



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E EDUCAÇÃO
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS A BASE DE MARACUJÁ

JACKELINE ARAÚJO PASQUINO

CUITÉ - PB

2014

JACKELINE ARAÚJO PASQUINO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS A BASE DE MARACUJÁ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ - PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

P284a Pasquino, Jackeline Araujo.

Avaliação da qualidade de fitoterápico à base de maracujá. / Jackeline Araujo Pasquino. – Cuité: CES, 2014.

59 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Fitoterápico. 2. Passiflora - fitoterápico. 3. Fitoterápico – controle de qualidade. I. Título.

CDU 633.88

JACKELINE ARAÚJO PASQUINO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FITOTERÁPICOS A BASE DE MARACUJÁ

Projeto de monografia apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

APROVADO EM: 13/08/2014

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza - UFCG

Prof^{sa} Dr^a. Danielly Albuquerque da Costa - UFCG

Prof^o Dr. Toshiyuki Nagashima Junior - UFCG

CUITÉ - PB

2014

À minha querida mãe, Estela Araújo Pasquino por todo apoio, dedicação,
amor e carinho que me ofereceu, pelo incentivo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por minha vida, por mais esta conquista e por toda força ao longo do curso.

A minha mãe Estela Araújo Pasquino, pela dedicação e apoio incondicional, que sempre teve ao meu lado e acreditou em minha jornada.

A minha vó Luiza Soares por toda sua presença em minha vida.

A meu mais que amigo Éwerton Veríssimo, pela amizade, paciência, compreensão, carinho e força na elaboração deste trabalho.

A meus amigos Laisla Rangel, Jéssica de Lima, Jair Dantas, Natiény Ventura, Josenias Melquiades, Jéssika Ventura, Mário Marcio, Djailda Santana pela amizade, por toda ajuda prestada e por que durante todo o curso compartilharam de momentos importantes da minha vida.

A professora Júlia Beatriz pela orientação, pela confiança e paciência, durante a realização deste trabalho.

A Luiz Carlos Café, a Mieko e meu tio Pedro Pasquino pelos conselhos e ajuda durante o curso.

A todos os meus professores pela contribuição e disponibilidade em diversos conhecimentos.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

Muito Obrigado.

HOJE É TEMPO DE SER FELIZ!

A vida é fruto da decisão de cada momento.

Talvez seja por isso, que a ideia de plantio seja tão reveladora sobre a arte de viver.

Viver é plantar.

É atitude de constante sementeira, de deixar cair na terra de nossa existência as mais diversas formas de sementes.

Cada escolha, por menor que seja, é uma forma de semente que lançamos sobre o canteiro que somos.

Um dia, tudo o que agora silenciosamente plantamos, ou deixamos plantar em nós será planta que poderá ser vista de longe...

Para cada dia, o seu empenho.

A sabedoria bíblica nos confirma isso, quando nos diz que "debaixo do céu há um tempo para cada coisa!"

Hoje, neste tempo que é seu, o futuro está sendo plantado.

As escolhas que você procura, os amigos que você cultiva as leituras que você faz, os valores que você abraça, os amores que você ama, tudo será determinante para a colheita futura.

Felicidade talvez seja isso: alegria de recolher da terra que somos, frutos que sejam agradáveis aos olhos!

O que não podemos perder de vista é que a vida não é real fora do cultivo. Sempre é tempo de lançar sementes... Sempre é tempo de recolher frutos. Tudo ao mesmo tempo. Sementes de ontem, frutos de hoje, Sementes de hoje, frutos de amanhã!

Pe. Fábio de Melo

RESUMO

São denominados fitoterápicos aqueles que foram obtidos por meio do uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, eliminando assim aqueles que tiverem na sua fabricação isoladas substâncias ativas, sintéticas ou naturais, nem a junção dessas com extratos vegetais desta denominação. Para todos os medicamentos, incluindo os fitoterápicos, o controle de qualidade é essencial, visto que podem surgir sérios erros quanto à comercialização de produtos de má qualidade ou até mesmo adulterados. As espécies *Passiflora alata* e *Passiflora incarnata* são as que devem ser utilizadas para a elaboração de fitoterápicos à base de maracujá, espécies oficiais descritas na Farmacopéia Brasileira e Européia. As espécies do gênero *Passiflora* são muito utilizadas na medicina popular com diferentes indicações. O emprego mais frequente é como sedativo e tranquilizante e é comum a vários países. Observando-se a grande demanda de medicamentos naturais à base de maracujá, este trabalho teve como intuito analisar a qualidade dos fitoterápicos feitos à base dessa planta, por serem medicamentos utilizados no dia a dia por muitos pacientes, principalmente por serem de baixo custo, de fácil acesso e que são vistos pela população como medicamentos que “não fazem mal”. Foram investigadas duas amostras, codificadas como AS (amostra S) e AR (amostra R). As análises realizadas foram: a avaliação da rotulagem, teste de peso médio, dureza, tempo de desintegração, determinação de água e cinzas e a identificação de flavonóides. Nos resultados deste trabalho nos quesitos avaliação da rotulagem e desintegração, as amostras se mostraram regulares para os itens analisados; Já com relação ao teste de peso médio, a amostra S (comprimidos) encontrava-se fora das especificações, apresentando seis pontos fora dos limites aceitáveis. À mesma amostra apresentou valores de dureza aceitáveis, no entanto, a variação foi elevada (DPR = 30,3 %), apresentou também irregularidade na determinação de água, e no teor de cinzas. Quanto à presença de flavonóides, as amostras apresentaram reações positivas frente ao teste de identificação, contudo, a amostra S, com menor intensidade. Com isso pode concluir que amostra R, apresentou melhores resultados, quanto à qualidade avaliada pelos testes realizados.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterápicos. Controle de Qualidade. *Passiflora*

ABSTRACT

Herbal medicines are called those who were obtained through the exclusive use of raw materials active plant, thus eliminating those who have in their manufacturing active isolated, synthetic or natural, or the junction of these substances with plant extracts of this denomination. For all medicines, including herbal medicines, quality control is essential since serious errors may arise regarding the marketing of poor quality products or even tampered with. The *Passiflora alata* and *Passiflora incarnata* species are to be used for the preparation of herbal-based passion, official described species in the Brazilian and European Pharmacopoeia. The species of *Passiflora* are widely used in folk medicine in different directions. The most common use is as a sedative and tranquilizing and is common to several countries. Observing the great demand for natural medicines made from passionfruit, this study was meant to examine the quality of herbal products made from this plant, being used drugs on a daily basis by many patients, mainly because they are low cost, easy access and are seen by the population as drugs that "do no harm". Two samples, coded as AS (sample S) and AR (sample R) were investigated. The data were analyzed to evaluate the labeling, average test weight, hardness, disintegration time, water and ash determination and identification of flavonoids. The results of this work in the categories of evaluation of labeling and disintegration, the samples proved to regular analyzed items; In relation to the average weight test, sample S (pills) found himself out of specification, with six points outside acceptable limits. At the same sample had acceptable hardness values, however, the variation was high (RSD = 30.3%) also showed unevenness in the determination of water and ash content. Regarding the presence of flavonoids, the samples showed positive reactions against the identity test, however, the sample S, with less intensity. With this you can conclude that R sample showed better results, as assessed by the quality tests.

KEYWORDS: Herbal Medicines. Quality Control. *Passiflora*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição das amostras, códigos e forma farmacêutica	34
Tabela 2: Resultados obtidos no teste de dureza.	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Lista de dados exigidos na rotulagem de fitoterápicos.....	38
Quadro 2: Tempo de desintegração das amostras avaliadas.....	44
Quadro 3: Valores obtidos na determinação de água das amostras analisadas.	45
Quadro 4: Valores obtidos na determinação de cinzas totais da amostra S em triplicata	46
Quadro 5: Valores obtidos na determinação de cinzas totais da amostra R em triplicata.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Flor da <i>Passiflora Alata</i>	21
Figura 2: Flor da <i>Passiflora Incarnata</i>	23
Figura 3: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	29
Figura 4: Durômetro.	30
Figura 5: Equipamento desintegrador de cápsulas e comprimidos.	31
Figura 6: Forno Mufla	32
Figura 7: Estrutura química geral dos flavonóides.....	33
Figura 8: Peso médio das amostras e suas variações.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AS	Amostra S
AR	Amostra R
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
DPR	Desvio Padrão Relativo
g	Gramma
LS	Limite Superior
LI	Limite Inferior
MS	Ministério da Saúde
mg	Miligramma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PM	Peso Médio
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SAC	Serviço de Atendimento ao Cidadão
SNFMP	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
TCC	Tese de Conclusão de Curso
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1. Considerações gerais sobre fitoterápicos e fitoterapia.....	18
3.2. O Gênero <i>Passiflora</i>	20
3.3. <i>Passiflora alata</i>	20
3.3.1. Aspectos botânicos	20
3.3.2. Aspectos químicos.....	22
3.3.3. Aspectos farmacológico	22
3.4. <i>Passiflora incarnata</i>	22
3.4.1. Aspectos botânicos	22
3.4.2. Aspectos químicos.....	23
3.4.3. Aspectos farmacológico	23
3.4.4. Ensaio de qualidade de matérias primas vegetais	24
3.5. Fitoterápicos.....	25
3.6. Avaliação das rotulagens	28
3.7. Teste de peso médio.....	28
3.8. Teste de dureza	29
3.9. Teste de desintegração	30
3.10. Determinação de água em drogas vegetais	31
3.11. Determinação de cinzas totais.....	32
3.12. Identificação de flavonóides	32

4. METODOLOGIA	34
4.1. Amostras analisadas.....	34
4.2. Avaliação das rotulagens	34
4.3. Teste de peso médio.....	35
4.4. Teste de dureza	35
4.5. Avaliação do tempo de desintegração	36
4.6. Determinação de água em drogas vegetais	36
4.7. Determinação de cinzas totais.....	36
4.8. Identificação de flavonóides	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

As espécies vegetais vêm sendo utilizadas, para fins de tratamento de doenças e sintomas, o que remonta ao momento em que o homem despertou para a consciência, e assim começou um longo percurso de manuseio, adaptação e modificação dos recursos naturais para seu próprio benefício (DI STASI, 1996).

As plantas são importantes fontes de substâncias biológicas ativas, assim constituem modelos para síntese de um grande número de medicamentos. Na obtenção de novos fármacos existem dois aspectos que distinguem os produtos de origem natural dos sintéticos: o primeiro é a diversidade molecular e o segundo é a função biológica. Os produtos naturais apresentam uma diversidade molecular superior com relação aos que são obtidos de processos de síntese, isso possibilita que os constituintes químicos encontrados nas plantas possam vir a se tornar fármacos em potencial para as mais diferentes doenças (NODARI, 2000).

São denominados medicamentos fitoterápicos aqueles que foram obtidos por meio do uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Assim não podemos chamar de medicamento fitoterápico os que tiverem na sua fabricação isoladas substâncias ativas, sintéticas ou naturais, nem a junção dessas com extratos vegetais (BRASIL, 2014).

Assim como para todos os medicamentos o controle de qualidade de fitoterápicos é essencial, visto que podem surgir sérios erros quanto à comercialização de fitoterápicos de má qualidade ou até mesmo adulterados (BALMÉ, 2004).

Por possuírem ação calmante as folhas do maracujá podem ser utilizadas no tratamento de casos de ansiedade e seus sintomas como insônia e irritabilidade; as espécies *Passiflora incarnata* L. e *Passiflora alata* Curtis, Passifloraceae, são as espécies que apresentam efeitos comprovados (OGA et al., 1984).

O uso de espécies de *Passiflora* tem importância no que se diz respeito à produção de medicamentos fitoterápicos, como fonte de moléculas ansiolíticas, fator que pode ser observado pelo número crescente de trabalhos desenvolvidos com o gênero *Passiflora* (DHAWAN et al., 2004).

