

**CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE DROGAS SINTÉTICAS E VEGETAIS
DE UMA FÓRMULA MAGISTRAL USADA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE**Nathalia Cristina Gouvêa de Souza¹, Luciana Karen Calábria¹**RESUMO**

A obesidade é uma doença crônica multifatorial que pode necessitar de terapia medicamentosa. Fórmulas magistrais, com uma composição mista, têm sido usadas no emagrecimento, porém vêm gerando problemas de saúde. Este estudo de natureza exploratória e descritiva traz um levantamento das principais características químicas de drogas (femproporex, amitriptilina, fluoxetina, sibutramina, furosemida, cáscara sagrada e sene) que compõem uma fórmula indicada para o emagrecimento, descrevendo suas aplicações clínicas, farmacocinética e farmacodinâmica, doses, efeitos adversos e interações. A revisão da literatura foi realizada usando PubMed, SciELO, Periódicos Capes e Google Scholar; documentos oficiais da ANVISA e dos fabricantes; e PubChem e DrugBank. Os dados revelaram as potencialidades de cada um dos fármacos, todavia, destaca-se o quanto é inseguro associar todas as drogas em uma única fórmula devido às interações e prejuízos fisiológicos. É importante salientar que, apesar de apenas um metabólito ativo de cada fitoterápico ter sido levantado com ação anti-obesidade, as informações científicas sobre os outros diversos princípios ativos presentes nessas drogas não estão completamente elucidadas. Evidencia-se a necessidade da conscientização dos profissionais de saúde na dispensação técnica e especializada de fórmulas, e a promoção de ações para sensibilização da população quando ao uso seguro e orientado somente sob orientação médica.

Palavras-chave: Redução de peso. Interações medicamentosas. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Chemical characteristics of synthetic and plant-based drugs from a magistral formula used in the treatment of obesity

Obesity is a multifactorial chronic disease that may require drug therapy. Magistral formulas, with mixed composition, have been used for weight loss, but have been causing health problems. This exploratory and descriptive study provides a survey of the main chemical characteristics of drugs (fenproporex, amitriptyline, fluoxetine, sibutramine, furosemide, cascara and senna) found in a formula recommended for weight loss. Its clinical applications, pharmacokinetics and pharmacodynamics, doses, adverse effects and interactions were described. For literature review used PubMed, SciELO, Periódicos Capes and Google Scholar; official documents from ANVISA and manufacturers; and PubChem and DrugBank. The data revealed the potential of each of the drugs, however, it is highlighted how unsafe it is to combine all drugs in a single formula due to interactions and physiological damage. It is important to highlight that, although only one active metabolite of each herbal medicine has been found with anti-obesity action, scientific information about the other active ingredients present in these drugs has not been completely elucidated. There is a need to raise awareness among health professionals in the technical and specialized dispensing of formulas, and the promotion of actions to sensibilizing the population about safe use and only under medical guidance.

Key words: Weight loss. Drug interaction. Drug therapy.

E-mail dos autores:
natygouveaqmi@gmail.com
lkalabria@ufu.br

Autor correspondente:
lkalabria@ufu.br

1 - Universidade Federal de Uberlândia, Campus Pontal, Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Ituiutaba, Minas Gerais, Brasil.

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade mundial vem aumentando consideravelmente desde 1975. Em 2016, aproximadamente 2 bilhões de indivíduos adultos no mundo estavam acima do peso, entre eles mais de 650 milhões já eram considerados obesos.

Um outro dado alarmante é de que 39 milhões de crianças, na faixa etária abaixo de 5 anos de idade, estavam acima do peso ou obesas em 2020 (WHO, 2024).

De acordo com o Vigitel Brasil 2021, mais de 448 mil brasileiros residentes em capitais, acima de 18 anos, apresentaram sobrepeso e mais de 175 mil foram considerados obesos (Brasil, 2022).

A obesidade é uma doença que causa um acúmulo de gordura em excesso no tecido adiposo, caracterizando uma disfunção do metabolismo energético (Duarte e colaboradores, 2020).

