



## Avaliação da qualidade de produtos magistrais e fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba*, *Passiflora incarnata* e *Matricaria recutita* comercializados no mercado brasileiro e argentino

Quality assessment of manipulated and herbal products based on *Ginkgo biloba*, *Passiflora incarnata* and *Matricaria recutita* sold in the Brazilian and Argentine markets

E. J. Aparecido-Gouveia; B. J. Mano-Sousa\* ; F. M. D. Chequer; J. M. Duarte-Almeida

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), 35501-296, Divinópolis-MG, Brasil

\*brayanmano@live.com

(Recebido em 04 de novembro de 2021; aceito em 13 de julho de 2022)

Os produtos naturais, além de refletir nossa cultura e tradição, representam uma grande participação no mercado de medicamentos. Dentre as plantas mais usadas, estão *Ginkgo biloba*, *Matricaria recutita* e *Passiflora incarnata*. O objetivo desse estudo foi avaliar a qualidade das cápsulas e comprimidos contendo estas plantas, produzidas por farmácias magistrais ou por empresas de fitoterápicos do Brasil e da Argentina, avaliando conforme os parâmetros farmacopeicos e/ou normas vigentes brasileiras. As informações descritas nas embalagens, o peso médio e desvio padrão relativo das cápsulas e comprimidos, análises microscópicas e macroscópicas do seu conteúdo, bem como o perfil fitoquímico por Cromatografia em Camada Delgada e os teores de compostos fenólicos e de flavonoides totais foram avaliados. Nesse estudo foram analisados seis produtos fitoterápicos contendo *G. biloba* (5 brasileiros e 1 argentino), três à base de *M. recutita* (todos brasileiros) e cinco contendo *P. incarnata* (4 brasileiros e 1 argentino). Observou-se que 100% dos produtos não continham o nome do prescritor, em 21,42% faltavam a posologia e 21,46% estavam fora do limite de variação aceitável de peso médio e desvio padrão relativo. Quanto à qualidade, 28,57% deles podem ter sido fraudados por sofisticação e 7,14% das amostras não foram detectados os compostos bioativos. Os resultados mostraram uma negligência ainda existente em relação aos produtos fitoterápicos. Esse estudo mostra uma falha na garantia da qualidade nas matérias-primas e no desenvolvimento do produto fitoterápico. Essa deficiência pode aumentar a taxa de adulteração nesses produtos, comprometendo a eficácia e segurança dos produtos naturais.

Palavras-chave: controle de qualidade, medicamentos fitoterápicos, plantas medicinais.

Natural products, in addition to reflecting our culture and tradition, represent a large share of the medicine market. Among the most used plants are *Ginkgo biloba*, *Matricaria recutita* and *Passiflora incarnata*. The aim of this study was to evaluate the quality of capsules and tablets containing these plants, produced by master pharmacies and herbal medicine companies in Brazil and Argentina, evaluating according to pharmacopoeia parameters and/or current Brazilian regulations. The information described on the packages, the average weight and relative standard deviation of capsules and tablets, microscopic and macroscopic analysis of their content, as well as the phytochemical profile by Thin Layer Chromatography and the contents of phenolic compounds and total flavonoids were evaluated. In this study, six herbal products based on *G. biloba* (5 Brazilian and 1 Argentine), three based on *M. recutita* (all Brazilian), and five based on *P. incarnata* (4 Brazilian and 1 Argentine) were analyzed. It was observed that all samples did not contain the name of the prescriber and of these, in 21.42% the dosage was missing and 21.42% were outside the acceptable range of mean weight and relative standard deviation. As for the quality of these products, 28.57% of them may have been defrauded for sophistication and in 7.14% no bioactive compounds were detected. The results showed a still existing negligence in relation to herbal products. This study shows a failure in quality assurance of raw materials and in herbal product development. This deficiency can increase the adulteration rate of these products, compromising the effectiveness and safety of natural products.

Keywords: quality control, phytotherapeutic drugs, medicinal plant.

## 1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais, além de refletir nossa cultura e tradição, representam uma grande participação no mercado de medicamentos, sua demanda tem crescido muito, intensificando estudos e o mercado mundial de fitoterápicos e plantas medicinais [1]. Esse crescimento é explicado por diversos fatores: o baixo custo e menor evento adverso em relação ao produto sintético, e os avanços ocorridos na área científica, permitindo o desenvolvimento de fitoterápicos seguros e eficazes [2].

Algumas plantas medicinais são muito utilizadas pela população, entre elas se destacam o *Ginkgo biloba* (ginco), a *Matricaria recutita* (camomila) e a *Passiflora incarnata* (maracujá). O ginco tem seu uso bem consagrado em várias culturas, devido às suas atividades farmacológicas em doenças cardiovasculares, impotência sexual, fibrose hepática, estímulo da memória, insuficiência vascular cerebral, e para o tratamento clínico da doença de Alzheimer [3]. A camomila é cultivada em todo o mundo, inclusive na região centro sul do Brasil [4] e tem sido utilizada na medicina popular como anti-inflamatória, analgésica, carminativa, emenagoga, atividade cicatrizante e calmante tópico [5]. As folhas do maracujazeiro são utilizadas pelo seu potencial no tratamento sintomático da ansiedade e insônia leve [6, 7]. A população, geralmente, usa os produtos naturais na forma *in natura*, mas também tem preferido os manipulados em farmácias magistrais, quando são prescritos por profissionais habilitados.

Os produtos manipulados apresentam diversas vantagens, as quais os tornam uma das principais escolhas para alguns tratamentos. Possibilidade de individualização de doses, baixo custo, escolha da forma farmacêutica e redução da automedicação, pois são produzidos na quantidade necessária para o seu uso, promovendo assim, o uso racional dos medicamentos [8]. No entanto, todos os produtos necessitam passar por um rigoroso teste de avaliação da sua qualidade.