O incentivo ao uso de fitoterápicos tem como objetivo prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, com um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde, quando comparados àqueles que são obtidos por síntese química, que são, em geral, mais caros, devido às patentes tecnológicas envolvidas (TOLEDO et al; 2003).

A Organização Mundial da Saúde apresenta uma estimativa de que mais de três bilhões de pessoas em todo o planeta, ou seja cerca de 80% do total de habitantes, confiam nas chamadas “medicinas tradicionais” para as suas principais necessidades de saúde. É notável que dentro das “medicinas tradicionais” as plantas medicinais tenham um grande emprego e importância (CÔRREA, 2002).

Observando-se a grande demanda de medicamento naturais à base de maracujá, este trabalho teve como intuito analisar a qualidade dos fitoterápicos feitos à base dessa planta, por serem medicamentos utilizados no dia a dia por muitos pacientes, principalmente por serem de baixo custo, de fácil acesso e que são vistos pela população como medicamentos que “não fazem mal”.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar uma avaliação da qualidade de fitoterápicos à base de *Passiflora incarnata* nas formas de cápsula e comprimido.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar as rotulagens, quanto ao cumprimento à legislação específica;
- Analisar os parâmetros físico-químicos de qualidade: peso médio, dureza, tempo de desintegração, teor de água e cinzas;
- Realizar a identificação do marcador químico: flavonoides totais.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Considerações gerais sobre fitoterápicos e fitoterapia

O uso de plantas medicinais pelo povo faz parte da cultura, por meio das experiências de gerações passadas, que foram transmitidas por meio de aprendizagem. O resultado empírico das virtudes curativas dos vegetais remonta a épocas antigas, quando o homem primitivo escolhia os prados e selvas, guiado pelo instinto ou outra sugestão, a erva para acalmar a dor e curar o próprio mal. Portanto, a Fitoterapia é contemporânea ao início da humanidade (PANIZZA, 1997).

A origem do termo fitoterapia, “terapêutica com plantas”, pode ser definida como a ciência que estuda a utilização dos produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, seja para prevenir, para atenuar ou para curar um estado patológico, neste contexto utiliza plantas medicinais e fitoterápicos (CAÑIGUERAL, 1998).

Faz-se necessário a análise de medicamentos realizada rotineiramente pelos laboratórios da indústria farmacêutica para a garantia da qualidade dos produtos e para maior segurança dos usuários. A adulteração e falsificação de medicamentos têm crescido significativamente com o aumento do consumo e da rentabilidade na área. Esse problema atinge o mundo todo e uma das formas de combatê-lo é detectando os produtos que não atendam às especificações de qualidade, sejam aqueles medicamentos com rótulo falso ou produtos de qualidade inferior. As adulterações em produtos farmacêuticos incluem a substituição do medicamento por placebos, que não contém nenhum princípio ativo, ou adulteração da quantidade do princípio ativo, reduzindo, e às vezes até anulando, o efeito do medicamento (GONZAGA, 2011).

Pesquisas científicas têm apontado à presença de diversas irregularidades que comprometem a eficácia e põem em risco a saúde do consumidor com relação à qualidade dos produtos à base de plantas medicinais, comercializados no Brasil. Uma possível causa para esse panorama é o fato das indústrias responsáveis pela fabricação desses produtos serem basicamente constituída por empresas de pequeno porte que funcionam de forma precária (ZUCCOLOTTO *et al.*, 1999). Outra possível causa, é que não há uma fiscalização efetiva desses produtos (BRANDÃO *et al.*, 1998), além da legislação vigente encontrar-se em estágio inicial quando comparado à legislação de medicamentos sintéticos (ZUIN *et al.*, 2004).

Compreende-se por qualidade, um conjunto de critérios que asseguram que a matéria

prima manteve-se adequada para a sua finalidade, a partir da criação de parâmetros de qualidade junto a um planejamento adequado e um controle do processo de produção do medicamento. Assim a qualidade da matéria prima vegetal é a determinante inicial da qualidade do fitoterápico (FARIAS, 2004).

Apenas a qualidade das matérias primas vegetais, não asseguram por si, a eficácia, a segurança e a qualidade do fitoterápico no final processo. A eficácia pode ser assegurada, através de ensaios farmacológicos dos efeitos biológicos preconizados para esses fins terapêuticos, já a segurança é determinada pelos ensaios que comprovam a ausência de efeitos tóxicos, bem como pela inexistência de contaminantes nocivos à saúde. Ambas dependem de vários fatores, como a metodologia de obtenção, a formulação e a forma farmacêutica. Portanto, devem ser definidas para cada produto, estabelecendo-se parâmetros de controle de qualidade do produto final. (FISCHER, 2005).

Na rotina de análise da qualidade, é preconizado o emprego de metodologias químicas, físicas ou físico-químicas e biológicas, com a necessidade de uma correlação entre os parâmetros analisados e a finalidade a que se destina. (FARIAS et al., 1985).

Os requisitos necessários, na RDC 48/04, para o controle de qualidade são:

- a) Informações referentes à droga vegetal: Os parâmetros devem estar de acordo com monografias oficiais ou a empresa deve elaborar uma monografia estabelecendo suas especificações. Os requisitos que devem ser apresentados referentes à droga vegetal são: relatório descritivo dos métodos de secagem; estabilização e conservação utilizados; laudo de identificação próprio ou emitido por profissional habilitado, quando não existirem especificações farmacognósticas que permitam a confirmação da identidade botânica; testes para autenticidade, com a descrição das características organolépticas, macroscópicas e microscópicas; pesquisa de matérias estranhas como insetos, outras plantas ou impurezas de natureza mineral; cinzas e cinzas insolúveis em ácido clorídrico e umidade. Quando a empresa adquire o derivado de droga vegetal o laudo do fornecedor deve apresentar estas informações.
- b) Informações referentes ao derivado da droga vegetal: Nesta etapa são exigidos a nomenclatura botânica oficial e a tradicional; parte da planta utilizada; solventes, excipientes e/ou veículos; pesquisa de metais pesados; contaminantes

microbiológicos e análise qualitativa e quantitativa dos marcadores característicos da espécie.

- c) Controle de qualidade do produto acabado: Para o produto acabado também se deve apresentar o resultado da análise qualitativa e quantitativa dos marcadores para comprovar que não houve degradação, nem interferência, dos excipientes de outras substâncias presentes sobre a disponibilidade do marcador. (NETTO, 2006)

3.2. O Gênero *Passiflora*

Com 16 gêneros e 650 espécies a família Passifloraceae tem *Passiflora* como o mais importante, e este apresenta cerca de 400 espécies (RAMOS et al., 2007). No Brasil existem cerca de 130 desta família (JUNQUEIRA et al., 2008). Apenas 30 são descritas com frutos comestíveis (VILLAS BÔAS, 2007).

Para as espécies de *Passiflora* os constituintes químicos que são mais citados são flavonoides C-glicosilados (DHAWAN et al. 2004). Porém muitos trabalhos citam que mesmo tendo uma ampla distribuição no gênero, existem diferenças qualitativas e quantitativas nas espécies de *P. alata*, *P. edulis* Sims e *P. caerulea* L. para esses compostos (PEREIRA et al., 2004).

Na investigação do perfil de fitoterápicos mais utilizados pela população brasileira, a *Passiflora* está entre os mais utilizados (SILVA et al., 2006).

As espécies *P. alata* e *P. incarnata* são as que devem ser utilizadas para a elaboração de fitoterápicos à base de maracujá, espécies oficiais descritas na Farmacopeia Brasileira (1977) e Européia (1996), (MARLIÉRE et al., 2008).

As espécies do gênero *Passiflora* são muito utilizadas na medicina popular com diferentes indicações. O emprego mais frequente é como sedativo e tranquilizante e é comum a vários países (CONRADO et al. 2003).

3.3. *Passiflora alata*

3.3.1. Aspectos botânicos

A *Passiflora alata* pode ser caracterizada como uma trepadeira com gavinhas, caule firme, tetrangulado, os ângulos alados. Suas folhas são simples, inteiras, ovadas ou ovados-

oblongadas, membráceas, peniverdas, de margem lisa ou finamente denticulada, de até 21 cm de comprimento e de até 14 cm de largura. Na face brilhante de cor verde-escura e no verso, pálidas, o seu pecíolo é curto, com 2 a 6 cm superiormente caniculados, com 2-4 glândulas sesséis orbiculares. Tem estípulas pequenas, foliáceas, lineares ou linear – lanceoladas a ovado lanceoladas, de margem lisa ou serrilhada, com 1 a 2 cm de comprimento e até 1 cm de largura. Com relação as suas flores são hermafroditas, actinomorfas, pentâmeras, axilares, em geral isoladas, odoríferas, tendo em média 10 a 12 cm de diâmetro. Sépalas e pétalas carnosas, avermelhadas internamente, pétalas mais longas do que as sépalas e de forma semelhante. Corona bisseriada, a série externa muito mais longa com filamentos listados de branco e roxo, série interna muito curta, dentiforme. Pedúnculos florais solitários, axilares, unifloros e duas vezes mais curtos do que os pecíolos. O fruto é ovóide a piriforme, glabro, de 8-11cm de comprimento e 6cm de largura, apresentando-se amarelo quando maduro (SACCO, 1980).

Estudos realizados com relação à fenologia de *P. alata* no estado do Rio Grande do Sul indicam que para a presença do estado vegetativo nos meses de julho, agosto, dezembro e janeiro. Sua floração ocorre em todos os outros meses. Os frutos são observados nos meses de março, maio, setembro, outubro e novembro (KOEHLER-SANTOS ET AL., 2006).



Figura 1: Flor da *Passiflora Alata*

Fonte: <https://www.flickr.com/photos/miguarnieri/6164395759/>

3.3.2. Aspectos químicos

Para *P. alata* é encontrada a ocorrência de vitexina, isovitexina, orientina, 2''-O-xilosil-vitexina, 2''-O-ramnosil-vitexina, 2''-O-ramnosil-escoparina, 2''-O-ramnosil-orientina e isoorientina (DOYAMA *et al.* 2005).

Por meio das folhas dessa espécie, foram isoladas cinco saponinas e assim identificadas: uma do tipo esteróide e quatro triterpênicas (REGINATTO *et al.* 2001). Além desses, também há relatos da presença de alcaloides β -carbolínicos (OGA *et al.* 1984).

3.3.3. Aspectos farmacológico

Foram publicados vários estudos pré-clínicos que comprovam o efeito depressor de *P. alata* sobre o Sistema Nervoso Central. Entre eles um estudo foi feito a partir da administração intraperitoneal de 75 e 150 mg/kg e foi observado que houve a prolongação do tempo de sono induzido por pentobarbital, a redução da atividade motora espontânea e também um discreto efeito anticonvulsivante em camundongos (OGA *et al.* 1984).

Em maiores doses (100, 300 e 600 mg/kg) foi observado o efeito sedativo caracterizado pela redução da atividade motora observada no labirinto em cruz elevado, no campo aberto e no teste da suspensão da cauda em camundongos (ROMANINI *et al.* 2006).

3.4. *Passiflora incarnata*

3.4.1. Aspectos botânicos

A *Passiflora incarnata* é caracterizada como uma planta herbácea, trepadeira, de crescimento rápido, com flores de cor branca, perfumada na parte interna das pétalas e azul clara ou arroxeadas na coroa. Os frutos são de cor verde-clara com polpa branca, que quando maduro exalam um perfume agradável. Essa espécie cresce em solos secos e pobres. É caracterizada na região entre o sul dos Estados Unidos até a Argentina (LORENZI, 2002).



