus-indica* L. (Indian fig), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibiscus) and *Morus alba* L. (blackberry) were identified as the most commercialized plant species. In the next, 06 (six) samples of 03 (three) species frequently marketed in these weight loss establishments were acquired, as follows: *Citrus aurantium*, *Hibiscus sabdariffa* and *Morus alba*, all in capsule form, totaling 18 (eighteen) samples; followed by the quality assessment, based on the integrity (qualitative assessment and determination of chemical constituents) and purity (macroscopic identification, ash content, humidity, microbiological contamination and strange material) parameters. The results showed inadequate marketing conditions in selected pharmaceutical establishments, highlighting serious sanitary infractions, such as: absence of the pharmacist in 02 (two) establishments, corresponding to 12.5%. All samples of dry extract and plant drug capsules of the acquired species proved to be of poor quality regarding purity and integrity parameters, with phytochemical screening and assay of divergent chemical constituents, in disagreement with determinations in the specialized literature, and chromatographic profiles without presence of analytical marker in 61.11% of the samples. All samples of dry extract and plant drug capsules of the acquired species proved to be of poor quality regarding purity and integrity parameters, with phytochemical screening and assay of divergent chemical constituents, in disagreement with determinations in the specialized literature, and chromatographic profiles without presence of analytical marker in 61.11% of the samples. In addition, non-compliance was found for moisture and ash analysis in 12 (twelve) (75.00%) and 09 (nine) (56.25%) of the samples, respectively. Thus, the results of this study show the need for Pharmacovigilance in Phytotherapy, with improvements in the supervision, surveillance and quality control of plant material available for medicinal purposes in the capital of Maranhão.

Keywords: integrity; purity; weight loss; *Citrus aurantium*; *Hibiscus sabdariffa*; *Morus alba*.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AFE	Autorização de Funcionamento de Empresa
AG	Ácido Gálico
AGL	Ácido graxo livre
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	<i>Citrus aurantium</i>
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CRF-MA	Conselho Reginal de Farmácia do Maranhão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	Grama
HB	<i>Hibiscus sabdariffa</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia
IN	Instrução Normativa
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
LPL	Lipoproteína lipase
M	Metro
MA	<i>Morus alba</i>
MF	Medicamento fitoterápico
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PL	Projeto de Lei
POP	Procedimento Operacional Padrão
PSM	Programa de Segurança dos Medicamentos
PTF	Produto tradicional fitoterápico
QE	Quercetina
RAM	Reação adversa ao medicamento
RCQ	Relação cintura-quadril

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENACIAT	Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
UFC	Unidade formadora de colônia
UFMA	Universidade Federal do Maranhão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Medicamentos sintéticos com registro suspenso de comercialização no Brasil, devido ações de Farmacovigilância nos últimos anos.....	27
Tabela 2.	Farmácias de São Luís, Maranhão, inventariadas quanto aos documentos obrigatórios para o funcionamento segundo a RDC nº 44/2009 da ANVISA.....	51
Tabela 3.	Orientação dada na aquisição dos produtos de origem vegetal nas farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	52
Tabela 4.	Conhecimento referido pelos entrevistados em relação à legislação sanitária dos produtos de origem vegetal nas farmácias selecionadas, São Luís, Maranhão, 2018.....	52
Tabela 5.	Produtos de origem vegetal mais comercializados para perda de peso referidos pelos entrevistados nas farmácias selecionadas de São Luís, Maranhão, 2018.....	53
Tabela 6.	Avaliação de rotulagem de amostras comerciais de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) comercializadas para perda de peso farmácias selecionadas de São Luís, Maranhão, 2019.....	53
Tabela 7.	Avaliação macroscópicas (cor, tamanho e homogeneidade) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	55
Tabela 8.	Avaliação microbiológica das amostras de cápsula de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	57
Tabela 9.	Peso médio e rotulado das amostras de cápsulas de extrato seco de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e	

	<i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	58
Tabela 10.	Parâmetros físico-químicos (índice de espuma, teor de água e cinzas totais) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	59
Tabela 11.	Perfil qualitativo e semiquantitativo dos constituintes químicos das soluções hidroetanólicas obtidas de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.	61
Tabela 12.	Teor de polifenóis (mgGA)/g e teor de flavonoides (mgQE)/g das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	62
Tabela 13.	Valores de R _f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	63
Tabela 14.	Valores de R _f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	64
Tabela 15.	Valores de R _f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Vias metabólicas no tecido adiposo.....	23
Figura 2.	Organograma da estruturação dos mecanismos de fiscalização e notificação em Farmacovigilância.....	30
Figura 3.	<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha) com fruto (A), seu principal alcaloide sinefrina (B) e similaridade com epinefrina (C).....	38
Figura 4.	Folhas e flores de <i>Camellia sinensis</i> L. (chá verde).....	39
Figura 5.	<i>Opuntia ficus-indica</i> L. (figo da Índia).....	40
Figura 6.	<i>Hibiscus sabdariffa</i> (hibisco).....	41
Figura 7.	<i>Morus alba</i> L. (amora) com frutos.....	42
Figura 8.	Percentual dos entrevistados por ocupação nas farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	50
Figura 9.	Forma de aquisição dos produtos de origem vegetal pelos clientes nas farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.....	51
Figura 10.	Folheto publicitário disponibilizado ao público nas farmácias codificadas como F1 e F3 em São Luís, Maranhão, 2018.....	54
Figura 11.	Folheto ilustrativo disponibilizado ao público com linha de produtos disponíveis a pronta entrega na farmácia codificada como F7 em São Luís, Maranhão, 2018.....	54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	Obesidade: breve abordagem cenário atual, fisiopatologia e tratamento.....	21
2.2	Farmacovigilância.....	24
2.2.1	Farmacovigilância em Fitoterapia.....	27
2.2.1.2	Inefetividade terapêutica de plantas e seus produtos derivados.....	31
2.3	Comercialização e controle de qualidade de plantas e seus produtos derivados para fins terapêuticos.....	32
2.3.1	Plantas e seus produtos derivados empregados para perda de peso.....	37
3	OBJETIVOS.....	43
3.1	Objetivo geral.....	43
3.2	Objetivos específicos.....	43
4	METODOLOGIA.....	44
4.1	Aspectos éticos e legais.....	44
4.2	Área de estudo.....	44
4.3	Tipo de estudo.....	44
4.4	Avaliação da qualidade dos produtos naturais comercializados nas farmácias de São Luís.....	45
4.4.1	Condições de comercialização.....	45
4.4.2	Aquisição do material vegetal.....	45
4.4.3	Análise de rotulagem das amostras comerciais selecionadas.....	46
4.4.4	Determinação do peso médio.....	46
4.5	Determinação dos parâmetros de qualidade das amostras comerciais de cápsulas <i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> (amora).....	46
4.5.1	Análise macroscópica.....	46
4.5.2	Análise microbiológicas.....	46
4.6	Análises químicas e físico-químicas.....	47
4.6.1	Determinação de umidade.....	47
4.6.2	Determinação de espuma.....	47
4.6.3	Determinação de cinzas.....	48
4.6.4	Obtenção dos extratos vegetais.....	48
4.6.5	Caracterização química.....	48
4.7	Análise estatística.....	49
5	RESULTADOS.....	50
5.1	Condições de comercialização.....	50

5.2	Qualidade das amostras de cápsulas <i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora).....	55
5.2.1	Análise macroscópicas das amostras de cápsulas <i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> (amora).....	55
5.2.2	Avaliação microbiológica e peso médio de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> (amora).....	56
5.3	Análises químicas e físico-químicas das amostras cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	58
5.3.1	Perfil fitoquímico das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	60
5.3.2	Teor de flavonoides e polifenóis das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	62
5.3.3	Cromatogramas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de <i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha), <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco) e <i>Morus alba</i> L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019.....	63
6	DISCUSSÃO.....	65
7	CONCLUSÕES.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	96
	APENDICE A – ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS EMPREGADOS PARA PERDA DE PESO EM SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL, 2018.....	97
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	99

1 INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos evidenciam tendência do aumento de peso da população tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (BAHIA; ARAÚJO, 2014; BLUNDELL et al., 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025 cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso (ABESO, 2017). Estudo nacional avaliou a população adulta brasileira com dados de peso e estatura auto referidos, demonstrando que as taxas de prevalência de sobrepeso têm aumentado ao longo dos últimos dez anos, de 42,6% para 53,8%; sendo São Luís a segunda capital referida com menor frequência de adultos com excesso de peso (47,9%) (BRASIL, 2017a).

Um dos principais aspectos responsáveis pelo ganho de peso é o aumento da ingestão de produtos industrializados associado à baixa queima energética, com destaque também aos fatores genéticos, psicológicos e fisiológicos, além de aspectos socioambientais. Esse desequilíbrio na ingestão e gasto energético resulta em acúmulo de tecido adiposo no organismo, afetando órgãos nobres como fígado, pâncreas e coração; além de ser fator também para surgimento de desordens cardiometabólicas, como *Diabetes mellitus* tipo II, dislipidemias e hipertensão arterial (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017).

O tratamento da obesidade e sobrepeso deve ser compreendido como um benefício que transcende a perda de peso, perpassando a melhoria da qualidade de vida, com redução da morbidade e mortalidade. Perdas gradativas de massa corpórea resultam em melhorias significativas de pressão arterial, glicemia e valores séricos de lipídios (COSTA, 2012).

Plantas e suas preparações derivadas têm sido empregadas popularmente para o tratamento da obesidade e perda de peso, como: *Camellia sinensis* L., *Cordia ecalyculata* Vell., *Garcinia cambogia* L., *Ginkgo biloba* L., *Hibiscus sabdariffa* L., *Ilex paraguariensis* L., *Phaseolus vulgaris* L., *Plantago ovata* Forsk, *Senna alexandrina* Mill., *Syzygium cumini* L.; entre outras (DICKEL et al., 2007; MANENTI, 2010; SILVA et al., 2010; PRESTES et al., 2014, CERCATO et al., 2015).

A tendência de uso de plantas e preparações derivadas para perda de peso é estimulada pela crença errônea de ausência de efeitos adversos e pela restrição ao acesso de medicamentos sintéticos devido a obrigatoriedade de receituário adequado (BATALHA, 2017). Entretanto, o uso desses produtos naturais sem validação e padronização metodológica, representa riscos e pode trazer agravos a saúde, como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade,

aumento da pressão sanguínea, insônia, diarreia, cefaleia, sintomas gastrointestinais, entre outros (CARDOSO; AMORIM, 2013).

Embora o Brasil disponha de diretrizes que disciplinam o exercício da Fitoterapia é constatado que produtos sem eficácia comprovada e tóxicos são amplamente disponibilizados para venda, evidenciando que apesar da crescente expansão do uso destes produtos naturais, há um descompasso em relação a garantia de controle de qualidade dessa produção; podendo, assim, expor o usuário a riscos (GONÇALVES, 2016; BATALHA, 2017).

No emprego terapêutico de espécies vegetais deve ser enfatizado que a eficácia é condicionada pela composição química do vegetal que pode variar em função da idade da planta, estação, clima e condições de cultivo, tendo o armazenamento da matéria prima vegetal e seu processamento pré e pós-colheita grande influência na qualidade do material (GOBBONETO; LOPES, 2007); destacando assim, o importante papel de procedimentos adequados de manipulação e conservação visando proteção contra agentes agressores como umidade e microrganismos patógenos que podem ocasionar perda de pureza e integridade; com consequente danos à saúde (BRITO et al., 2016; GONÇALVES, 2016).

Estudos locais realizados pelo Grupo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) têm comprovado que mesmo a comercialização em farmácias e drogarias, sob a responsabilidade técnica do farmacêutico, não assegura aos usuários o acesso a produtos de origem vegetal com qualidade (BRITO et al., 2016; GONÇALVES, 2016; BATALHA, 2017; GONDIM, 2019); demonstrando, assim, a necessidade da Farmacovigilância em Fitoterapia, com ênfase na atuação efetiva para desenvolvimento de validação de metodologias analíticas eficazes para o controle de qualidade e padronização desses produtos; bem como a presença de fiscalização mais efetiva pelos órgãos regulatórios (BATALHA, 2017).

Portanto, a prática popular do uso de drogas vegetais e preparações derivadas na perda de peso adquiridas em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão, pode representar riscos; sendo necessário assegurar o uso racional, o que pode ser garantido com desenvolvimento de estudos de validação com ênfase na avaliação dos parâmetros de qualidade, na perspectiva real de promover ações de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Nesse sentido, considerando que várias plantas e suas preparações derivadas têm sido amplamente empregadas para perda de peso sem certificação, este trabalho visa avaliar as

condições de comercialização e qualidade de drogas vegetais e preparações derivadas para perda de peso em farmácias no município de São Luís, Maranhão, Brasil.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade: breve abordagem do cenário atual, fisiopatologia e tratamento

A obesidade é uma doença crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo, com prevalência aumentada nos últimos anos, constituindo um problema de representatividade global (BLUNDELL et al., 2017). Sua progressão na população desencadeia consequências sérias para saúde e economia, como riscos aumentados de morte prematura, graves doenças não letais e letais que debilitam o indivíduo e afetam diretamente sua qualidade de vida (TEMPORELLI; MONTERUBBIANESI, 2016).

Segundo a OMS, um terço da população mundial adulta está com excesso de peso (BLOCH et al., 2016). No cenário nacional, dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE) e pesquisas da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) indicam mais de 50% de sobrepeso da população brasileira, caracterizando situação de risco para obesidade (IBGE, 2015; ABESO, 2019).

Dentro da clínica, a avaliação e diagnóstico da obesidade se baseia no Índice de Massa Corporal (IMC), calculado através da razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²). Apesar dessa metodologia ser a mais empregada, admite-se limitações quanto ao seu uso em detrimento do cálculo considerar a deposição de gordura de maneira hegemônica, não distinguindo associação do músculo *versus* gordura, tornando-a menos sensível para identificar a adiposidade (DIAS et al., 2014).

Conhecer melhor a distribuição de gordura no organismo ajuda a identificar indivíduos de maior risco, visto que o aumento da gordura visceral prediz o desenvolvimento de comorbidades como *Diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, entre outras, melhor que o IMC. Diversas técnicas antropométricas estão disponíveis para estimar a deposição da gordura corporal, como circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e a razão da cintura-altura (RCA). Atualmente, a RCA se constitui na melhor ferramenta de avaliação, pois pode ser utilizada para todas as faixas etárias, etnias e sexos, além de apresentar um único valor de corte ($RCA \geq 0,5$) para indicar risco de saúde associado à obesidade (BRAY et al., 2018).

A etiologia da obesidade é complexa e se apresenta com caráter multifatorial, envolvendo fatores históricos, ecológicos, socioeconômicos, psicossociais, biológicos e culturais (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). Em geral, nota-se que os fatores mais estudados da obesidade são os biológicos relacionados ao estilo de vida, especialmente no que diz respeito

a dieta *versus* atividade física, com maior aporte energético na dieta e redução de atividades físicas, incorporado ao sedentarismo; fato que configura o denominado estilo de vida ocidental contemporâneo (DIAS et al., 2014; BRAY et al., 2018).

Com o ganho de peso ao longo do tempo, o excesso de lipídio é distribuído para muitos compartimentos corporais. A variabilidade dessa deposição de lipídios em zonas de tecido adiposo subcutâneo, dérmico e tecido adiposo visceral promovem características metabólicas e fisiológicas diferentes. Esse balanço positivo no aporte energético e seu armazenamento como triglicerídeos no citoplasma de adipócitos leva a hipertrofia do tecido adiposo e/ou sua hiperplasia (GRIGORAS et al., 2018).

Além de armazenar energia, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino capaz de secretar hormônios, conhecidos como adipocinas, as quais estão envolvidas na regulação de vários processos metabólicos, como: apetite e saciedade, distribuição de gordura, adipogênese, metabolismo energético e inflamação (KUNATH; KLOTING, 2016). Alterações na secreção dessas substâncias poderiam constituir situação relacionada à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações (LACERDA et al., 2016).

O tecido adiposo pode realizar a lipólise de triglicerídeos (TG) pela lipoproteína lipase (LPL), que gera ácido graxo livre (AGL) e glicerol ou tende a esterificar ambos os compostos através da ação da acetil-Coenzima A (acil-Coa) sintetizados por meio de ácidos graxos; isto consiste no processo de lipogênese e glicerogênese (Figura 1) (BAUTISTA, 2019). Com o balanço energético positivo e a consequente hipertrofia do tecido adiposo, ocorre aumento da atividade lipolítica nos adipócitos, favorecendo acúmulo ectópico de gorduras no fígado e músculo esquelético, resultando na lipotoxicidade e instauração da resistência insulínica (RI) nesses órgãos (MCCRACKEN et al., 2018; BAUTISTA, 2019).

A RI é um dos principais mecanismos da fisiopatologia da obesidade, uma vez que favorece a desregulação da homeostase periférica da glicose que modula processos como captação de glicose, a gliconeogênese e o armazenamento de glicogênio; impedindo, assim, que a insulina alcance efeitos desejados mediante a diminuição da sensibilidade do seu receptor (LACERDA et al., 2016; PARK, 2019). Esses processos ocorrem quando a lipólise, que é inibida pela insulina, é superestimulada nos estados de RI, levando a um aumento no fluxo de AGL, redução da captação de glicose no músculo, bem como o armazenamento de glicose no fígado, resultando em hiperglicemia e subsequentemente hiperinsulinemia (BAUTISTA, 2019).

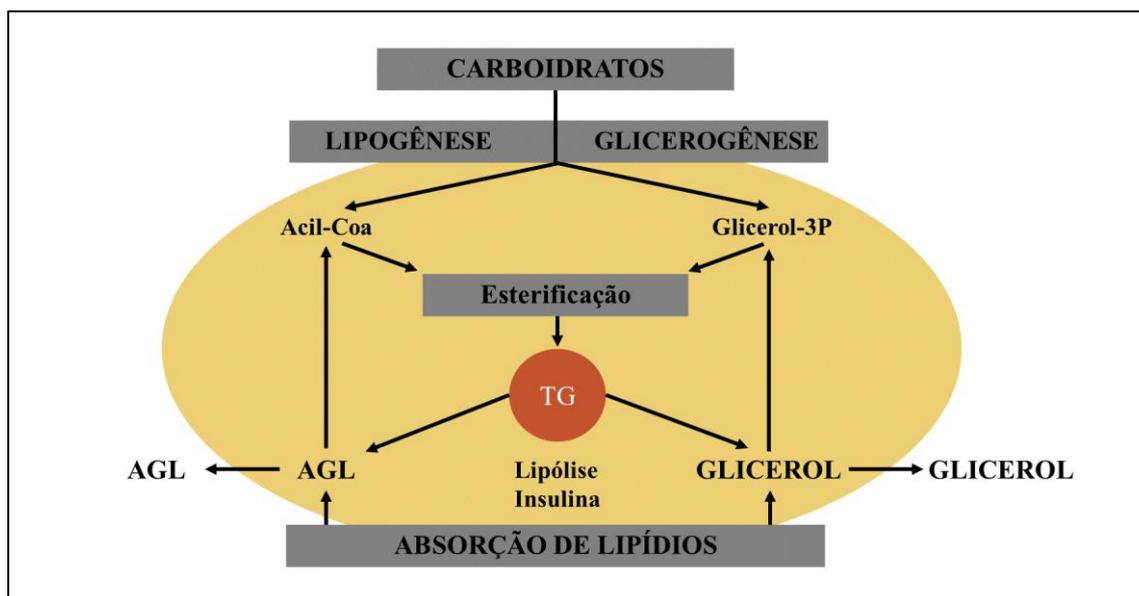


Figura 1. Vias metabólicas no tecido adiposo. A lipogênese é um processo pelo qual os carboidratos são convertidos em ácidos graxos, que por sua vez podem induzir a biossíntese de triglicerídeos (TG), resultando na expansão do armazenamento de lipídios. A lipólise é a quebra do TG em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol que podem ser liberados na circulação. Essas vias são conhecidas como lipogênicas e lipolíticas e são sensíveis ao estado nutricional. A regulação de ambas as vias é necessária para manter as cotas de energia e a sensibilidade à insulina.

Fonte: Bautista (2019) (Adaptado)

Evidências de aumento de peso da população, associado ao desejo de perda de peso e adequação de padrões estéticos contemporâneos, por vezes, acentua condutas inadequadas de emagrecimento, sendo estas utilizadas pela população sem base científica, como jejum prolongado, prática incorreta de exercícios físicos, indução ao vômito, abuso de substâncias danosas e produtos de origem natural sem validação (DIAS et al., 2014; RADAELLI et al., 2016; FARAH; CASTANHO, 2018). No entanto, tais condutas representam riscos e perigos, uma vez que estão relacionadas à comportamentos compulsivos e sem acompanhamento profissional habilitado (FARAH; CASTANHO, 2018).

Tavares et al. (2010) referem que o tratamento da obesidade e sobrepeso assume diferentes vertentes, seja reeducação alimentar, farmacológicas, mudança de hábitos de vida e cirurgia; além das práticas integrativas, como: florais de Bach, acupuntura, yoga e fitoterápicos (LUCAS et al., 2016). Porém, os estágios emocionais de cada indivíduo também podem condicionar na resolutividade do problema, sendo necessário acompanhamento profissional e busca por melhor tratamento, e, por vezes, associação deles (LEÃO et al., 2015).

Em relação ao aspecto medicamentoso, 05 (cinco) fármacos eram registrados no Brasil para perda de peso, sendo estes: dietilpropiona (anfepramona), femproporex, sibutramina, orlistate e mazindol (ABESO, 2009). Entretanto, o uso desses medicamentos desencadeia diversos efeitos colaterais e reações adversas, como: ansiedade, distúrbios cardíacos, cefaleia, boca seca e redução na absorção de vitaminas (COSTA, 2012). Em consequência, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu a comercialização da maioria desses medicamentos, permitindo apenas a venda de orlistate, sibutramina e seus sais e isômeros (BRASIL, 2011; 2016a).

No entanto, o Congresso Nacional autorizou a produção, comercialização e consumo de medicamentos à base das substâncias anorexígenas sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol, por intermédio da Lei 13454/2017. Essa autorização é perigosa para saúde pública porque não tem fundamento técnico, científico e legal, além de ser contrária a determinações da ANVISA; contudo, a volta desses medicamentos ao mercado ainda levará tempo por conta dos registros inativos e pela falta de estoques (BRASIL, 2017b).

2.2 Farmacovigilância

A humanidade, em diferentes eras e culturas, utilizou produtos naturais com finalidade medicinal na terapêutica e profilaxia. Atualmente, a principal ferramenta terapêutica empregada são os medicamentos sintéticos e para que estes tenham atividade esperada e produzam resultados, precisam atender a condição clínica apropriada, com dose e período de utilização adequado, e seguimento coerente da prescrição por parte do usuário (GOMES et al., 2012; MATSUCHITA, MATSUCHITA, 2015; VALERIANO et al., 2017).

Mas mesmo seguindo esses cuidados, os efeitos dos medicamentos sintéticos podem representar riscos, com apresentação de efeitos indesejados e reações adversas. Decorrências estas que suscitaram discussão da Farmacovigilância como ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (ARRAIS et al., 2013).

Efeitos adversos são compreendidos como agravos à saúde de um indivíduo que podem estar correlacionadas a um produto farmacêutico, mas que não possui relação causal com esse tratamento em si. Por sua vez, define-se reação adversa ao medicamento (RAM) como qualquer resposta prejudicial ou indesejável que ocorra em doses usuais empregadas para

profilaxia, diagnóstico ou terapia; conectando, assim, o uso do medicamento a ocorrência do problema, perpassando ao efeito adverso (CARDOSO, AMORIM, 2013).