As plantas medicinais são alvos constantes de adulterações e falsificações e, devido à falta de conhecimento dos profissionais nas indústrias e nas farmácias magistrais, podem ocasionar perda das atividades farmacológicas ao não se analisar as características da matéria prima adquirida. Outro ponto a ser observado está na segurança do medicamento produzido com essa matéria prima adulterada ou falsificada. Assim, a segurança e a eficácia desses produtos ficam fragilizadas e é de grande importância impor cuidados na aquisição de matérias-primas e na sua manipulação [9].

Diante dos problemas relacionados ao controle de qualidade dos medicamentos, em especial, dos fitoterápicos, o objetivo desse estudo foi avaliar a qualidade dos produtos farmacêuticos, na forma de cápsulas e/ou comprimidos contendo *Ginkgo biloba*, *Matricaria recutita* ou *Passiflora incarnata*, provenientes de farmácias magistrais e indústrias fitoterápicas, de diversas regiões do Brasil e da Argentina, de acordo com as normas brasileiras vigentes.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Material vegetal

Os produtos manipulados à base de *Ginkgo biloba*, *Matricaria recutita* ou *Passiflora incarnata* foram adquiridos em farmácias de algumas regiões do território brasileiro e da Província de Buenos Aires e Santa Fé na Argentina. Os produtos obtidos foram codificados conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Produtos manipulados à base de *Ginkgo biloba* (G), *Matricaria recutita* (M), *Passiflora incarnata* (P) e suas respectivas localidades.

Amostras	Cidade	Estado/pais	Região
G1, M1, P1	Divinópolis	Minas Gerais/Brasil	Sudeste
G2, M2, P2	Pará de Minas	Minas Gerais/Brasil	Sudeste
G3, P3	Campo Grande	Mato Grosso do Sul/Brasil	Centro-Oeste
G4, G5, M3, P4	Parnaíba	Piauí/Brasil	Norte
G6	Santa Fé	Santa Fé/Argentina	Centro-Leste
P5	Buenos Aires	Buenos Aires/Argentina	Centro-Leste

## 2.2 Análise da embalagem

As informações descritas nas embalagens foram avaliadas de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) N° 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [10].

## 2.3 Determinação de peso médio e desvio-padrão relativo

A avaliação do peso médio ( $P_{\text{médio}}$ ), desvio-padrão relativo (DPR) das cápsulas foram realizadas seguindo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª ed. (FNFB), o  $P_{\text{médio}}$  foi avaliado pesando-se, individualmente, 10 (quando obtidas de farmácias magistrais) ou 20 unidades (quando obtidas de indústrias) de cápsulas manipuladas íntegras e determinado seu  $P_{\text{médio}}$ , em gramas, de acordo com o FNFB [11].

Nessa análise foram respeitados os parâmetros para determinação do peso de formas farmacêuticas sólidas em dose unitária imposta pela FNFB. O limite de variação aceitável foi de  $\pm 10\%$  para cápsulas com  $P_{\text{médio}}$  menor que 300 mg e, para cápsulas com peso igual à 300 mg ou mais o limite aceitável foi de  $\pm 7,5\%$ . Além disso, o resultado do DPR calculado não deve ser maior que 4% [11].

## 2.4 Análise do conteúdo das cápsulas

Na análise visual, cada produto foi colocado individualmente em placas de Petri, devidamente identificadas e, em seguida, analisadas quanto as suas colorações. A nomeação das cores foi realizada visualmente pelo analista e determinada, posteriormente, por software, conforme método proposto por Mano-Sousa et al. (2021) [12].

O código hexadecimal (HEX) e o sistema vermelho, verde e azul (RGB) das cores foram obtidos usando os programas Photoshop CC 2019 versão 20.0.0 (Adobe Systems, Califórnia, EUA) e Paint (Microsoft, Washington, EUA). A determinação do nome das cores foi obtida inserindo os códigos no software Sci-Chromus (BR512019002743-4, UFSJ, Minas Gerais, Brasil) [13]. O software Sci-Chromus (<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.scichromus>) foi desenvolvido para determinar e padronizar nomes de cores, eliminando a subjetividade humana nesses nomes.

As amostras foram colocadas em lâminas e adicionou-se uma gota de cloral hidratado 60% e, posteriormente, foram analisadas e registradas as imagens em microscópio de luz (Zeiss AXIO Imager. A.A, Carl Zeiss, Alemanha; e Canon PowerShot A650 IS, 12.1). As imagens registradas foram analisadas e tratadas com o programa Axio Vision (AxioVs40 V4.8.0.0, Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH, Alemanha). O objetivo dessa análise foi verificar se o conteúdo das cápsulas era extrato vegetal ou de pó da planta pulverizada.

## 2.5 Avaliação Fitoquímica

### *Preparação dos extratos vegetais*

Pesou-se, exatamente, 0,1 grama de cada amostra (Tabela 1) em um recipiente limpo e seco e foram adicionados 10 mL de solução hidroetanólica 55% (v/v). Posteriormente, foi realizada a extração empregando um homogeneizador do tipo Turrax, numa velocidade entre 2.000 a 3.000 rpm por 1 minuto. O extrato foi filtrado e transferido para um balão volumétrico de 10 mL. O resíduo foi re-extraído e utilizado para completar o volume do balão.

### *Análise por cromatografia em camada delgada (CCD)*

A avaliação qualitativa por cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita em cromatoplasmas de sílica-gel GF254 com base em alumínio. De cada extrato (10 mg/mL), foi aplicado, aproximadamente, 10 µL nas placas. Rutina, quercetina e ácido clorogênico foram utilizados como padrões de referência, previamente, preparados na concentração de 0,1 mg/mL. Após o desenvolvimento da cromatografia, esta placa foi seca ao ar e nebulizada com 0,5 mL das soluções reveladoras: difenilborato de aminoetanol 1% (p/v) e polietilenoglicol 5% (p/v) (NP/PEG). A avaliação final das cromatoplasmas foi realizada utilizando luz visível/ultravioleta (UV/VIS) – 254 e 365 nm [14].