Figura 2: Flor da *Passiflora Incarnata*

Fonte: <http://pages.ubbcluj.ro/chiraana/>

3.4.2. Aspectos químicos

Na *Passiflora incarnata* os compostos bioativos comumente encontrados são principalmente: flavonoides C-glicosilados derivados de apigenina e luteolina, que constituem atualmente a melhor opção de marcadores. Também estão presentes alcaloides do tipo beta-carbolínico como harmana, harmina, harmalina, harmol, harmalol (MULLER, 2006).

3.4.3. Aspectos farmacológico

A espécie mais conhecida pela medicina popular por seu efeito sedativo e controlador da ansiedade é a *Passiflora incarnata*. (PEREIRA & VILEGAS, 2000).

São encontrados nas partes aéreas de *P. incarnata* porções maiores que 1,5% de flavonóides totais expressos em vitexina (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2000).

Espera-se que os principais responsáveis pelas atividades farmacológicas sejam os flavonóides presentes na espécie vegetal. Estes juntos aos alcalóides que também estão presentes no vegetal causam ações depressoras inespecíficas do Sistema Nervoso Central, resultando assim em ações sedativas e tranquilizantes. Porém os estudos farmacodinâmicos existentes até hoje não permitem um entendimento definitivo a respeito da identidade das substâncias ativas e mecanismo de ação, permitindo assim apenas o uso como sedativo e ansiolítico. (ES COP, 1996).

3.4.4. Ensaios de qualidade de matérias primas vegetais

Para o controle de qualidade dos fitoterápicos, deve-se utilizar metodologia descrita em farmacopéias ou formulários oficiais reconhecidos pela ANVISA, ou validar a metodologia analítica no controle de qualidade. Se houver a metodologia na Farmacopéia Brasileira, esta deve ser obrigatoriamente a seguida, em relação às demais conhecidas, devendo-se dar prioridade à edição mais recente (NETTO, 2006)

Para Guerra (2011) análise sensorial ou organoléptica: é a observação do aspecto visual, do sabor, do odor e da percepção ao tato de matérias primas vegetais é o meio mais simples e rápido de verificar alguns parâmetros de qualidade, principalmente de pureza.

Verificação da autenticidade: é dada pelos parâmetros de identidade botânica através de ensaios macro e microscópicos, bem como pela presença dos constituintes químicos ativos e ou característicos da espécie. As características organolépticas, em muitos casos, também são auxiliares na identificação, bem como nos ensaios de pureza. A identificação botânica de um vegetal exige a análise das diferentes partes da planta, como por exemplo, flores, frutos e caules, estando a descrição completa documentada em literaturas especializadas na área de botânica. A verificação da pureza da amostra é feita por meio da pesquisa de elementos estranhos, de constituintes químicos indesejáveis, da determinação do teor de cinzas, determinação do teor de umidade, da pesquisa de contaminantes microbiológicos, de agrotóxicos ou pesticidas e da pesquisa de materiais pesados. São realizados ainda ensaios quantitativos e semi-quantitativos de constituintes químicos, que destinam-se a determinação do teor de substâncias ativas presentes nas drogas vegetais e dependem da classe dessas substâncias. A classe de substâncias a ser analisadas deve, preferencialmente, estar relacionada com a atividade terapêutica da droga vegetal. Contudo, isso nem sempre é possível, pois em certos casos ainda não existe uma correlação precisa entre os constituintes químicos, as atividades farmacológicas descritas para o vegetal e seu emprego terapêutico. O teor de constituintes químicos pode variar consideravelmente com a época e local de coleta, formas de cultivo, condições climáticas, idade do material vegetal, período e condições de armazenamento, entre outros.

3.5. Fitoterápicos

A OMS, diz que a fitoterapia constitui uma prática que provém do povo e é bem aceita por este. Esta é entendida como o uso de plantas medicinais e tratamento de saúde, é parte importante da cultura de cada localidade (OMS,1978). Fitoterapia é a terapêutica com plantas, e pode ser definida como a ciência que estuda e utiliza os produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, para prevenir, atenuar ou curar estados patológicos (FOLCARA et al., 2003)

No momento da transformação de uma planta em medicamento faz-se importante visar à preservação química e farmacológica do vegetal, certificando a constância de sua ação biológica e a segurança de utilização, além de valorizar o seu potencial terapêutico (MIGUEL, 1999).

O ponto de partida na produção de fitoterápicos pode ser por meio de um levantamento bibliográfico na literatura científica e popular enfocando a droga vegetal e suas propriedades químicas e farmacológicas. Por meio do levantamento bibliográfico pode-se selecionar uma espécie. Sequencialmente, coleta-se um espécime da planta, prepara-se uma exsicata e faz-se a identificação botânica e o registro em um herbário oficial (TOLEDO et al., 2003).

O desenvolvimento tecnológico de um produto fitoterápico exige estudos prévios em diversas áreas de conhecimento (HOSTETTMAN,2003). Entre esses estudos pode-se destacar as seguintes etapas:

Os estudos botânicos que têm com objetivo a identificação inequívoca de uma espécie vegetal, através da análise de características anatômicas e morfológicas procurando assim destacar aquelas consideradas peculiares de uma determinada espécie e que esteja presente na matéria prima vegetal. Também é importante o estabelecimento de características botânicas comparativas que permitam detectar a presença de uma ou mais espécies adulterantes. (MENTZ e BORDIGNON, 2004).

Estudos agrônômicos que são aqueles que visam à produção abundante e homogênea de matéria prima. Neste os aspectos a serem analisados visam o aprimoramento da produção de biomassa e de constituintes ativos, através de estudos edafo-climáticos, de micropropagação, inter-relações ecológicas, densidade de plantio, necessidade nutricionais, ocorrência de pragas, beneficiamento e armazenagem, bem como de melhoramento genético da espécie (IKUTA, 1993).

Os estudos fitoquímicos são aqueles que compreendem as etapas de isolamento, elucidação estrutural e identificação dos constituintes mais importantes do vegetal, em especial de substâncias originárias do metabolismo secundário, responsável ou não pela ação biológica. Tais conhecimentos concedem identificar a espécie vegetal e, conjuntamente com ensaios de atividade biológica, analisar e caracterizar frações ou substâncias bioativas (MIGUEL,1999).

Os estudos de desenvolvimento de metodologias analíticas permitem a avaliação da qualidade do produto fitoterápico preparado por métodos analíticos e garantem assim, a constância de ação terapêutica e a segurança de sua utilização (OLIVEIRA, 2005).

Assim como todos os medicamentos, os fitoterápicos devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população. Por meio de levantamentos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos, devem ser avaliadas a eficácia e a segurança (BRASIL, 2010).

É muito importante inspecionar completamente a produção, durante a fabricação de medicamentos, para garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos que recebe. Assim nenhuma operação deve passar despercebida, ou sem ser fiscalizada quando as substâncias fabricadas podem ser decisivas para salvar a vida ou para recuperar ou conservar a saúde (PORTARIA SVS,1995).

É necessário que o controle de qualidade aconteça durante todo o ciclo de processamento e do produto final, deve ser aplicado usualmente para cada forma farmacêutica, como por exemplo, dureza, friabilidade e homogeneidade de peso para comprimidos. A manutenção dos compostos de interesse, sejam as substâncias ativas, sejam os marcadores, deverá ser assegurada em todo o processamento (BRASIL, 2011).

Ainda existem aspectos de qualidade muito importantes a serem avaliados, como a carga microbiana, a contaminação química por metais, pesticida e outros defensivos agrícolas e a ocorrência de material estranho, como terra, areia, partes vegetais, insetos e pequenos vertebrados (BRASIL, 2004).

O ministério da Saúde em 2001, objetivando garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade para promover o uso racional de plantas medicinais e de fitoterápicos, formulou a Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (BRASIL, 2001).

Se tratando das regulamentações de registro de medicamentos no Brasil, foram voltadas para os fitoterápicos quatro dispositivos regulatórios: a Portaria 22, de 30/10/1967, do extinto Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMMF); Portaria 06, de 31/01/1995, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS); Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 17, de 23/04/2000 e RDC 48, de 16/03/2004, ambas da ANVISA. (NETTO, 2006).

Foi apresentada na redação da portaria SNDMMF nº 22 de 30 de outubro de 1967, a primeira definição legal no Brasil para produto Fitoterápico, nessa foi definido Fitoterápico como “a preparação obtida de droga de origem vegetal” (BRASIL, 1967). A Portaria 22/67, trata de todos os aspectos essenciais ao registro de fitoterápicos, exigindo identificação botânica das espécies vegetais usadas, padrão de qualidade e identidade, prova de eficácia e de segurança que validassem o uso e as indicações terapêuticas. Ou seja, todos os aspectos relevantes ao registro de um fitoterápico, que ainda são objeto dos regulamentos atuais, em um nível maior de detalhamento. É interessante reforçar que já havia a preocupação com a questão das associações de espécies vegetais, às quais se referia como polifitoterapia. (NETTO, 2006).

Com relação à Portaria SNVS nº 6, de 31 de janeiro de 1995, esta foi à primeira norma a regulamentar os fitoterápicos, tornando-se um marco regulatório. (MARQUES, 2003); e seus requisitos foram estabelecidas para serem cumpridas em duas etapas de cinco anos, encerrando-se em 30 de janeiro de 2005. Sua atualização ocorreu por meio da RDC nº 17 (BRASIL, 2000) e depois com a edição da RDC nº 48, com modificações técnicas e prazos anteriormente definidos (BRASIL, 2004). A mais atual é a RDC Nº 14, de 31 de março de 2010 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro deste tipo de medicamentos. (BRASIL,2010).

Pode-se descrever o registro de fitoterápicos, como o instrumento através do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (BRASIL, 1967).

3.6. Avaliação das rotulagens

Sabendo-se que a embalagem representa um objeto de contato direto entre o produto e o usuário é importante, analisar se funções técnicas, estéticas e informativas, foram cumpridas de acordo à legislação vigente e conceitos éticos e morais, a fim de contribuir para a eficácia e a segurança no uso do medicamento. O atendimento a estes aspectos é, portanto, essencial para a qualidade de vida da população. (PETROVICK, 2004).

Pode-se realizar a avaliação da rotulagem tomando como protocolo diferentes autores, nesse trabalho a avaliação foi realizada seguindo protocolo utilizado por Copetti e Griebeler (2005). Este protocolo tem como critérios a serem analisados: nome comercial, a nomenclatura botânica oficial, presença da frase "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO", que de acordo com o Art. 52. da RDC Nº 71, de 22 de dezembro de 2009 os rótulos das embalagens de medicamentos fitoterápicos devem conter, em caixa alta e com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial. Deve conter também a informação: uso adulto e/ou pediátrico, nome do fabricante, endereço completo, CNPJ, indústria brasileira, a sigla e número de registro no MS, número de SAC, identificação do responsável técnico, lote, datas de fabricação e vencimento, sua composição, selo lacre. Além das frases "Informações técnica ao paciente: Vide bula", "Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade", "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças" e "Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica". (COPETTI e GRIEBELER, 2005).

3.7. Teste de peso médio

Encontra-se na Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010, p. 59):

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição).

As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada.

Para a análise de medicamentos em dose unitária, esse teste é capaz de analisar se todas as unidades do mesmo lote apresentam uniformidade de peso. (BRASIL, 2010)

Para certificar-se de que, o peso médio encontra-se nos limites aceitáveis ainda faz-se necessário, analisar se os valores obtidos estão dentro dos limites especificados (Figura 3).

Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	± 10,0%
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos	± 15,0%
	mais que 25 mg e até 150 mg	± 10,0%
	mais que 150 mg e menos que 300 mg	± 7,5%
	300 mg ou mais	± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0 %
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

Figura 3: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Fonte: BRASIL, 2010. p.60

3.8. Teste de dureza

São considerados oficiais os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, e estes são úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes objetivam demonstrar a capacidade dos comprimidos de resistirem à ruptura provocada por quedas ou fricção.