Segundo Varallo e Mastroianni (2013), o primeiro registro de RAM foi reportado no século XIX, após um procedimento cirúrgico com uso de clorofórmio como anestésico, que provocou fibrilação e levou paciente ao óbito; mas os primeiros esforços internacionais para abordagem de questões com problemas relacionadas a medicamentos só surgiram no século seguinte, com a tragédia causada pela talidomida (ARRAIS et al., 2013).

Visando monitorar e garantir a segurança dos medicamentos, a Farmacovigilância ganhou notoriedade após instituição de um programa piloto pela OMS, em 1968, com países que já possuíam um sistema nacional de notificação. Posteriormente, expandiu e foi efetivado com o Programa de Segurança dos Medicamentos (PSM), coordenado atualmente pelo *The Uppsala Monitoring Centre*, na Suécia, com a supervisão de um comitê internacional, o qual o Brasil é membro desde de 2001 (BALBINO, DIAS; 2010; VARALLO, MASTROIANNI; 2013).

A alimentação do PSM ocorre em conjunto nos centros nacionais de cada membro vinculado, e elevou a relevância da Farmacovigilância dos parâmetros regulatórios por parte de agências, efetivando cada vez mais como uma questão de saúde pública e prática clínica. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é uma autarquia sob regime especial, tendo por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços (ARRAIS et al., 2013).

Os medicamentos antes de serem registrados são submetidos a avaliação quanto a critérios de eficácia, segurança e qualidade; porém algumas reações adversas, raras e graves, só são observadas depois de um amplo uso por parte da população (GOMES et al., 2012). Fato que ocorre devido a limitação dos ensaios clínicos controlados dentro do processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), que é quando o medicamento é testado com seres humanos, tendo baixa participação e, por vezes, representatividade quando se observa a exclusão de grupos e etnias. Mesmo com essas restrições, após a fase clínica dos ensaios, a indústria detém o essencial segundo os protocolos, que permite a avaliação pelas agências regulatórias e autoridades sanitárias, cedendo parecer favorável ou não a comercialização (ARRAIS et al., 2013).

A P&D se divide em pesquisa básica, testes pré-clínicos, testes clínicos e Farmacovigilância; sendo esta última, uma fase que compreende a pós-comercialização, e a medida que a regulamentação para registro de um produto se torna mais rigorosa, essa avaliação também ganha mais importância dentro dos ensaios clínicos. Cada etapa possui uma dinâmica de andamento específica, perpassando desde a avaliação e validação do alvo terapêutico, até a utilização do medicamento pelo homem (GOMES et al., 2012). Assim, constata-se que todo produto ou serviço que esteja diretamente ligado as diretrizes elencadas pela ANVISA, precisam seguir seus protocolos para efetivamente se enquadrarem dentro das normativas técnicas.

Na fase pós-comercialização, para garantir a continuidade da segurança do produto e/ou serviço e promover proteção à saúde pública, instituiu-se em âmbito nacional o Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) por meio da Portaria da ANVISA nº 1660 de 2009 (BRASIL, 2009a). Esta ferramenta permite um monitoramento sistemático e de fácil alimentação por profissionais do serviço de saúde, dos laboratórios de saúde pública, das universidades, das drogarias e farmácias, dos centros de pesquisa e cidadãos; onde estes protocolam suspeitas de desvios de qualidade, falsificação e produção sem autorização de funcionamento, assim como eventos adversos aos medicamentos (BRASIL, 2016b).

O papel dos profissionais do serviço de saúde nesse trabalho de alimentação do NOTIVISA é essencial para a ação de políticas públicas, pois a eficácia e segurança, baseada na continuidade do uso das medicações são fundamentais para o processo de seleção e enquadramento de novos fármacos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (ARRAIS et al., 2013); além de direcionar atenção por parte dos órgãos regulatórios aos problemas raros observados apenas com uso prolongado dos medicamentos.

Além da ferramenta direta ao NOTIVISA, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) criou a Rede Sentinela, visando construir uma conexão entre hospitais e centros de saúde fomentadores de ensino, fortalecendo ações de Farmacovigilância com experiências clínicas sobre o uso de medicamentos; solidificando a premissa de qualidade, efetividade e assistência plena com segurança (IVAMA; SOUZA, 2005; MENDES et al., 2008; BRASIL, 2011).

A associação desses vários mecanismos de comunicação favorece a adoção de ações regulatórias de Farmacovigilância relacionadas ao uso dos medicamentos. Nas últimas duas décadas, 10 (dez) medicamentos foram retirados do mercado (Tabela 1) e tiveram seus

registros suspensos devido à ausência de comprovação científica de eficácia e/ou ao risco de graves efeitos colaterais, como derrame cerebral, problemas hepáticos e infarto do miocárdio (BRASIL, 2012).

Tabela 1. Medicamentos sintéticos com registro suspenso de comercialização no Brasil, devido ações de Farmacovigilância nos últimos anos.

Ano	Princípio ativo	Motivo da retirada
2000	fenilpropanolamina	Risco de graves efeitos colaterais, principalmente derrame cerebral
2002	fenolftaleína	Risco de câncer
2003	tiratricol	Risco de infarto do miocárdio e derrame cerebral
2004	rofecoxibe	Risco de eventos cardiovasculares graves
2008	lumiracoxibe	Risco de problemas hepáticos
2009	efalizumabe	Risco leucoencefalopatia multifocal progressiva
2010	rosiglitazona	Risco de eventos cardiovasculares graves
2011	anfepramona, femproporex e mazindol	Riscos à saúde e ausência de comprovação científica da eficácia

Fonte: ANVISA (2012)

Assim é evidenciado que existe um esforço na implementação da Farmacovigilância de maneira mais efetiva por parte dos órgãos regulatórios em várias vertentes ligadas ao medicamento; seja em nível municipal, estadual ou federal, na indústria farmacêutica, farmácia/drogaria, unidade básica de saúde, hospital e clínicas especializadas (ARRAIS et al., 2013).

2.2.1 Farmacovigilância em Fitoterapia

A Farmacovigilância de plantas medicinais e seus produtos derivados é uma preocupação emergente, sendo possível identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos, quantificar riscos e fatos responsáveis, padronizar termos, divulgar experiências contribuindo no uso seguro e eficaz (SILVEIRA et al., 2008).

No Brasil, a Farmacovigilância se enquadra dentro das diretrizes estabelecidas pela OMS. No entanto, ainda possui dificuldades em obter e divulgar dados relacionados aos riscos a plantas medicinais e fitoterápicos em relação aos medicamentos sintéticos. Essa carência de informações pode estar correlacionada com a falta de treinamento dos profissionais da saúde que atuam diretamente com o usuário a reportarem os casos mediante suspeita de alguma

reação, bem como a falta de reconhecimento da relação de eventos adversos ao uso de produtos de origem vegetal pelos próprios usuários (MAZZARI, PRIETO, 2014).

Esforços do Governo Federal vêm sendo empregados para regulamentarem o uso de plantas medicinais e seus produtos derivados em âmbito nacional; merecem destaque:

- A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, que visa promover o acesso seguro e racional de plantas medicinais e fitoterápicos de forma sustentável para biodiversidade, auxiliando no desenvolvimento da indústria de fitoterápicos (BRASIL, 2006a);
- A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS) que visa a prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde de modo continuado e humanizado na atenção básica (BRASIL, 2006b);
- A criação do Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos com diretrizes para cadeia produtiva de todas as etapas da produção de plantas medicinais e fitoterápicos de modo garantir o uso seguro e racional das espécies vegetais promovendo a inserção da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2009b);
- A Portaria GM/MS nº 886, de 20 de abril de 2010, que institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde cujas ações foram complementadas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 18, de 3 de abril de 2013, dispondo sobre o regulamento técnico de boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em Farmácias Vivas no âmbito do SUS (BRASIL, 2010a; 2013a);
- A RDC ANVISA/MS nº 26, de 13 maio de 2014, que normatiza o registro e notificação de fitoterápicos industrializados; sendo esses classificados em medicamentos fitoterápicos (MF) e produtos tradicionais fitoterápicos (PTF), cuja diferença básica está fundamentada na forma de certificação da segurança e eficácia; onde o MF é avaliado através de ensaios clínico e o PTF pela tradicionalidade de uso (BRASIL, 2014a);
- A publicação da Instrução Normativa (IN) ANVISA/MS nº 02, de 13 de maio de 2014, com as listas de espécies vegetais para a elaboração de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado (BRASIL, 2014b),
- A inclusão de plantas medicinais e suas formas farmacêuticas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) nos últimos anos (BRASIL, 2018).

Embora existam tais medidas de regulamentação para o uso de plantas e seus produtos derivados, fornecendo aporte para fabricação, prescrição qualificada e venda, falhas

são constatadas em relação a Farmacovigilância em Fitoterapia (GONÇALVES, 2016). Muitos produtos de qualidade duvidosa, com ação farmacocinética e farmacodinâmica desconhecida, podem ser fator de interação com medicamentos sintéticos, desencadeando problemas de absorção, distribuição, metabolização e excreção, caso sejam coadministrados, devido ação sobre enzimas metabolizadoras (SKALLI; BENCHEIKH, 2012).

Mesmo com dificuldades na categorização de reações adversas aos medicamentos ocasionadas por interações de medicamentos sintéticos e plantas e seus produtos derivados, constata-se que os problemas são comuns e podem ocasionar sérios danos à saúde em detrimento de falha terapêutica (SILVEIRA et al., 2008). Parte desses problemas estão condicionados aos constituintes farmacologicamente ativos das plantas como óleos essenciais, taninos, alcaloides, flavonoides, entre outros; os quais podem interagir com medicamentos de uso comum, como os utilizados em tratamentos de hipertensão, *Diabetes mellitus*, hipertireoidismo e convulsão, com conseqüente potencialização dos efeitos (SKALLI; BENCHEIKH, 2012).

Para registros dessa natureza foi criado o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), que teve suas atividades iniciadas em 1980, quando o Ministério da Saúde identificou a necessidade de criação de um mecanismo que coletasse e gerasse dados em Toxicologia e Farmacologia; sendo visto como mais uma ramificação das atribuições da Farmacovigilância. Esse sistema difere do NOTIVISA, pois registra casos específicos de problemas não esperados quanto a ação de algum agente, seja medicamento sintético, planta medicinal e/ou produtos derivados, entre outros que intoxicam e podem levar a óbito; e gera dados que impulsionam ação de políticas públicas (Figura 2) (BRASIL, 2009c).

Em 2016, o número de intoxicação por plantas no Brasil foi de 1082 casos, sendo 88,53% casos notificados de intoxicação humana; nesse período, um caso de óbito proveniente de intoxicação por plantas foi reportado. Na região Nordeste, foram registrados 45 casos de intoxicação humana por espécies vegetais, o que compreende 4,69% do total de acidentes ocorridos nesse ano (BRASIL, 2016c).

Mesmo com observância de baixos casos reportados de toxicidade por plantas, os dados devem ser analisados com cautela, pois muitos casos não são registrados ou são notificados como exposição a agente tóxico desconhecido; o próprio SINITOX em sua base de dados alerta, por meio de uma janela “*pop-up*”, que os dados podem não ser representativamente significantes em decorrência da diminuição na alimentação por parte da

Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT) nesses levantamentos (BRASIL, 2016c; CAMPOS et al., 2016).

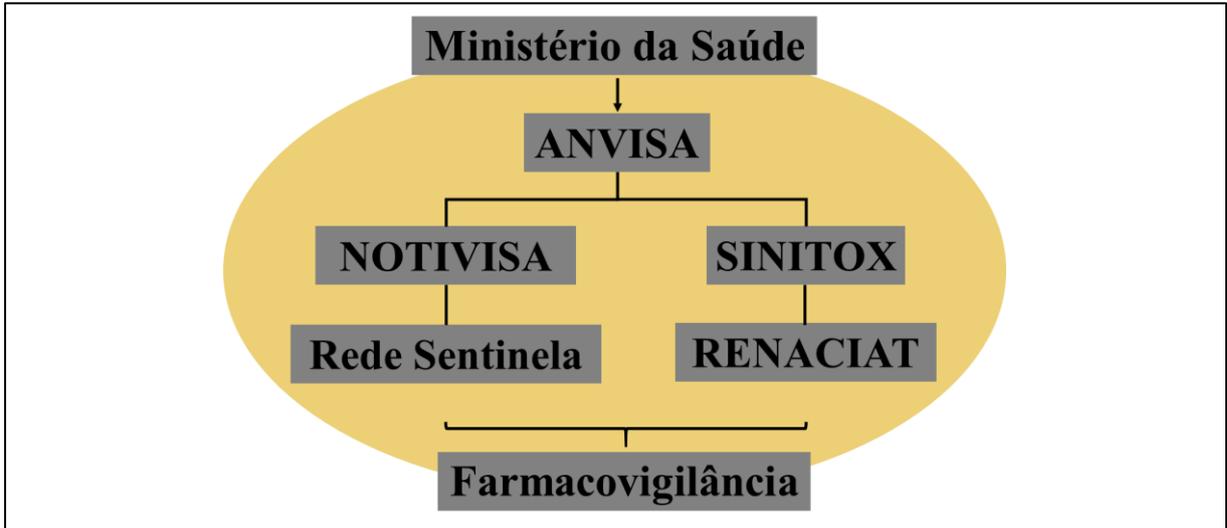


Figura 2. Organograma da estruturação dos mecanismos de fiscalização e notificação em Farmacovigilância. Legenda: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) e Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT).

Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

Situação essa que reflete a falta de promoção do uso racional de plantas medicinais e/ou seus produtos derivados e a ausência de treinamento de profissionais de saúde para detectarem sintomatologias e riscos pelos quais o usuário se expõe. Além disso, atesta-se o crescente índice de profissionais que podem legalmente prescrever fitoterápicos para população de acordo com seus respectivos conselhos, sendo estes: médicos, odontólogos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas. Contudo, muitos desses profissionais não possuem em sua grade curricular subsídio necessário que os habilitem a serem prescritores de produtos naturais, dificultando, ainda mais, a observância de casos de problemas relacionados a esses produtos (MAZZARI; PRIETO, 2014).

Assim, percebe-se que existe uma necessidade de expansão do conhecimento de casos reportados e alimentação coerente dos mecanismos brasileiros de notificação, por meio de preparo pessoal, análise de suspeitas, acesso à informação, assim como melhores investimentos nacionais para difundir e facilitar a padronização e classificação de uso seguro de medicamentos fitoterápicos (ARRAIS et al., 2013; BRITO et al, 2016; CAMPOS et al., 2016).

2.2.1.2 Inefetividade terapêutica de plantas e seus produtos derivados

Segundo o glossário da ANVISA, inefetividade é a ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob condições de uso prescritas ou indicadas na bula; fazendo, assim, um contra ponto com o significado de eficácia medicamentosa e anseios do usuário pela terapêutica condizente ao recurso empregado, representando uma ramificação essencial da Farmacovigilância, tendo como premissa o monitoramento do produto medicamentoso (BRASIL, 2009d).

A garantia de sucesso de um tratamento envolve três fatores: paciente, ambiente e medicamento. Desde que a prescrição esteja coerente, com indicação terapêutica, posologia e tempo adequado de uso, esses três fatores determinam a efetividade do tratamento; logo a capacidade dele exercer efeito esperado em condições reais de uso. No entanto, essas condições nem sempre são obedecidas e acabam dificultando o tratamento e resposta esperada da medicação (CAPUCHO, 2016).

Esses problemas são percebidos tanto em medicamentos sintéticos quanto em fitoterápicos, porém o risco maior de uso de um produto inefetivo se apresenta nos produtos naturais em virtude da falta de reconhecimento dos seus efeitos sistêmicos, toxicológicos e na falácia popular amplamente difundida que “se é natural não faz mal” (CAMPOS et al., 2016); constituindo-se, ainda, como resultado da alteração da matéria-prima, qualidade do medicamento, interações medicamentosas, uso inadequado, resistência ou intolerância ao medicamento, entre outros (VIDAL, 2012).

Reconhecidamente, os canais de monitoramento da ANVISA, como o NOTIVISA e SINITOX não registram inefetividade terapêutica, o que resulta em problemas de subnotificação e falha no direcionamento por parte dos órgãos regulatórios para atuarem com alertas a população quanto à manutenção do uso terapêutico de determinado produto. Parte dessas subnotificações se justifica pela falta de padronização da terminologia inefetividade pelos farmacologistas, que o enquadram tanto como uma reação adversa, quanto como evento adverso (CAPUCHO, 2016); contudo tal divergência não exclui o fato constatado da inefetividade ser um efeito adverso ao medicamento.

A implantação das medidas regulatórias e de um sistema de captação dessas notificações de maneira mais efetiva podem solucionar em parte problemas de inefetividade dos produtos fitoterápicos, porém é sabido que não se trata de uma solução instantânea e que seus resultados demandarão tempo. Enquanto isso, o sistema de saúde e os profissionais que

lidam diretamente com o usuário devem buscar alternativas para lidar com a problemática (VARALLO; MASTROIANNI, 2013; CAPUCHO, 2016).

2.3 Comercialização e controle de qualidade de plantas e seus produtos derivados para fins terapêuticos

O mercado de produtos naturais está em crescente expansão e movimenta somas significativas dentro do ramo farmacêutico. Esse aumento de consumo de plantas e/ou produtos derivados é influenciado pela propaganda e divulgação maciça em meios de comunicação, busca ativa de consumidores em sites de pesquisa e associação da crença na “naturalidade inócua” desses produtos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; GONÇALVES, 2016), como já referido anteriormente.

Percebe-se, assim, que existe uma transição no perfil do consumidor de produtos naturais, antes visto como única alternativa e/ou mais econômico meio para tratamento de sua afecção, passando para necessidade de mudança na prescrição em relação ao medicamento sintético devido a uma abordagem de consumo influenciadora que precede a consulta, na pretensão de que o natural não faz mal e dissociação do sentido medicamentoso (SA, 2012; SILVA et al., 2015).

A aquisição desses produtos envolve dois tipos de comércios: informal e formal; sendo que parcela significativa de aquisição destes produtos é feita no comércio formal, que engloba os estabelecimentos farmacêuticos (farmácias e drogarias), lojas de produtos naturais e ervanarias. O valor das plantas e/ou produtos derivados se constitui um seletivador para o público que o busca e direcionador na escolha do local da compra. Isto remete, por vezes, a qualidade do produto adquirido e a segurança deles; no entanto, estudos nacionais e locais evidenciam que mesmo estabelecimentos com amparo técnico não estão isentos de desvios de qualidade (KRUGER; GARBIN; TIUMAN, 2013; GODINHO, 2014; BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016; BATALHA; 2017).

No caso do comércio informal de plantas para fins medicinais, cuidados técnicos sobre seleção, produção e estocagem não são seguidos e favorecem a má qualidade dos produtos. Nesse cenário, encontra-se presente o raizeiro, pessoa consagrada pela cultura no que diz respeito a saberes passados através das gerações, para a orientação de uso de espécies vegetais, além do manejo e preparo de derivados naturais, como garrafadas. Apesar da importância do conhecimento tradicional do raizeiro, nem sempre se encontra fundamento

científico que ampare a manutenção do uso e, principalmente, segurança dos consumidores (SILVA et al., 2016).

Trabalho de Miranda (2013) estudou a qualidade de doze amostras de *Schinus terebinthifolius* L. (aroeira) adquiridas em feiras livres de São Luís, Maranhão, através de raizeiros, evidenciando divergência morfológica e diferenças de constituintes químicos quando comparado ao padrão, presença de contaminação microbiana e propensão a falsificação do material vegetal comercializado.

Estudo realizado no Paraná por Garbin et al. (2013), avaliou a qualidade de 25 amostras de espécies vegetais distribuídas a população através de uma unidade de saúde, constatando que nenhuma estava apta para consumo devido desvios de qualidade em análise microbiológica, de umidade, pureza e outros parâmetros, segundo legislação vigente; realidade encontrada também em estudos locais realizados por Gonçalves (2016) e Batalha (2017), ao avaliarem amostras comercializadas em estabelecimentos farmacêuticos em São Luís, Maranhão.

No que tange a dispensação de produtos naturais e/ou seus derivados em estabelecimentos de saúde, evidencia-se que a legislação brasileira delimita normativas que englobam aspectos de qualidade e boas práticas de fabricação, exigindo a presença do responsável técnico para produção e venda. Porém produtos com eficácia duvidosa se mantêm no mercado e, outros, resguardam-se dentro de classificações alimentares para dirimir o aspecto medicamentoso do produto, visto que o regulatório brasileiro de novos alimentos com propriedades funcionais não exige necessidade de comprovação da segurança do uso, podendo causar engano aos consumidores diante da similaridade de algumas formas de apresentação desses produtos frente aos fitoterápicos; associa-se, ainda, fiscalizações não efetivas para manterem o padrão elencado e garantirem constância de qualidade (CARVALHO et al., 2012; GONÇALVES, 2016).

O manejo da planta medicinal e seus derivados precedem a produção final e venda, sendo necessário conhecimento adequado da qualidade desde o primeiro momento de tratamento do espécime vegetal, com emprego de técnicas que facilitem a tomada de decisão sobre o que, como, quanto e quando produzir. Entretanto, ainda existe carência de informações e técnicas com padronização de produção, desfavorecendo a obtenção de um produto com boa qualidade. Conhecer a origem da matéria-prima vegetal é de grande relevância para a garantia da qualidade e segurança das espécies vegetais, pois facilitam a identificação botânica e

idoneidade do produto; impondo menor risco ao cultivo e à posterior utilização terapêutica (SOUZA; PEREIRA; FONSECA, 2012).

Mas, como garantir a qualidade do material vegetal disponibilizado para uso medicinal? Esse é um questionamento que deve ser abordado em uma ampla cadeia que vai desde a origem da planta até os recursos tecnológicos para o exercício da qualidade.

Devido a expansão da Fitoterapia e, conseqüentemente, aumento do comércio de plantas para fins medicinais, por motivos previamente descritos, a qualidade desses produtos deveriam ser preocupação constante por parte de órgãos regulatórios, uma vez que aspectos relevantes e básicos, como a correta identificação das espécies, a disponibilidade de descrições morfoanatômicas e conhecimento de marcadores de constituintes químicos ainda são barreiras no controle de adulterações de diversas drogas vegetais, comprometendo a qualidade (MIRANDA, 2013). Grupos pontuais de pesquisadores nacionais têm observado a relevância do tema e nos últimos anos lançam a comunidade científica trabalhos que auxiliam no embasamento teórico, como monografias morfoanatômicas, caracterizações fitoquímicas e genéticas, assim como padronização de melhores métodos extrativos (TRABULSI FILHO et al., 2013; HIROTA, 2014; IHA, 2014).

Padrão é uma norma determinada e aprovada consensualmente pela maioria, ou por uma autoridade, que é usada como base para estabelecer uma comparação por meio de uma identidade, pré-estabelecida, que condiciona a produção e comercialização (LIMA; NASCIMENTO; SILVA, 2016). No Brasil, quem delimita essas diretrizes é a ANVISA por meio de resoluções e atos normativos; o principal compêndio oficial para avaliação da qualidade de produção de medicamentos é a Farmacopeia Brasileira, com monografias de algumas espécies vegetais e técnicas de execução (BRASIL, 2019a).

Silveira et al. (2008) elencam alguns problemas decorrentes de falhas durante o processo de fabricação, que desencadeiam em má qualidade do produto final, como: miscelânea e substituições, falta de padronização, contaminação, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada. Esses problemas são decorrentes de fatores extrínsecos e intrínsecos, logo devem ser sanados para garantia da autenticidade, pureza e integridade do material vegetal (GONÇALVES, 2016).