Vai muito além de padrões estéticos e números na balança, pois trata-se de uma doença crônica de cunho multifatorial, ou seja, que envolve vários fatores individuais ou coletivos, políticos, socioeconômicos, culturais, históricos, psicossociais e biológicos, que acometem jovens, adultos, crianças e idosos (Wanderley e Ferreira, 2010).

Ademais, a obesidade é classificada como fator de risco para doenças cardiovasculares, distúrbios musculoesqueléticos, diabetes e alguns tipos de câncer, afetando assim não somente a saúde física do indivíduo, mas também a saúde mental, envolvendo preconceito e discriminação que afetam diretamente o bem-estar emocional de pessoas que se encontram com sobrepeso ou obesas (WHO, 2024).

O diagnóstico do sobrepeso e da obesidade ainda é feito também pelo Índice de Massa Corporal (IMC), considerando o peso em quilogramas e a altura em metros (Kg/m^2), sendo considerado sobrepeso para adultos o IMC maior ou igual a 25 e para obesidade, IMC maior ou igual a 30 (WHO, 2024).

O IMC é utilizado há muito tempo como a principal base de cálculo para a identificação do sobrepeso e obesidade, mas nem sempre se obtém um valor ideal, e poucas vezes se faz necessário este valor quando se trata de uma melhora no quadro clínico do indivíduo.

Neste sentido, especialistas estão propondo uma mudança na classificação do

tratamento da obesidade, usando o termo “obesidade reduzida ou controlada”, complementando assim o cálculo do IMC, focando não somente em um IMC ideal, mas considerando o alcance de um peso saudável e controlado, diminuindo as frustrações do paciente (Halpern e colaboradores, 2022).

Por se tratar de um grave problema de saúde pública, o Governo Federal tem promovido ações voltadas ao incentivo da prática da atividade física e melhoria na alimentação a partir da introdução de guias de Atividade Física (Brasil, 2021a) e alimentar para a População Brasileira (Brasil, 2014), além das Recomendações para Gestores e Profissionais da Saúde, fazendo mudanças para um estilo de vida mais ativo, saudável e prevenção da obesidade (Brasil, 2021b).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO, 2016), o tratamento da obesidade é complexo. A terapia medicamentosa é um complemento das terapias direcionadas para a mudança de hábitos alimentares e prática de atividade física e o tratamento farmacológico não pode ser usado a longo prazo, assim como não deve ser utilizado na ausência de outras medidas que promovem mudanças no estilo de vida.

O tratamento farmacológico é indicado de acordo com o grau de obesidade, o valor de IMC, a presença de comorbidades ou quando outros métodos não farmacológicos não forem eficazes. Os procedimentos cirúrgicos só são indicados quando o IMC é maior que 40 kg/m^2 ou IMC maior que 35 kg/m^2 com alguma comorbidade grave associada à obesidade (ABESO, 2016).

Além disso, para que um medicamento anti-obesidade seja benéfico, ele deve ter um bom custo-benefício, potencializar a termogênese, ter efeitos colaterais toleráveis, possuir mecanismo de ação elucidado, não necessitar de aumento da dosagem, aumentar a saciedade induzida pelos alimentos, ser seguro e eficaz, e resultar em redução de peso corporal referente à diminuição apenas do tecido adiposo, não desencadeando na degradação do tecido muscular e desidratação no indivíduo (Oliveira e colaboradores, 2009).

Os medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade são sibutramina, orlistat e liraglutida (ABESO, 2016). Apesar da ANVISA afirmar que não regulamenta o uso de medicamentos off label (fora da bula), os antidepressivos também são usados no processo de emagrecimento, sendo

apoiados pela Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, desde que o indivíduo em tratamento não tenha conseguido resultado positivo para o emagrecimento utilizando medicamentos contra a obesidade e, ainda, a prescrição seja fundamentada em evidências científicas e de responsabilidade do médico prescritor (ABESO, 2022).

Dentre os antidepressivos mais prescritos pelos profissionais da saúde estão o cloridrato de fluoxetina, cloridrato de sertralina e bupropiona.

No Brasil é comum o uso de antidepressivos para o emagrecimento e a prática off label.

Segundo a meta-análise de Wit e colaboradores (2010), existe uma relação positiva significativa entre depressão e obesidade na população em geral, que parece ser mais pronunciada nas mulheres.