Pode - se definir por dureza a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, esta é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Quanto maior for à pressão aplicada, mais duros se torna o comprimido, porém as características da granulação também influenciam na sua dureza. Para que não ocorra perda de principio ativo os comprimidos devem ser suficientemente duros, para a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte e a manipulação normal, e moles o bastante para dissolver ou desintegrar depois de administrados ou para serem partidos com os dedos, quando é necessário fracionar. Já a friabilidade é definida como a falta de resistência dos comprimidos ao impacto, quando passam por ação mecânica de aparelhagem específica.

Porém, neste trabalho não foi efetuado este teste, pois o mesmo só será aplicado, unicamente, quando se tratar de comprimidos não revestidos, e foram analisados apenas comprimidos revestidos. O teste pode ser por meio de força manual ou mecânica. O comprimido sofre à ação de um aparelho que mede a força aplicada para esmagá-lo em newtons (N). Quando a pressão aumenta, um êmbolo, uma placa ou um pistão aplica determinada força sobre o comprimido, que se encontra apoiado em uma base fixa. O aparelho é calibrado com precisão de 1 N (BRASIL, 2010).



Figura 4: Durômetro.

Fonte: <http://www.multitecrs.com.br/categorias.php?cat=95>

3.9. Teste de desintegração

A desintegração pode ser definida como o momento no qual nenhum resíduo das unidades testadas (comprimidos ou cápsulas) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. Por meio do teste de desintegração, torna-se possível comprovar se comprimidos e cápsulas se desintegram no tempo especificado. Aplica-se o teste a comprimidos não revestidos e revestidos, cápsulas duras e cápsulas moles entre outros.

O aparelho é formado por um sistema de cestas e tubos de recipiente apropriado para o líquido de imersão e de termostato para manter o líquido a 37 ± 1 °C. O mecanismo movimenta de forma vertical a cesta e tubos no líquido de imersão. O volume do líquido de imersão deverá ser suficiente para atingir o ponto mais alto do percurso e a parte inferior da cesta. A cesta é composta por seis tubos transparentes, abertos em ambos os lados e mantidos verticalmente. São adicionados em cada tubo da cesta um disco cilíndrico de material

transparente, todas as superfícies do disco são lisas. O aparelho simula as condições de movimentos peristálticos e os discos o atrito que ocorre entre o medicamento com o alimento e a parede do trato gastrointestinal. (BRASIL, 2010).



Figura 5: Equipamento desintegrador de cápsulas e comprimidos.

Fonte: Arquivos da autora

3.10. Determinação de água em drogas vegetais

É comprovado que o excesso de água em matérias-primas vegetais possibilita a ação de enzimas, além de propiciar o desenvolvimento de fungos e bactérias (FARIAS, 2003).

São utilizados três métodos para esse teste, o teste gravimétrico por meio da dessecação, o método azeotrópico onde ocorre a destilação com tolueno e o método volumétrico (Karl Fischer). A amostra é preparada por meio do corte, granulação ou fragmentação, nos casos em que as drogas não são pulverizadas ou trituradas. (BRASIL, 2010).

Entre os métodos analíticos oficiais para determinação de água em matérias-primas vegetais, o método gravimétrico em estufa é o mais comum, pois por meio deste determina-se não somente a perda de água, como também dos demais constituintes volatilizados juntamente com a água (ISENGARD; FARBER, 1999). A Farmacopéia Brasileira (2010) preconiza que a "Determinação de água em drogas vegetais" ocorra por meio de secagem em estufa.

3.11. Determinação de cinzas totais

O teor de cinzas totais refere-se á quantidade total de minerais presentes nas cinzas sem quantificar separadamente cada mineral. (CECCHI, 1999). “As cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas”. (BRASIL, 2010, p.195).

A metodologia geral para determinar o teor de cinzas ocorre por meio do calor em um forno mufla (figura 6), em que a matéria orgânica presente na amostra em análise é completamente queimada, sobrando apenas os minerais. (BRASIL, 2010)



Figura 6: Forno Mufla

Fonte: <http://www.biothec.com.br/detalhe.asp?codigo=103>

3.12. Identificação de flavonóides

Podem ser utilizadas reações químicas para identificação de uma substância, embora específicas, só servirão para estabelecer ou confirmar a identidade da mesma quando analisadas em conjunto com outros testes e especificações constantes na monografia. (BRASIL, 2010).

Os compostos fenólicos tem origem no metabolismo secundário das plantas, derivados de aminoácidos aromáticos fenilalanina e também da tirosina. Estes compostos podem ser definidos como substâncias com um anel aromático, com um ou mais grupos hidroxila, existem algumas variedades de compostos fenólicos como os fenóis simples, derivados do ácido benzoico, lignanas, flavonóides entre outros. (SHAHIDI, 2004).

Os flavonóides são metabolitos secundários que podem ser encontrados em todas as partes da planta, desde as raízes até flores e frutos. Ocorrem de forma livre, conhecida como

aglicona ou ligados a açúcares, glicosídeos. Sua síntese não ocorre na espécie humana. São derivados das chalconas e são encontrados nas plantas em uma variedade de formas estruturais, ambas com 15 átomos de carbono, C₆ – C₃ – C₆, ou seja, dois anéis aromáticos, ligados por três carbonos que podem ou não formar outro anel (YAO, 2004; HARBORNE, 1994; MANTHEY, 1998; MARKHAM, 1982).

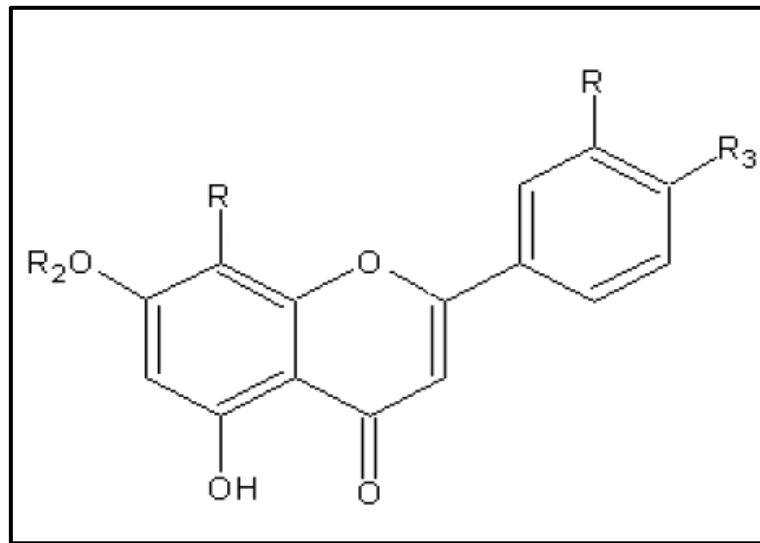


Figura 7: Estrutura química geral dos flavonóides.

Fonte: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75132/tde-11042007-110413/pt-br.php>

Os flavonóides possuem propriedades químicas dos fenóis, são relativamente solúveis em água, (PEREIRA, 2002) levemente ácidos, polares ou moderadamente polares, assim solúveis em etanol, metanol, butanol e combinações de solventes com água (MARKHAM, 1982).

4. METODOLOGIA

4.1. Amostras analisadas

Foram analisadas amostras de fitoterápicos adquiridas em farmácias comerciais no município Campina Grande, Paraíba. Amostras essas, que apresentam formulações simples de *Passiflora*, sem qualquer associação com outra planta.

As amostras receberam codificações que seguem na tabela 1.

Tabela 1: Composição das amostras, códigos e forma farmacêutica

COMPOSIÇÃO	CÓDIGO	FORMA FARMACÊUTICA
Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>182,93 mg	R	Cápsula
Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i>260 mg	S	Comprimido

4.2. Avaliação das rotulagens

A avaliação dos rótulos nas amostras foi realizada seguindo o protocolo utilizado por Copetti e Griebeler (2005) e também por meio da RDC 71/2009. Assim, observou-se a presença ou não dos seguintes dados:

- Nome comercial;
- Nomenclatura botânica oficial;
- Presença da frase "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO" em caixa alta;
- Informação: uso adulto e/ou pediátrico;
- Nome do fabricante;
- Endereço completo;
- CNPJ;
- Indústria brasileira;
- Sigla e número de registro no MS;
- Número de SAC;

- Identificação do responsável técnico
- Lote;
- Datas de fabricação e vencimento;
- Sua composição;
- Selo lacre;
- Frases: "Informações técnica ao paciente: Vide bula", "Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade", "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças", "Siga corretamente o modo de usar" e "Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica".

4.3. Teste de peso médio

A análise de peso médio foi realizada segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição (2010). Neste trabalho foram analisadas as formas farmacêuticas sólidas: cápsulas duras e comprimidos revestidos.

O procedimento utilizado para cada forma farmacêutica foi:

- a) Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme: Foram medidas as massas individuais de 20 comprimidos e então se determinou o peso médio.
- b) Cápsulas duras: Foram medidas as massas individuais de 20 cápsulas, em seguida, foi removido o conteúdo de cada uma, por meio da abertura da cápsula e realizou-se a limpeza destas com o auxílio de uma haste com ponta de algodão, retirando possíveis resíduos. Após este procedimento as massas individuais das cápsulas vazias foram medidas. Assim determinou-se o peso do conteúdo de cada uma pela diferença entre as massas da cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo e os desvios individuais em relação ao peso médio.

4.4. Teste de dureza

Foram analisados individualmente 10 comprimidos retirando-se qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Aplicou-se por meio de um durômetro, uma força necessária para esmagar cada um dos comprimidos, onde nenhuma unidade deveria apresentar dureza inferior a 30 N. Com o aumento da pressão aplicada no aparelho, um êmbolo, aplicava

determinada força sobre o comprimido, que se encontrava apoiado em uma base fixa. O aparelho foi calibrado com precisão de 1 N (BRASIL, 2010).

4.5. Avaliação do tempo de desintegração

No caso dos comprimidos revestidos com filme, foram utilizado seis destes no teste, onde cada um foi colocado individualmente nos seis tubos da cesta junto a um disco e então foi acionado o aparelho. Como líquido de imersão, foi utilizada água e essa foi mantida a 37°C. Foi então observado a desintegração dos comprimidos e quando o último se desintegrou o aparelho foi desligado. Sabe-se que o limite de tempo estabelecido para a desintegração de comprimidos revestidos com filme é de 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual. Para as cápsulas gelatinosas duras, o mecanismo aplicado foi semelhante, porém foi omitido o uso dos discos. E o tempo permitido para a desintegração das cápsulas é de 45 minutos ou conforme especificado na monografia do medicamento (BRASIL, 2010).

4.6. Determinação de água em drogas vegetais

Foram pesadas 2g de cada uma das amostras preparadas, ou seja, 2g do extrato do comprimido e 2g do extrato da cápsula. As amostras foram transferidas para dois pesa-filtros tarados, esses haviam sido previamente dessecados durante 30 minutos. Assim então as amostras foram levadas ao dessecamento em estufa a 105 °C durante 5 horas, até peso constante. Por fim, foi calculada a porcentagem de água em relação à droga seca ao ar. (BRASIL, 2010).

4.7. Determinação de cinzas totais

Foram pesadas 3g do extrato do comprimido e 3g do extrato da cápsula ambos pulverizados, estas foram transferidas para os cadinhos que já haviam sido previamente tarados. As amostras espalhadas uniformemente nos cadinhos foram levadas a um forno mufla e então incineradas em 600°C até que todo carvão fosse eliminado. Depois, as amostras foram resfriadas em um dessecador e então pesadas. Por fim, foi calculada a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar. Este teste foi realizado em triplicata (BRASIL, 2010).