Assegurar a autenticidade de uma amostra vegetal é ter a certificação que o produto adquirido possui sua identidade botânica validada quando comparada com o padrão previamente estabelecido em literatura especializada; realizado por ensaios químicos, DNA

Barcoding, macroscopia e/ou microscopia, sendo este último a investigação de estruturas morfoanatômicas (BRITO, 2015).

A troca de espécies vegetais pode ocorrer nas diversas etapas da cadeia produtiva, podendo ser acidental ou intencional, favorecida pela semelhança entre as espécies vegetais e entre os nomes vernaculares; a exemplo de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek, conhecida popularmente por espinheira-santa, espécie validada e inclusa na RENAME (BRASIL, 2018), que tem sido facilmente alterada por *Zollernia ilicifolia* (Brongn.) Vogel e *Sorocea bonplandii* (Baill.) WC Burger (JESUS; CUNHA, 2012; SILVA et al., 2012).

Tobias et al. (2007), em estudo realizado com fitoterápicos comercializados em farmácias de manipulação de Maringá, Paraná, relatam problemas de autenticidade em drogas vegetais de largo emprego medicinal no Brasil, a exemplo de espinheira santa, guaraná e maracujá, ao realizarem avaliação macro e microscópicas e perfil químico.

A adulteração de plantas para uso medicinal representa sério problema pela perda da eficácia; podendo, ainda, ocasionar a perda de segurança, considerada ainda mais grave, pois pode levar a intoxicações severas ou até a morte, em função da substituição da espécie medicinal por outro material tóxico (LIMA et al., 2016).

O controle de qualidade fundamentado na pureza do material vegetal se relaciona com a pesquisa de elementos estranhos, sejam orgânicos ou inorgânicos, teor de umidade, contaminação microbiológica e parasitária, resíduos de pesticidas, de metais pesados, entre outros (BRASIL, 2019a).

Os limites de tolerância, definidos, numericamente, por um valor máximo e mínimo, indicam a pureza do material vegetal, usualmente expressos em porcentagem ou números absolutos, sendo observado que esses limites variam de acordo com a droga (BRASIL, 2010). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), “os fármacos vegetais são isentos de fungos, de insetos e de outras contaminações de origem animal; salvo indicação em contrário, a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% m/m”.

As análises de elementos estranhos podem ser realizadas macroscopicamente (droga inteira ou rasurada) ou com auxílio de lupa (droga pulverizada) (BRITO et al., 2016). Para a Farmacopeia Brasileira (2019) “matéria estranha à droga é classificada em três tipos: (a) partes do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, excetuados aqueles incluídos na definição e descrição da droga, acima do limite de tolerância especificado na monografia; (b) quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na

definição e descrição da droga, em sua respectiva monografia; e (c) impurezas de natureza, minerais ou orgânicas, não-inerentes à droga”.

Silva et al. (2013) em avaliação da qualidade de chá verde adquirido em farmácias de manipulação de Araras, São Paulo, constataram material estranho, com presença de caules e insetos, contaminação microbiológica em 03 (três) das 07 (sete) amostras adquiridas e conformidade para percentuais de umidade e cinzas totais.

Estudo de Almeida et al. (2012) avaliou a qualidade dos fitoterápicos *Cassia acutifolia* Delile (sene) e *Peumus boldus* Molina (boldo-do-chile), constatando que as 25 amostras adquiridas para análise apesar de estarem em conformidade com sua descrição botânica, apresentaram percentuais de 55,6% e 18,2% de material estranho, respectivamente, sendo rejeitada pelas especificações que preconizam índices de até 2% para essa análise; além de evidenciar, também, que todas as amostras estavam com valores de umidade acima do especificado pela Farmacopeia Brasileira.

Esses achados evidenciados na literatura refletem a falta de rigoroso controle de qualidade dos produtos naturais e/ou preparações derivadas comercializadas em estabelecimentos farmacêuticos, uma vez que deveriam ser produzidas conforme as boas práticas de fabricação e manipulação.

Os ensaios de qualidade se baseiam na tríade autenticidade, pureza e integridade, sendo este último caracterizado pela investigação de marcadores ativos e/ou analíticos característicos do produto vegetal estudado, fundamentado em ensaios quali/quantitativos; empregando ensaios de triagem fitoquímica ou *screening* fitoquímico devido a rapidez e baixo custo, onde são sinalizados metabolitos secundários presentes devido reações de precipitação com colorações, manchas e/ou formação de espumas; e ainda por doseamento desses constituintes químicos, conforme o tipo de substância, a exemplo do uso de técnicas cromatográficas (BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016).

Compêndios oficiais, particularmente no Brasil, como a Farmacopeia Brasileira (2019) definem a integridade com a avaliação de indicadores dos marcadores e limites de quantificação de metabolitos secundários para as drogas vegetais inclusas nas monografias. Apesar dessas definições, um dos desafios no desenvolvimento dos estudos de integridade de material vegetal está relacionado a qualidade dos extratos vegetais obtidos para serem submetidos a investigação química qualitativa e quantitativa e espécies ainda não inclusas nos compêndios; o que deve estimular estudos de padronização e validação dos extratos, com

desenvolvimento de trabalhos visando avaliar a influência das variáveis nas etapas operacionais da extração (BRITO, 2015).

Deste modo é evidenciado a relevância de estudos para avaliação da qualidade de produtos vegetais e/ou preparações derivadas, visando garantir a segurança da população quanto ao uso desses produtos.

2.3.1 Plantas e seus produtos derivados empregados para perda de peso

Estudo realizado em 07 (sete) países (Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e Japão) prevê o crescimento anual do mercado de medicamentos sintéticos utilizados para perda de peso em 21% até 2021 (US\$ 2,4 milhões) (WONG; SULLIVAN, 2012). No entanto, essa previsão tem se mostrado otimista diante da limitação, eficácia e segurança dos medicamentos aprovados para essa farmacoterapia por órgãos regulatórios (KAKKAR; DAHIYA, 2015), como *Food and Drug Administration* (FDA), ANVISA e Agência Europeia de Medicamentos.

Diante dos riscos e restrições aos medicamentos sintéticos para o tratamento da obesidade, associado a ascensão da Fitoterapia, o consumo de produtos naturais e seus derivados despontam e se constituem como uma alternativa. O baixo custo e poucos efeitos colaterais, atribuídos pelos consumidores, são fatores que influenciam na popularidade da terapêutica (VERRENGIA et al., 2015); além de menos exigências aos receituários dessas plantas medicinais e/ou produtos derivados frente aos medicamentos sintéticos.

Vieira et al. (2010), em estudo realizado em farmácias magistrais na cidade de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil, evidenciaram uma tendência no uso de fitoterápicos relacionados com a perda de peso e uma constância nas formulações por parte dos prescritores quando se refere a posologia e forma de administração.

Atualmente, existem vários produtos e formulações de origem natural que são empregados popularmente para perda de peso, merecendo destaque: *Citrus aurantium dulcis* L., *Camellia sinensis* L., *Opuntia ficus-indica* L., *Hibiscus sabdariffa* L. e *Morus alba* L. (KAUR; SHARMA, 2012; OSUNA-MARTINEZ; REYES-ESPARZA; RODRIGUEZ-FRAGOSO, 2014; CHANG et al., 2014; ZIA-UL-HAQ et al., 2014; VERRENGIA; KINOSHITA; AMADEI, 2015).

Citrus aurantium dulcis L., família Rutaceae é popularmente conhecida como laranja vermelha, nativa da Ásia tropical, mas também facilmente encontrada em países

tropicais e subtropicais, como o Brasil (Figura 3). Os principais constituintes das folhas de plantas cítricas são flavonoides, como hesperidina, e alcaloides, com destaque sinefrina. Estes compostos são responsáveis pela ação referida à perda de peso da espécie, agindo como um estimulante e acelerador do metabolismo, favorecendo o gasto energético (SURYAWANSHI, 2011; LAGHA-BENAMROUCHE; MADANI, 2013).

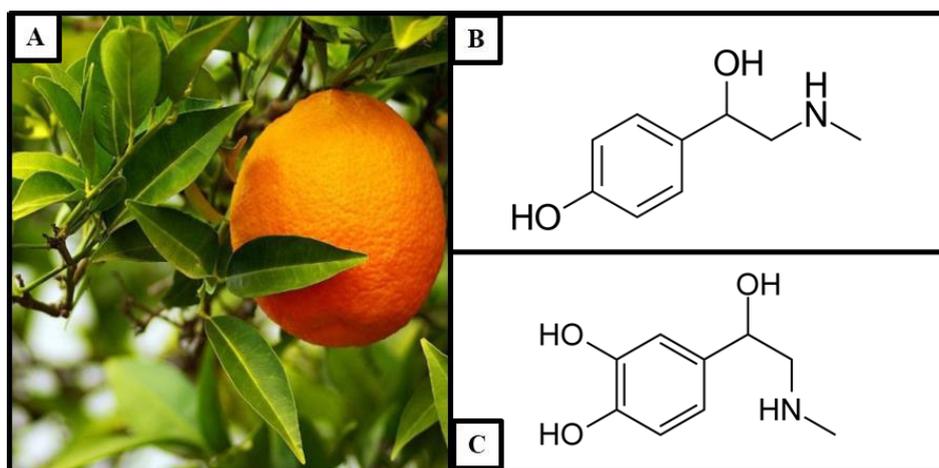


Figura 3. *Citrus aurantium* L. (laranja vermelha) com fruto (A), seu principal alcaloide sinefrina (B) e similaridade com epinefrina (C).
Fonte: Google Imagens (2019); PubChem (2020)

Ganhou popularidade no tratamento da perda de peso em detrimento da similaridade da estrutura de seu alcaloide sinefrina com neurotransmissores endógenos, como epinefrina e norepinefrina, sendo alternativa a efedrina devido aos seus supostos efeitos lipofílicos. Vale destacar que a FDA proibiu o uso de efedrina em decorrência de sua associação com problemas cardíacos, como palpitações, taquicardia e hipertensão; além de outros problemas no sistema nervoso central (KAEFER, 2014; STOHS, 2017). Arbo et al. (2008) avaliaram a toxicidade de extratos comerciais de *Citrus aurantium* em camundongos e evidenciaram redução na atividade locomotora, exoftalmia, piloereção, salivação e respiração agônica; apesar dos efeitos descritos serem temporários e reversíveis, suscitam alerta para possível estimulação adrenérgica desenvolvidas pela sinefrina presente na espécie vegetal.

Camellia sinensis L., pertencente à família Theaceae, conhecida como chá verde e/ou chá da Índia, oolong e chá preto, diferenciando-se de acordo com o processo de secagem pelo qual as folhas são submetidas; representa um arbusto de pequeno porte, de origem asiática (Figura 4) (FIRMINO, 2013; PRASANTH et al., 2019). Popularmente, as folhas de *Camellia sinensis* são utilizadas para perda de peso, tratamento da obesidade e de doenças associadas, como diabetes, cardiopatologias e dislipidemias. Os principais compostos químicos referidos

na literatura para essa espécie são: polifenóis, monossídeos de flavonoides e flavonas, taninos, cafeína, epicateóis livres e esterificados pelo ácido gálico e produtos de condensação, tendo como destaque a epicatequina; os quais estão correlacionados com sua atividade terapêutica (BATISTA et al., 2009; FIRMINO, 2013; CONCEIÇÃO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2015).



Figura 4. Folhas e flores de *Camellia sinensis* L. (chá verde).
Fonte: Google Imagens (2019)

Ensaio farmacológicos da espécie têm comprovado atividades antioxidantes, antiinflamatórias, antimicrobiana, hipoglicemiante, inibidora da enzima conversora de angiotensina e antimutagênica (DUARTE; MENARIM, 2006; BATISTA et al., 2009; CHEN et al., 2018; PRASANTH et al., 2019). O consumo de antioxidantes naturais, como os compostos fenólicos, inibe a formação de radicais livres e tem sido associado a uma menor incidência de doenças relacionadas com o estresse oxidativo (FIRMINO, 2013). No entanto, estudos toxicológicos evidenciam que o consumo excessivo de produtos à base das folhas de *Camellia sinensis* pode contribuir para o desenvolvimento de problemas hepáticos e gastrointestinais, insônia, hiperatividade, hipertensão e aumento dos batimentos cardíacos (VERRENGIA et al., 2015; ANSARI; OMAR, 2017).

Opuntia ficus-indica L. é comumente conhecida como figo da Índia ou palma forrageira, pertence à família Cactaceae (Figura 5) (MADUREIRA et al., 2011; KAUR; KAUR; SHARMA, 2012). Seu fruto *in natura* e seu extrato atrai atenção da comunidade científica devido seus benefícios nutricionais e seu uso popular para promoção de saúde no controle do peso corporal, entre outras afecções; sendo rico em compostos antioxidantes bioativos (betalinas, ácido ascórbico e polifenóis) (ALBANO et al., 2015).



Figura 5. *Opuntia ficus-indica* L. (figo da Índia)
Fonte: Google Imagens (2019)

Estudos farmacológicos evidenciam atividades antiulcerogênica, anti-inflamatória, neuroprotetora, anti-viral, hipoglicemiante, hepatoprotetora e antioxidante (ALIMI et al., 2010; KAUR; KAUR; SHARMA, 2012; AMMAR; ENNOURI; ATTIA, 2015); e apontam a espécie como atrativa a indústria farmacêutica para identificar novos mecanismos de ação, visto que atividades *in vitro* e *in vivo* validam o potencial terapêutico já descrito (EL-MOSTAFA et al., 2014). Silva et al. (2017) avaliaram a toxicidade da espécie em ensaios com *Artemia salina* Leach e obtiveram $CL_{50} = 16.645,66 \mu\text{g/mL}$; fato que enquadrou o extrato de *Opuntia ficus-indica* L. como praticamente atóxico nas concentrações e condições testadas, visto que os resultados estavam acima de $1000 \mu\text{g/mL}$.

Hibiscus sabdariffa L. (hibisco), pertencente à família Malvaceae, é uma planta ornamental e medicinal, amplamente distribuída em regiões tropicais, subtropicais e temperadas, como o Brasil (Figura 6) (ESTEVEZ; DUARTET; TAKEUCHI, 2014). Na prática popular suas flores são utilizadas para o tratamento de hipertensão, hiperlipidemia e obesidade, sendo constituídas de elementos bioativos como ácido cítrico e málico, antocianinas, flavonoides e polifenóis; encontrados em quantidades expressivas em extratos aquosos (HOPKINS et al., 2013).

Yang et al. (2009) evidenciaram redução do colesterol total e LDL, e aumento do HDL em testes *in vivo* com extrato aquoso de hibisco em ratos. Chang et al. (2014) também constataram reduções significativas de colesterol e peso corporal em cerca de 70% dos indivíduos tratados com *Hibiscus sabdariffa* durante intervalo de 0 a 6 semanas num hospital universitário. No entanto, a literatura descreve alguns problemas causados pelo uso dessa

espécie vegetal, como dores abdominais, cólicas (RODRIGUES; RODRIGUES, 2017) e ação abortiva (MACEDO et al., 2017). Estudo toxicológico de Fakeye et al. (2009) constatou que doses elevadas de hibisco são tóxicas para o sistema hepático e podem causar distrofia muscular, sendo necessário ensaios que avaliem a segurança e padronizem a dose para consumo.



Figura 6. *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco)
Fonte: Google Imagens (2019)

Morus alba L. (amora), pertencente à família Moraceae, é nativa de regiões quentes, temperadas e subtropicais da Ásia, África e Américas (Figura 7). A amora é rica em fitonutrientes que promovem saúde, como polifenóis, minerais e vitaminas; popularmente usado para prevenção e controle do diabetes, reposição hormonal e perda de peso, sendo sua ação condicionada a presença de compostos fenólicos, em especial a antocianina (YANG et al., 2010; PADILHA et al., 2010; CHAN; PHUI-YAN; SIU-KUIN, 2016).

Os compostos fenólicos presentes nas folhas de amora podem exercer efeito anti-obesidade inibindo a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e estimulando o sistema de β -oxidação (YANG et al., 2014; ANN; EO; LIM, 2015); estudos demonstram existir resultados significantes para redução de peso e massa de gordura corporal em camundongos obesos (WU et al., 2013; LIM et al., 2013) e redução de triglicérides e colesterol nos grupos avaliados (ANN; EO; LIM, 2010).

É referido casos de possíveis eventos adversos relacionados ao uso de chá das folhas de amora, especificamente hipertensão arterial (LANINI et al., 2009), mas sem abordagem farmacológica que fundamente este problema relacionado a espécie vegetal. Oliveira et al.

(2015) avaliaram a toxicidade de extratos de amora em ensaios com *Artemia salina* e ingestão oral com camundongos, evidenciando atoxicidade para náuplios de *Artemia salina* e nenhuma mortalidade em camundongos, porém em doses elevadas do extrato variações bioquímicas e histológicas foram constatadas nos animais, como atividade sérica da fosfatase alcalina e turgescência de túbulos contorcidos dos rins; fato que suscita cautela no uso em decorrência dessas variações.



Figura 7. *Morus alba* L. (amora) com frutos.

Fonte: Google Imagens (2019)

Fitoterápicos utilizados para perda de peso agem no organismo como modeladores de apetite e/ou aceleradores de metabolismo, promovendo redução da ingestão alimentar, diminuindo os níveis séricos de colesterol, além de ação antioxidante, diurética e lipolítica. Esses efeitos condizem com a constituição química de cada fitoterápico, dentro das doses recomendadas, cada um com função específica, favorecendo assim ação terapêutica (VERRENGIA et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver estudo de Farmacovigilância em Fitoterapia com ênfase na detecção e avaliação das condições de comercialização e qualidade de produtos de origem vegetal e preparações derivadas empregadas para perda de peso disponibilizados em farmácias no município de São Luís, Maranhão, Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ avaliar as condições de registro, rotulagem, acondicionamento e dispensação de drogas vegetais e preparações derivadas comercializadas para perda de peso em estabelecimentos farmacêuticos de São Luís;
- ✓ identificar as drogas vegetais e preparações derivadas mais comercializadas para perda de peso em estabelecimentos farmacêuticos selecionados nesse estudo;
- ✓ analisar a qualidade, fundamentada nos parâmetros de integridade e pureza, das amostras vegetais mais frequentemente comercializadas para perda de peso nos estabelecimentos farmacêuticos selecionados nesse estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos e legais

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, através da Plataforma Brasil, em atendimento aos requisitos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sob o número de parecer 2.926.206 (ANEXO A).

4.2 Área de estudo

Com base no cadastro de estabelecimentos farmacêuticos do Conselho Regional de Farmácia do Maranhão (CRF-MA) foi levantado o número de farmácias (estabelecimento farmacêutico com manipulação de medicamentos) em atividade no município de São Luís, estado Maranhão. O levantamento realizado totalizou 32 farmácias em atividade em São Luís. Foi realizada a visita nessas 32 farmácias registradas, mas apenas 16 farmácias (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15 e F16) aceitaram fazer parte da pesquisa.

A etapa experimental foi realizada nos laboratórios de Farmacognosia I, Farmacognosia II, Fitoterapia, Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Microbiologia, Central Analítica e Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, na Universidade Federal do Maranhão.

4.3 Tipo de estudo

A primeira etapa da pesquisa foi caracterizada como estudo descritivo, de caráter observacional e transversal, sendo utilizado como procedimento metodológico entrevistas para avaliação das condições de comércio de drogas vegetais e preparações derivadas utilizadas para perda de peso disponibilizadas em farmácias no município de São Luís, Maranhão. Em etapa seguinte, foram adquiridos produtos de origem vegetal mais frequentemente comercializadas nesses estabelecimentos; seguido do estudo experimental para a avaliação de integridade e pureza.

4.4 Avaliação da qualidade dos produtos naturais comercializados nas farmácias de São Luís, Maranhão

4.4.1 Condições de comercialização

Para a avaliação das condições de comércio dos produtos de origem natural nas farmácias selecionadas foram empregadas entrevistas, por unidade pesquisada, aplicada a apenas um membro do estabelecimento nesta ordem de prioridade: farmacêutico, proprietário ou auxiliar de farmácia (APÊNDICE A). As entrevistas foram realizadas nos meses de novembro a dezembro de 2018, com assinatura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em 02 (duas) vias, ficando uma com o entrevistado e outra arquivada pelo pesquisador. Este documento contém uma linguagem acessível e de fácil entendimento proporcionando esclarecimentos da pesquisa e suas implicações para os participantes (APÊNDICE B).

Aspectos gerais do comércio foram registrados, tais como: identificação dos produtos mais dispensados, monitoramento da temperatura e umidade, documentos obrigatórios pela ANVISA, presença do responsável técnico, modo de dispensação dos produtos naturais, orientações aos usuários no ato de dispensação do material vegetal, avaliação de presença de material de propaganda, entre outros.

Foi, ainda, realizado, mediante autorização, o registro fotográfico de algumas situações observadas nas farmácias. A tabulação dos dados coletados foi feita através do *software* Microsoft Office Excel 2016, para a produção de figuras e tabelas.

4.4.2 Aquisição do material vegetal

A partir das espécies vegetais mais referidas de comercialização empregadas para perda de peso, foram adquiridas por compra 06 (seis) amostras de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) nas farmácias codificadas de F1 a F6. Durante a seleção das espécies para compra foram adotados critérios de inclusão, sendo estes: a) a(s) droga(s) vegetal(ais) ser(em) inéditas de investigação no Grupo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), b) se enquadrar dentro dos critérios para ser um produto tradicional fitoterápico ou medicamento fitoterápico e c) estarem disponíveis para aquisição imediata em todos os estabelecimentos farmacêuticos no dia selecionado. Os estabelecimentos em estudo, bem como as amostras

adquiridas para análise, foram codificados de F1CA a F6CA, para *Citrus aurantium*; F1HS a F6HS, para *Hibiscus sabdariffa* e F1MA a F6MA, para *Morus alba*.

4.4.3 Análise da rotulagem das amostras comerciais selecionadas

Os rótulos das embalagens das amostras comerciais adquiridas foram analisados segundo as informações obrigatórias, das Resoluções da ANVISA nº 67/2007 e nº 71/2009, que aprovaram, respectivamente, as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e a rotulagem de todos os medicamentos registrados e comercializados (BRASIL, 2007; 2009e).

4.4.4 Determinação do peso médio

Para o peso médio foram pesadas 20 cápsulas, individualmente, removido o conteúdo e pesadas novamente; sendo determinado o peso pela diferença entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos foram determinados o peso médio do conteúdo (BRASIL, 2019a).

4.5 Determinação dos parâmetros de qualidade das amostras comerciais de cápsulas de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco), *Morus alba* L. (amora)

4.5.1 Análises macroscópicas

As amostras em estudo foram, em separado, distribuídas por quarteamento e, em seguida, analisadas por processos diretos de identificação a vista desarmada e com auxílio de lupa de aumento quanto às características de cor (Pantone® Matching System), tamanho (granulometria), particularidades do material vegetal, consistência, indícios de deterioração e a presença de material estranho na tomada de ensaio (BRASIL, 2019a).

4.5.2 Análises microbiológicas

O controle de qualidade microbiológico foi avaliado pela Técnica de Tubos Múltiplos seguindo a metodologia preconizada pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a) que estabelece os parâmetros para o controle microbiológico de fitoterápicos.