### *Doseamento de flavonoides totais*

O teor de flavonoides totais foi avaliado pelo método do cloreto de alumínio [15], utilizando a quercetina (Sigma-Aldrich – 0,1 mg/mL) para a confecção de uma curva analítica (0,5; 10; 20; 30; 40 µg/mL). Esse método baseia-se na formação de um complexo flavonoide-alumínio que possui máxima absorção a 425 nm. Em 1.900 µL de uma solução hidroetanólica a 50% (v/v) foram acrescentados 100 µL de extrato (10 mg/mL) e 500 µL de solução de AlCl<sub>3</sub> a 5% (p/v). A mistura foi mantida 30 minutos em repouso e a absorbância mensurada em espectrofotômetro UV/VIS a 425 nm. Os teores de flavonoides totais foram expressos em mg equivalente a quercetina por grama (mg EQ/g). As análises foram realizadas em duplicata.

### *Doseamento de fenólicos totais*

A dosagem de compostos fenólicos foi realizada, em duplicata, pelo método colorimétrico de Folin-Ciocalteu [16], com algumas adaptações. Esse método utiliza uma mistura dos ácidos fosfotungstíco e fosfomolibídico em meio básico. O ácido gálico foi o padrão utilizado (Sigma Aldrich – 0,2 mg/mL) para construir a curva analítica (5, 10, 20, 30, 40 µg/mL). Em tubos de ensaio, contendo 250 µL da amostra (0,1 mg/mL), foram adicionados 2.250 µL de uma mistura reativa (Folin Ciocalteu), previamente, diluída em água destilada (1:4 v:v), e 500 µL de uma solução saturada de carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a 4%. Após 30 minutos, as leituras das absorbâncias foram realizadas em espectrofotômetro UV/VIS em 750 nm. Os teores de compostos fenólicos foram expressos em mg equivalente ao ácido gálico por grama de extrato seco (mg EAG/g).

## 2.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram expressos como média ± desvio-padrão (DP), onde se realizou a análise de variância ANOVA one-way, seguida pelo teste de Bonferroni, ao nível de 5% de probabilidade, utilizando-se o software Statistica 10 (StatSoft, TIBCO Software, Palo Alto, California).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Análise da embalagem

Todas as embalagens analisadas sendo, seis (6) de *Ginkgo biloba*, três (3) de *Matricaria recutita* e cinco (5) de *Passiflora incarnata*, apresentaram informações incompletas. O nome do prescritor ficou ausente em todas as embalagens e a ausência da posologia em M1 (*Matricaria recutita* de Divinópolis/MG), G1 (*Ginkgo biloba* de Divinópolis/MG) e P1 (*Passiflora incarnata* de Divinópolis/MG). Isso demonstra a necessidade de adequação desses produtos, já que o nome do prescritor é uma informação importante no rótulo do medicamento à base *Ginkgo biloba*, pois ele é vendido sob prescrição médica, enquanto os demais fitoterápicos analisados são isentos de prescrição. Essas omissões são comuns, a qual outro estudo também demonstrou a pertinência dos mesmos problemas em relação à rotulagem dos medicamentos [17].

Entre as amostras avaliadas, duas são provenientes da Argentina, sendo a G6 (*Ginkgo biloba*) e P5 (*Passiflora incarnata*), produzidas em escala industrial, as mesmas não apresentaram o nome do paciente e do prescritor em suas embalagens. No entanto, sabe-se que medicamentos produzidos em escala industrial são isentos dessas informações, uma vez que o produto não é individualizado para o paciente [10].

#### 3.2 Determinação de peso médio e desvio-padrão relativo

A determinação do  $P_{\text{médio}}$  e seus respectivos DPR, das cápsulas e comprimidos, foram analisados de acordo com os parâmetros farmacopeicos vigentes e apresentados na Tabela 2. Esses fatores são essenciais para a avaliação da confiabilidade e eficácia dos medicamentos [18]. Pode ser observado que, aproximadamente, 21% dos produtos analisados foram reprovados nesses requisitos, por apresentarem limites de variação acima do permitido, além de DPR superior a 4%, valor aceitável pelo FNFB.

Tabela 2: Peso médio ( $P_{\text{médio}}$ ), desvio-padrão relativo (DPR), limites de variação, peso máximo e mínimo (Peso Max.Min) encontrados nos produtos à base de *Ginkgo biloba* (G), *Matricaria recutita* (M) e *Passiflora incarnata* (P).

Amostras	$P_{\text{médio}}$ (mg)	DPR (%)	Limites de variação (%)	Peso Max.Min. (mg)	Resultado
<i>Ginkgo biloba</i>					
G1	126,1 ± 1,7 <sup>f</sup>	1,37	138,7 - 113,5	129 - 124	Aprovado
G2	165,1 ± 4,9 <sup>g</sup>	2,97	181,6 - 148,6	172 - 158	Aprovado
G3	193,7 ± 3,2 <sup>c</sup>	1,63	213,1 - 174,3	198 - 189	Aprovado
G4	143,4 ± 13,3 <sup>f,g,h</sup>	9,29	157,7 - 129,1	164 - 131	Reprovado
G5	280,5 ± 4,2 <sup>d</sup>	1,48	308,6 - 252,5	286 - 271	Aprovado
G6	270,8 ± 4,8 <sup>d</sup>	1,78	297,9 - 243,8	279 - 266	Aprovado
<i>Matricaria recutita</i>					
M1	430,0 ± 2,9 <sup>a</sup>	0,67	462,2 - 397,7	435 - 427	Aprovado
M2	373,9 ± 8,0 <sup>b</sup>	2,13	401,9 - 345,8	387 - 371	Aprovado
M3	520,1 ± 27,1 <sup>c</sup>	5,20	559,1 - 481,1	560 - 485	Reprovado
<i>Passiflora incarnata</i>					
P1	163,4 ± 2,9 <sup>g,h</sup>	1,78	179,7 - 147,1	169 - 159	Aprovado
P2	633,3 ± 7,2 <sup>i</sup>	1,14	680,8 - 585,8	644 - 621	Aprovado
P3	746,2 ± 8,3 <sup>j</sup>	1,11	802,2 - 671,6	758 - 735	Aprovado
P4	519,9 ± 53,9 <sup>b,k</sup>	10,36	558,9 - 480,9	568 - 399	Reprovado
P5	510,15 ± 7,9 <sup>b,k</sup>	1,55	548,4 - 471,9	525 - 503	Aprovado

Obs: Produtos provenientes de Divinópolis, MG, Brasil (G1, M1, P1); Pará de Minas, MG, Brasil (G2, M2, P2); Campo Grande, MS, Brasil (G3, P3); Parnaíba, Piauí, Brasil (G4, G5, M3, P4); Santa Fé, Argentina (G6); e de Buenos Aires, Argentina (P5).

a,b,c,d,e,f,g,h,i,j Resultados com letras diferentes na mesma coluna são estatisticamente significativos pelo teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ).