4.8. Identificação de flavonóides

A identificação permite avaliar se o material analisado nas duas amostras se trata de um produto que contenha verdadeiramente flavonóides, porém os teores de flavonóides podem variar de acordo com o método de extração, local, época de coleta da planta e possível degradação por fungos e bactérias. (MULLER, 2006)

A identificação foi realizada com base em Cardoso (2009):

- Preparo das amostras:

Foi pesado 1,4852 g do extrato em pó retirado das cápsulas e 1,6515g dos comprimidos macerados, massas essa corrigidas de acordo com as quantidades em gramas descritas na embalagem das amostras, essas quantidades foram colocados em dois béqueres separados, a estes adicionou-se 25 mL de etanol e em seguida em uma manta aquecedora, as amostras foram aquecidas a 60°C por 35 minutos. Após esfriar as soluções, o filtrado foi dividido em 4 tubos (A, B, C, D), contendo em cada um 3mL da solução hidroalcoólica obtida. No tubo A, encontrava-se o branco.

Para confirmar a presença de flavonóides de forma mais segura foram realizadas três diferentes reações:

- A) Reação de Shinoda: ao tubo B foram adicionados 2 fragmentos de magnésio metálico e 1 mL de ácido clorídrico concentrado. O resultado esperado para essa reação ocorre lentamente com o desenvolvimento de cor que varia do róseo ao avermelhado, quando positivo.
- B) Reação com Cloreto Férrico: foram colocadas gotas de solução de cloreto férrico a 4,5 % no tubo C. O resultado esperado para reação positiva é o aparecimento de cor que varia entre tons de verde, amarelo, castanho e violeta, de acordo com o tipo de composto de flavonóide.
- C) Reação com Hidróxido de Sódio: adicionou-se algumas gotas da solução de hidróxido de sódio a 5% no tubo D. Neste caso, o resultado esperado é o aparecimento de cor amarela que varia de intensidade, fácil de observar nas paredes do tubo ao agitar.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

- Avaliação da rotulagem

A rotulagem das embalagens de medicamentos deve ser vista com importância, por ter um grande poder informativo para o usuário e assim, deve estar de acordo com as legislações vigentes para garantir segurança e eficácia e assegurar o uso correto da medicação (PETROVICK, 2003).

O Quadro 1 abaixo, demonstra o resultado da análise efetuada nas embalagens das amostras utilizadas neste estudo, segundo a RDC 71/2009.

DADOS EXIGIDOS	AMOSTRA AR	AMOSTRA AS
Nome comercial	Sim	Sim
Nomenclatura botânica oficial	Sim	Sim
"Medicamento fitoterápico"	Sim	Sim
Uso adulto e/ou pediátrico	Sim	Sim
Nome do fabricante	Sim	Sim
Endereço completo	Sim	Sim
CNPJ	Sim	Sim
Indústria brasileira	Sim	Sim
Sigla e número de registro no MS	Sim	Sim
Número de SAC	Sim	Sim
Identificação do responsável técnico	Sim	Sim
Lote	Sim	Sim
Datas de fabricação e vencimento	Sim	Sim
Sua composição	Sim	Sim
Selo lacre	Sim	Sim
"Informações técnica ao paciente: vide bula"	Sim	Sim
"Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade",	Sim	Sim
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"	Sim	Sim
"Siga corretamente o modo de usar"	Sim	Sim
"Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica".	Sim	Sim

Quadro 1: Lista de dados exigidos na rotulagem de fitoterápicos.

Narita (2003) constatou omissão da identificação do responsável técnico em 48,9 % das amostras analisadas, e ausência da nomenclatura botânica em 93,5% dos produtos. Virgílio e Marques (2004) avaliaram nove medicamentos fitoterápicos registrados e todos

apresentavam problemas na rotulagem. Petrovick, Petrovick e Teixeira, (2004), analisaram a adequação da rotulagem de medicamentos industrializados e evidenciaram que a categoria de medicamentos fitoterápicos, mostrou quase o dobro do número médio geral de defeitos de rotulagem. No entanto, em 2005, Copetti e Griebeler, perceberam uma mudança positiva, com a diminuição da ausência de nomenclatura botânica para 16 % das amostras analisadas.

Nas embalagens analisadas neste trabalho foi constatado que todas estão de acordo com a RDC 71/2009, pois ambas apresentaram todos os dados exigidos, fator importante, pois se sabe que a garantia da qualidade dos medicamentos não está veiculada apenas ao controle da qualidade do produto, mas também na presença das informações que asseguram o uso correto do medicamento. Rotulagens mal elaboradas ou com ausência de dados importantes, podem levar o paciente a se confundir e assim prejudicar o tratamento. Tal resultado acompanha a evolução do mercado de fitoterápicos no cumprimento aos padrões legais exigidos (GRIEBELER, 2005).

Embora neste trabalho os resultados tenham apresentado um perfil positivo nesta análise, em outros estudos realizados anteriormente, é possível perceber que muitas empresas ainda não seguem os cuidados com a rotulagem de seus produtos, deixando faltar informações importantes aos pacientes, o que pode acarretar má utilização do produto e conseqüente ineficácia do mesmo. Como por exemplo, pode se observar o estudo realizado por Griebeler (2005) em que 91% dos medicamentos não discriminam o “USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO” em suas embalagens; 44% não apresentam a expressão “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”, que vem sendo considerada obrigatória, desde a RDC 17/2000. O item “SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR”, “NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA” estão omitidos em 51% dos produtos analisados.

Já a pesquisa realizada por Narita (2002) mostrou que as informações com maior índice de omissão nos rótulos de medicamentos de origem vegetal foram o nome do(a) farmacêutico(a) responsável e a família botânica do princípio ativo. O primeiro dado esteve ausente em 48,9% das embalagens consultadas e a segunda em 93,6% dos produtos.

-Teste de peso médio

Com os valores obtidos nas análises de peso médio para cápsulas observou-se que estas estão dentro dos parâmetros farmacopéicos (Gráfico 1), pode-se observar que os

resultados são aceitáveis visto que nenhum dos valores encontrados está fora do limite superior ou inferior para cápsulas duras com menos de 300mg e que de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), 10% de variação é o limite tolerado. Não são toleradas mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio do conteúdo. E nenhuma deve estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas. (BRASIL, 2010)

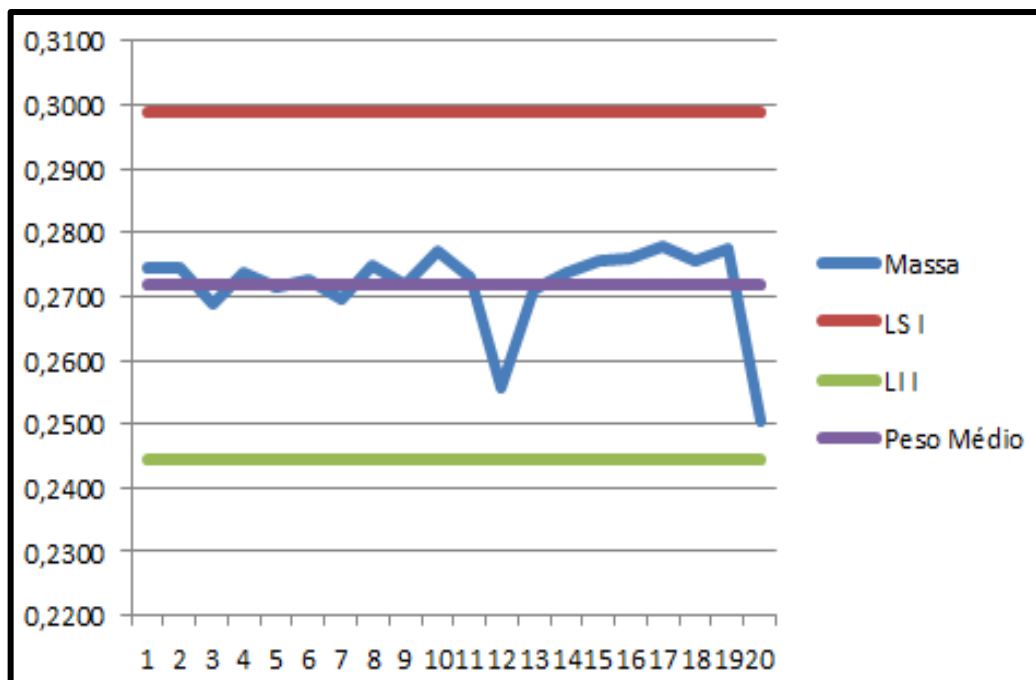


Gráfico 1 – Valores de peso médio das cápsulas da amostra R

Na análise do peso médio dos comprimidos da amostra S, verificou-se que os mesmos encontram-se em desacordo com a literatura usada como referência (BRASIL, 2010), foram encontrados três pontos fora do limite superior e mais três pontos fora do limite inferior (Gráfico 2) para comprimidos revestidos por filme com 250mg ou mais, o limite tolerado descrito é de 5% de variação (Figura 3). E se observar o peso especificado na embalagem 250 mg, o peso médio encontrado superou a quantidade descrita na embalagem.

Com a leitura de outros trabalhos é possível visualizar que a reprovação do peso médio é comum nas análises de controle de qualidade como é o caso do citado por Beltramin (2009), onde por meio da análise do peso médio de cápsulas e comprimidos verificou-se que os mesmos se encontram em desacordo com a Farmacopéia Brasileira e levando em consideração o peso especificado na embalagem, as amostras 1 se mostraram irregulares, uma vez que o valor do peso médio encontrado superou a quantidade apresentada na embalagem

(Figura 7). Enquanto que a amostra A4 não foi possível de ser avaliada, pois não constava o peso final do comprimido especificado na embalagem ou na bula.

Amostra	Peso médio e DP	Valor declarado
A1	0,428 ± 0,011	350mg
A2	0,238 ± 0,009	250mg
A3	0,466 ± 0,015	450 mg
A4*	0,643 ± 0,015	320 mg
A5	0,381 ± 0,011	400 mg

DP= Desvio Padrão
 *= não consta o peso.

Figura 8: Peso médio das amostras e suas variações

Fonte: http://cac-php.unioeste.br/eventos/ctsa/tr_completo/210.pdf

Diante de tais percepções faz-se importante refletir quanto à importância da padronização do peso médio, que deve permitir uma administração de dose efetiva do componente ativo, com precisão adequada ao seu emprego seguro e sua adequação a casos específicos. Pois valores irregulares podem levar a danos à saúde, ocasionado pela administração de quantidades irregulares e assim superando os limites seguros. (BELTRAMIN, 2009).