As amostras foram diluídas na proporção 1:10 em solução NaCl 0.89% e posteriormente se retirou 1.000 µL de cada diluição e se adicionou em tubos contendo 9 mL de

caldo Lauryl (Merck®), caldo verde brilhante (Coliformes totais) (Himedia®) e caldo *Escherichia coli* (caldo EC) (Coliformes termotolerantes) (Himedia®) respectivamente.

Para a contagem de microrganismos heterotróficos foi realizado a técnica de Plaqueamento em Profundidade (*Pour Plate*), sendo inoculado 1.000 µL da amostra em meio *Plate Count Agar* (PCA) (Himedia®).

Para a verificação de crescimento fúngico foi utilizado a técnica de Plaqueamento em Superfície (*Spread Plate*), onde foi inoculado 100 µL da amostra em meio Sabouraud (Merck®) e posterior espalhamento com alça de Dringalski na superfície do meio. As placas de PCA foram encubadas em estufa bacteriológica 37°C 24 horas e as placas Sabouraud a 25°C por 48 horas.

Os tubos contendo caldo Lauryl e verde brilhante foram incubados em banho-maria SI 150 (Solab®) temperatura controlada de 37°C por 24 horas, os tubos contendo caldo EC incubados em banho-maria a 44,5°C 24 horas e posterior leitura com 48 horas. A positividade do teste foi considerada pela presença de turvação e formação de bolhas (gás) dentro do tubo de Durham.

4.6 Análises químicas e físico-químicas

4.6.1 Determinação de umidade

A determinação do teor de umidade foi realizada pelo método gravimétrico. Cerca de 2 g de cada amostra foram, em separado, dessecadas a 100-105°C, durante 5 horas, até peso constante, seguido do cálculo da porcentagem de água em relação à droga seca (BRASIL, 2019a).

4.6.2 Determinação de espuma

As amostras do conteúdo das cápsulas (1 g), em separado, foram adicionadas a erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente, seguindo de ebulição por 30 minutos. O material foi resfriado e filtrado, transferido para balão volumétrico 100 mL e completado o volume. O decocto obtido foi distribuído, em 10 tubos de ensaio com tampa, em série sucessiva de 1, 2, 3 até 10 mL, com volume do líquido ajustado em cada tubo até 10 mL com água. Os tubos foram agitados com movimentos verticais por 15 segundos, sendo 02 (duas) agitações por segundo. O

material repousou por 15 minutos, e em seguida realizada medida da altura final para determinação do índice de espuma (BRASIL, 2019a).

4.6.3 Determinação de cinzas

Cerca de 3 g das amostras pulverizadas foram transferidas, em separado, para um cadinho previamente tarado, distribuídas uniformemente, incineradas aumentando, gradativamente, a temperatura até 600 °C e calculado a porcentagem de cinzas em relação ao material vegetal (BRASIL, 2019a).

4.6.4 Obtenção dos extratos vegetais

O material vegetal removido das cápsulas adquiridas comercialmente rotuladas como *Citrus aurantium* dulcis L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora), foram submetidos à extração por maceração assistida por ultrassom durante 30 minutos, em separado, com emprego de etanol a 70% como solvente, em relação hidromódulo de 1:10.

4.6.4.1 Caracterização química

a) *Screening* químico

Os extratos obtidos foram submetidos a métodos de avaliação qualitativos e semiquantitativos dos constituintes químicos (catequinas, cumarinas, esteroides, fenóis, flavononóis, saponinas, taninos hidrolisáveis, terpenos) (MATOS, 2009; REGINATTO, 2017).

b) Teor de polifenóis

Os extratos obtidos foram submetidos à avaliação quantitativa da concentração de polifenóis totais por meio de reagente de Folin-Ciocalteu e carbonato de sódio a 20%, por espectrofotometria (espectrofotômetro UV-Vis Lambda 35, Pekin Elmer) a 760 nm, após 2 h de reação (ABREU et al., 2006). Os resultados foram expressos como equivalente em miligramas de ácido gálico, calculados a partir de uma curva padrão de ácido gálico (AG) (1 a 30 mg/mL), usada para obtenção da equação da reta ($y = 0,0393x - 0,0384$; $R^2 = 0,99$).

c) Teor de flavonoides

As concentrações de flavonoides totais foram determinadas utilizando solução metanólica de $AlCl_3$ 5%, com leituras realizadas em espectrofotômetro a 425 nm e os resultados

expressos em miligramas de equivalência a quercetina (QE) por grama de extrato seco (ABREU et al., 2006).

d) Perfil cromatográfico

Foi realizada cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como fase estacionária, sílica gel F₂₅₄, com 10 cm de comprimento e largura. Como fase móvel foi utilizado acetato de etila:ácido fórmico:ácido acético glacial:água (100:11:11:26) (WAGNER; BLADT, 1996). Os cromatogramas foram analisados sem e com: auxílio de luz UV365, reveladores vapor de iodo e reagente difenilborato de aminoetanol SR (Reagente Natural A).

A análise qualitativa e quantitativa foi fundamentada no fator de retenção (R_f), utilizando como comparação o Padrão de rutina (Merck®) e quercetina (Quercegen®) para laranja vermelha, hibisco e amora.

4.7 Análise estatística

A tabulação dos dados foi feita através do *software* Microsoft Office Excel 2016, para a produção das figuras e tabelas. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão e analisados utilizando o programa Graph Pad Prism 7.0. Análise de variância (ANOVA) e teste de comparações múltipla de Tukey foram utilizados para determinar diferenças significativas entre as médias.

5 RESULTADOS

5.1 Condições de comercialização

O farmacêutico esteve presente em 14 estabelecimentos (87,50%), sendo o responsável por responder 11 entrevistas (68,75%); na modalidade auxiliar de farmácia 05 (cinco) funcionários (31,25%) responderam ao questionário, sendo que destes 03 (três) (18,75%) o fizeram sobre pedido do próprio farmacêutico em virtude de atarefamento laboral e 02 (dois) (12,50%) dada ausência do responsável técnico (Figura 8).

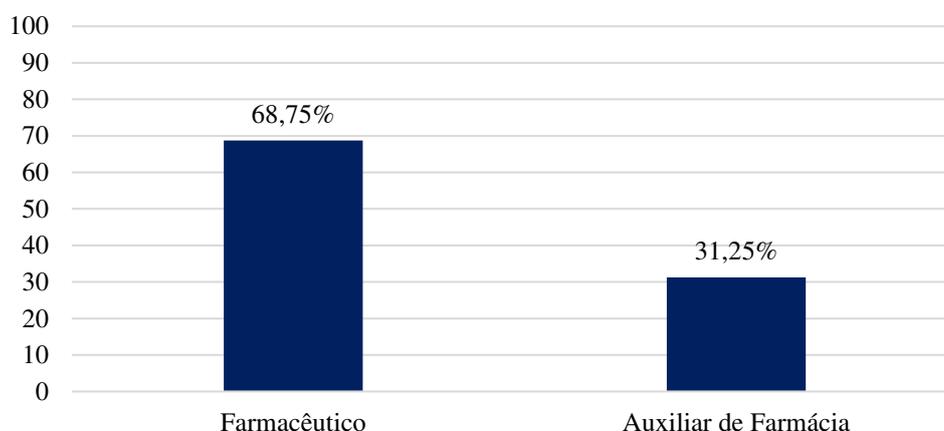


Figura 8. Percentual dos entrevistados por ocupação nas farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

Foi possível identificar que todos os estabelecimentos possuíam a Certidão de Regularidade do CRF-MA do ano vigente e o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas; entretanto, em relação à Licença Sanitária foi evidenciado que apenas 09 (nove) farmácias (56,25) estavam com o atestado atualizado e todas possuíam a Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) da ANVISA (Tabela 2).

Na avaliação das condições de armazenamento referente ao registro diário e obrigatório do controle da temperatura e umidade, foi constatado que todas as farmácias selecionadas neste estudo o realizavam; sendo que destas, 05 (cinco) (35,71%) possuem instruções descritas em Procedimento Operacional Padrão (POP) para que o procedimento seja realizado duas vezes ao dia, uma medição no início e outra no fim das atividades.

Tabela 2. Farmácias de São Luís, Maranhão, inventariadas quanto aos documentos obrigatórios para funcionamento da RDC nº 44/2009 da ANVISA.

Documento	Farmácia (n=16)			
	Sim	%	Não	%
Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) da ANVISA	16	100,00	0	0,00
Certidão de Regularidade do CRF-MA	16	100,00	0	0,00
Licença Sanitária – Vigilância Estadual ou Municipal	9	56,25	7	43,75
Manual de Boas Práticas Farmacêuticas	16	100,00	0	0,00

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

Em relação a forma de aquisição dos produtos naturais pelos clientes, foi constatado que a prescrição dos profissionais de saúde (42,86%) foi a principal forma de dispensação, seguida pela indicação dos funcionários (31,42%) e venda livre (25,72%) (Figura 9). Foi constatado, também, que os entrevistados referem fornecer diversas orientações durante a aquisição, com destaque para indicação terapêutica (25,50%), seguido de cuidados na posologia e armazenamento, com 23,53% das citações cada (Tabela 3).

Ao questionar sobre o conhecimento das legislações vigentes, os funcionários demonstraram conhecimento parcial, onde apenas 50,00% conheciam a RDC nº 71/2009, que aborda sobre rotulagem de medicamentos, e 56,25% para RDC nº 26/2014, que dispõe sobre o registro de medicamento fitoterápico e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (Tabela 4).

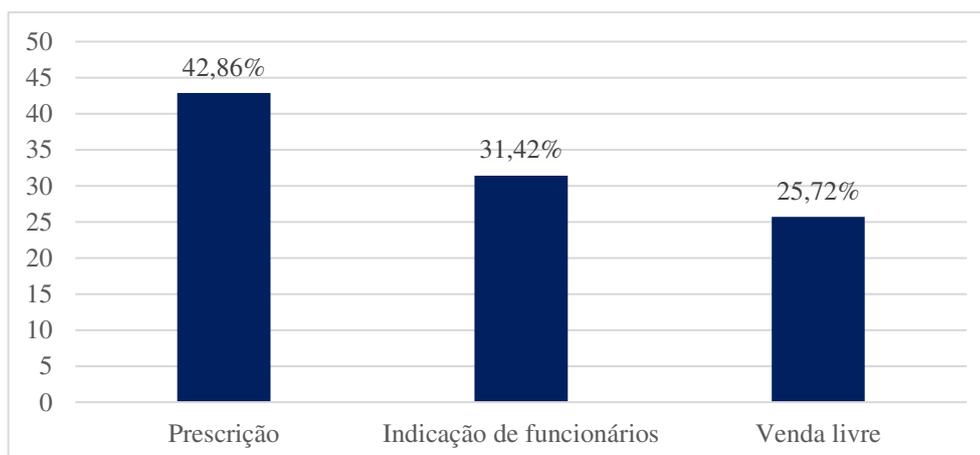


Figura 9. Forma de aquisição dos produtos de origem vegetal pelos clientes nas farmácias de São Luís, Maranhão, 2018.

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

Tabela 3. Orientação dada na aquisição dos produtos de origem vegetal nas farmácias selecionadas, São Luís, Maranhão, 2018.

Orientação	Farmácia (n=16)	%
Indicação terapêutica	13	25,50
Cuidados na posologia	12	23,53
Armazenamento	12	23,53
Interação medicamentosa	5	9,80
Interação com alimentos	5	9,80
Reações adversas	3	5,88
Evitar uso de álcool	1	1,96
Total	51	100%

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

Tabela 4. Conhecimento referido pelos entrevistados em relação à legislação sanitária dos produtos de origem vegetal nas farmácias selecionadas, São Luís, Maranhão, 2018.

LEGISLAÇÕES	Farmácia (n=16)			
	Sim	%	Não	%
RDC 71/2009 ANVISA	8	50,00	8	50,00
RDC 26/2014 ANVISA	7	43,75	9	56,25

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

Na coleta de dados referente aos produtos naturais de origem vegetal mais comercializados para perda de peso, após a realização das 16 entrevistas, foram identificadas as espécies vegetais mais utilizadas para essa finalidade, bem como nome comercial rotulado nos produtos. O produto comercial mais citado foi *Citrus aurantium dulcis* (laranja vermelha), em 15 estabelecimentos farmacêuticos. As outras espécies vegetais mais comercializadas foram respectivamente: *Camellia sinensis* (chá verde), *Opuntia ficus-indica* (Cacti-Nea®), *Hibiscus sabdariffa* (hibisco) e *Morus alba* (amora) (Tabela 5).

A partir dos dados da tabela 5, admitindo-se os critérios de inclusão, foram adquiridas amostras de *Citrus aurantium dulcis* (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* (hibisco) e *Morus alba* (amora), sendo 03 (três) produtos em 06 farmácias, totalizando 18 amostras para análise quanto as determinações normativas da RDC nº 67/2007 de rotulagem, constatando que não apresentavam algumas informações exigidas pela legislação (Tabela 6)

Tabela 5. Produtos de origem vegetal mais comercializados para perda de peso referidos pelos entrevistados nas farmácias selecionadas de São Luís, Maranhão, 2018.

Espécie vegetal Nome rotulado	Farmácia (n=16)	%
<i>Citrus aurantium dulcis</i> L. (laranja vermelha)	15	35,71
<i>Camellia sinensis</i> L. (chá verde)	13	30,96
<i>Opuntia ficus-indica</i> L. (Cacti-Nea®)	6	14,29
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)	4	9,52
<i>Morus alba</i> L. (amora)	4	9,52
Total	42	100

Fonte: Dados elaborados pelo autor (2019)

As amostras de *Citrus aurantium dulcis* (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* (hibisco) e *Morus alba* (amora) da farmácia F1 não informavam a posologia das medicações. Apenas as amostras da farmácia F4 continham dados para manter a posologia indicada, guardar o produto fora do alcance de crianças, proteger contra luz, calor e umidade e em caso de gravidez comunicar ao médico; além de informar que a espécie *Hibiscus sabdariffa* não deve ser usada durante a gestação. Todas as amostras apresentaram as informações sobre o responsável técnico, farmacêutico, com seu devido CRF, atendendo as legislações vigentes.

Tabela 6. Avaliação de rotulagem de amostras comerciais de cápsulas de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) comercializadas para perda de peso farmácias selecionadas de São Luís, Maranhão, 2019.

Dados de rotulagem exigidos pela RDC nº 67/2007	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Nome do prescritor	-	-	-	-	-	-
Registro da formulação no Livro de Receituário	-	-	-	-	-	-
Data da manipulação	+	+	+	+	+	+
Prazo de Validade	+	+	+	+	+	+
Componentes da formulação (classificação botânica)	-	-	-	-	-	-
Número de unidades	+	+	+	+	+	+
Peso ou volume contido	+	+	+	+	+	+
Posologia	-	+	+	+	+	+
Identificação da farmácia	+	+	+	+	+	+
CNPJ/Endereço completo	+	+	+	+	+	+
Responsável Técnico com registro em órgão de classe	+	+	+	+	+	+

Legenda: + = conforme; - = não conforme

No desenvolvimento deste estudo foi constatado a representatividade comercial atribuída aos produtos naturais de origem vegetal nas farmácias selecionadas, sendo disponibilizadas peças publicitárias para divulgação dos produtos, como folhetos nas farmácias F1 e F3 (Figura 10), com mensagens apelativas ao consumo; além de identificarmos abordagem dos vendedores durante a aquisição de produtos naturais sendo feita com apresentação de *folder* ilustrativo da linha de produtos naturais disponíveis a pronta entrega no estabelecimento F7, estimulando a compra (Figura 11).

Cacti-Nea™
Ajuda você a conquistar o tão sonhado CORPO PERFEITO

Dosagem usual: 0,5 a 2 g ao dia

- Ativo natural do cacto *Opuntia ficus-indica*
- Composição única de vitaminas, minerais e lipídeos
- Colabora com efeito diurético sem perda de minerais
- Auxilia na redução do acúmulo de gordura
- Contribui para afinar a silhueta
- Ajuda a perder peso significativo em apenas 28 dias*

F1

Cacti-Nea™
AUXILIA NA PERDA DE PESO SEM PERDER A POSE!

ATIVO para Farmácias especializadas

A mais nova forma de **drenagem linfática em cápsulas** com benefícios surpreendentes e resultados de cair o queixo.

Já ouviu falar em drenagem linfática?

Ela é excelente para quem quer começar com os cuidados contra celulite, pernas cansadas, período pré-menstrual, menopausa e obesidade, exemplos de situações e fases da vida em que a retenção hídrica acontece com bastante frequência. Se suas medidas mais cheinhas são causadas por acúmulo de líquidos, **Cacti-Nea™**, poderoso antioxidante que auxilia a ação diurética, ajuda a reduzi-las.

Realizado para Cacti-Nea™ por 60 dias

galena.com.br

#GalenaFunciona

F3

PERCA PESO 3X MAIS RÁPIDO!

Conheça **Citrimax®**

Citrimax®, um produto 100% natural que inibe a produção de gordura ao mesmo tempo em que aumenta a sua queima.

- REDUZ O APETITE
- AUMENTA A SACIEDADE
- INIBE A VONTADE DE COMER DOÇES
- AUXILIA A QUEIMA DE GORDURA
- REDUZ A INGESTÃO CALÓRICA

RESULTADOS VISÍVEIS EM APENAS 4 SEMANAS!

VOCE SABIA?

Quase 60% dos brasileiros estão acima do peso e este número significa que uma média de 82 milhões de pessoas apresentaram o IMC (índice de massa corpórea) igual ou maior do que 25 (sobrepeso ou obesidade). Não faça parte desta estatística, pratique exercícios físicos e tenha uma alimentação saudável!

Fonte: <http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-da-ifeq>

CONHEÇA CITRIMAX® E ACELERE O SEU METABOLISMO!

*PARA MAIS INFORMAÇÕES CONSULTE O SEU MÉDICO

www.infinitypharma.com.br

infinitypharma

infinitypharma

CANSADO DE FAZER DIETAS E TER RESULTADOS DEMORADOS?

Figura 10. Folheto publicitário disponibilizado ao público nas farmácias codificadas como F1 e F3 em São Luís, Maranhão, 2018. Fonte: fotografia registrada pelo autor (2018).

Fito Laxante - 120 Caps Contém: Sene, Cáscara Sagrada, Psyllium. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Antigases - 120 Caps Contém: Bardana, Erva doce, Sene, Cidreira, Camomila, Funcho. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Hepatoprotetor Antirressaca - 60 Caps Contém: Metionina, Silimarina, Piridoxina.
Fito Antigripal - 60 Caps Contém: Gengibre, Alecrim, Acerola, Hortelã. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.	Fito Anti-inflamatório Natural - 30 Caps Contém: Move. Tomar 1 cápsula 1x ao dia.	Fito Massa Muscular - 120 Caps Contém: Tribulus terrestres, Maca peruana, Bioperine.
Fito Antirreumático - 120 Caps Contém: Unha de Gato, Uxi Amarelo, Sucupira. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Anticelulite - 120 Caps Contém: Centella, Castanha da Índia, Ginkgo Biloba, Fucus, Chá Verde, Laranja Amarga, Piruvato de Cálcio. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Anti-stress/ Estafa - 60 Caps Contém: Relora, Cordicepsinensis. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.
Fito TPM - 60 Caps Contém: Camomila, Dioscorea, Gengibre, Amora, Cidreira, Magnólia. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.	Fito Menopausa - 120 Caps Contém: Algodoeiro, Amora, Isoflavonas. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Top Emagrecedor - 120 Caps Contém: Citrimax, Bioperine, CordiaRosea, Cissusquadrangulares. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.
Fito Varizes / Hemorroidas - 60 Caps Contém: Castanha da Índia, Vit. A, Centella Asiática, Rutina. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.	Fito Memória - 60 Caps Contém: Bacopa Moneri, Ginkgo biloba. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.	Fito Protetor Solar Oral - 60 Caps Contém: Polygodium Leucotomos, Vit. C, Sunrox. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.
Fito Antidepressivo - 120 Caps Contém: Pfaffia, Marapuama, Melissa. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Detox - 120 Caps Contém: Chá verde, Hibiscus, Abacateiro. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	
Fito Imunidade - 120 Caps Contém: Equinácea, Bardana, Unha de Gato. Tomar 2 cápsulas 2x ao dia.	Fito Dismenorreia/ Endometriose - 60 Caps Contém: Uxi amarelo, Unha de gato. Tomar 1 cápsula 2x ao dia.	

Figura 11. Folheto ilustrativo disponibilizado ao público com linha de produtos disponíveis a pronta entrega na farmácia codificada como F7 em São Luís, Maranhão, 2018. Fonte: fotografia registrada pelo autor (2018)

5.2 Qualidade das amostras de cápsulas de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora)

5.2.1 Análise macroscópica das amostras de cápsulas de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora)

Durante os ensaios sensoriais e de granulometria foi possível evidenciar que uma das farmácias avaliadas dispensava o produto natural como cápsulas de extrato seco, mas o material encapsulado era constituído de droga vegetal pulverizada de *Morus alba* (F6MA) (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação macroscópicas (cor, tamanho e homogeneidade) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Nome científico/ Nome vernacular	Forma de apresentação	Amostras*	Análises macroscópicas		
			Cor**	Tamanho	Homogeneidade
<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha)	Extrato seco	F1CA	731C	Pó fino	-
	Extrato seco	F2CA	730C	Pó fino	+
	Extrato seco	F3CA	1205C	Pó fino	+
	Extrato seco	F4CA	731C	Pó fino	+
	Extrato seco	F5CA	600C	Pó fino	-
	Extrato seco	F6CA	730C	Pó fino	-
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)	Extrato seco	F1HS	3544C	Pó fino	-
	Extrato seco	F2HS	3523C	Pó fino	-
	Extrato seco	F3HS	227C	Pó fino	+
	Extrato seco	F4HS	2442C	Pó fino	+
	Extrato seco	F5HS	224C	Pó fino	-
	Extrato seco	F6HS	3544C	Pó fino	+
<i>Morus alba</i> L. (amora)	Extrato seco	F1MA	3572C	Pó fino	-
	Extrato seco	F2MA	608C	Pó fino	+
	Extrato seco	F3MA	2001C	Pó fino	+
	Extrato seco	F4MA	7402C	Pó fino	+
	Extrato seco	F5MA	127C	Pó fino	+
	Droga vegetal	F6MA	371C	Pó semifino	+

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); **escala de cor de Pantone® (PANTONE, 2019); + = produto homogêneo; - = produto não homogêneo

Na avaliação sensorial foi constatado que as amostras *Citrus aurantium dulcis* (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* (hibisco) e *Morus alba* (amora) não apresentavam indícios de deterioração; constatando, ainda, divergência de cor (BRASIL, 2019a; PANTONE, 2019).

Na análise da granulometria, as amostras de laranja vermelha, hibiscos e amora foram classificadas como pó fino, passando pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 µm; com exceção da amostra F6MA, cujas partículas passaram em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha 355 µm, classificando-se como semifino (BRASIL, 2019a). Foi constatado também que nas amostras F1CA, F5CA, F6CA, F1HS, F2HS, F5HS e F1MA apresentavam quantidade grande de excipientes, com baixa homogeneidade (Tabela 7).

5.2.2 Avaliação microbiológica e peso médio das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora)

As amostras estudadas foram analisadas quanto à contagem de bactérias heterotróficas e fungos, expressando os resultados em Unidades Formadoras de Colônia por grama (UFC/g), com limites de $\leq 10^5$ UFC/g e $\leq 10^3$ UFC/g, respectivamente, e pesquisa de microrganismos patogênicos que devem estar ausentes: bactérias termotolerantes, *Shigella flexneri* e *Escherichia coli* (BRASIL, 2019a).