Evidências clínicas apontam que a obesidade pode aumentar a chance de desenvolver transtorno depressivo maior e vice-versa, e ambas possuem vários aspectos biológicos comuns, sendo um deles a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, relacionado ao estresse, que parece realizar um papel dominante na fisiopatologia da depressão e da obesidade (Bornstein e colaboradores, 2006; Lee e colaboradores, 2016).

Na busca por resultados imediatos na perda de peso, para atender aos padrões estéticos impostos pela mídia e pela sociedade, mesmo com total apoio e incentivo dos órgãos governamentais e orientações médicas, as pessoas estão sempre buscando uma forma mais fácil e rápida de alcançar esses resultados, e acabam cometendo erros como se automedicar ou usar fórmulas ou pílulas que se dizem "milagrosas".

As fórmulas magistrais usadas para o emagrecimento, também chamadas de pílulas dietéticas, são de composição mista contendo anorexígenos, laxantes, diuréticos, antidepressivos, inibidores de apetite e outros, mas já provocaram inúmeros problemas de saúde, além de dependência física e psicológica (Andrade e Freitas, 2011).

As famosas "pílulas do arco-íris" são como essas misturas potentes compostas de medicamentos com interações complexas, incluindo plantas medicinais, anfetaminas, anorexígenos, hormônio da tireoide, diuréticos,

laxantes, dentre outros (Cohen, Goday e Swann, 2012).

Felizmente, esse tipo de formulação com misturas múltiplas de medicamentos é proibido no Brasil (Brasil, 2007), apesar de ainda serem prescritas e manipuladas clandestinamente, causando prejuízos à saúde humana.

Neste sentido, busca-se neste estudo, a partir de uma prescrição médica para emagrecimento contendo múltiplos compostos, incluindo fitoterápicos, antidepressivos, anorexígenos, diuréticos e inibidores de apetite, levantar cada fármaco e sua ação isoladamente, descrevendo os seus mecanismos de ação, possíveis interações medicamentosas e seus aspectos clínicos e metabólicos decorrentes desta associação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Material de estudo

Para o estudo foi utilizada como base uma receita médica mista prescrita por um médico do interior de Goiás, para pacientes com sobrepeso ou obesidade, sendo a fórmula magistral composta por uma variedade de fármacos, como anorexígenos, inibidores de apetite, diuréticos, antidepressivos, além de fitoterápicos, sendo eles cloridrato de sibutramina monoidratado, femproporex, furosemida, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de fluoxetina, cáscara sagrada e sene.

Levantamento

Para a análise da formulação realizou-se um estudo de natureza exploratória e descritiva, com embasamento teórico fundamentado em revisão de literatura com o acesso de material livre, disponível na internet, nas plataformas PubMed, SciELO, Periódicos Capes, Google Scholar, e em órgão regulador, como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde foram levantados bulas e documentos oficiais sobre a proibição e liberação de determinadas drogas, incluindo a Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA (Brasil, 2010).

Para compor a estratégia de busca, utilizaram-se os termos: obesidade, interações medicamentosas, aspectos clínicos e metabólicos, fórmulas magistrais, femproporex, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de

fluoxetina, cloridrato de sibutramina monoidratado, furosemida, cáscara sagrada, sene, Rhamnus purshiana e Senna alexandrina e seus correspondentes em inglês.

Biologia computacional

Para a análise de estrutura molecular, fórmula molecular, nomenclatura, mecanismos de ação, características clínicas e metabólicas, e interações medicamentosas foram utilizados também os bancos de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e DrugBank (<https://go.drugbank.com/>).

Os dados levantados na literatura e nos bancos de biologia computacional foram analisados e compuseram o estudo original realizado no período de setembro de 2022 a novembro de 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sibutramina

A sibutramina é um estimulante do sistema nervoso central, quimicamente relacionado à anfetamina, e faz parte da classe dos compostos orgânicos conhecidos como clorobenzenos, sendo classificada como uma substância controlada da Tabela IV nos Estados Unidos (DrugBank, 2022a). Com nomenclatura IUPAC 1-[1-(4-chlorophenyl) cyclobutyl]-N,N,3-trimethylbutan-1-amine e fórmula molecular $C_{17}H_{26}ClN$ (PubChem, 2022a) (Figura 1), este princípio ativo é comercializado como cloridrato de sibutramina monoidratado, em cápsulas de 10 ou 15 mg, as quais contêm 8,37 mg ou 12,55 mg de sibutramina, respectivamente (DrugBank, 2022a).