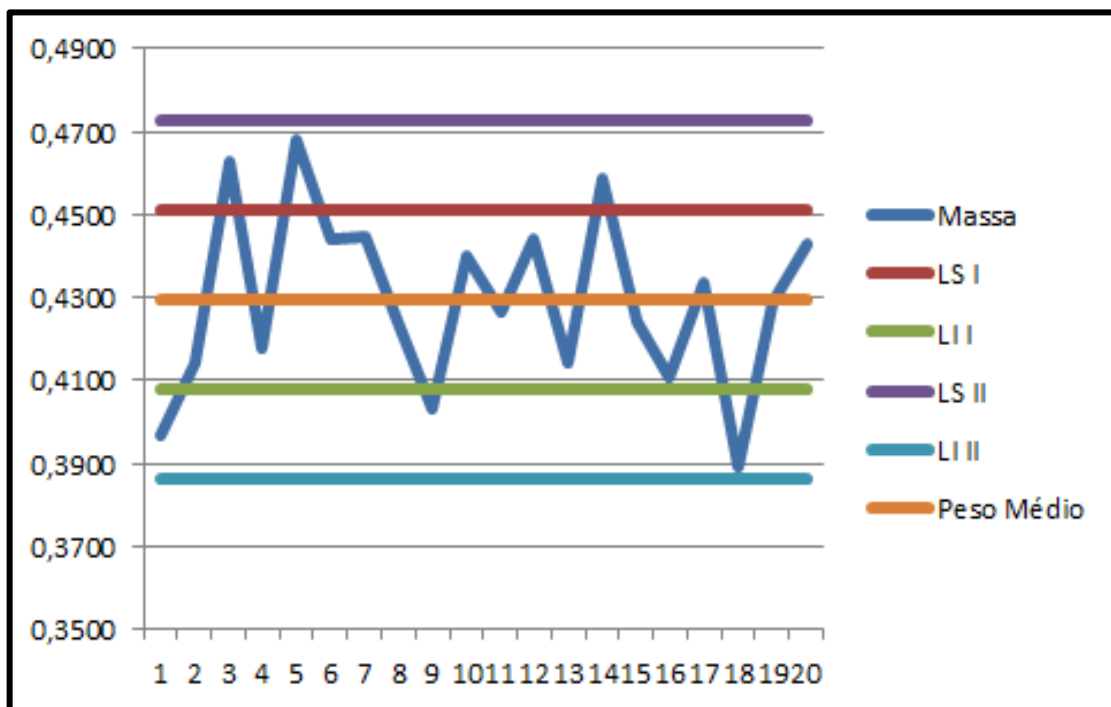


Gráfico 2 - Valores de peso médio dos comprimidos da amostra S

Martins e Brandão (2006), avaliaram a qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum L.* (castanha-da-índia), incluindo cápsulas contendo pó vegetal e extrato e comprimidos de extrato de castanha-da-índia, na avaliação da variação de peso das cápsulas/comprimidos e no estudo dos rótulos e embalagens, somente 4 amostras (33,3%) apresentaram variação de peso de acordo com o especificado na Farmacopéia Brasileira.

Em trabalho realizado por Takemura et al. o peso médio das cápsulas e comprimidos de *Passiflora ssp*, estavam em desacordo com a Farmacopéia Brasileira.

Os cálculos utilizados nas análises das capsulas foram:

- Massa do principio ativo (PA): foram obtidas por meio da diferença entre os valores das cápsulas cheias e os valores das cápsulas vazias:

Massa do PA (g): massa das cápsulas cheias - massa cápsulas vazias

- Peso médio (PM): Massa do PA das 20 cápsulas somadas e divididas por 20, ou seja, o peso médio é a média dos valores das massas.

PM: Massa do PA das 20 amostras \ 20

PM: 0,2717

- Variação de 10%: A variação é obtida por meio da multiplicação do PM por 10 que é o limite aceitável dividido por 100:

Variação de 10%: PM x 10 \ 100

Variação de 10%: 0,0272

- Limite superior (LS): É obtido por meio do somatório do peso médio e da variação de 10%:

LS: 0,2717 + 0.0272

LS: 0,2989

- Limite inferior (LI): Obtido por meio da diferença entre peso médio e variação de 10%:

LI: 0,2717- 0.0272

LI: 0,2445

Os cálculos utilizados nas análises dos comprimidos foram:

- Peso médio (PM): Massa em gramas dos 20 comprimidos pesados e divididas por 20.

PM: Massa dos 20 comprimidos \ 20

PM: 0,4294

- Variação de 5%: A variação é obtida por meio da multiplicação do PM por 5 que é o limite aceitável dividido por 100.

Varição de 5%: $0,42945 \times 5 \div 100$

Varição de 5%: 0,0215

- Limite superior I (LS): É obtido por meio do somatório do peso médio e da variação de 5%:

LS: $0,42945 + 0,021472$

LS: 0,4509

- Limite inferior (LI): Obtido por meio da diferença entre peso médio e variação de 5%:

LI: $0,42945 - 0,021472$

LI: 0,4080

- Teste de Dureza

O teste de dureza apresentou resultados satisfatórios, pois nenhuma das amostras de comprimidos analisadas apresentou resultado inferior a 30 N (Tabela 2), valor estabelecido como parâmetro e seguido neste trabalho segundo Brasil (2010).

Tabela 2: Resultados obtidos no teste de dureza.

AMOSTRA	RESULTADO (N)
A01	122,5
A02	98,5
A03	125,5
A04	119,5
A 05	216,0
A 06	89,0
A 07	137,0
A 08	94,0
A 09	78,5
A 10	135,5
Media	121,6
DPR (%)	30,3

É possível observar uma alta variação existente entre os valores obtidos como comprovado pelo desvio padrão relativo de 30,3% observado na Tabela 2. Esta diferença pode indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de

moldagem dos comprimidos. O que é uma ocorrência normal em equipamentos industriais utilizados em larga escala. Porém, com o tempo, esta descalibração pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, e assim comecem a aparecer variações do perfil de biodisponibilidade entre os mesmos, fator esse que justifica a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicas destes equipamentos (MELO, 2006).

- Avaliação do tempo de desintegração

A avaliação do tempo de desintegração apresentou resultados satisfatórios, tanto para as cápsulas quanto para os comprimidos, conforme apresentados no Quadro 2. De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição os limites são de 45 minutos para cápsulas e 30 minutos para comprimidos. Assim todos os resultados encontram-se dentro desses limites.

FORMA FARMACÊUTICA	AMOSTRA	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO (MINUTOS)
Cápsula	AR	20,25
Comprimidos	AS	17,21

Quadro 2: Tempo de desintegração das amostras avaliadas.

De acordo com Toledo et al. (2003), para escolha da forma farmacêutica mais apropriada para um fitoterápico, é importante analisar a eficácia e a segurança do componente ativo e assegurar sua qualidade, facilitar a aplicação do medicamento, por meio da via de administração mais apropriada. E também deve contornar problemas de estabilidade, por meio da adição de adjuvantes primários conservadores, como conservantes, antioxidantes, tamponantes, etc.; adequar às propriedades da forma farmacêutica às necessidades fisiológicas da via de administração.

Em estudo realizado por Azevedo (2008), todas as amostras das farmácias também atenderam às especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira, ou seja, as cápsulas estavam completamente desintegradas antes dos 45 minutos. A desintegração das cápsulas das formulações ocorreu entre 2 minutos e 3 minutos.

Dentre as formas farmacêuticas, as sólidas são as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade, visto que essas implicam em uma série de processos farmacêuticos e que se não forem adequados, podem afetar a desintegração e dissolução do fármaco, impedindo,

assim, a liberação e absorção da substância ativa. Esse ponto é importante, pois, a atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas, fundamentalmente, da formulação e forma farmacêutica (STORPIRTIS, 1998; CONSIGLIERI, 1995).

No estudo realizado por Chaud et. al., s. d ele descreve que o tempo de desintegração está relacionado à força de compressão, a umidade, a friabilidade e a dureza, e ainda descreve que o tempo de desintegração está relacionado com a consolidação das partículas e diretamente condicionado ao agregante e à força empregada na compactação dos grânulos e, por outro lado ao desintegrante utilizado na formulação.

- Determinação de água em drogas vegetais

As amostras analisadas apresentaram o teor acima do limite permitido em que para drogas vegetais o máximo é de 14% e para extratos secos de 5% (MARTINS, 2006), visto que a amostra S apresentou 14,21% de perda de água e a amostra R 13,80%, indicando que foram submetidas a processos inadequados de secagem e armazenamento.

AMOSTRA	PESA FILTRO (g)	MASSA INICIAL	MASSA FINAL	TEOR DE UMIDADE (%)
AS	35,0662	37,1313	36,8377	14,21
AR	36,9970	39,0387	38,7569	13,80

Quadro 3: Valores obtidos na determinação de água das amostras analisadas.

Assim na amostra S com massa de 2,065 houve perda de 0,2936 de água o que

$$\text{corresponde a: } 2,0651 \cdot X = 0,2936 \cdot 100\%$$

$$X: 14,21\%$$

e em R com massa de 2,0417 e perda de 0,2818 de água:

$$2,0417 \cdot X = 0,2818 \cdot 100\%$$

$$X: 13,80\%$$

No trabalho realizado por Lopes (2011), o autor descreve que o teor máximo de água permitido para o guaraná em pó estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição é de 9,5%, todas as amostras de *Paullinia cupana* foram testadas e apenas uma amostra apresentou um teor de umidade superior a 9,5%. Este valor de umidade superior pode ser devido a um armazenamento incorreto por parte dos comerciantes ou até mesmos de seus fornecedores, ou ainda uma secagem incompleta da droga. Diante dessa situação é muito importante avaliar a qualidade dos produtos naturais para garantir o bem estar dos consumidores, já que estes

produtos podem estar sendo comercializados sem um adequado controle sanitário (CARDOSO, 2009).

Já em estudo realizado por Borges (2005), em um trabalho que descreve a comparação da aplicabilidade das metodologias preconizadas na Farmacopéia Brasileira para a determinação de água em drogas vegetais o autor descreve que de acordo com Farmacopéia Brasileira IV o teor máximo de 12% para calêndula e 10% para funcho e, portanto, as duas amostras analisadas estariam reprovadas, pois os resultados obtidos foram, respectivamente, 13,33% e 10,41%.

Em um trabalho realizado por Araújo *et al.*(2006), sobre avaliação da droga vegetal da *P. cupana*, por meio execução de vários métodos, como por exemplo a determinação do teor de umidade e de cinzas totais. Foi observado que o teor de umidade das amostras estava dentro do limite. Porém os teores de cinzas totais da maioria das amostras apresentaram valores superiores ao limite estabelecido. Com isso, os autores sugerem uma possível adulteração com outras substâncias inorgânicas, prejudicando a qualidade do produto.

- Determinação de cinzas totais:

AMOSTRA	CADINHO VAZIO	CADINHO + 3g	MASSA FINAL
01	21,3583	24,3777	22,3201
02	23,7101	26,7300	21,6003
03	22,0972	25,1157	23,9540

Quadro 4: Valores obtidos na determinação de cinzas totais da amostra S em triplicata

AMOSTRA	CADINHO VAZIO	CADINHO + 3g	MASSA FINAL
01	24,8145	27,8247	26,2386
02	27,6289	30,6285	27,8149
03	26,0270	29,1402	24,9737

Quadro 5: Valores obtidos na determinação de cinzas totais da amostra R em triplicata

A determinação de cinzas totais avaliou a qualidade das amostras em triplicata, a amostra S apresentou uma perda de 93,09% em média de material orgânico, restando assim 6,91% de material inorgânico. Já a amostra R teve perda de 95,17%, restando 4,83% de

matéria inorgânica. Por tanto, essas amostras apresentaram resultado fora do limite máximo permitido de 4% de material inorgânico de acordo com Farmacopéia Brasileira 2ª Edição (1959), ou seja, diante desse resultado observou-se que ainda há má qualidade do produto vendido, isto exige uma maior vigilância por parte dos órgãos competentes. Esse fato torna-se um problema de saúde pública já que grande parte da população utiliza plantas medicinais para tratar doenças. (OLIVEIRA et. al, 2009).

Em um trabalho realizado por Lopes (2011), o autor relata que as amostras do grupo A apresentaram resultado dentro do limite máximo permitido de 4%, ou seja, 100% das amostras estavam dentro do limite, enquanto que as amostras do grupo B apresentou resultado superior ao limite estabelecido o representou 66,6 % das amostras deste grupo. Já Brandão em seus estudo diz que com relação ao teor de cinzas totais, foram obtidos valores entre 2,12% e 2,43%, dentro do limite especificado.