Na análise microbiológica (Tabela 8), todas as amostras de laranja vermelha, hibisco e amora evidenciaram que estão de acordo as especificações dos valores de referência para extrato seco e drogas vegetais da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

Tabela 8. Avaliação microbiológica das amostras de cápsula de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Amostras*	Coliformes totais	Bactérias termotolerantes	Contagem total de bactérias aeróbicas	Contagem total de fungos
F1CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F2CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F3CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F4CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F5CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F6CA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F1HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F2HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F3HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F4HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F5HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F6HS	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F1MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F2MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F3MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F4MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F5MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g
F6MA	Ausente	Ausente	$\leq 10^4$ UFC/g	$\leq 10^3$ UFC/g

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); Coliformes totais: presença ou ausência (Metodologia: tubos múltiplos/Caldo verde brilhante); Bactérias termotolerantes: presença ou ausência (Metodologia: Tubos múltiplos/caldo EC); Contagem total de bactérias aeróbicas: $\leq 10^7$ UFC/g (Metodologia: Pour plate/PCA); Contagem total de fungos (bolores e leveduras): $\leq 10^4$ UFC/g (Metodologia: Ágar Sabouroud/Dextrose). Valores de referência da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a)

Na análise do peso médio das cápsulas, foi constatado que apenas três amostras analisadas (18,75%) estavam em concordância com o rotulado; além das amostras de *Citrus aurantium* adquiridas na F2 (F2CA) e *Morus alba* adquirida na F6 (F6MA) apresentarem variação de $\pm 7,5\%$ de seu peso médio em 04 (quatro) e 03 (três) cápsulas, respectivamente, estando em desacordo com as especificações descritas para cápsulas pela Farmacopeia Brasileira (Tabela 9) (BRASIL, 2019a). Vale destacar ausência de uma cápsula de *Hibiscus sabdariffa* na embalagem da amostra adquirida na farmácia F1 (F1HS), apesar de possuir marcação de conferência do setor de controle de qualidade do estabelecimento.

Tabela 9. Peso médio e rotulado das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Nome científico/ Nome rotulado	Amostras*	Peso médio (g)**	Peso rotulado (g)
<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha)	F1CA	0,6191 ± 0,02	0,5
	F2CA	0,5001 ± 0,03	
	F3CA	0,3726 ± 0,01	
	F4CA	0,5449 ± 0,02	
	F5CA	0,3826 ± 0,01	
	F6CA	0,5792 ± 0,01	
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)	F1HS	0,4330 ± 0,01	0,5
	F2HS	0,4867 ± 0,02	
	F3HS	0,4508 ± 0,01	
	F4HS	0,5363 ± 0,01	
	F5HS	0,5050 ± 0,01	
	F6HS	0,4048 ± 0,01	
<i>Morus alba</i> L. (amora)	F1MA	0,5324 ± 0,03	0,5
	F2MA	0,4870 ± 0,03	
	F3MA	0,4625 ± 0,02	
	F4MA	0,5391 ± 0,01	
	F5MA	0,5044 ± 0,02	
	F6MA	0,4461 ± 0,01	

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); ** resultados expressos como média ± desvio padrão

5.3 Análises químicas e físico-químicas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Na avaliação da qualidade quanto ao parâmetro pureza, a Farmacopeia Brasileira exige além da pesquisa de microrganismos patogênicos (Tabela 8), também, as análises do índice de espuma, umidade e teor de cinzas totais (Tabela 10) (BRASIL, 2019a).

No nosso estudo, 04 (quatro) amostras de *Citrus aurantium* (F2CA, F3CA, F4CA e F6CA) apresentaram índice superior a 1 cm e as demais amostras com índice inferior a 1 cm. Na avaliação do teor de água, 02 (duas) amostras de *Citrus aurantium* (F2CA e F3CA) e 01 (uma) de *Morus alba* (F3MA) estavam com percentual de umidade abaixo de 5%,

representando 16,66% do material analisado (Tabela 10), em conformidade com a Farmacopeia Brasileira que estabelece no mínimo 95% de resíduo seco (BRASIL, 2019a).

Com relação ao ensaio de cinzas, os valores variaram de $0,48 \pm 0,06\%$ a $18,40 \pm 0,31\%$ (Tabela 10). Para as amostras de laranja vermelha, o percentual estipulado pela Farmacopeia Brasileira é no máximo 7% e, para as demais espécies vegetais, como hibisco e amora, que não possuem monografia própria, o percentual preconizado varia de 3% a 14% (BRASIL, 2019a); permitindo, assim, constatar que 07 (sete) (F1CA, F3CA, F6CA, F2HS, F1MA, F2MA e F6MA) das amostras estavam de acordo com as especificações, representando (38,88%) do material analisado.

Tabela 10. Parâmetros físico-químicos (índice de espuma, teor de água e cinzas totais) das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Nome científico/ Nome vernacular	Amostras	Índice de espuma	Teor de água (%)	Cinzas totais (%)
<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha)	F1CA	<100	$6,49 \pm 0,14$	$5,40 \pm 0,09$
	F2CA	>100	$4,69 \pm 0,09$	$8,67 \pm 0,26$
	F3CA	>100	$3,33 \pm 0,16$	$1,42 \pm 0,39$
	F4CA	>100	$6,84 \pm 0,11$	$10,94 \pm 0,20$
	F5CA	<100	$8,81 \pm 0,12$	$18,40 \pm 0,31$
	F6CA	>100	$6,93 \pm 0,04$	$6,52 \pm 0,19$
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)	F1HS	<100	$5,23 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,48$
	F2HS	<100	$7,50 \pm 0,08$	$9,71 \pm 0,56$
	F3HS	<100	$5,85 \pm 0,28$	$1,47 \pm 0,02$
	F4HS	<100	$7,68 \pm 0,36$	$2,96 \pm 0,22$
	F5HS	<100	$9,94 \pm 0,06$	$2,21 \pm 0,17$
	F6HS	<100	$6,78 \pm 0,08$	$0,59 \pm 0,03$
<i>Morus alba</i> L. (amora)	F1MA	<100	$7,32 \pm 0,29$	$10,68 \pm 0,04$
	F2MA	<100	$5,90 \pm 0,14$	$12,66 \pm 0,27$
	F3MA	<100	$3,93 \pm 0,36$	$1,57 \pm 0,19$
	F4MA	<100	$7,13 \pm 0,18$	$0,48 \pm 0,06$
	F5MA	<100	$9,31 \pm 0,04$	$2,59 \pm 0,21$
	F6MA	<100	$7,42 \pm 0,09$	$7,65 \pm 0,25$

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); ** resultados expressos como média \pm desvio padrão

5.3.1 Perfil fitoquímico das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Evidenciou-se como classe de metabólitos reações fortemente positivas entre as amostras de *Citrus aurantium*: alcaloides (F1CA, F2CA e F4CA), triterpenos (F3CA, F4CA, F5CA e F6CA) e saponinas (F1CA, F2CA, F3CA, F4CA, F5CA e F6CA); *Hibiscus sabdariffa*, reações positivas para antocianinas e antocianidinas (F1HS, F2HS, F4HS, F5HS e F6HS), alcaloides (F1HS e F2HS) e triterpenos (F2HS, F4HS e F6HS); e para *Morus alba* presença de fenóis (F2MA e F5MA), flavonas, flavonóis e xantonas (F4MA-F6MA) e taninos hidrolisáveis (F1MA, F3MA, F5MA) (Tabela 11).

Tabela 11. Perfil qualitativo e semiquantitativo dos constituintes químicos das soluções hidroetanólicas obtidas de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Metabólicos Secundários	Nome científico / Nome rotulado																	
	<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha)						<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)						<i>Morus alba</i> L. (amora)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F1	F2	F3	F4	F5	F6
alcaloides	+++	+++	-	++	-	-	+	+++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
antocianinas e antocianidinas	+	+	-	-	-	+	-	+++	+	++	++	+	++	-	++	-	-	-
catequinas	-	-	-	-	-	-	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	++
chalconas e auronas	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	-	++	-	-	-	-	-
cumarinas	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
esteroides	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	+
fenóis	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	++	-	-	+++	-	-	+++	-
flavonas, flavonóis, xantonas	-	-	+	-	-	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	++	++	+
flavononas	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	++	++	-
flavonóis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
leucocianidinas	-	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
saponinas	+	++	+++	+++	+	++	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
taninos condensados	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	++	-	-
taninos hidrolisáveis	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++	-	+++	-	++	-
triterpenos	-	-	++	++	++	+	-	+	-	++	-	+	+	+	-	-	-	-

Legenda: - = sem reação, + = reação fraca, ++ = reação moderada e +++ = reação forte

5.3.2 Teor de flavonoides e polifenóis das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

As dosagens de polifenóis totais evidenciaram divergências significativas nas amostras de *Citrus aurantium*, *Hibiscus sabdariffa* e *Morus alba* (Tabela 12), entre os produtos da mesma espécie. Os teores de flavonoides totais também mostraram que houve divergência significativa das amostras (Tabela 12); o que evidencia que amostras em estudo apresentam grandes variações na quantidade de polifenóis e flavonoides.

Tabela 12. Teor de polifenóis (mgAG)/g e teor de flavonoides (mgQE)/g das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

Nome científico/ Nome rotulado	Amostras*	Teor de polifenóis mg/mL (ácido gálico)**	Teor de flavonoides mg/mL (quercetina)**
<i>Citrus aurantium</i> L. (laranja vermelha)	F1CA	2,89 ± 0,02 ^a	1,17 ± 0,16 ^a
	F2CA	8,44 ± 0,32 ^{ab}	1,77 ± 0,08 ^b
	F3CA	4,19 ± 0,55 ^{bc}	1,16 ± 0,06 ^{bc}
	F4CA	14,08 ± 0,42 ^{abc}	1,36 ± 0,09 ^{cd}
	F5CA	2,37 ± 0,02 ^{abd}	0,79 ± 0,11 ^{be}
	F6CA	11,29 ± 0,01 ^{abcde}	2,78 ± 0,01 ^{abcde}
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (hibisco)	F1HS	2,50 ± 0,22	0,76 ± 0,01 ^a
	F2HS	2,43 ± 0,03 ^a	1,34 ± 0,66
	F3HS	2,77 ± 0,04 ^b	0,99 ± 0,36
	F4HS	2,35 ± 0,07 ^c	0,70 ± 0,14
	F5HS	2,35 ± 0,08 ^d	0,80 ± 0,05
	F6HS	3,55 ± 0,02 ^{abcd}	1,00 ± 0,02 ^a
<i>Morus alba</i> L. (amora)	F1MA	2,23 ± 0,01 ^a	3,52 ± 0,11 ^a
	F2MA	2,22 ± 0,06 ^b	0,96 ± 0,32 ^a
	F3MA	11,53 ± 1,26 ^{abc}	0,86 ± 0,11 ^{ab}
	F4MA	2,63 ± 0,32 ^c	0,95 ± 0,11 ^{ac}
	F5MA	2,41 ± 0,04 ^{cd}	1,03 ± 0,25 ^{ad}
	F6MA	2,13 ± 0,02 ^{cd}	2,23 ± 0,06 ^{abcd}

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); ** resultados expressos como média ± desvio padrão; *** médias seguidas pela mesma letra, na mesma grade da espécie, diferem estatisticamente entre si (ANOVA seguido pelo teste de Tukey, p<0,05)

5.3.3 Cromatogramas das amostras de cápsulas de extrato seco e droga vegetal de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

As tabelas 13 a 15 apresentam resultados dos cromatogramas obtidos com as amostras comerciais de laranja vermelha, hibisco e amora, com índice de retenção, coloração e intensidade relativa das manchas reveladas.

A análise do cromatograma da laranja vermelha permitiu constatar a presença de 04 (quatro) manchas (Tabela 13), sendo 02 (duas) de padrões utilizados como comparativo, rutina ($R_f = 0,46$) e quercetina ($R_f = 0,87$). Das 06 (seis) amostras avaliadas, 04 (quatro) (F1CA, F2CA, F3CA, F4CA) apresentaram manchas de R_f compatíveis com o padrão rutina empregado, representando 66,66% das amostras.

Tabela 13. Valores de R_f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

AMOSTRAS	MANCHA 1 (R_f)	MANCHA 2 (R_f)	MANCHA 3 (R_f)	MANCHA 4 (R_f)
F1CA	0,21	0,46	-	-
F2CA	0,21	0,46	-	-
F3CA	-	0,46	0,68	-
F4CA	0,21	0,46	-	-
F5CA	-	-	-	-
F6CA	0,21	-	0,68	-
rutina	-	0,46	-	-
quercetina	-	-	-	0,87

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); 1, 2, 3 e 4 = manchas reveladas no cromatograma por cromatografia em camada delgada; razão entre a distância percorrida pela substância e a distância percorrida pela fase móvel = R_f

A análise do cromatograma das amostras de hibisco evidenciou a presença de 05 (cinco) manchas (Tabela 14), sendo 02 (duas) de alta polaridade ($R_f = 0,23$ e $R_f = 0,29$), 02 (duas) de média polaridade ($R_f = 0,59$ e $R_f = 0,65$) e 01 (uma) menos polar (0,95). Ao comparar as amostras com os padrões rutina ($R_f = 0,59$) e quercetina ($R_f = 0,95$) na mesma fase móvel, percebe-se não existir manchas que permitam aferir similaridade com as amostras avaliadas.

Tabela 14. Valores de R_f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

AMOSTRAS	MANCHA 1 (R_f)	MANCHA 2 (R_f)	MANCHA 3 (R_f)	MANCHA 4 (R_f)	MANCHA 5 (R_f)
F1HS	-	-	-	-	-
F2HS	0,23	0,29	-	0,65	-
F3HS	0,23	-	-	0,65	-
F4HS	0,23	0,29	-	0,65	-
F5HS	-	-	-	0,65	-
F6HS	0,23	-	-	0,65	-
rutina	-	-	0,59	-	-
quercetina	-	-	-	-	0,95

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); 1, 2, 3, 4 e 5 = manchas reveladas no cromatograma por cromatografia em camada delgada; razão entre a distância percorrida pela substância e a distância percorrida pela fase móvel = R_f

Na análise do cromatograma de amora foi constatado a presença de 03 (três) manchas (Tabela 15), sendo 02 (duas) de média polaridade ($R_f = 0,57$ e $R_f = 0,61$) e 01 (uma) menos polar ($R_f = 0,74$). As amostras F5MA e F6MA apresentaram $R_f = 0,74$ compatível com o padrão quercetina, sendo que, a amostra F6CA também apresentou fator de retenção igual ao padrão rutina ($R_f = 0,57$), representando 33,33% e 16,66% do material analisado para essa espécie, respectivamente; as demais amostras não demonstraram similaridade frente aos padrões avaliados na mesma fase móvel.

Tabela 15. Valores de R_f de substâncias visualizado por cromatografia em camada delgada dos extratos hidroetanólicos obtidos das amostras de cápsulas de *Morus alba* L. (amora) adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão, 2019

AMOSTRAS	MANCHA 1 (R_f)	MANCHA 2 (R_f)	MANCHA 3 (R_f)
F1MA	-	-	-
F2MA	-	0,61	-
F3MA	-	-	-
F4MA	-	0,61	-
F5MA	-	0,61	0,74
F6MA	0,57	0,61	0,74
rutina	0,57	-	-
quercetina	-	-	0,74

*material vegetal selecionado nas 06 (seis) farmácias inventariadas (F1 a F6): amostras comerciais de *Citrus aurantium* (F1CA a F6CA), amostras comerciais de *Hibiscus sabdariffa* (F1HS a F6HS), amostras comerciais de *Morus alba* (F1MA a F6MA); padrões: rutina e quercetina; 1, 2 e 3 = manchas reveladas no cromatograma por cromatografia em camada delgada; razão entre a distância percorrida pela substância e a distância percorrida pela fase móvel = R_f

6 DISCUSSÃO

A atuação da Vigilância Sanitária foi consolidada com atividades regidas pelo Estado com a Constituição de 1988 (BRASIL, 1988); porém, antes deste marco, a Lei nº 5.991 (BRASIL, 1973) de 17 de dezembro 1973 já se apresentava como um instrumento pioneiro para regulamentação do comércio farmacêutico no Brasil, dispondo sobre o controle sanitário do comércio de drogas, de medicamentos, de insumos farmacêuticos, bem como os correlatos, dando outras providências. Os avanços da ANVISA no decorrer dos anos se fortaleceram com novas diretrizes e leis estabelecidas, como a Lei nº 13.021/2014 (BRASIL, 2014c) que aborda sobre o exercício das atividades farmacêuticas, fiscalização e enquadra as farmácias e drogarias como estabelecimentos de saúde. Essas leis tornaram obrigatória a presença do farmacêutico durante todo o horário de funcionamento do estabelecimento (drogarias e farmácias), dada importância deste profissional no contexto social, com a prestação da Atenção Farmacêutica, no âmbito da seguridade a assistência integral, promoção do uso racional de medicamentos, proteção e recuperação da saúde dos indivíduos; contribuindo, assim, efetivamente com ações de Farmacovigilância (BRANDÃO, 2013; VIEIRA et al., 2016).

Dentre os estabelecimentos em estudo, constatamos que na maioria das farmácias a exigência está sendo cumprida quanto a presença do farmacêutico, com exceção de 02 (dois) estabelecimentos onde se evidenciou ausência do responsável técnico. Na etapa inicial desse trabalho de delimitação de área de estudo, 05 (cinco) farmácias também registradas no CRF-MA, ao serem visitadas para contemplarem a amostragem deste estudo se recusaram a participar sobre alegação da ausência do farmacêutico; comprovando-se grave infração as determinações normativas vigentes. Porém, vale enfatizar que aqueles estabelecimentos que possuem a presença de tal profissional, não necessariamente asseguram a atuação qualificada no âmbito da Atenção Farmacêutica, pois existe uma diferença entre dispensar formulações, entregar formulações e prestar esclarecimentos, indo de acordo com a necessidade de cada usuário/cliente, fazendo necessário habilidades construídas com conhecimento teórico e vivência clínica, instigando a reflexão, atitude e autonomia frente à competência do profissional para garantir resultados concretos com a terapêutica (NASCIMENTO JÚNIOR et al., 2016); no entanto, essa investigação não constitui proposta desse estudo.

Em atendimento as legislações vigentes, as farmácias precisam de documentos obrigatórios para que possam funcionar segundo a especificidade de cada estabelecimento, sendo estes especificados na RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009: Autorização de

Funcionamento de Empresa (AFE) expedida pela ANVISA, Licença ou Alvará Sanitário do órgão Estadual ou Municipal de Vigilância Sanitária, Certidão de Regularidade Técnica, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da respectiva jurisdição e Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BRASIL, 2009f; 2019). A Certidão de Regularidade Técnica dos Conselhos Regionais de Farmácia, que apresenta os dados do responsável técnico e seu horário de assistência, bem como a Licença Sanitária que atesta as condições físicas, estruturais e sanitárias das farmácias e drogarias devem ser renovados anualmente junto aos órgãos de fiscalização (BRASIL, 1973; 2009f)

Evidenciamos nesse estudo que todos os estabelecimentos possuíam o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas e a Certidão de Regularidade Técnica do CRF-MA atualizada, levando a inferir que a fiscalização quanto ao exercício profissional realizado pelo órgão de classe tem sido feita de maneira mais efetiva. Foi constatado, também, que mais da metade das farmácias possuíam a Licença ou Alvará Sanitário, sendo justificado pelos entrevistados que não detinham a documentação que tal fiscalização era solicitada pelas farmácias, mas não atendida (Tabela 2). A regularidade quanto a essas exigências documentais tende a reforçar o controle de inconformidades quanto à aquisição dos produtos disponibilizados para venda frente às distribuidores, de caráter idôneo, que certificam as conformidades para prosseguir com a venda dos medicamentos e correlatos (BALAM; RODERJAN, 2014); fato que caracteriza necessidade de ações de inspeção sanitárias mais eficientes pelos órgãos municipal e estadual.

Na avaliação das condições de funcionamento das farmácias inventariadas quanto ao controle de unidade e temperatura, evidenciamos que todas fazem controle de temperatura e umidade, corroborando com trabalhos locais (GONÇALVES, 2016; BATALHA, 2017). Estudo de Manfio et al. (2017) mostra os desafios da padronização de medicamentos fitoterápicos, elencando a temperatura e umidade no armazenamento como características importantes para estabilidade das formulações, enfatizando que todas as condições declaradas na produção e controle de qualidades devem seguir até ao usuário; desta forma garante-se a fidelidade e pureza da droga vegetal e/ou preparação derivada. O ambiente úmido na droga vegetal pode acarretar a perda do material por contaminação microbiana e/ou degradação de constituintes químicos (SILVA; SILVA; MICHELIN, 2013).

Na análise das entrevistas empregadas nos estabelecimentos selecionados, constatamos que a venda dos produtos naturais e/ou derivados em sua grande maioria são feitas por prescrição (médica, nutricionista e farmacêutico), com grande representatividade destas

pelo profissional farmacêutico, seguido da indicação dos funcionários (Figura 9); sendo possível também observar que são fornecidas orientações variadas durante a aquisição dos produtos (Tabela 3).

Segundo resoluções do Conselho Federal de Farmácia, o farmacêutico é um dos profissionais habilitados para indicar medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais isentos de prescrição, devendo essa indicação ser feita de forma clara e compreensiva, baseada em conhecimentos técnicos-científicos (BRASIL, 2011). As orientações prestadas durante o ato da aquisição do produto natural condicionam o sucesso da terapêutica e fortalece a interação cliente/usuário e farmacêutico, deixando este mais próximo e acessível para procura mediante a algum problema proveniente do uso do medicamento. Cabe ao profissional farmacêutico, no serviço de suas atividades, realizar a farmacovigilância das plantas medicinais e fitoterápicos que estão no mercado, identificando qualquer efeito adverso indesejado e desconhecido, notificando os órgãos competentes e contribuindo para o uso seguro e eficaz (SILVEIRA, BANDERIA, ARRAIS, 2008).

Apesar de existirem resoluções de conselho de classe que permitam a indicação farmacêutica e do nutricionista de produtos isentos de prescrição médica, foi observado que produtos naturais e seus derivados de indicação restrita ao médico, segundo o compêndio oficial (BRASIL, 2016d), estão sendo comercializados abusivamente, a exemplo *Ginko biloba* L. (Figura 11); além de estarem em associação com outras espécies, fato que pode corroborar interações.

O uso de *Ginko biloba* L., conhecida popularmente como Ginkgo, merece atenção para seus riscos e perigos. Efeitos adversos são relatados ao uso da espécie vegetal, como distúrbios gastrointestinais, cefaleias e reações cutâneas, além de enjoos, palpitações, hemorragias e hipotensão. Em associação com medicamentos sintéticos de ação anticoagulante, antiplaquetária, anticonvulsivantes, anti-inflamatória e/ou antitrombóticos e hipoglicemiantes, riscos de hemorragias e diminuição da efetividade são relatados (OLIVEIRA et al., 2012; BRASIL, 2016d; DIAS et al., 2019).

Mesmo com diretrizes curriculares que visam solidificar e dar base aos profissionais farmacêuticos para atuarem na Fitoterapia, Figueredo et al. (2014) descrevem que o conhecimento ainda é incipiente e justifica isso em detrimento de parcelas desses profissionais serem oriundos de extratos sociais que usam quase exclusivamente o medicamento sintético

como maneira de tratamento; dificultando até mesmo o conhecimento tradicional passado em família, levando ao descrédito dos efeitos passíveis do produto natural.