Estas falhas ocasionam perda significativa de material a ser encapsulado e indica a necessidade de possíveis correções ou aprimoramento da técnica de encapsulação [11]. As amostras reprovadas (G4, M3 e P4) são providas de uma farmácia magistral da Parnaíba/PI. Essa farmácia necessita intensificar técnicas de controle de qualidade do produto acabado, com amostragem de forma aleatória. A forma não aleatória de amostragem, com intuito de aprovar o produto, faz com que falhas desse âmbito não sejam detectadas. Assim, não há garantia que os teores de princípios ativos estejam semelhantes em todas as cápsulas, prejudicando a segurança e eficácia do medicamento [19].

### 3.3 Análise do conteúdo das cápsulas

A partir da análise, macroscópica e microscópica, do conteúdo interno das cápsulas (Figura 1), é possível notar uma variação de cores nas amostras avaliadas, vistas previamente a olho nu e, posteriormente, utilizando o aplicativo Sci-Chromus. As cores para cada amostra sugeridas pelo analista e pelo aplicativo, além do número HEX, foram descritas na Tabela 3.

Foi observado que o produto de *Ginkgo biloba*, proveniente de Campo Grande/MS (G3), apresentou uma coloração mais escura (marrom-avelã), enquanto o da Argentina (G6) exibiu a cor mais clara (bege claro). Já o de *Matricaria recutita* foi possível observar pouca variação na tonalidade de cores. A amostra proveniente de Pará de Minas/MG (M2) apresentou uma tonalidade de cor mais clara (bege escuro) e o da Parnaíba/PI (M3) apresentou uma tonalidade mais escura (marrom). Esses resultados são corroborados pela literatura [20]. Quanto às amostras de *Passiflora incarnata*, a proveniente de Parnaíba/PI (P4) foi a que apresentou tonalidade mais escura (areia), e a mais clara, de Campo Grande/MS (P3) (amarelo claro). Contudo a variação das cores entre elas pode ser explicada devido à composição de cada formulação. O conteúdo da cápsula é composto por excipientes, adicionados com diferentes finalidades e homogeneamente misturadas ao insumo farmacêutico ativo.

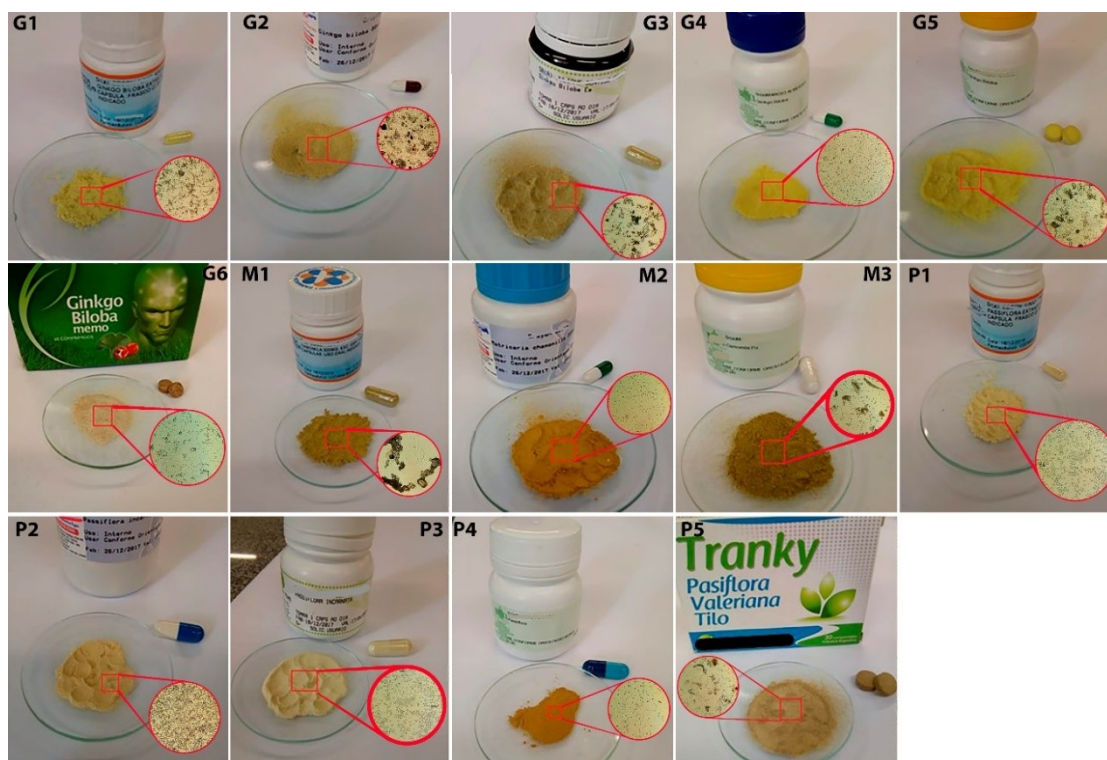


Figura 1: Análise visual macroscópica e microscópica do conteúdo das cápsulas dos fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba* (G), *Matricaria recutita* (M) e *Passiflora incarnata* (P). Amostras provenientes de Divinópolis, MG, Brasil (G1, M1, P1); Pará de Minas, MG, Brasil (G2, M2, P2); Campo Grande, MS, Brasil (G3, P3); Parnaíba, Piauí, Brasil (G4, G5, M3, P4); Santa Fé, Argentina (G6); e de Buenos Aires, Argentina (P5).