- Identificação de flavonóides

- Cálculo utilizado para correção de massa do extrato dos comprimidos:

$$\text{Peso médio} \cdot 1000 \text{ mg} = X \cdot 260$$

$$X = 1,6515$$

- Cálculo utilizado para correção de massa do extrato das cápsulas:

$$\text{Peso médio} \cdot 1000 \text{ mg} = X \cdot 182,93$$

$$X = 1,4852$$

No caso da reação de Shinoda não houve desenvolvimento de cor róseo ao avermelhado com era de se esperar, por se tratar de um estudo que foi feito com o extrato de droga vegetal. Para fins de comparação fez-se o mesmo com a casca da maçã, que por apresentar na constituição da sua casca flavonóides, serviu como uma espécie de controle. O que se sabe é que ocorre uma redução causada pelo magnésio na presença do ácido e consecutiva alteração da cor do composto flavonoídico. Esta reação acontece geralmente sobre os compostos de coloração amarela, tornando-se vermelhos. Este teste é positivo para flavonóides que contenham o núcleo benzopirona na sua estrutura química, como por exemplo, as flavonas, flavonóis e flavanonas, produzindo assim coloração vermelha. (MARTÍNEZ, 2005). No caso da *Passiflora incarnata*, amostra que compõe os comprimidos e cápsulas analisados, estão presentes flavonóides C-glicosilados, o que pode contribuir para o surgimento do resultado negativo. A explicação para este fato é que neste teste utiliza-se

álcool etílico para extração da amostra e este solvente não apresenta polaridade compatível para solubilizar flavonoides glicosilados, conduzindo à uma extração ineficaz desses constituintes, embora o etanol tenha sido utilizado apenas para a solubilização e não para extração, uma vez que a amostra trata-se de extrato. Em contrapartida os demais testes utilizados dependem apenas da existência de grupamentos fenólicos que reagem facilmente com substâncias alcalinas, como NaOH ou íons Fe^{3+} fornecendo alterações de cores nas soluções.

Já as reações com NaOH e $FeCl_3$ muito utilizadas para a identificação, pode-se utilizar determinações e acrescentar informações na compilação dos resultados, uma vez que as colorações aqui desenvolvidas fornecem características individuais de cada tipo de molécula. (MARTÍNEZ, 2005).

Compostos que contenham fenóis reagem com substâncias alcalinas, neste caso o NaOH, formando fenóxidos, que sofrem facilmente oxidação pelo ar, alterando sua coloração. Quando reagem com $FeCl_3$, ocorre liberação do íon Fe^{+3} na solução. Este íon forma um complexo colorido com grupamentos fenóis. Alguns fenóis podem reagir e indicar um resultado positivo. As soluções contendo flavonas coram-se de verde-claro, flavonóis e flavanonas de verde-escuro e chalconas de amarelo (SOFIATI, 2009). Segue a baixo a figura 9 que apresenta na sequência todas as reações realizadas no Controle, Reações de Shinoda, NaOH, $FeCl_3$ e o Branco e figura 10 com a reação de Shinoda, nas sequencias controle, amostras R e S. Após tem-se as figuras 11 e 12 com as reações de hidróxido de sódio e cloreto férrico, na sequência controle e amostra R e S.

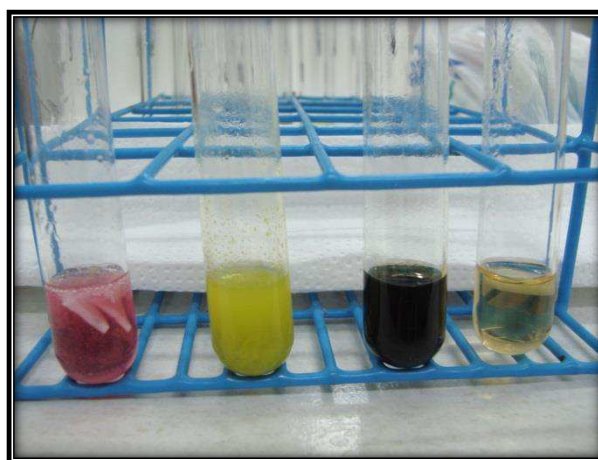


Figura 9: Na sequência: Todas as reações realizadas no Controle, Reações de Shinoda, NaOH, $FeCl_3$ e o Branco.

Fonte: Arquivos da autora

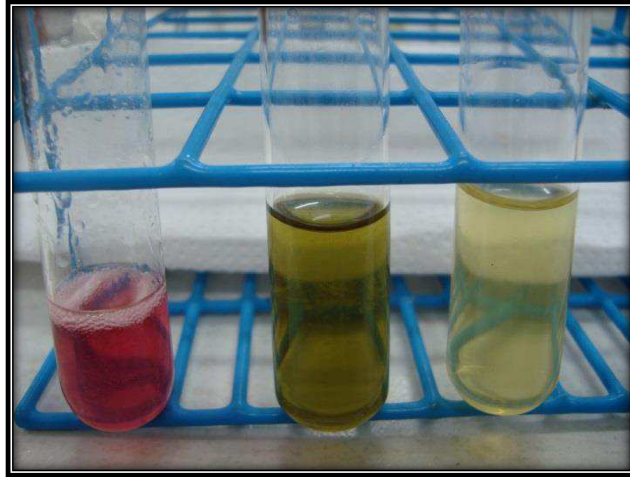


Figura 10: Reação de Shinoda – Controle, amostras R e S.

Fonte: Arquivos da autora

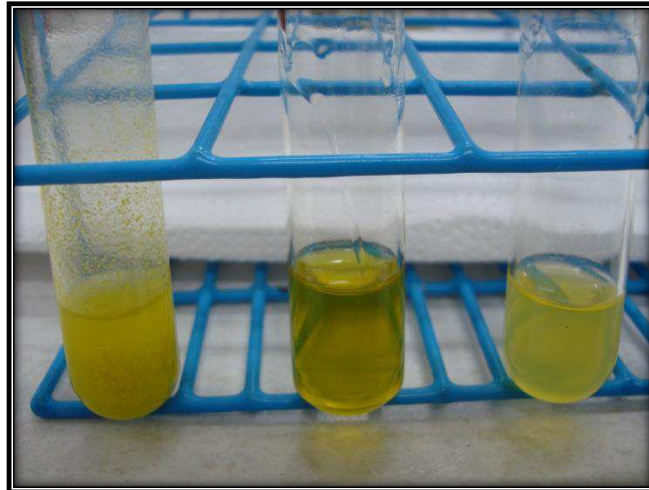


Figura 11: Reação com NaOH – Controle, amostras AR e AS.

Fonte: Arquivos da autora

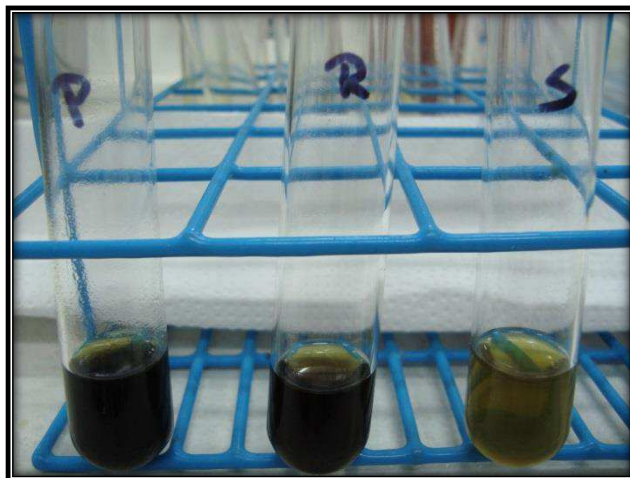


Figura 12: Reação com FeCl_3 – Controle, amostras AR e AS.

Fonte: Arquivos da autora

De acordo com a Farmacopéia Brasileira IV o guaraná em pó possui em sua composição química a presença de taninos totais. Por meio desse fato, é possível identificar essa droga vegetal com reações de caracterização. Ao utilizar o cloreto férrico metanólico na solução preparada com o pulverizado de *P. cupana* foi possível a visualização da formação de coloração cinza escuro devido à presença de taninos, demonstrando assim resultado positivo. (FARIAS, 2004).

Em estudo realizado por Rates et al (2007) A identificação de cafeína é uma forma de caracterizar drogas metilxantínicas. Essa identificação é possível pela realização da Reação de Murexida. Tal reação é possível devido à presença da metilxantina cafeína que é encontrada na semente da *P. cupana*, essa reação baseia-se na cisão oxidativa da cafeína em aloxano que sob aquecimento dá origem a aloxantina que em contato com vapores de amônia forma o purpurato de amônia, sal que apresenta cor violácea. No estudo todas as amostras analisadas apresentaram cor violácea, demonstrando presença de cafeína.

Em concordância com os resultados encontrado neste trabalho, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária suspendeu, no ultimo dia 24 de julho de 2014, a comercialização e o uso do lote nº 33112 do medicamento *Passiflora Incarnata* 260mg do mesmo fabricante da amostra S, após constatar resultado insatisfatório no ensaio de teor de flavonóides, apresentado em um laudo de análise fiscal e em uma ata de perícia de análise fiscal (PORTAL BRASIL, 2014).

A utilização de produtos de origem vegetal para o tratamento de problemas de saúde é muito popular e ampla mundialmente, devido ao aumento no interesse da população humana em terapias naturais. Com isso, as indústrias farmacêuticas também estão se interessando pelos medicamentos fitoterápicos, possibilitando dessa forma o surgimento de pesquisas científicas que, comprovem a eficácia de qualidade do medicamento.

No que diz respeito ao controle de qualidade, nenhum ponto pode ser visto como mais importante do que outro. Como relatado em outros trabalhos, apesar das empresas estarem buscando aumentar a qualidade de seus processos industriais, ainda deixam de lado aspectos simples e assim acarretam problemas que possibilitam o prejuízo de um determinado esquema terapêutico ou da apresentação de seu produto a população.

6. CONCLUSÕES

Os dados obtidos neste trabalho com os fitoterápicos a base de *Passiflora incarnata* permitiram chegar as seguintes conclusões:

- Nos quesitos avaliação da rotulagem e desintegração, as amostras se mostraram regulares para os itens analisados;
- No teste de peso médio, a amostra S (comprimido) encontrava-se fora das especificações, apresentando seis pontos fora dos limites aceitáveis;
- A amostra S apresentou valores de dureza aceitáveis, no entanto com variação elevada (DPR = 30,3 %).
- Foi observado também irregularidade na determinação de água e no teor de cinzas, a amostra S.
- Quanto à presença de flavonóides, as duas amostras analisadas apresentaram reação fracamente positiva frente ao teste de identificação, contudo, a amostra S, com menor intensidade para os teste de cloreto férrico e hidróxido de sódio.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. A. S. et al . Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, jun. 2006.

AZEVEDO, R.; C.; P.; et al. **Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences v. 44, n. 2, abr./jun., 2008.

BALMÉ, F. **Plantas Medicinai**s,. 1ª. ed. São Paulo: Hemus, 2004.

BELTRAMIN, F. F.; BELTRAMIN, F. F.; ROSA, T. T.; LUCENA , A.; TAKEMURA, O. S. **Avaliação da qualidade de amostras de cápsulas e comprimidos de Passiflora spp. comercializadas na cidade de Umuarama – PR**, Paraná 2009, pág. 40

BORGES, D.B.; et al. Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek e *Passiflora alata* Curtis. **Revista brasileira de Farmacognosia** vol.15, n.3, p. 229-236, 2005..

BRANDÃO, M.G.L.; FREIRE, N.; SOARES, C.D.V. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais: Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. **Caderno de Saúde Pública**, v.14, n.3, p. 613-616, 1998.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+fitoterapicos> > Acesso em 25 de janeiro de 2014.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2004.126p.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 14 de 31.03.2010**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 05.04.2010.