Barreto (2015) também evidenciou que apesar das recentes mudanças na grade curricular dos cursos de Farmácia, sendo este o curso com maior número de disciplinas com foco em produtos naturais e/ou derivados, os estudantes e profissionais egressos não se sentem aptos para atuarem com plantas medicinais e fitoterápicos porque o conteúdo ofertado na academia se torna muito tecnicista e pouco clínico, com carga horária reduzida para o aspecto prático da realidade de atuação profissional.

Esse problema também é observado dentro da formação e atuação clínica de outros prescritores, como médicos, enfermeiros, nutricionistas e odontólogos (PRADO et al., 2012; REIS et al., 2014; OSHIRO et al., 2016); sendo ainda mais alarmante o fato de que dependendo da Instituição de Ensino Superior não existem disciplinais que capacitem o profissional a prescrição fundamentada na área (REIS et al., 2014), e mesmo quando ofertadas se encontram classificadas como eletivas.

Foi constatado na presente pesquisa a variedade de produtos de origem vegetal que têm sido comercializadas para o tratamento da perda de peso, dentre elas destaque-se: *Citrus aurantium dulcis* L. (laranja vermelha), *Camellia sinensis* L. (chá verde), *Opuntia ficus-indica* L. (Cacti-Nea[®]), *Hibiscus sabdariffa* L. (hibisco) e *Morus alba* L. (amora).

A frequente disponibilidade a venda dessas espécies no mercado farmacêutico como constatado neste estudo, pode ser justificada pela busca de um corpo saudável, que atenda aos padrões sociais e anseios próprios, associado a venda controlada de medicamentos sintéticos para perda de peso e a falácia do natural não faz mal (PELIZZA, 2010).

Vale ressaltar que dessas plantas citadas, o gênero *Morus* se encontra na lista de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) (BRASIL, 2009g) e a espécie *Citrus aurantium* (laranja amarga) está inclusa na Farmacopeia Brasileira (2019); porém, nenhuma delas se encontra descritas na lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado e medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da ANVISA (BRASIL, 2014b); destacando, ainda, ausência noutras listas, como o Memento de Fitoterapia (BRASIL, 2016d) e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2018), que fundamentam/direcionam a pesquisa e/ou uso seguro e validado das espécies.

Revisão dos estudos com essas espécies vegetais mais referidas durante as entrevistas evidenciou que muitos trabalhos comprovam as atividades farmacológicas que

podem ser úteis para perda de peso, mas paralelamente, constatamos a escassez de estudos de toxicidade de tais produtos; evidenciando, assim, a necessidade de estudos na área para garantir a eficácia do uso e segurança.

No presente estudo, evidenciamos também o desconhecimento do profissional farmacêutico quanto as legislações vigentes, visto que sabiam apenas parcialmente das resoluções (RDC nº 71/2009 e RDC nº 26/2014) que norteiam sobre rotulagem, registro e notificação de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Fato preocupante quanto se entende que a qualidade do medicamento está vinculada não somente a fatores que englobam a sua eficácia e segurança, mas a todos os aspectos envolvidos desde a pesquisa até a utilização do produto final (GOMES et al., 2012); incluindo embalagem, rotulagem e a bula.

A embalagem e rotulagem podem ser considerados elementos de promoção do produto, influenciando por vezes a venda deste, sendo um comunicador direto entre o usuário e o consumidor; apresentando, assim, caráter informativo, sendo o primeiro contato visual com o consumidor (USHIROBIRA, 2017).

Uma vez que se reconhece o desconhecimento parcial dos entrevistados quanto a legislações sobre Fitoterapia, admite-se que o usuário se encontra exposto a riscos quanto a orientação adequada para seu uso, forçando o consumidor a procurar informações adicionais nos rótulos e bulas dos medicamentos ou, até mesmo, em folhetos promocionais veiculados pelos laboratórios fornecedores da matéria-prima (MARTINAZZO et al., 2013); fato que contrasta com relatos de orientação fornecidos durante a aquisição dos produtos de origem vegetal nas farmácias estudadas (Tabela 3) e a presença de *folders* com propropandas alusivas ao consumo e seus possíveis efeitos benéficos (Figuras 10 e 11).

A RDC nº 301/2019 da ANVISA que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias preconiza que toda preparação magistral deve ser rotulada com: a) nome do prescritor; b) nome do paciente; c) número de registro da formulação no Livro de Receituário; d) data da manipulação; e) prazo de validade; f) componentes da formulação com respectivas quantidades; g) número de unidades; h) peso ou volume contidos; i) posologia; j) identificação da farmácia; k) C.N.P.J; l) endereço completo; m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia. Toda preparação oficial deve conter os seguintes dados em seu rótulo: a) denominação farmacopéica do produto; b) componentes da formulação com respectivas

quantidades; c) indicações do Formulário Oficial de referência; d) data de manipulação e prazo de validade; e) número de unidades ou peso ou volume contidos f) posologia; g) identificação da farmácia; h) C.N.P.J.; i) endereço completo do estabelecimento; j) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia (BRASIL, 2019b).

Na análise das embalagens dos produtos mais comercializados para perda de peso sob responsabilidade técnica do farmacêutico, constatamos que nenhuma das amostras obedecem integralmente às determinações de rotulagem preconizadas nas legislações vigentes, reforçando o fato que a parcialidade do conhecimento do profissional habilitado frente a legislações impede ações de detecção e resolutividade do problema (USHIROBIRA, 2017).

Leite e Moreira (2010) avaliaram embalagens de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L., evidenciando que todos os produtos analisados se encontravam em desacordo com as exigências da ANVISA. Santos (2018) em análise de rótulos de medicamentos fitoterápicos à base *Aesculus hippocastanum* L., *Ginkgo biloba* L. e *Tamarindus indica* L. comercializados em Santo Antônio, Bahia, também constatou ausência de informações importantes ao usuário, como restrição de uso, nomenclatura botânica e registro de fabricação. Estudos locais reiteram que a problemática não é fator isolado ou distante da realidade (GONÇALVES, 2016; BATALHA, 2017; GONDIM, 2019), exigindo atenção por parte dos órgãos regulatórios.

Na análise sensorial das espécies vegetais selecionadas, todas sólidas, foi constatado que nenhuma amostra apresentou deterioração e, também, que as amostras possuíam divergência de coloração entre si (BRASIL, 2019a; PANTONE, 2019). A comprovação de diferenças marcantes na cor das amostras avaliadas (Tabela 7) pode ser indicativo de erros na coleta e/ou processamento pós coleta, o que certamente altera a qualidade das amostras (SIMÕES et al., 2017), como indicam estudos locais recentes (GODINHO, 2014; GONÇALVES, 2016; GONDIM, 2019).

Na análise de granulometria, as amostras foram classificadas como pó fino, com exceção da F6MA, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a) (Tabela 7). A redução do tamanho do material vegetal proporciona benefícios no armazenamento da matéria-prima e manipulação do insumo, apresentando-se como determinante para características farmacotécnicas e/ou biofarmacêuticas (BASSANI; PETROVICK, 2017), mas a fragmentação excessiva favorece absorção de umidade e conseqüente contaminação.

Ainda foi possível evidenciar nos ensaios sensoriais e de granulometria, que embora todos os produtos tenham sido referidos durante a aquisição como extrato seco, constatamos que a amostra de amora da farmácia F6 (F6MA) representava droga vegetal. No desenvolvimento de fitoterápicos, os extratos secos se apresentam de especial interesse para a indústria farmacêutica devido vantagens que os mesmos oferecem, quando comparada as formas farmacêuticas líquidas ou semissólidas: maior estabilidade, maior facilidade de manipulação; características que refletem no produto final como na precisão das doses, eficácia terapêutica e segurança de utilização (TEIXEIRA, BASSANI, 1997; BASSANI; PETROVICK, 2017), além de influenciarem diretamente no preço do produto final ofertado ao público.

Na avaliação microbiológica (Tabela 8), que compreende a contagem de microrganismos heterotróficos, crescimento de fungos e presença de patógenos, realizadas nas 18 amostras em estudo não foi constatado crescimento de microrganismos patogênicos. A aprovação das amostras foi baseada nos critérios estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

O controle de qualidade de plantas medicinais e/ou fitoterápicos deve utilizar os testes microbiológicos em todas as etapas da cadeia produtiva para verificar a contaminação por microrganismos que são patogênicos para o usuário e que podem ocasionar a degradação dos produtos, diminuindo, assim, a sua eficácia e segurança (MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010). Essa qualidade microbiológica, parâmetro de pureza, é estabelecida em legislações da ANVISA e em manuais oficiais, onde estão descritos os limites máximos permitidos e quais as bactérias patogênicas que não podem estar presentes (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

Os resultados da contagem de microrganismos aeróbios mesófilos nas amostras vegetais mencionadas (Tabela 8), não indicam contaminação acima do limite máximo permitido pela ANVISA, a qual determina que a contaminação por UFC para bactérias aeróbicas seja até 10^4 UFC/grama para extrato seco e 10^7 UFC/grama para droga vegetal, sendo, portanto, todas as amostras aprovadas neste quesito.

Nos resultados referentes à presença de fungos nas amostras analisadas não houve crescimento fúngico, sendo preconizado pela Farmacopeia Brasileira no máximo, 10^2 UFC/g para extrato seco e 10^4 UFC/g para droga vegetal (BRASIL, 2019a). Percebe-se, assim, que a avaliação microbiológica deste estudo revela uma mudança recente nos produtos comercializados localmente em estabelecimentos farmacêuticos, identificado também por

Gondim (2019) ao analisar amostras de *Baccharis trimera* (Less.) DC. (carqueja) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (espinheira-santa), encontrando conformidade nas avaliações frente aos valores estipulados pela Farmacopeia Brasileira (2019) para microrganismos patogênicos.

Durante a preparação da matéria-prima vegetal que será distribuída as farmácias de manipulação pelos fornecedores, o material é submetido a condições desfavoráveis à sobrevivência de microrganismos, com tratamentos que associam extração com solventes orgânicos, secagem a altas temperaturas (100-120°C) e radiação gama (⁶⁰Co). No entanto, a presença de fungos ou de seus metabólitos no material, como toxinas, podem permanecer e serem levados ao produto derivado vegetal e/ou fitoterápico, pois estes tratamentos não garantem, teoricamente, a destruição da microbiota fúngica ou das toxinas ou da redução da carga previamente contaminante (PRADO et al., 2009; CORREIA, 2012). Assim, vale ressaltar que apesar da constatação de conformidade para avaliação microbiológica deste estudo, não foi executado nenhuma técnica que verificasse a presença de toxinas nas amostras.

Em atenção a essa necessidade de pesquisar toxinas presentes em materiais vegetais e/ou produtos derivados, a Farmacopeia Brasileira em vigor trouxe mudanças em relação a versão anterior ao elencar dentro das monografias de plantas medicinais 19 (dezenove) espécies vegetais que precisam cumprir a avaliação de ensaios para presença de aflatoxinas, sendo essas *Cynara scolymus* L. (alcachofra), *Glycyrrhiza glabra* L. (alcaçuz), *Atropa belladonna* L. (beladona), *Matricaria recutita* L. (camomila), *Rhamnus purshianus* D.C (cáscara-sagrada), *Aesculus hippocastanum* L. (castanha-da-Índia), *Coriandrum sativum* L. (coentro), *Curcuma longa* L. (cúrcuma), *Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *vulgare* (funcho-amargo); *Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *dulce* (Mill.) (funcho-doce), *Harpagophytum procumbens* DC. (garra-do-diabo), *Zingiber officinale* Roscoe (gengibre), *Hydrastis canadensis* L. (hidraste), *Strychnos nux-vomica* L. (noz-vômica), *Krameria lappacea* Dombey (ratânia), *Rauwolfia serpentina* L. (rauwolfia), *Rheum palmatum* L. (ruibarbo), *Senna alexandrina* Mill. (sene) e *Valeriana officinalis* L. (valeriana) (BRASIL, 2019a); enquanto, a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira mencionava aflatoxinas como alerta para contaminação de fungos apenas na monografia do Amido (BRASIL, 2010b).

Na análise do peso médio (Tabela 8), a Farmacopeia Brasileira descreve ensaio que somente avalia a uniformidade de preenchimento com a mistura de pós (ingrediente ativo mais excipiente), não determinando o teor de fármaco presente na preparação farmacêutica (ALMEIDA; NASCIMENTO, 2010; BRASIL, 2019a). Assim, instrui somente a análise de

variação frente aos valores médios obtidos do conteúdo de cada amostra, alertando que se tolera não mais que 02 (duas) unidades fora do preconizado e que nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2019a).

Em decorrência disto, ao se admitir o peso médio dos produtos avaliados isoladamente, e não o rotulado, constata-se que as mostras de *Citrus aurantium* adquirida na F2 (F2CA) e *Morus alba* adquirida na F6 (F6MA) estão em divergência com a Farmacopeia em 04 (quatro) e 03 (três) cápsulas, respectivamente. Mas em relação ao rotulado, apenas 3 (três) amostras (F2CA, F5HS e F5MA) estavam de acordo com a descrição (18,75%).

Um tratamento efetivo só se alcança com a medicação correta, na dose certa e no horário preconizado. Deste modo, a padronização entre peso médio visa garantir a entrega da dose precisa do componente ativo em uso na terapêutica, minimizando insucesso do tratamento e/ou efeitos adversos em detrimento de uma administração insuficiente ou superior aos limites seguros (GODINHO, 2014; BOTH et al., 2015).

O índice de espuma busca identificar a presença de saponinas, através da formação de espuma persistente e abundante no decocto do vegetal, que possuem a propriedade biológica de agir sobre as membranas celulares, alterando a permeabilidade ou causando sua destruição (ATHAYDE et al., 2017). No nosso estudo, apenas as amostras de laranja vermelha das farmácia F2, F3, F4 e F6, apresentaram índice superior a 1 cm, evidenciando presença semi-qualitativa de saponina, que pode ser observado também nos testes fitoquímicos, sendo um fator que pode desencadear a perda de integridade da amostra (ATHAYDE et al., 2017).

Na avaliação do teor de água (Tabela 10), apenas as amostras F2CA, F3CA e F3MA estavam com percentual de umidade abaixo de 5%, em conformidade com as determinações da Farmacopeia Brasileira que estabelece que preparações farmacêuticas sólidas, do tipo extrato seco, devem apresentar, no mínimo, 95% de resíduo seco como porcentagem de massa (BRASIL, 2019a); representando 16,66% do material analisado. O valor de água das demais amostras pode estar relacionado a condições inadequadas de processamento pós-colheita das espécies vegetais e/ou manipulação e armazenamento, fato que pode facilitar o desenvolvimento de bactérias, fungos, insetos e reações de hidrólise, favorecendo degradação de constituintes (FREITAS, 2010; RODRIGUES; LIMA, 2015).

A determinação de cinzas é outro parâmetro de qualidade para produtos vegetais, que avalia a presença de impurezas inorgânicas não-voláteis, como resíduos de terra e ou areia, que podem estar presentes nas formulações como contaminantes, evidenciando adulterações

(FIRMINO, 2013). Com relação a esse ensaio (Tabela 10), os valores foram de $0,48\% \pm 0,06$ a $18,40\% \pm 0,31$, sendo que o percentual preconizado varia de 3% a 14% (BRASIL, 2019a), constatando que as amostras F1CA, F3CA, F6CA, F2HS, F1MA, F2MA e F6MA estavam de acordo (38,88%); evidenciando, assim, a presença de impurezas que podem estar presentes como contaminantes e/ou adulterantes.

Para a avaliação da qualidade das amostras comerciais quanto aos parâmetros de integridade, foram realizadas *screening* fitoquímico, determinação do teor de polifenóis, flavonoides e perfil cromatográfico.

Na prospecção fitoquímica das amostras comerciais laranja vermelha, hibiscos e amora, foram constatadas variações qualitativas e semi-quantitativas entre amostras da mesma espécie (Tabela 11). Segundo Ribeiro et al. (2016), essas variações de constituintes químicos entre extratos da mesma espécie podem ser condicionadas por fatores genéticos, interação planta e ambiente, clima, solo, estações do ano, padrões de variação geográfica, beneficiamento do material da colheita fresco ou seco e técnica de extração.

Comparando os nossos resultados (Tabela 11) da amostra de *Citrus aurantium*, constatamos composição química diferente, especialmente pela presença de fenóis em apenas 01 (uma) amostra (F4CA) e ausência de alcaloides em 03 (três) (F3CA, F5CA e F6CA); ressaltando, ainda, não existir nenhuma uniformidade semi-qualitativa entre as classes de metabólitos investigadas. Gunwantrao et al. (2016) e Nata'ala et al. (2018), identificaram alcaloides, esteroides, saponinas e taninos em extrato de laranja vermelha. Não evidenciar qualitativamente esses compostos na maioria das amostras da espécie analisada neste estudo reiteram a possível falta de qualidade dos produtos disponíveis a venda e suscitam dúvidas quanto a efetividade deles, visto que sua ação está condicionada a presença desses constituintes.

Ewansiha (2014), Kouakou et al. (2015) e Garbi et al. (2016) identificaram em extratos de *Hibiscus sabdariffa* presença de alcaloide, antocianinas, flavonoides, fenóis e taninos. Apáez-Barrios et al. (2018) avaliaram o rendimento e concentração de antocianinas em extrato de hibisco e constataram quantitativamente alto teor de polifenóis; fato que ratifica a utilização desse elemento bioativo, cuja ação farmacológica é atribuída, como um presuntivo para qualidade do produto. Em nossas análises, a presença desse metabólito secundário foi fortemente evidenciada nas amostras (83,33%), com exceção de F3HS (Tabela 11).

Yadav, Kawale e Nade (2008) em *screening* fitoquímico de extrato das folhas de *Morus alba* evidenciaram presença de compostos fenólicos, flavonoides, taninos, antocianinas,

antroquinonas, esteróis, alcaloides e saponinas. Omidiran et al. (2012) e Dugo et al. (2009) constataram também compostos fenólicos e discorrem sobre os efeitos preventivos e/ou terapêuticos proporcionados por esses metabólitos. Porém, quando se admite que pesquisas recentes condicionam a eficácia da perda de peso a presença desses compostos (YANG et al., 2010; ANN, EO, LIM, 2015), em especial antocianina, percebe-se que as amostras de amora do presente estudo divergem entre si e de achados previamente descritos na literatura (Tabela 11).

As amostras de laranja vermelha selecionadas nesse estudo (F1CA-F6CA) evidenciaram diferenças significativas nos valores de flavonoides (0,39% a 1,39%) e polifenóis (5,94% a 35,20%) entre si; sendo referido que atividades farmacológicas da espécie estão relacionadas às substâncias desses grupos, com destaque a flavonoides e alcaloides (SURYAWANSHI, 2011; LAGHA-BENAMROUCHE; MADANI, 2013). Estudo de Lagha-Benamrouche e Madani (2013) avaliou 07 (sete) variações de *Citrus aurantium* cultivadas na Búgia, Argélia, evidenciando valores que variavam de $12,54 \pm 0,39$ a $44,41 \pm 0,49$ (mgAG)/g para polifenóis e $0,63 \pm 0,01$ a $3,25 \pm 0,07$ (mgQE)/g para flavonoides nas folhas da espécie. Jridi et al. (2019) avaliaram extratos da casca da laranja vermelha seca, evidenciando $10,07 \pm 0,62$ (mgAG)/g e $6,30 \pm 0,42$ (mgQE)/g para ensaios de polifenóis e flavonoides, respectivamente. Percebe-se, assim, que valores encontrados neste estudo (Tabela 12) corroboram com relatados na literatura, apesar das diferenças entre as variações de laranja vermelha, do método extrativo empregado e do tipo do farmacógeno utilizado pelos autores.

Nas amostras de *Hibiscus sabdariffa*, evidenciou-se diferenças significativas para os compostos fenólicos (Tabela 12). Sabe-se que os flavonoides fazem parte de um grupo de substância ativa presente nessa espécie (HOPKINS et al., 2013). Zhen et al. (2016) em estudo que avaliou o conteúdo fenólico de folhas de hisbisco apresentarem resultados que variaram de $18,98 \pm 2,7$ a $29,9 \pm 0,5$ (mgAG)/g. Anokuru et al. (2011) evidenciaram também para extrato etanólico das folhas de *Hibiscus sabdariffa* valores médios de compostos fenólicos de $27,6 \pm 0,03$ (mgAG)/g e para flavonoide de $33,8 \pm 0,02$ (mgQE)/g, corroborando com estudo anterior para os valores de polifenóis. Pelos resultados obtidos neste estudo, constata-se grande variações na quantidade de polifenóis e flavonoides totais nos produtos disponibilizados a venda entre as amostras intra-espécie em análise e o descrito em literatura. Como justificativas possíveis, podem ser citadas falta de padronização no processamento pré e pós colheita, a exemplo de mudas de genótipo diferentes, estágios de desenvolvimento do farmacógeno

coletado, variações de metabólitos devido fitogeografia, condições inadequadas no processo de beneficiamento e armazenagem do material (PEREIRA et al., 2009; FRANÇA, 2017); o que, em conjunto, ratificam a necessidade de obtenção de fitoterápicos alicerçados nos estudos com ênfase em validação e padronização.

Em relação as amostras de *Morus alba*, constatou-se também diferenças significativas para os compostos fenólicos (Tabela 12), sendo que é referido que a ação terapêutica da espécie está condicionada a presença dessa classe (YANG et al., 2010; PADILHA et al., 2010; CHAN, PHUI-YAN, SIU-KUIN, 2016). Radojkovic et al. (2016) avaliando extratos das folhas de *Morus alba* e *Morus nigra* frente a quantitativos de polifenóis e flavonoides, evidenciaram teores de $66,8 \pm 0,02$ (mgAG)/g e $33,3 \pm 0,01$ (mgRT)/g, respectivamente, para *Morus alba*. Esses quantitativos fenólicos se contrastam com os achados neste estudo, evidenciando grandes variações em nossas análises intra-espécie e o referido na literatura; fato que pode prejudicar a ação esperada do produto, visto que, os estudos que avaliaram a ação de perda de peso atribuídos a espécie em testes *in vivo* e dão aporte para possível elaboração e padronização de um produto natural e/ou derivado, teorizam que os efeitos anti-obesidade são exercidos pelos compostos fenólicos (WU et al., 2013; LIM et al., 2013; YANG et al., 2014; ANN, EO, LIM, 2015).

Para avaliação da qualidade de produtos naturais e/ou derivados, a pesquisa de marcadores ativos e/ou analíticos e o doseamento de seus constituintes químicos, por si só, não é suficiente para assegurar a integridade desses produtos, como constatado nesse estudo, analisando dados da Tabela 12. Segundo Soares e Farias (2017), a cromatografia em camada delgada, por sua vez, é um método analítico eficaz, com baixo custo e rapidez, que permite identificar substâncias químicas e fazer inferências a respeito da pureza e autenticidade do material.

Na análise do cromatograma das amostras de laranja vermelha (Tabela 13) se evidencia que o material adquirido dos estabelecimentos F1, F2, F3 e F4 (amostras F1CA, F2CA, F3CA e F4CA) apresentaram a mesma mancha do padrão rotina, representando 66,66% das amostras. Esse achado corrobora com descrições da literatura (WAGNER; BRADT, 1996; HAMDAN et al., 2014) que também constataram rotina em suas análises e lançam base para utilização desse marcador analítico como preditivo de autenticidade e integridade dessa espécie vegetal.