Tabela 3: Cores sugeridas pelo analista, pelo Sci-Chromus, e número de hexadecimais das amostras analisadas.

Amostras	Cores pelo analista	Cores pelo Sci-Chromus <sup>1</sup>	Código Hex <sup>2</sup>
<i>Ginkgo biloba</i>			
G1	Amarelo claro	French mustard/Florida	#908033
G2	Areia	Light olive	#8D7537
G3	Marrom avelã	Grasshopper	#7E682C
G4	Amarelo	Hacienda	#A58D21
G5	Amarelo ouro	Lemon ginger	#8B7B23
G6	Beje claro	Dark beige	#AC9666
<i>Matricaria recutita</i>			
M1	Beje escuro	Spicy Mustard	#73560D
M2	beje escuro	Darkgoldenrod 4	#885B08
M3	Marrom	Olive brown	#614602
<i>Passiflora incarnata</i>			
P1	Beje claro	Caramel/Bracken	#9A864B
P2	Pastel	Moccasin	#867037
P3	Amarelo claro	Dark Grayish yellow	#9F8E63
P4	Areia	Rusty Nail	#86560 <sup>a</sup>
P5	Marrom claro	Pearl gold	#927A4A

Obs.: Hex: hexadecimal; amostras provenientes de Divinópolis, MG, Brasil (G1, M1, P1); Pará de Minas, MG, Brasil (G2, M2, P2); Campo Grande, MS, Brasil (G3, P3); Parnaíba, Piauí, Brasil (G4, G5, M3, P4); Santa Fé, Argentina (G6); e de Buenos Aires, Argentina (P5).

<sup>1</sup>A determinação de cores foi realizada empregando o software Sci-Chromus® (UFSJ, Divinópolis, 2019, Brasil).

<sup>2</sup>O código hexadecimal foi determinado pelo software Photoshop CC 2019 (Adobe Systems, California, USA)

As análises microscópicas mostraram que alguns produtos eram compostos por extratos secos e outros por drogas pulverizadas (pó da planta). Nas amostras de *G. biloba* provenientes de Parnaíba/PI (G4) e da Argentina (G6) verificou-se que, provavelmente, são extratos vegetais, pois, não foram detectados traços de tecidos vegetais. Entretanto, nas demais encontrou-se fragmentos de tecidos referentes a parênquima, caracterizando como uso do pó da planta como matéria-prima. Com exceção de M2, as demais amostras de *M. recutita* apresentaram fragmentos de tecido vegetal. Quanto aos produtos de *P. incarnata*, somente P5 apresentou indícios de que foi utilizado pó da planta, devido a presença de traços de tecidos vegetais. Vale ressaltar que, embora não seja proibido, é recomendado a utilização do extrato vegetal. Os extratos podem ser padronizados com relação a uma substância, ou a um certo grupo de substâncias, que identifique ou que seja responsável pela ação terapêutica da droga vegetal [21].

### 3.4 Análise Fitoquímica – Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

A Figura 2 mostra o perfil cromatográfico realizado por CCD contendo padrão de quercetina, ácido clorogênico, rutina, e de amostras de *Ginkgo biloba*. Pode-se notar a presença de mancha fluorescente castanho com fator de retenção ( $R_F$ ) de 0,3 nos produtos de Pará de Minas/MG (G2) e de Campo Grande/MS (G3) referente ao padrão de rutina. A presença de mancha fluorescente alaranjada ( $R_F = 0,7$ ) é referente ao padrão quercetina, com exceção para a amostra da Argentina (G6). Na amostra G6, observa-se que não foi detectada nenhuma mancha na CCD, o que pode revelar baixa concentração ou inexistência de compostos ativos em seu perfil cromatográfico. A amostra de Divinópolis/MG (G1) e as da Parnaíba/PI (G4 e G5) apresentaram perfis semelhantes entre si, com manchas de quercetina mais expressivas. Já nas amostras de Pará de Minas/MG (G2) e de Campo Grande/MS (G3) é possível observar perfis semelhantes e, as únicas a possuírem a presença de mancha similar à da rutina.

Na Figura 3, foi possível observar o perfil cromatográfico das amostras de *Matricaria recutita*. A presença de manchas fluorescentes azuis ( $R_F = 0,3$ ) na amostra da Parnaíba/PI (M3) podem ser referentes ao padrão ácido clorogênico. De acordo com a descrição cromatográfica obtida em



monografia da Anvisa, observou-se que, a amostra de Divinópolis/MG (M1) e de Parnaíba/PI (M3) tem a presença de uma banda marrom ( $R_F = 0,6$ ) possivelmente ligada ao cis/trans-eno-inodiccloéter (BRASIL, 2015). A amostra de Pará de Minas/MG (M2) apresentou somente uma mancha alaranjada ( $R_F = 0,8$ ) semelhante ao padrão quercetina, e não apresentou nenhuma das bandas descritas pela literatura.

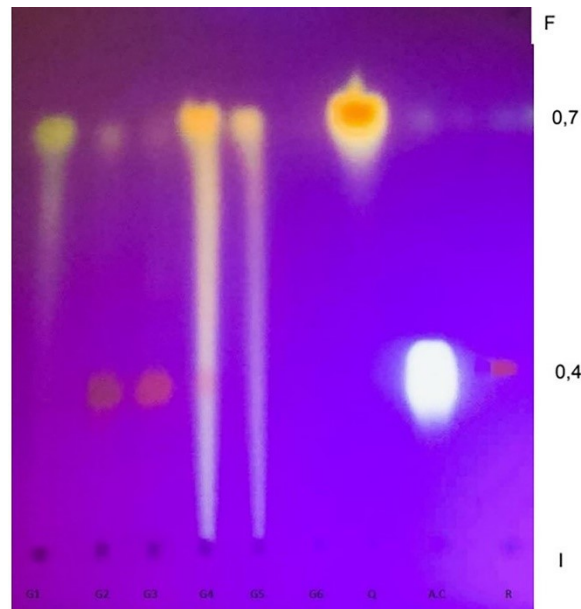


Figura 2: Cromatografia de camada delgada (CCD) de produtos fitoterápicos à base de Ginkgo biloba visualizados em 254nm. Sistema solvente: álcool butílico:ácido acético: água (6:2:1). Revelador: difenilborato de aminoetanol 1% (p/v) e polietilenoglicol 5% (p/v) (NPPEG). Q: quercetina; A.C: ácido clorogênico; R= rutina; G1, G2, G3, G4, G5, G6: amostras de G. biloba.