A sibutramina é bem absorvida e sofre extenso metabolismo pré-sistêmico, sendo que suas concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas 1,2 horas após uma dose oral única de 20 mg e a meia-vida foi de 1,1 horas, com metabolismo hepático como a sua principal via de eliminação (Cloridrato de sibutramina monoidratado, 2021).

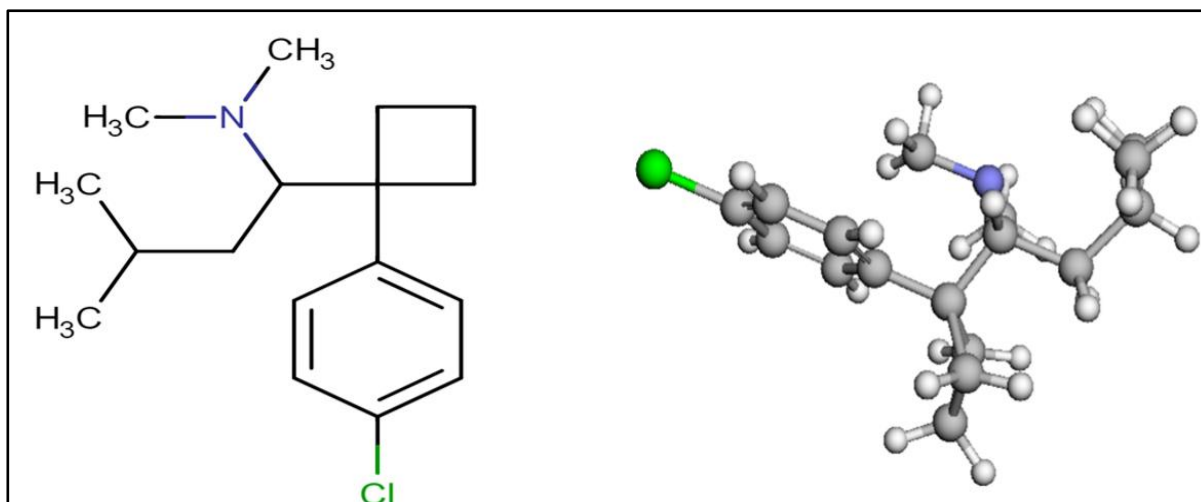


Figura 1 - Estrutura molecular da sibutramina. A estrutura molecular 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N) e cloro (Cl). A estrutura 3D à direita está representada na forma de bola como átomos e bastão como ligações químicas, sendo as bolas cinzas como os átomos de carbono (C), as bolas brancas como átomos de hidrogênio (H), a bola verde representando o átomo de cloro (Cl) e a bola azul como o átomo de nitrogênio (N). Fonte: DrugBank (2022a).

Em estudo realizado pelo Sibutramine Cardiovascular Outcomes concluiu-se que pacientes portadores de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, que faziam uso dessa droga, tiveram um aumento relativo de riscos de ocorrências cardiovasculares (Scheen, 2011), o que

implicou na sua suspensão em países da Europa e dos Estados Unidos.

Por outro lado, no Brasil a sibutramina tem seu uso aprovado como tratamento adjunto no combate à obesidade (Brasil, 2020), porém devido ao uso irracional dos inibidores de apetite, a ANVISA intensificou a fiscalização

para a sua prescrição, passando a exigir receitas especiais para a dispensação das drogas anorexígenas (Franco, Cominato e Damiani, 2014).

O mecanismo de ação da sibutramina baseia-se no bloqueio dos receptores pré-sinápticos de noradrenalina e serotonina localizados no centro de alimentação e saciedade do hipotálamo.

A droga reduz a recaptação de neurotransmissores responsáveis pela regulação do apetite (noradrenalina) e promoção da saciedade (serotonina), e se liga ao transportador de membrana responsável pela captação (Heal e colaboradores, 1998).