Em relação ao cromatograma das amostras de hibisco (Tabela 14), a análise das manchas reveladas evidencia não existir bandas que permitam comparação com os padrões rotina e quercetina empregados no teste. No entanto, as manchas reveladas com $R_f = 0,23$ (F2HS, F3HS e F6HS) e $R_f = 0,29$ (F2HS e F4HS) são similares em fator de retenção e tonalidade azul-violeta já descritas na literatura para hibiscina e cianidina, ambas classificadas como marcadores analíticos da espécie (WAGNER; BRADT, 1996; SAAR et al., 2009; OZDOGAN, ORHAN, ERGUN, 2011); evidenciando, assim, que 66,66% das amostras de hibisco apresentaram algum marcador analítico da espécie.

Por sua vez, a análise do cromatograma de amora (Tabela 15) evidenciou que as amostras dos estabelecimentos F5MA e F6MA apresentaram a mesma mancha do padrão analítico quercetina já descrito em literatura (PAWLOWSKA, OLESZEK, BRACA, 2008; NEMATBAKHS et al., 2011) com tonalidade amarelo-laranja, representando 33,33% do material avaliado da espécie; ainda foi possível observar na amostra F6MA, mancha compatível com rutina ($R_f = 0,57$), padrão também empregado no cromatograma.

A obtenção de perfis cromatográficos é uma ferramenta valiosa na avaliação de drogas vegetais e/ou preparações derivadas, tanto para identificação quanto para efeito de quantificação e avaliação de estabilidade, permitindo mensurar desvios de qualidade (GALAL et al., 2015; SOARES; FARIAS, 2017). Apesar de, atualmente, existirem técnicas de caracterização química com melhor especificidade e sensibilidade, como a Cromatografia em Camada Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia a Gás (CG), a CCD se apresenta como metodologia mais acessível para controle de qualidade quanto a parâmetros de autenticidade, pureza e integridade, devido a fácil reprodução e baixo custo (SOARES; FARIAS, 2017); sendo passível de implementação em setor de qualidade de uma farmácia de manipulação, para validação dos insumos adquiridos com os fornecedores, como também para atestar a qualidade do produto final a ser dispensado.

Dado reconhecimento dos efeitos das espécies avaliadas neste trabalho, destaca-se a necessidade de estudos de validação, com ênfase a padronização, para garantia de qualidade dos produtos de origem vegetal disponibilizados a venda para perda de peso, com descrição em monografias oficiais e literatura tecno-científica que deem aporte a análise de autenticidade, integridade e pureza.

Os resultados obtidos sobre as condições de comercialização, aumento de espécies vegetais sem estudo de validação para perda de peso e a baixa qualidade das amostras vegetais, frente aos parâmetros analisados, devem alertar para ações de Farmacovigilância. Essas ações

devem ser promovidas por Instituições de Ensino Superior e órgãos de fomento à pesquisa, diminuindo a distância entre pesquisa e extensão, divulgando dados que alcancem o público alvo em parceria com agências reguladoras, conselhos de classe e estabelecimentos farmacêuticos, com campanhas interativas em veículos de comunicação, como televisão e internet.

7 CONCLUSÕES

O mercado de produtos naturais, especialmente para perda de peso, no município de São Luís, estado do Maranhão, tem evidenciado aumento crescente em virtude da busca pelo corpo perfeito; mas paralelamente a esse cenário, tem sido constatado a comercialização de produtos sem validação e em desacordo com às normativas.

Os resultados obtidos, nesse estudo, permitem constatar infrações sanitárias relacionadas a comercialização de produtos naturais de origem vegetal, com destaque ao funcionamento de estabelecimentos farmacêuticos sem licenciamento sanitário; na ausência do farmacêutico responsável técnico; com condutas de estímulo ao uso irracional de tais produtos através de panfletos e, ainda, problemas relacionados a rotulagem; situações que em conjunto e/ou isoladamente contribuem para a má qualidade da comercialização.

Os resultados demonstram também que algumas amostras não atendem aos padrões de qualidade quanto às características de pureza, caracterizado pelo teor de umidade e cinzas totais; nem de integridade, o que pode ser constatado na avaliação química, com destaque teor de flavonoides e polifenóis, e perfis dos cromatogramas.

Essa má qualidade de produtos naturais e/ou derivados disponibilizados a população e comprovados por esse estudo, reforçam a necessidade de monitoramento desse mercado com metodologias acessíveis, de fácil execução e baixo custo, passíveis de reprodução em qualquer farmácia de manipulação; pois o uso desses produtos pode trazer riscos e perigos a população.

Desse modo, é necessário ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, com efetiva fiscalização sanitária, atualização profissional por parte dos conselhos de classe e qualificado controle de qualidade dos produtos usados para fins terapêuticos, na busca da garantia que o usuário terá produtos com menos riscos secundários.

REFERÊNCIAS

- ABREU BVB, BATISTA MCA, AZEVEDO CC, DUTRA RP, NOGUEIRA AMC, COSTA MCP, RIBEIRO MNS. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (túbia) coletado no cerrado maranhense. *Revista Ciências da Saúde*, 8: 18-24; 2006.
- ALBANO C, NEGRO C., TOMMASI N, GERARDI C, MITA G, MICELI A, BELLIS L, BLANDO F. Betalains, phenols and antioxidant capacity in Cactus Pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.] fruits from Apulia (South Italy) Genotypes. *Antioxidants*, 4(2): 269-289; 2015
- ALIMI H, HFAIEDH N, BOUONI Z, HFAIEDH M, SAKLY M, ZOURGUI L, RHOUMA KB. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* root extract in rats. *Phytomedicine*, 17(14): 1120-1126; 2010.
- ALMEIDA AA, MING TD, CORRÊA CL, LAVINAS T. Verificação da qualidade dos fitoterápicos sene e boldo-do-chile comercializados na região de Campinas. *Revista de Ciências Médicas*, 14(3); 2012.
- AMMAR I, ENNOURI M, ATTIA H. Phenolic content and antioxidant activity of cactus (*Opuntia ficus-indica* L.) flowers are modified according to the extraction method. *Industrial crops and products*, 64: 97-104; 2015.
- ANN J, EO H, LIM Y. Mulberry leaves (*Morus alba* L.) ameliorate obesity-induced hepatic lipogenesis, fibrosis, and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. *Genes & nutrition*, 10(6): 46; 2015.
- ANOKWURU CP, ESIABA I, AJIBAYE O, ADESUYI AO. Polyphenolic Content and Antioxidant Activity of *Hibiscus sabdariffa* Calyx. *Revista de pesquisa de plantas medicinais*, 5(5): 557-566; 2011.
- ANSARI RM, OMAR NS. Weight Loss Supplements: Boon or Bane?. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(3): 1, 2017.
- APÁEZ-BARRIOS P, PEDRAZA-SANTOS ME, RODRÍGUEZ-MENDOZA MDLN, RAYA-MONTAÑO YA, JAÉN-CONTRERAS D. Rendimiento y concentración de antocianinas en *Hibiscus sabdariffa* L. con aplicación foliar de micronutrientes. *Revista Chapingo. Serie Horticultura* , 24(2): 107-120; 2018.
- ARBO MD, LARENTIS ER, LINCK VM, ABOY AL, PIMENTEL AL, HENRIQUES AT, DALLEGRAVE E, GARCIA SC, LEAL MB, LIMBERGER RP. Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and p-synephrine. *Food and chemical toxicology*, 46(8): 2770-2775; 2008.
- ARRAIS PSD, SOUSA IF, ZANNIN M. Farmacovigilância. Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde – UNASUS. Universidade Federal de Santa Catarina, 2013. Disponível em <www.unasus.ufsc.br>. Acesso em 03 mar. 2019.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. Disponível em <www.abeso.org.br>. Acesso em: 03 mar. 2019.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. Disponível em <www.abeso.org.br>. Acesso em: 03 mar. 2019.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da Obesidade. Disponível em <www.abeso.org.br>. Acesso em: 26 jun. 2019.

ATHAYDE ML, TAKETA ATC, GOSMANN G, SCHENKEL EP. Saponinas. In: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. 7. ed. Porto Alegre: Ed. Artmed., 285-303, 2017.

BAHIA L, ARAÚJO DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, 13(1); 2014.

BALAM NA, RODERJAN JG. Relação entre exigência documental e logística de medicamentos adquiridos por processos licitatórios. Infarma-Ciências Farmacêuticas, 26(1): 60-66; 2014.

BALBINO EE; DIAS MF. Pharmacovigilance: a step towards the rational use of herbs and herbal medicines. Brazilian Journal of Pharmacognosy, Curitiba, 20(6): 992-1000; 2010.

BARRETO BB. Fitoterapia como conteúdo nos cursos de graduação da área da saúde: importância para a formação profissional. 2015. 150p. Tese (Dourado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília.

BASSANI VL, PETROVICK PR. Desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a partir de produtos naturais. In: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto ao medicamento. 7. ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 129-145; 2017.

BATALHA NJP. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comercialização de fitoterápicos para perda de peso e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Camellia sinensis* L. adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão. 2017. 51p. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís.

BATISTA GAP, CUNHA CLP, SCARTEZINI M, HEYDE RVD, BITENCOURT MG, MELO SF. Estudo prospectivo, duplo cego e cruzado da *Camellia sinensis* (Chá Verde) nas Dislipidemias. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 93(2): 128-134; 2009.

BAUTISTA RJH, MAHMOUD AM, KÖNIGSBERG M, GUERRERO NELD. Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. Biomedicine & Pharmacotherapy, 111: 503-516; 2019.

BLOCH KV, KLEIN CH, SZKLO M, KUSCHNIR MCC, ABREU GDA, BARUFALDI LA, OLIVEIRA AMAD. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. Revista de Saúde Pública, 50: 9; 2016.

BLUNDELL JE, BAKER JL, BOYLAND E, BLAAK E, CHARZEWSKA J, HENAUW S, FRUHBECK G, GROSS MG, HEBEBRAND J, HOLM L, KRIAUCIONIENE V, LISSNER L, OPPERT JM, SHINDLER K, SILVA AM, WOODWARD E. Variations in the Prevalence of Obesity Among European Countries, and a Consideration of Possible Causes. *Obesity Facts*, 10(1): 25–37; 2017.

BOTH JS, KAUFFMANN C, ELY LS, DALLAGNOL R, RIGO MPM, TEIXEIRA MFN, CASTRO LC. Cuidado farmacêutico domiciliar ao idoso: análise de perfil e necessidades de promoção e educação em saúde. *Revista Caderno Pedagógico*, 12(3): 66-84; 2015.

BRANCO A, LEITE TCC. Análise das bulas de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(1): 83-87; 2010.

BRANDÃO A. Farmácias são subutilizadas como estabelecimentos de saúde. *Revista Pharmacia Brasileira*, 87: 15; 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância; 2012. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 27 de jul 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Emagrecedores: ANVISA recomendará o veto a PL que libera anorexígenos; 2017b. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Guia – Glossário da Resolução RDC nº 04/2009d. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 23 de fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e a Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 14 de maio de 2014b. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília, DF, 114f. 2016d. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 03 mar 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA: Sistema de Notificações de Vigilância Sanitária; 2016b. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 02 fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede Sentinela; 2011. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em 04 de fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 133, de 15 de dezembro de 2016. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazidol e sibutramina. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 16 dez. 2016a. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento,

da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 ago de 2009f. Disponível em: < <https://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 ago de 2019b. Disponível em: < <https://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Aborda sobre Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 09 out de 2007. Disponível em: < <https://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RDC nº 18, de 3 de abril de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficiais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. Brasília, DF, 14 mar. 2013a. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 03 nov 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009e. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 2009. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 16 set 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 52, de 06 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 e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 07 out. 2011. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 11 jan 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. 2009c. Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/>>. Acesso em: 08 fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Registros de Intoxicações/Dados nacionais/2016c. Disponível em: < <https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em: 08 fev. 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 546, de 21 de julho de 2011. Dispõe sobre a indicação farmacêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição e o seu registro. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 26 jul. 2011. Disponível em: www.cff.org.br. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil, de 1988. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 5 de outubro de 1988. Disponível em: < <http://www.planalto.gov.br> >. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Decreto Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 dez 1973. Disponível em: <<https://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 03 fev. 2019.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2010b. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 16 ago. 2019.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019a. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 16 ago. 2019.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013 – ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. 2015.

BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 11 de agosto de 2014c. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1660, de 22 julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 jul. 2009a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 nov 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. Brasília, DF, 22 abr. 2010a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 04 maio 2006b. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS - Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS. Brasília, DF, 2009g. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014a. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 nov 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2016: Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. 2017a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em: 28 jun 2017.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 de jun 2006a. Disponível em: < <https://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, DF, 136f. 2009b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 03 nov 2018.

BRAY AB, HEISEL WE, AFSHIN A, JENSEN MD, DIETZ WH, LONG M, KUSHNER RF, DANIELS SR, WADDEN TA, TSAI AG, HU FB, JAKICIC JM, RYAN DH, WOLFE BM, INGE TH. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 39(2): 79–132; 2018.

BRITO MCA, GODINHO JWLS, FERREIRA TTD, LUZ TRSA, LEITE JAC, MORAES-COUTINHO DF, AMARAL FMM. Trade and quality control of medicinal plants in Brazil. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(10): 32-39; 2016.

BRITO MCA. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu). 2015. 112 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís.

CAMPOS SC, SILVA CG, CAMPANA PRV, ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18(1): 373-382; 2016.

CAPUCHO HC. Monitoramento e avaliação farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual? Organização Pan-Americana de Saúde–OPAS, Organização Mundial da Saúde–OMS, organizadores. *Uso racional de medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da assistência farmacêutica*. Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde-Representação Brasil, 1-7, 2016.

CARDOSO MA, AMORIM MAL. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 4(2): 33-56; 2013.

CARVALHO ACB, BRANCO PF, FERNANDES LA, ROBELMA FDO, CUNHA SC, PERFEITO JPS. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Fitos*, 7(01): 5-16; 2012.

CERCATO LM, WHITE PA, NAMPO FK, SANTOS MR, CAMARGO EA. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: is there potential for obesity treatment? *Journal of ethnopharmacology*, 176: 286-296; 2015.

CHAN EW, PHUI-YAN LYE, SIU-KUIN WONG. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(1): 17-30; 2016.

CHANG HC, PENG CH, YEH DM, KAO ES, WANG CJ. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans. *Food & Function*, 5(4): 734-739; 2014.

CHEN D, SUN J, DONG W, SHEN Y, XU Z. Effects of polysaccharides and polyphenolics fractions of Zijuan tea (*Camellia sinensis* var. *kitamura*) on α -glucosidase activity and blood glucose level and glucose tolerance of hyperglycaemic mice. *International Journal of Food Science & Technology*, 53(10): 2335-2341, 2018.

CONCEIÇÃO MS, FERREIRA CCD, NASCIMENTO KO. O papel coadjuvante das catequinas do chá verde (*Camellia sinensis*) na redução da adiposidade. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, 9(5): 47-54; 2015.

CORREIA ACRB. Fungos produtores de micotoxinas em medicamentos fitoterápicos. 2012. 84 p. Dissertação (Mestrado em Biologia de Fungos) - Universidade Federal de Pernambuco.

COSTA JVS. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizados no tratamento da obesidade no hospital Dr. Carlos Macieira, em São Luís, Maranhão. 2012. Monografia (Bacharel em Medicina) – Centro Universitário do Maranhão, São Luís.

DIAS ECM, TREVISAN DD, NAGAI SC, RAMOS NA, SILVA EM. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 41(2); 2018.

DIAS I, MONTENEGRO R, MONTEIRO W. Exercícios físicos como estratégia de prevenção e tratamento da obesidade: aspectos fisiológicos e metodológicos. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 13(1); 2014.

DICKEL ML, RATES SMK, RITTER MR. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(1): 60-71; 2007.

DINIZ LRL. Efeito das saponinas triterpênicas isoladas de raízes *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke sobre função renal. 2006. 116p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Minas Gerais.

DUARTE MR, MENARIM DO. Morfodiagnose da anatomia foliar e caulinar de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16(4): 545-551; 2006.

DUGO P, DONATO P, CACCIOLA F, PAOLA GERMANÒ M, RAPISARDA A, MONDELLO L. Characterization of the polyphenolic fraction of *Morus alba* leaves extracts by HPLC coupled to a hybrid IT-TOF MS system. *Journal of Separation Science*, 32(21): 3627-3634; 2009.

EL-MOSTAFA K, EL KHARRASSI Y, BADREDDINE A, ANDREOLETTI P, VAMECQ J, EL KEBBAJ M, LATRUFFE N, LIZARD G, NASSER B, CHERKAOUI-MALKI M. Nopal cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a source of bioactive compounds for nutrition, health and disease. *Molecules*, 19(9): 14879-14901; 2014.

ESTEVEZ GL, DUARTE MC, TAKEUCHI C. Synopsis of *Hibiscus* L. (Malvoideae, Malvaceae) in São Paulo State, Brazil: native and ornamental species. *Hoehnea*, 41(4): 529-539; 2014.

EWANSIHA JU. Evaluation of the antimicrobial activity of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) leaf extracts and its phytochemical properties. *Peak Journal of Medicinal Plant Research*, 2(1): 1-5; 2014.

FAKEYE TO, PAL A, BAWANKULE DU, YADAV NP, KHANUJA, SPS. Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(3): 412-416; 2009.

FARAH JFS, CASTANHO P. Dimensões psíquicas do emagrecimento: por uma compreensão psicanalítica da compulsão alimentar. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, 21(1): 41-57; 2018.

FIGUEREDO CA, GURGEL IGD, GURGEL JUNIOR GD. A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 24: 381-400; 2014.

FIRMINO LA, MIRANDA MPS. Polifenóis totais e flavonoides em amostras de chá verde (*Camellia sinensis* L.) de diferentes marcas comercializadas na cidade de Salvador-BA. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, São Paulo, 17 (3): 436-443; 2015

FIRMINO LA. Avaliação da qualidade de diferentes marcas de chá verde (*Camellia sinensis*) comercializadas em Salvador – Bahia. 2013. 112 p. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) – Universidade Federal da Bahia, Salvador.

FRANÇA SC. Bioprocessos inovadores para a produção de metabólitos ativos de plantas. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, GOSMANN G, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto ao medicamento*. 7. ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 39-52; 2017.

FREITAS JUNIOR LM. *Orbignya phalerata* Mart. (babaçu): estudos e perspectivas para o desenvolvimento de novos produtos. 2012. 160f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2012.

GALAL AM, AVULA B, KHAN IA. Utility of Thin-Layer Chromatography in the Assessment of the Quality of Botanicals. In: *Instrumental Thin-Layer Chromatography*. Elsevier, p. 479-504; 2015.

GARBI MI, SALEH M, BADRI AM, IBRAHIM TI, MOHAMMED SF, ALHASSAN MS, KABBASHI AS. Antibacterial activity, phytochemical screening and cytotoxicity of *Hibiscus sabdariffa* (calyx). *Journal of Advancement in Medicinal Plant Research*, 4(4): 116-121; 2016.

GOBBO-NETO L, LOPES NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, 30(2): 374; 2007.

GODINHO JWS. Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Passiflora* spp adquiridas em farmácias no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2014. 33f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2014.

GOMES RDP, PIMENTEL VP, LANDIM AB, PIERONI JP. Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial*, 36:45-84; 2012.

GONÇALVES MC. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comércio e controle de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís,

estado do Maranhão. 2016. 117 p. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís.

GONDIM RSD. FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo. 2019. 122 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís.

GRIGORAŞ A, AMALINEI C, BALAN RA, GIUŞCĂ SE, AVĂDĂNEI ER, LOZNEANU L, CĂRUNTU ID. Adipocytes spectrum—from homeostasia to obesity and its associated pathology. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*; 2018.

GUNWANTRAO BB, BHAUSAHEB SK, RAMRAO BS, SUBHASH KS. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of orange (*Citrus aurantium* L.) and pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr.) peel extract. *Annals Phytomedicine*, 5: 156-160; 2016.

HAMDAN DI, MAHMOUD MF, WINK M, EL-SHAZLY AM. Effect of hesperidin and neohesperidin from bitter-sweet orange (*Citrus aurantium* var. *bigaradia*) peel on indomethacin-induced peptic ulcers in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(3): 907-915; 2014.

HEYMSFIELD SB, WADDEN TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, 376(3): 254-266; 2017.

HIROTA BCK. Estudo morfoanatômico, fitoquímico e do potencial tóxico, larvicida, antimicrobiano, antioxidante, anti-inflamatório e antinociceptivo de *Smilax larvata* Griseb. (Smilacaceae). 2014. 210 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Botânicas) – Universidade de São Paulo.

HOPKINS AL, LAMM MG, FUNK JL, RITENBAUGH C. *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive review of animal and human studies. *Phytotherapy*, 85: 84-94; 2013.

HYACIENTH DC, ALMEIDA SSMS. Estudo fitoquímico, toxicidade em *Artemia salina* Leach e atividade antibacteriana de *Pseudoxandra cuspidata* Maas. *Biota Amazônia*, 5(4): 4-7; 2015.

IHA C. Diversidade de Gelidiales (Rhodophyta) baseada em marcadores moleculares e estudos morfoanatômicos para região Sudeste do Brasil. 2014. 211p. Dissertação (Mestre em Ciências) – Universidade de São Paulo.

IVAMA AM, SOUZA NR. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. *Revista Racine*, 86: 82-88; 2005.

JESUS WMM, CUNHA TN. Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) e de duas espécies adulterantes. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 2(1): 20-46; 2012.

JRIDI M, BOUGHRIBA S, ABDELHEDI O, NCIRI H, NASRI R, KCHAOU H, KAYA M, SEBAI H, ZOUARI N, NASRI M. Investigation of physicochemical and antioxidant properties of gelatin edible film mixed with blood orange (*Citrus sinensis*) peel extract. *Food Packaging and Shelf Life*, 21: 100342; 2019

KAEFER CL. Sinefrina: Desenvolvimento e Validação de Método Indicativo da Estabilidade e Avaliação da Toxicidade em Extrato Seco de *Citrus aurantium* L. 2014. 68 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Pampa.

KAKKAR AK, DAHIYA N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. *European Journal of Internal Medicine*, 26(2): 89-94; 2015.

KAUR M, KAUR A, SHARMA R. Pharmacological actions of *Opuntia ficus indica*: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(7): 15-18; 2012.

KOUAKOU, T. H. et al. Anthocyanin production in calyx and callus of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) and its impact on antioxidant activity. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(3); 2015.

KRUGER RL, GARBIN L, TIUMAN TS. Avaliação da qualidade de plantas medicinais distribuídas por uma unidade de saúde de um município do interior do Paraná. *RECEN-Revista Ciências Exatas e Naturais*, 15(1): 77-94; 2013.

KUNATH A, KLOTING N. Adipocyte biology and obesity-mediated adipose tissue remodeling. *Obesity Medicine*, 4: 15-20; 2016.

LACERDA MS, MALHEIROS GC, ABREU AOW. TECIDO ADIPOSEO, UMA NOVA VISÃO: AS ADIPOCINAS E SEU PAPEL ENDÓCRINO. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, 11(2): 25-31; 2016.

LAGHA-BENAMROUCHE S, MADANI K. Phenolic contents and antioxidant activity of orange varieties (*Citrus sinensis* L. and *Citrus aurantium* L.) cultivated in Algeria: Peels and leaves. *Industrial Crops and Products*, 50: 723-730; 2013.

LANINI J, DUARTE-ALMEIDA JM, NAPPO AS, CARLINI EA. O que vêm da terra não faz mal: relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP. *Revista Brasileira de Farmacognosia*; 2009.

LEÃO JM, LISBOA LCV, PEREIRA MA, LIMA LF, LACERDA KC, ELIAS MAR, AGUIAR AS, LUQUETTI SCPD. Estágios motivacionais para mudança de comportamento em indivíduos que iniciam tratamento para perda de peso. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 64(2): 107-114; 2015.