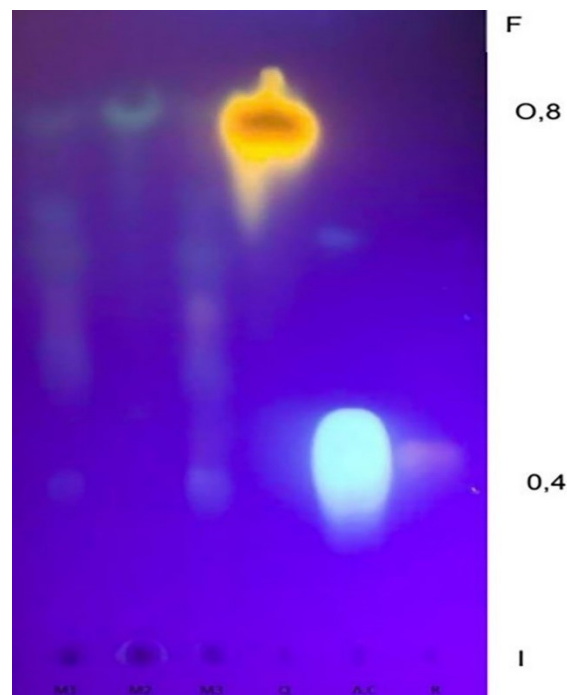


Figura 3: Cromatografia de camada delgada (CCD) de produtos fitoterápicos à base de Matricaria recutita visualizados 254 nm. Sistema solvente: álcool butílico:ácido acético: água (6:2:1). Revelador: difenilborato de aminoetanol 1% (p/v) e polietilenoglicol 5% (p/v) (NPPEG). Q: quercetina; A.C: ácido clorogênico; R= rutina; M1, M2, M3: amostras de M. recutita.



O perfil cromatográfico dos produtos contendo *P. incarnata* e dos padrões quercetina, ácido clorogênico e rutina são apresentados na Figura 4. Notou-se que o produto de Divinópolis/MG (P1) e da Argentina (P5) apresentaram manchas fluorescentes castanhas ( $R_F = 0,5$ ), e poderiam ser associadas ao padrão rutina. Já P5 apresentou também uma mancha azulada ( $R_F = 0,4$ ) associada ao padrão ácido clorogênico e uma mancha alaranjada ( $R_F = 0,9$ ) associada ao padrão quercetina. Pode ser observado que a amostra de Pará de Minas/MG (P2) apresenta em seu perfil cromatográfico uma pequena mancha amarelo-esverdeada ( $R_F = 0,91$ ), que também é notada em P1 e P5. Essa mancha, que não tem correlação com os padrões utilizados, de acordo com a literatura é semelhante a vitexina, que é um dos marcadores químicos dessa espécie (BRASIL, 2015). Pode ser observado, também, a presença de traços de orientina, representado por uma mancha amarelo-alaranjada ( $R_F = 0,6$ ) (BRASIL, 2015). O perfil cromatográfico de P5 chama atenção por conter diversas manchas. Além de conter as três manchas referentes aos padrões utilizados, notou-se que a mancha referente a rutina é mais expressiva, sendo maior e mais vibrante que a própria mancha do padrão utilizado, o que é indicativo de que a concentração de rutina nessa amostra é superior a concentração do padrão utilizado, como observado na Figura 4.

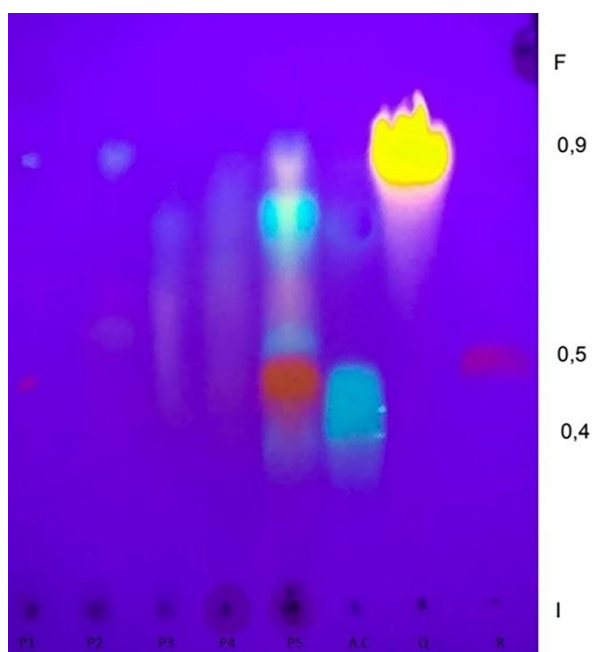


Figura 4: Cromatografia de camada delgada (CCD) de produtos fitoterápicos à base de *Passiflora incarnata* visualizados 254 nm. Sistema solvente: álcool butílico:ácido acético e água (6:2:1). Revelador: difenilborato de aminoetanol 1% (p/v) e polietilenoglicol 5% (p/v) (NPPEG). Q: quercetina; A.C: ácido clorogênico; R= rutina; P1, P2, P3, P4, P5: amostras de *P. incarnata*.