_____. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, p. 59., 1v/il, 5ª edição, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução **RDC nº 48 de 16.03.2004**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 18.03.2004.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução **RDC nº 17, 24.02.2000**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 25.02.2000.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução **RDC nº 71 de 22.12.2009**. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, 2009.

_____. Portaria SNDMF n. 22 de 30 de outubro de 1967. Dispõe sobre regulamentação de produto fitoterápico. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1967.

_____. **Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**. Brasília, 2001.

_____. Serviço de Fiscalização da Medicina e Farmácia. **Portaria 22 de 30 de outubro de 1967**. Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas. D.O.U., Brasília, 16 nov. 1967.

CANIGUERAL, S. et al. **Fitoterapia: Vademécum de Prescripción**. 4ª. ed. México: Masson & Cie, 1998.

CARDOSO, CAROLY MENDONÇA ZANELLA. **Manual de controle de qualidade de matérias-primas vegetais para farmácia magistral**. 1ªed. São Paulo: Pharmabooks, 2009.

CECCHI, HELOISA MÁSCIA. **Fundamentos teóricos e práticos em análise de alimentos**. 2ª Edição. Ed. Unicamp, São Paulo, 1999.

CHAUD et. al. **Saúde em Revista** Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. [2001 ?].

CONRADO , D.J., et al. Aspectos químicos, farmacológicos e emprego terapêutico do gênero *Passiflora* (Maracujá). **Revista Afargs** 15: 14-19 2003.

COPETTI F.B; GRIEBELER A.S. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos fitoterápicos. **Revista Infarma**, 17, 60-64, 2005.

CÔRREA, A.D. et al. **Plantas Medicinais: do cultivo à terapêutica**. 5ª. ed. Petrópolis: Vozes, 2002.

DI STASI, L. C. Química de produtos naturais: principais constituintes ativos. In: **Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar**. São Paulo, UNESP, p.109-128, 1996.

DHAWAN, K; KUMAR, S.; SHARMA.A. **Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis***. Fitoterapia, v.72, n.6, p.698-702, 2004.

DOYAMA , J.T., et al. , W. Chemical investigation and effects of the tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 96: 371-374, 2005.

ESCOP: **The European Scientific Cooperative on Phytotherapy**.1997.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 3ª ed. Suppl. 2001. Strasbourg, Council of Europe, 2001.

FARIAS, M.R. et al. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. 263-288. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5ª edição. Porto Alegre: UFSC, 2004.

FARIAS, M. R.; et al. O Problema da qualidade dos Fitoterápicos. **Caderno de Farmácia**, v. 1, n. 2, p. 73-82, 1985.

FARIAS M.R.; 2003. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais In: Simões, C.M.O. et al (Org.) 2003. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre / Florianópolis: Ed. Universidade - UFRGS/ Ed. da UFSC.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 1959, 2ª Ed. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1265p.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4ª edição, parte I, Rio de Janeiro: **Atheneu Editora** Ltda, 1988.

FISCHER D.C.H. **Controle de qualidade de matérias-primas vegetais e produtos fitoterápicos**. In: Gil ES, Orlando RM, Matias R, Serrano SHP. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. Campo Grande: Editora Uniderp, 2005.

FOLCARA, S. C.; DELLACASSA, E.; BANDONI, A. L. Plantas medicinales y Fitoterapia. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 22, n. 3, p. 122-125, 2003.

GONZAGA, JOSÉ. JORNAL PRIMEIRA Hora, 15 de abril de 2011. Editoriais. Disponível em < <http://www.jornalprimeirahora.com.br/noticia/52371/Drogas-oferecidas-com-selo-de-qualidade.-Pode!>> . Acesso 29 jun. 2013.

GUERRA, M.P.; et al.. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In:(org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3.ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS/ Editora da UFSC, Capítulo 12, p. 199 a 222 e Capítulo 13 p. 223 a 256, 2011.

HARBORNE, J. B. **The Flavonoids**. New York: Chapman & Hall, 676 p, 1994.

HOSTETTMAN, K.et al . **Princípios ativos de plantas superiores** ed UFScar, SP: 2003 pg 65.

IKUTA, A.R.Y. **Estudos sobre propagação de Marcela, *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, Compositae**. 1993. 224f. Dissertação (Mestrado em Fitotecnia) –Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1993.

ISENGARD HD, FÄRBER JM 1999. **Hidden parameters of infrared drying for determining low water contents in instant powders**. *Talanta* 50: 239-246.

JUNQUEIRA KP, et al. Confirmação de híbridos interespecíficos artificiais no gênero *Passiflora* por meio de marcadores RAPD. **Rev Bras Frutic** 30: 191-196 2008.

KOEHLER-SANTOS, P; LORENZ-LEMKE, E. A.; SALZANO , F.M.; FREITAS, L.B. Ecological-evolutionary relationships in *Passiflora alata* Rio Grande do Sul Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v.66, n.3, p. 809-816, 2006.

LOPES.; T.; R.; F.; JUNIOR.; N.; L.; N.; **Análise da qualidade farmacognóstica de amostras comerciais de *Paullinia cupana* (guaraná) do distrito federal, *Cenarium Farmacêutico***, Ano 4, n° 4, Maio/Nov 2011, ISSN: 1984-3380.

LORENZI, H. et al. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. São Paulo: Instituto Plantarum, 2002.

MANTHEY, J. A.; BUSLIG, B. S. **Flavonoid in the living system**. New York: Plenum, 1998. 278 p.

MARLIÈRE, LDP, et al. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil.). **Revista Brasileira de Farmacognosia** 18: 754-760, 2008.

MARQUES L.C. et al. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre/ Florianópolis: Editoras da UFRGS/UFSC, 2003.

MARTÍNEZ A. **Flavonóides**. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Medellín, 2005.

MARTINS, E. L. P., BRANDÃO, M. G. L. Qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum* L. (castanha-da-Índia). **Revista Brasileira de Farmacognosia** p. 224-229, Abr./Jun. 2006

MARKHAM, K. R. **Techniques of flavonoid identification**. New York: Academic Press, 1982. 113p.

MELO E.; B.; et al Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farm. Bonaerense**: 344-50 (2006).

MENTZ LA, et al. 2004. Nomenclatura Botânica, Classificação e Identificação de Plantas Medicinais. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, p. 211-227.

MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo : Robe, 1999.

MULLER SD. **Determinação de alcalóides e flavonóides através de CLAE e UV de extratos de *Passiflora alata* Curtis, Passifloraceae – Maracujá-Doce**. [Dissertação]. Itajaí: Centro de Educação e Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí; 2006.

NARITA, E. et al. Controle de qualidade farmacobotânico de drogas vegetais comercializadas em Maringá. **Infarma**, v. 24, n. 7-8, p. 70 -73. 2002.

NETTO, E.M.; SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q.; BALBINO, E.E.; CARVALHO, A.C.B.1
Comentários sobre o Registro de Fitoterápicos. **Revista Fitos**.

NODARI, R. O.; GUERRA, M.P. Implicações dos transgênicos na sustentabilidade ambiental e agrícola. **Histórias, Ciências, Saúde – Manguinhos**. Rio de Janeiro v.7, n.2, p.481-491. 2000.

OGA , S., DE FREITAS , P.C., SILVA , A.C.G. & HANADA , S Pharmacological trials of crude extract of *Passiflora alata*. **Planta Médica**, 27: 303-306, 1984.

OLIVEIRA, MARCOS ANDRÉ CUNHA DE. Fitoterápico: Perfil Fitoquímico, **Controle e Validação da Metodologia Analítica. Dissertação** (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Ufpe, Recife, 2005.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K.; 2005 **Farmacognosia – 1. ed.** – São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

OMS – ORGANIZACIÒN MUNDIAL DE LA SALUD. **Promociòn y Desarrollo de la Medicina Traducional**. Ginebra, 1978.

PANIZZA, S. **Plantas que curam: cheiro de mato**. São Paulo: Ibrasa, 1997.

PEREIRA, C. A. M.; VILEGAS, J. H. Y. Constituintes Químicos e Farmacologia do Gênero *Passiflora* com Ênfase a *P. alata* Dryander., *P. edulis* Sims e *P. incarnata* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais** . v. 3, n. 1, p. 1-12, 2000.

PEREIRA , C.A., YARIWAKE , et al. A HPLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. **Phytochemical Analysis**, 15(4): 241-248, 2004.

PEREIRA, CÍNTIA ALESSANDRA MATIUCCI. **Estudo cromatográfico (HPLC, HPTLC, LC-MS) e análise microscópica das folhas de espécies de *Passiflora* L.** 2002. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

PETROVICK, G.F. PETROVICK, P.R. e TEIXEIRA, H.F. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos industrializados¹. **Infarma**, v.16, nº 7-8, 2003.

PORTAL BRASIL Anvisa suspende venda de lote de remédio para insônia. Disponível em <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/07/anvisa-suspende-venda-de-lote-de-remedio-para-insonia>> Acesso em 31 de julho de 2014 as 11:33.

PORTARIA SVS/MS Nº 16, DE 6 DE MARÇO DE 1995. Disponível em :
<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.natal.rn.gov.br%2Fsms%2Fbiblioteca%2Flegislacao%2Flegis_a_normativos%2Flegis_vigilancia%2Flegis_produtos%2Fportaria_19950306_ms_016.doc&ei=Mcu2U4uxLJDQsQSBsoDgBQ&usg=AFQjCNHPSI1zRIhgCsMmMW_-8xNALBpOZQ&sig2=zp1lp6f3awA-j9YQqveBPQ&bvm=bv.70138588,d.cWc>
Acesso: 21 de fev. 2014.

RAMOS AT, et al. Uso de *Passiflora edulis f. flavicarpa* na redução do colesterol. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 17(4): 592-597, 2007.

RATES, S.M.K. Metilxantinas. Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2005.
In: Simões... [et al.] **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2005.

REGINATTO , et al. E.P. Steroidal and triterpenoidalglucosides from *Passiflora alata*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 12: 32-36, 2001.

ROMANINI , et al. Evaluation of anxiolytic and antidepressant activities in mice with fluid extracts and aqueous fraction obtained from the leaves of *Passiflora alata*. **Acta Scientiarum – Health Sciences**, 28(2): 159-164, 2006.

SACCO, J. DA C. **Pasifloraceæ**. In: R. REITZ (ed.) Flora ilustrada catarinense: 130. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1980.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. **Phenolics in food and nutraceuticals**. Boca raton: CRC, 2004. 558p.

SILVA MIG, et al. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia** 16: 455-462, 2006.

SOFIATI, FILIPE TONI. **Estudo fitoquímico e atividades biológicas preliminares de extratos de *Polygonum acre* (Polygonaceae) H.B.K e *Synadenium carinatum* (Euphorbiaceae) Boiss.**[Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista, 2009.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim.** Univ., São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63, 1995.

TOLEDO, A. C; et al. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, v.21, n.12, p. 7-13, 2003.

VILLAS BÔAS LB 2007. **Estudo dos constituintes químicos ansiolíticos e sedativos de *Passiflora actinia* Hook., Passifloraceae.** Curitiba, 86p.

VIRGÍLIO, L.J., MARQUES, L.C. Avaliação dos efeitos da Resolução RDC 17 sobre fitoterápicos de registros antigos. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 14, supl. 01, p. 03-06, 2004.

YAO, L. H; et al. S. Flavonoids in Food and Health Benefits. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 59, p. 113-122, 2004.

ZUCCOLOTTO, T.; APEL, M.; RATES, S.M.K. Avaliação da qualidade de produtos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre- RS. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v.58, n.2, p. 25-31, 1999.

ZUIN, V.G.; YARIWAKE, J.H.; BICCHI, C. Avaliação da qualidade de drogas vegetais a base de *Passiflora* spp. Comercializadas no Brasil: presença de resíduos de pesticidas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.6, n.2, p. 60-66, 2004.