LEROY A, POTTER E, WOO H, HERBER D, HIRSCH AM. Characterization and identification of alfalfa and red clover dietary supplements using PCR-based method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 5063-5069; 2002.

LIM HH, YANG SJ, KIM Y, LEE M, LIM Y. Combined treatment of mulberry leaf and fruit extract ameliorates obesity-related inflammation and oxidative stress in high fat diet-induced obese mice. *Journal of Medicinal Food*, 16(8): 673-680; 2013.

LIMA IEO, NASCIMENTO LAM, SILVA MS. Comercialização de plantas medicinais no município de Arapiraca-AL. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai.*, 18(2): 462-472; 2016.

LUCAS RR, PEREIRA FF, SANTOS JÚNIOR AFS, CAVALCANTI BC, NOBRE JÚNIOR HV, SILVA GR, MAGALHÃES HIF. Fitoterápicos aplicados à obesidade. *DEMETERA: Alimentação, Nutrição & Saúde*, 11(2): 473-492; 2016.

LUM MR, HIRSCH AM. Detectar os componentes de misturas botânicos por análise de polimorfismo de conformação de cadeia simples. ACS Symposium Series, Washington, 1081: 351-362; 2011.

MACEDO AB, SILVA GCL, ALVES DC, CARNEVALLI LC, HOEFEL AL. Redução de edema pela administração de castanha-da-índia e hibiscus em pacientes que fazem tratamento com corticoides. RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, 11(65): 290-296; 2017.

MADUREIRA IA, FIGUEIRÊDO RD, QUEIROZ ADM, SILVA FILHO ED. Cinética de secagem da polpa do figo-da-india. Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais, 13; 2011.

MANENTI AV. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. 2010. 89p. Monografia (Bacharel em Nutrição) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma.

MANFIO JL, JUNIOR LB. Desafios do desenvolvimento dos dossiês de registro de medicamentos fitoterápicos. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 21(1): 47-52; 2017.

MARTINAZZO APC, FILHO LC, ROSA DA, TEODORO CES, TOMAZELLI KK. Perfil de utilização de Fitoterápicos nos municípios de volta Redonda e Barra Mansa/RJ. Revista Fitos, 8(2): 103-112; 2013.

MATOS FJA. Introdução à fitoquímica experimental. 2.ed. Fortaleza: Edições UFC, p.143; 2009.

MATSUCHITA HLP, MATSUCHITA ASP. A Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. Uniciências, 19(1); 2015.

MAZZARI A, PRIETO JM. Monitoramento de interações farmacocinéticas entre plantas medicinais e fitoterápicos e os medicamentos convencionais pelo sistema de farmacovigilância brasileiro. Infarma, 26: 193-198; 2014.

MCCRACKEN E, MONAGHAN M, SREENIVASAN S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clinics in Dermatology, 36(1): 14-20; 2018.

MENDES MCP, PINHEIRO RO, AVELAR KES, TEIXEIRA JL, SILVA GMS. História da farmacovigilância no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia, 89(3): 246-51; 2008.

MIRANDA MV. Controle de qualidade de amostras comerciais de *Schinus terebinthifolius* RADDI (AROEIRA) adquiridas em mercados públicos da cidade de São Luís-ma. 2013. 66 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís.

MOREIRA TMS, SALGADO HRN, PIETRO RCLR. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, 20(3): 435-440; 2010.

MOSSMAN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. Journal of Immunological Methods, 65(1): 55-63; 1983.

NASCIMENTO JÚNIOR JMD, TAVARES NUL, SOEIRO OM, COSTA KS. Dispensação: dispensar e entregar não são sinônimos. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde no Brasil, 1: 1-5; 2016.

NATA'ALA MK, DALHAT MH, OMOYE BS, ISAH AA, KABIRU S, BASHIRU I, UMAR FA. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck [Orange] and *Citrus aurantifolia* (Cristm.) Swingle [Lime] Stem from Bacteria Associated with Dental Caries. Journal of Advances in Microbiology, 1-9; 2018.

NEIVA VA, GONÇALVES MC, GODINHO JWLS, FERREIRA TTD, GONDIM RSD, MORAES DFC, AMARAL FMM. Avaliação da comercialização e qualidade de fitoterápicos para doenças do aparelho digestivo em São Luís, Maranhão, Brasil. Revista Ciências da Saúde, 18(2); 2016.

NEMATBAKHS M, HAJHASHEMI V, GHANNADI A, TALEBI A, NIKAHD M. Protective effects of the *Morus alba* L. leaf extracts on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat. Research in pharmaceutical sciences, 8(2): 71; 2013.

NEWMASER SG, GRGURIC M, SHANMUGHANANDHAN D, RAMALINGAM S, RAGUPATHY S. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. BioMed Central Medicine, 11(1): 1; 2013.

NÓBREGA AB. Padronização de extratos de eugenia florida DC. E seu estudo toxicológico para o desenvolvimento de um fitoterápico ou Fitofármaco. 2012. 220 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) – Universidade Federal Fluminense.

OLIVEIRA AM, MESQUITA MDS, SILVA GC, OLIVEIRA EL, MEDEIROS PL, PAIVA PMG, NAPOLEÃO TH. Evaluation of toxicity and antimicrobial activity of an ethanolic extract from leaves of *Morus alba* L.(Moraceae). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015.

OLIVEIRA F, AKISUE G. Fundamentos de farmacobotânica e morfologia vegetal. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.

OLIVEIRA MAD, FRANCISCO PMSB, COSTA KS, BARROS MBDA. Self-medication in the elderly population of Campinas, São Paulo State, Brazil: prevalence and associated factors. Cadernos de Saúde Pública, 28(2): 335-345; 2012.

OMIDIRIAN MO, BAIYEWU IT, ADEMOLA OC, FAKAREDE OC, TOYINBO EO, ADEVVUMI OJ, ADEKUNLE EA. Análise fitoquímica, composição nutricional e atividades antimicrobianas da amoreira-branca (*Morus alba*). Paquistão Journal of Nutrition, 11(5): 456-460; 2012.

OSHIRO MC, MIGUEL MD, DIAS JDFG, GOMES EC, MIGUEL OG. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, 4(4): 116-122; 2016.

OSUNA-MARTÍNEZ U, REYES-ESPARZA J, RODRÍGUEZ-FRAGOSO L. Cactus (*Opuntia ficus-indica*): a review on its antioxidants properties and potential pharmacological use in chronic diseases. Natural Products Chemistry & Research; 2014.

- OZDOGAN FP, ORHAN N, ERGUN F. Studies on the conformity of *Hibiscus sabdariffa* L. Samples from Turkish market to European pharmacopeia. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36: 25-32; 2011.
- PADILHA MM, MOREIRA LQ, MORAIS FF, ARAÚJO T, ALVES-DA-SILVA G. Estudo farmacobotânico das folhas de amoreira-preta, *Morus nigra* L., Moraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(4): 621-626; 2010.
- PARK A. Pathophysiology and aetiology and medical consequences of obesity. *Medicine*, 47(3): 169-174; 2019.
- PAWLOWSKA AM, OLESZEK W, BRACA A. Quali-quantitative analyses of flavonoids of *Morus nigra* L. and *Morus alba* L. (Moraceae) fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(9): 3377-3380; 2008.
- PELIZZA MC. Uso de *Cereus sp.* e *Cordia ecalyculata* Vell. como emagrecedores: uma revisão. 2010. 29p. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- PEREIRA AV, ALMEIDA TC, BELTRAME FL, COSTA ME, GARRIDO LH. Determinação de compostos fenólicos em amostras comerciais de chás verde e preto - *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 31(2): 119-124; 2009.
- PRADO CN, NEVES DRJ, SOUZA HD, NAVARRO F. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 4(19); 2012.
- PRADO G, ANDRADE MD, OLIVEIRA MD, LEAL AS, OLIVEIRA B D, BATISTA LR. Efeito da irradiação na microbiota fúngica de plantas medicinais. *Ciências e Agrotecnologia*, 33(5): 1372-1378, 2009.
- PRASANTH MI, SIVAMARUTHI BS, CHAIYASUT C, TENCOMNAO T. A Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 11(2): 474, 2019.
- PRESTES MO, LOPES TVC, TEIXEIRA KR, OLIVEIRA EP. Associação do consumo de chá verde com o peso corporal de mulheres adultas. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 8(48): 175-180; 2014.
- RADAELLI M, PEDROSO RC, MEDEIROS LF. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, 4(1): 101-115; 2016.
- RADOJKOVIĆ M, ZEKOVIĆ Z, MAŠKOVIĆ P, VIDOVIĆ S, MANDIĆ A, MIŠAN A, ĐUROVIĆ S. Biological activities and chemical composition of *Morus leaves* extracts obtained by maceration and supercritical fluid extraction. *The Journal of Supercritical Fluids*, 117: 50-58; 2016.
- REGINATTO FH. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, GOSMANN G, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto ao medicamento*. 7. ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 69-82, 2017.

REIS LBM, FARIAS, AL, BOLLELLA AP, SILVA HKM, CANUTO MIC, ZAMBELLI JC, FREIRE MDCM. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. *Revista de Odontologia UNESP*, 43(5): 319-325; 2014.

RIBEIRO SM, BONILLA OH, LUCENA EMP. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga. *Iheringia. Série Botânica.*, 73(1): 31-38; 2018.

RODRIGUES DN, RODRIGUES DF. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, 5(4): 19-19; 2017.

RODRIGUES JD, LIMA CP. Análise microbiológica e físico-química de amostras secas de camomila, *Matricaria recutita* (L.), Asteraceae, comercializadas em Curitiba, Paraná. *Cadernos da Escola de Saúde. Curitiba*, 2(14): 30-34; 2015.

SÁ IM. " Fito-hormônios": ciência e natureza no tratamento do climatério. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 22: 1503-1522; 2012.

SANTOS LM. Análise de bulas e rótulos de medicamentos fitoterápicos à base de *Aesculus hippocastanum* L., *Ginkgo biloba* L. e *Tamarindus indica* L. 2018. 64 p. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Faculdade Maria Milza.

SARR M, NGOM S, KANE MO, WELE A, DIOP D, SARR B, DIALLO AS. Mecanismos de vasorelação in vitro de compostos bioativos extraídos de *Hibiscus sabdariffa* na aorta torácica de ratos. *Nutrição e metabolismo*, 6(1): 45; 2009.

SILVA AJ, COSTA RS, MARIANO AS, SILVA KLS, JORDÃO CO. Análise farmacognóstica de amostras de espinheira santa - *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch. (Celastraceae) comercializadas em farmácias e banca popular de Votuporanga–São Paulo. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 93(4): 457-462; 2012.

SILVA BC, SILVA F, MICHELIN DC. Avaliação da qualidade de amostras de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae) comercializadas no município de Araras – SP. *Revista de Ciências e Farmácia Básica Aplicada*, 34(2): 245 – 50; 2013.

SILVA BR, LIMA IO, CARMO ES, SOUZA JBP. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE LAMBEDORES COMERCIALIZADOS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ–PB. *Revista Saúde & Ciência Online*, 5(1): 05-22; 2016.

SILVA D, URDAN AT, MERLO EM, DIAS KTS. Influências da preocupação ambiental e do ceticismo frente à propaganda no consumo de produtos verdes. *Revista Brasileira de Marketing*, 14(4): 529-544; 2015.

SILVA FILHO CRM, SOUZA AG, CONCEIÇÃO MM, SILVA TG, SILVA TMS, RIBEIRO APL. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(4): 919-923; 2009.

SILVA MAB, MELO LVL, RIBEIRO RV, SOUZA JPM, LIMA JCS, MARTINS DTO, SILVA RM. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e

anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(4): 549-562; 2010.

SILVA PPP, LIMA M, SILVA T, MELO A, CORDEIRO R. Determinação da atividade antimicrobiana e avaliação da toxicidade do *Cereus jamacaru* DC (MANDACARU) e da *Opuntia ficus-indica* (L) Mill. (PALMA FORRAGEIRA). *Revista Eletrônica de Farmácia*, 14(3); 2017.

SILVEIRA PF, BANDEIRA MAM, ARRAIS PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4): 618-626; 2008.

SKALLI S, BENCHEIKH RS. Safety monitoring of herb-drug interactions. *Drug Safety*, 35(10): 785-791; 2012.

SOARES LAL, FARIAS MF. Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, GOSMANN G, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto ao medicamento*. 7. ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 83-106; 2017.

SOUZA MRM, PEREIRA RGF, FONSECA MCM. Comercialização de plantas medicinais no contexto da cadeia produtiva em Minas Gerais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 14(X); 2012.

STOHS SJ. Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine. *Phytotherapy Research*, 31(10): 1463-1474; 2017.

SURYAWANSHI JA. Saonere. An overview of *Citrus aurantium* used in treatment of various diseases. *African Journal of Plant Science*, 5(7): 390-395; 2011.

TAVARES TB, NUNES SM, SANTOS MO. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS-RMMG*, 20(3); 2010.

TEIXEIRA HF, BASSANI VL. Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.-Compositae-Marcela. *Caderno de Farmácia*, 13(2): 151-152; 1997.

TEMPORELLI KL, MONTERUBBIANESI PD. Aportes de la economía de la salud al estudio de la transición de riesgos sanitarios: el caso de la obesidad. *Ensayos sobre política económica*, 34(81): 242-252; 2016.

TOBIAS ML. Controle de qualidade de drogas vegetais de farmácias de manipulação de Maringá (Paraná-Brasil). *Revista Eletrônica de Farmácia*, 4(1); 2007.

TRABULSI FILHO FA, SOUSA ANDRADE KC, SILVA EC, CASTRO ATO, BATISTA MCA, SOUSA RIBEIRO MN, AMARAL FMM. Estudo de padronização de extratos de *Anacardium occidentale* L. na pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos giardicidas. *Cadernos de Pesquisa*; 2013.

USHIROBIRA TMA. Bulas e rotulagens de fitoterápicos: a necessidade de adequação à nova legislação e a correta abordagem aos estudantes de Farmácia. *REVISTA UNINGÁ*, 4(1); 2017.

VALERIANO ACDFR, SILVA JÚNIOR EX, BEDOR CNG, COSTA MM. O Uso da Fitoterapia na medicina por Usuários do SUS, Uma Revisão Sistemática. *Revista De Psicologia*, 10(33): 219-236; 2017.

VARALLO FR, MASTROIANNI PC. *Farmacovigilância: Da teoria á pratica*. São Paulo, Editora Unesp, 2013.

VERRENGIA EC, KINOSHITA SAT, AMADEI JL. Medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Uniciências*, 17(1): 53-58; 2015.

VIDAL MS. Validação de intervenção educativa em farmacovigilância. 2012. 49f. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Universidade Estadual Paulista.

VIEIRA ACRA, COSTA RJM, SOLER O. Vigilância Sanitária: Perfil dos Estabelecimentos Farmacêuticos Públicos, Privados e Filantrópicos em Piraí, RJ. *Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde*, 20(3): 175-187; 2016.

VIEIRA SCH, SOLON S, VIEIRA MC, ZARATE NAH. Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(1): 28-34; 2010.

WAGNER H, BLADT S. *Plant drug analysis - A thinlayer cromatography atlas*. 2.ed. Berlin: Springer, p. 384; 1996.

WONG D, SULLIVAN K, HEAP G. O mercado farmacêutico para terapias de obesidade. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11: 669-670; 2012

WU T, QI X, LIU Y, GUO J, ZHU R, CHEN W, ZHENG X, YU T. Dietary supplementation with purified mulberry (*Morus australis* Poir) anthocyanins suppresses body weight gain in high-fat diet fed C57BL/6 mice. *Food Chemistry*, 141(1): 482-487; 2013.

YADAV AV, KAWALE LA, NADE VS. Effect of *Morus alba* L.(mulberry) leaves on anxiety in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 40(1): 32; 2008.

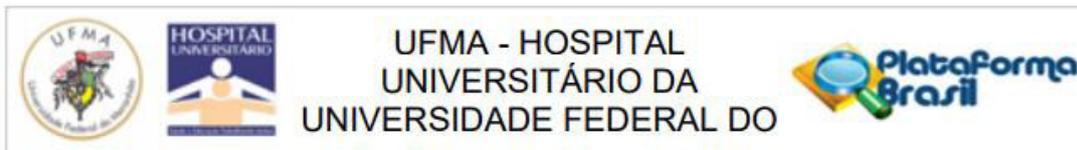
YANG MY, PENG CH, CHAN KC, YANG YS, HUANG CN, WANG CJ. The hypolipidemic effect of *Hibiscus sabdariffa* polyphenols via inhibiting lipogenesis and promoting hepatic lipid clearance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(2): 850-859; 2009.

YANG X, YANG L, ZHENG H. Hypolipidemic and antioxidant effects of mulberry (*Morus alba* L.) fruit in hyperlipidaemia rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9): 2374-2379; 2010.

YANG Y, YANG X, XU B, ZENG G, TAN J, HE X, HU C, ZHOU Y. Chemical constituents of *Morus alba* L. and their inhibitory effect on 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation. *Phytotherapy*, 98: 222-227; 2014.

ZIA-UL-HAQ M, RIAZ M, DE FEO V, JAAFAR H, MOGA M. *Rubus fruticosus* L.: constituents, biological activities and health related uses. *Molecules*, 19(8): 10998-11029; 2014.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São Luís, Maranhão, Brasil

Pesquisador: NILSON DE JESUS PEREIRA BATALHA JUNIOR

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 92290218.5.0000.5086

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.926.206

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

Estudos epidemiológicos evidenciam tendência do aumento de peso da população tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025 cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso (ABESO, 2017). Estudo nacional avaliou a população adulta brasileira com dados de peso e estatura auto-referidos, demonstrando que as taxas de prevalência de sobrepeso têm aumentado ao longo dos últimos dez anos, de 42,6% para 53,8%; sendo São Luís a segunda capital referida com menor frequência de adultos com excesso de peso (47,9%) (BRASIL,

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

Continuação do Parecer: 2.926.206

SAO LUIS, 28 de Setembro de 2018

Assinado por:
FABIO FRANÇA SILVA
(Coordenador(a))

**APÊNDICE A – ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA
COMERCIALIZAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS
EMPREGADOS PARA PERDA DE PESO AQUIRIDAS EM ESTABELECEMENTOS
COMERCIAIS NO MUNICÍPIO DE SÃO LUÍS, MARANHÃO, 2018**

Dados Pessoais

- 1- Nome:
- 2- Escolaridade:
- 3- Idade:
- 4- Sexo:

Caracterização do estabelecimento farmacêutico

- 1- Endereço:
 - 2- O estabelecimento é de propriedade de farmacêutico: () sim () não
 - 3- O farmacêutico está presente: () sim () não
 - 4- Quem respondeu o questionário:
() Farmacêutico () Gerente () Proprietário () Auxiliar de farmácia
 - 5- O estabelecimento possui os documentos atualizados conforme previsto na RDC nº 44/2009 da ANVISA:
() Autorização de Funcionamento da Anvisa () Licença Sanitária
() Certidão de Regularidade do CRF-MA () Manual de Boas Práticas Farmacêuticas
 - 6- É climatizado: () sim () não
 - 7- Monitora a temperatura do ambiente: () sim () não
 - 8- Monitora a umidade do ambiente: () sim () não
 - 9- O estabelecimento realiza serviços farmacêuticos: () sim () não
- Em resposta afirmativa, qual(is):
- 10- Ocorre a dispensação de produtos naturais de origem vegetal: () sim () não
 - 11- Como são adquiridas as matérias primas ou produtos naturais de origem vegetal?
Em resposta afirmativa para aquisição dos produtos por distribuidora, qual(is) a(s) distribuidora(s):
 - 12- Conhece a RDC nº 71/2009 da ANVISA, que trata da rotulagem de medicamentos:
() sim () não

13- Conhece a RDC nº 26/2014 da ANVISA, que trata do registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos: () sim () não

14- Quais são os produtos naturais de origem vegetal mais comercializados?

15 – Quais desses produtos são utilizados para perda de peso?

16- A dispensação dos produtos naturais de origem vegetal é feita por:

() prescrição () venda livre () indicação dos funcionários

17- É feita alguma orientação ao cliente no ato de aquisição dos produtos naturais de origem vegetal: () sim () não

Em caso de resposta afirmativa para orientação ao cliente, quais são as mais frequentemente fornecidas (pode assinalar mais de uma opção):

() posologia () indicação terapêutica () guarda () reações adversas () interação medicamentosa

() Outra(s) Qual (ais) :

APÊNDICE B –Termo de Consentimento Livre e Esclarecido empregado na pesquisa intitulada “FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São Luís, Maranhão, Brasil”

O senhor(a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados para perda de peso em São Luís, Maranhão, Brasil”, a ser realizada por Nilson de Jesus Pereira Batalha Júnior, sob a orientação da Professora Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral, da Universidade Federal do Maranhão, que tem como objetivo principal resgatar o conhecimento sobre espécies vegetais adquiridas em estabelecimentos farmacêuticos sendo empregadas terapeuticamente para tratamento de perda de peso.

Nessa etapa da pesquisa, usaremos entrevistas em forma de perguntas, conversas informais e observações; garantindo-se que nenhuma etapa ocasionará constrangimento ao entrevistado. Vale esclarecer que todas as técnicas a serem empregadas foram previamente avaliadas e aprovadas por profissionais especializados na área.

Assegura-se que a identidade dos participantes será confidencial e que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para atender aos objetivos da pesquisa. A conduta de coleta que será através de um questionário, o qual foi elaborado sem inclusão de perguntas pessoais e/ou constrangedoras; portanto espera-se que os (as) entrevistados (as) não sofram riscos ou danos morais e/ou pessoais. Mas, embora com o cuidado na elaboração desse instrumento, pode, sim, ocorrer de algum entrevistado não se sentir à vontade ou constrangido para responder algum item contemplado na entrevista. Sendo assim, o (a) senhor (a) tem a liberdade total de recusar a participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ressalta-se também que o (a) entrevistado (a) não terá qualquer custo financeiro diante da pesquisa.

Entre os benefícios, o desenvolvimento do estudo aqui proposto possibilitará obtermos dados da(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de preparação, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contra-indicação; além dos dados sócio-econômicos; possibilitando, assim, a caracterização do uso de espécies vegetais empregadas terapeuticamente na amostra em estudo. A análise desses dados juntamente permitirá o gerenciamento de ações inter e multidisciplinares relacionadas ao aproveitamento seguro e racional desses fitoterápicos, enfocando a promoção e apoio às iniciativas de produção. Podendo contribuir também com a melhoria da qualidade de vida da população. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados, tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, mostrarão apenas os resultados obtidos, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua pesquisa. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Garante-se ainda que, em qualquer etapa do estudo, os participantes terão acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Ficam disponíveis os contatos do pesquisador responsável Nilson de Jesus Pereira Batalha Júnior e Professora Dra Flavia Maria Mendonça do Amaral da Universidade Federal do Maranhão. Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias, registra-se o endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Unidade Presidente Dutra, situado no endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA, CEP 65.020-070, fone: 2109-1250. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir

no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante de pesquisa. Ambas as vias devem ser assinadas e rubricadas pelo participante e pesquisadores responsáveis.

Nilson de Jesus Pereira Batalha Júnior
(98) 981970944

Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral
(98) 981147738

Tendo recebido todas as informações necessárias, eu, _____
_____, RG n° _____, aceito
de livre e espontânea vontade, participar dessa pesquisa, e informo que assinei e recebi a cópia
deste documento.
São Luís, ____ de _____ de 2018.