Desta forma, foi possível observar que algumas amostras de *G. biloba* apresentavam resultados bem diversos. No produto de *G. biloba* argentino (G6), a avaliação por CCD mostrou ausência total de compostos. Nos produtos provindos de Pará de Minas/MG (G2) e de Campo Grande/MS (G3), assim como nas de *P. incarnata* de Divinópolis/MG (P1) e da Argentina (P5) houve indícios de sofisticação. Isso pode ser detectado por manchas expressivas de rutina na análise cromatográfica e apresentar pouco ou nenhum outro composto além desse flavonoide. De acordo com Henrique et al. (2014) [22], a sofisticação é muito utilizada por diversos fornecedores, e se baseia na adição de marcadores isolados, sintéticos ou naturais de estrutura química semelhante ao do princípio ativo da droga ou extrato seco analisado, com intuito de se atingir a quantidade de flavonoides exigido para cada espécie, ocasionando assim a aprovação pelo controle de qualidade das matérias primas com quantidade insuficientes de flavonoides [23]. Uma solução para as farmácias referente ao uso dessa prática pelos seus fornecedores, seria a implementação

do CCD na avaliação de qualidade das matérias primas. Outro resultado que chamou a atenção na CCD foi a ausência total de compostos em G6.

### 3.5 Análise Fitoquímica – Dosagem de flavonoides e fenólicos totais

Os teores de flavonoides e fenólicos totais estão descritos na Tabela 4. A amostra proveniente de Pará de Minas/MG (G2) apresentou o maior teor de flavonoides e fenólicos quando comparada às demais. No entanto, o produto adquirido da Argentina (G6) apresentou teores de flavonoides e de fenólicos próximo ao zero.

Tabela 4: Teores de flavonoides e fenólicos totais em extratos contendo *Ginkgo biloba*, *Matricaria recutita* e *Passiflora incarnata*.

Amostras	Flavonoides Totais mg EQ g	Fenólicos Totais mg EAG g
<i>Ginkgo biloba</i>		
G1	1,66 ± 0,04 <sup>a</sup>	3,41 ± 0,01 <sup>a</sup>
G2	6,13 ± 0,13 <sup>b</sup>	7,36 ± 0,55 <sup>b</sup>
G3	5,44 ± 0,09 <sup>c</sup>	6,09 ± 0,15 <sup>c</sup>
G4	3,58 ± 0,12 <sup>d</sup>	4,79 ± 0,25 <sup>d</sup>
G5	1,04 ± 0,04 <sup>e</sup>	3,37 ± 0,11 <sup>a</sup>
G6	0,00 ± 0,00 <sup>f</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>e</sup>
<i>Matricaria recutita</i>		
M1	0,60 ± 0,02 <sup>e,g</sup>	2,04 ± 0,07 <sup>f</sup>
M2	0,62 ± 0,07 <sup>e,g</sup>	0,96 ± 0,01 <sup>g</sup>
M3	0,57 ± 0,02 <sup>e,g</sup>	1,61 ± 0,06 <sup>f,g</sup>
<i>Passiflora incarnata</i>		
P1	0,08 ± 0,01 <sup>f</sup>	0,21 ± 0,02 <sup>e,g,h</sup>
P2	0,08 ± 0,01 <sup>f</sup>	0,34 ± 0,01 <sup>e,g,i</sup>
P3	0,08 ± 0,01 <sup>f</sup>	0,27 ± 0,03 <sup>e,g,j</sup>
P4	0,78 ± 0,07 <sup>e,g,h</sup>	0,88 ± 0,02 <sup>f,g,h,i,j</sup>
P5	1,00 ± 0,01 <sup>e,h</sup>	1,98 ± 0,19 <sup>f,g</sup>

EQ: equivalente quercetina; EAG: equivalente ácido gálico; produtos provenientes de Divinópolis, MG, Brasil (G1, M1, P1); Pará de Minas, MG, Brasil (G2, M2, P2); Campo Grande, MS, Brasil (G3, P3); Parnaíba, Piauí, Brasil (G4, G5, M3, P4); Santa Fé, Argentina (G6); e de Buenos Aires, Argentina (P5).

a,b,c,d,e,f,g,h,i,j Resultados com letras diferentes na mesma coluna são estatisticamente significativos pelo teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ).

Pode-se observar que a dosagem de flavonoides e fenólicos totais fundamentaram a hipótese da prática de fraude por sofisticação levantada na CCD. Os produtos de *G. biloba*, provindos de Pará de Minas/MG (G2) e de Campo Grande/MS (G3), juntamente com os de *P. incarnata*, de Divinópolis/MG (P1) e da Argentina (P5), apresentaram indicativos dessa prática observadas na CCD. Estas amostras apresentaram números elevados nas dosagens de flavonoides e fenólicos totais quando comparadas às demais analisadas da mesma espécie. Essas variações nos teores metabólicos são indicativos de adulterações e reforça assim a necessidade de uma fiscalização mais efetiva das farmácias magistrais e indústrias. Uma alternativa simples e rápida seria a realização da CCD, pois essa técnica pode apresentar indicativos de adulteração como presenciado nesse estudo. Notou-se, também, que a amostra de *G. biloba* argentino apresentou valores próximos ao zero quanto aos teores de flavonoides e fenólicos totais, dados que são corroborados com os encontrados na CCD (G6). Esses parâmetros podem ser indicativos de haver apenas excipientes nas cápsulas, que por sua vez são produtos inertes e não reagentes nos testes de doseamentos e cromatográficos [24].

Esse estudo apresentou algumas limitações, dado que apesar de todas as evidências apresentadas, seria importante a realização de análises para identificar os compostos presentes

nos medicamentos e plantas medicinais. No caso, a análise mais apropriada seria a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), a fim de se confirmar tais hipóteses levantadas. Outra limitação importante se refere ao tamanho e representatividade da amostragem, que se apresenta em número reduzido, devido à dificuldade e custo de obtenção de produtos em outras regiões e países.

#### 4. CONCLUSÃO

O presente estudo mostra deficiências na qualidade nos fitoterápicos produzidos em farmácias magistrais e em indústrias. Os problemas estão relacionados à falha, das farmácias magistrais e indústrias, em garantir a qualidade dos seus produtos manipulados e a avaliação mais rígida de seus fornecedores de matéria prima. A fiscalização mais rigorosa torna-se necessária, assim como a criação de normas mais criteriosas nesses aspectos. Mais estudos para o desenvolvimento e implementação de métodos simples e viáveis economicamente para a avaliação de matérias primas e produtos acabados tornam-se necessários, o que auxiliaria na garantia da qualidade, aumentando a segurança e efetividade dos fitoterápicos.

#### 5. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del Rei pela infraestrutura, incentivo e colaboração. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

#### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Souza LQR, Maia LS, de Sá TM, Trindade YRC, da Silva LVF, Castro DLS, et al. Análise dos medicamentos fitoterápicos comercializados em farmácia magistral do sertão paraibano. *Research, Society and Development*. 2020;9(7):e740974700. doi: 10.33448/rsd-v9i7.4700
2. Moraes EF, Mezzomo TR, Oliveira VB. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de Unidades Básicas de Saúde na região de Colombo, PR. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2018;22(1):57-64. doi: 10.22478/ufpb.2317-6032.2018v22n1.30038
3. Li H, Sun X, Yu F, Xu L, Miu J, Xiao P. In silico investigation of the pharmacological mechanisms of beneficial effects of *Ginkgo biloba* L. on Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2018 mai;10(5):589. doi: 10.3390/nu10050589
4. Sarrico LD, Angelini A, Figueiredo AS, Eufrazio BS, Vedolin EC, Noqueli LV, et al. Um estudo do uso de chás da hortelã (*Mentha x Villosa* Huds), folha de Maracujá (*Passiflora Edulis*), Camomila-vulgar (*Matricaria Chamomilla* L.) e de Erva-cidreira (*Melissa Officinalis*) no auxílio ao tratamento e prevenção à ansiedade: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Development*. 2022;8(9):61985-2005. doi: 10.34117/bjdv8n9-103
5. Lima BB, Fernandes FP. Uso e diversidade de plantas medicinais no município de Aracati – CE, Brasil. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2020;(7):24-42.
6. de Oliveira LM, de Menezes Filho ACP, Porfiro CA. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. *Research, Society and Development*. 2020 nov;9(11):e2349119487. doi: 10.33448/rsd-v9i11.9487
7. Santos APM, Galindo AS, Queiroz ES. Propriedades neuropsicofarmacológicas, compostos quimicamente ativos e uso medicinal da *Passiflora Incarnata*. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(12):94823-36. doi: 10.34117/bjdv6n12-098
8. Dias KLF, Frey JA, Marquez CO. As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2020;6(12):341-51.
9. Silva FC, Ribeiro AB, Ribeiro PRS. Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no Município de Imperatriz – MA. *Scientia Plena*. 2017 mar;13(02):1-9. doi: 10.14808/sci.plena.2017.024501
10. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução-RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias e seus anexos. *Diário Oficial da União*. 09 out 2007;195(Seção 1):29-58. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067\\_08\\_10\\_2007.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html)

11. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª ed. Brasília (DF): Anvisa; 2012.
12. Mano-Sousa BJ, Maia GAS, Lima PL, Campos VA, Negri G, Chequer FMD, et al. Color determination method and evaluation of methods for the detection of cannabinoids by thin-layer chromatography (TLC). *The Journal of Forensic Sciences*. 2021 mai;66(3):854-65. doi: 10.1111/1556-4029.14659
13. Sousa BJM, Almeida JMD, inventor; Universidade Federal de São João del Rei, depositante. Sci-Chromus. Brasil patente INPI BR512019002743-4; 2019.
14. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analyses: A thin layer chromatography atlas*. 2. ed. Nova York (US): Springer; 2009.
15. Bahia JP, Silva VCB, Morais MG, da Costa GAF, Ferreira JMS, Duarte-Almeida JM, et al. *Solanaceae: Cultivation, nutrition and health*. 1. ed. Nova York (US): Nova science publishers; 2018. Chapter 3, Total phenolic and total flavonoid content, antioxidant, antibacterial, and allelopathic activities of the methanol extract and fractions from solanum lycocarpum A. St. Hil. (Solanaceae); p. 63-78.
16. Zielinski AAF, Haminiuk CWI, Alberti A, Nogueira A, Demiate IM, Granato D. A comparative study of the phenolic compounds and the in vitro antioxidant activity of different Brazilian teas using multivariate statistical techniques. *Food Research International*. 2014 jun;60:246-54.
17. Sousa BJM, Alves BC, Almeida JMD. *Plantas medicinais: Os avanços das pesquisas no século XXI*. 1. ed. Divinópolis (MG): Gulliver Editora; 2018.
18. Paludetti LA. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente? *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2005;7(5):234-5.
19. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP). Orientações sobre controle de qualidade na farmácia com manipulação - CRF-SP - Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Portal CRF-SP [Internet]; 2019 [citado 29 out 2021]. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/orientação-farmacêutica/641-fiscalizacao-parceira/farmácia/10474-fiscalização-orientativa-212.html>
20. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Monografia da espécie *Passiflora incarnata* Linnaeus (maracujá-vermelho). Brasília (DF): Anvisa; 2015.
21. Feltrin EP, Chorilli M. Extratos secos padronizados: tendência atual em fitoterapia. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. 2009;1(7):109-15.
22. Henrique JR, de Vendramini EA, Reis RD, Marques LC, Marcucci MC. Controle de qualidade de fitoterápicos no Brasil: Avaliação diagnóstica e propostas de intervenção. *Revista de Fitoterapia*. 2014;14(2):129-36.
23. Sousa BJM, de Souza AO, dos Reis LF, Gomes AJPS, Pedrosa AM, Almeida JMD. Avaliação da qualidade de medicamentos magistrais e fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba* e *Maytenus ilicifolia*. In: Sousa BJM, Alves BC, Almeida JMD, editores. *Plantas medicinais: Os avanços das pesquisas no século XXI*. 1 ed. Divinópolis (MG): Gulliver Editora; 2018. p. 131-46.
24. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 260, de 21 de dezembro de 2018. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil e dá outras providências. 2018. Diário Oficial da União. 28 dez 2018;249(Seção 1):417-21. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_260\\_2018\\_.pdf/dd889184-bd4a-40ea-ae1c-b93155b20ea1](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_260_2018_.pdf/dd889184-bd4a-40ea-ae1c-b93155b20ea1)