Além disso, a sibutramina induz a ativação de um dos receptores de serotonina localizado no terminal pré-sináptico GABA_Aminérgico, diminuindo a liberação de GABA, levando à modificação da atividade destes neurônios e induzindo a excitação neuronal (Ledonne e colaboradores, 2009).

Assim, o composto original é um potente inibidor de recaptação de serotonina e seus principais metabólitos farmacologicamente ativos (Cloridrato de sibutramina monoidratado, 2021).

O grande diferencial deste fármaco é que ele possui caráter sacietógeno, promovendo a redução do consumo alimentar, aumento da saciedade, do gasto energético e da própria termogênese, resultando na perda de peso e diminuição dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDLc e hemoglobina glicada.

Deste modo, a utilização desta droga só é indicada quando a mudança de estilo de vida, como a reeducação alimentar e a prática de atividade física, além da dieta, foram ineficazes devido à alta ansiedade e fome excessiva (Silva e colaboradores, 2018).

A sibutramina tem mais de 1.600 interações medicamentosas registradas com vários tipos de drogas (DrugBank, 2022a), incluindo algumas que compõem a formulação em análise neste estudo.

Dentre elas, encontra-se a interação sibutramina-fluoxetina, a qual leva ao aumento do risco ou gravidade da Síndrome da serotonina, enquanto a sibutramina-furosemida aumenta a taxa de excreção da sibutramina resultando em um baixo nível sérico desta droga no organismo e um potencial redução de sua eficácia.

A interação sibutramina-femproporex pode diminuir a taxa de excreção de

femproporex, elevando o nível sérico da droga no organismo, enquanto a interação da sibutramina-amitriptilina pode aumentar o risco ou gravidade dos efeitos adversos associados (DrugBank, 2022a).

Dentre os efeitos colaterais mais comuns em relação ao uso da sibutramina estão a “constipação, xerostomia e insônia, taquicardia, palpitações, hipertensão, vasodilatação, náuseas, piora da hemorroida, delírio, tonturas, parestesia, cefaleia, ansiedade, sudorese e alterações do paladar” (Cloridrato de sibutramina monoidratado, 2021).

No entanto, a ANVISA constatou que, quando usada corretamente, os benefícios da sibutramina superam os riscos para um subgrupo de pacientes, uma vez que a perda de peso leva à redução da pressão arterial na maioria dos pacientes, amenizando os efeitos colaterais relacionados ao sistema cardiovascular (Duarte e colaboradores, 2020).

O uso da sibutramina é contra-indicado para pacientes com “histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco, história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular, hipertensão controlada inadequadamente, história ou presença de transtornos alimentares na família, pacientes que fazem uso de medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos ou recebendo inibidores da monoaminoxidase” (Cloridrato de sibutramina monoidratado, 2021).

Em um estudo sobre a eficácia dos inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina no tratamento da obesidade, a sibutramina mostrou-se eficaz quando usada isoladamente comparada a sua associação com a fluoxetina.

Acredita-se que a menor perda de peso no grupo sibutramina + fluoxetina em relação ao grupo sibutramina pode ser devido ao fato deste grupo ser composto por pacientes que possam apresentar síndromes depressivas associadas, justificando assim o seu uso associado com a fluoxetina.

A fluoxetina é um antidepressivo, não é um medicamento anti-obesidade, e pode causar ansiedade, distúrbios do sono e sudorese, dificultando a mudança de hábitos alimentares e a continuação do tratamento (Ferreira e Gomes, 2009).

Fluoxetina

A fluoxetina é composta por átomos de carbono, hidrogênio, flúor, nitrogênio e oxigênio, possui fórmula molecular $C_{17}H_{18}F_3NO$ (Figura 2) e nomenclatura IUPAC N-methyl-3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propan-1-amine, com sinônimos como prozac, fluval, pulvules, eufor, dentre outros (PubChem, 2022b).

A fluoxetina é um fármaco derivado oxitri fluorfenil da fenilpropanolamina e atua como inibidor seletivo da recaptação de

serotonina no terminal pré-sináptico, com indicação para “tratamento de depressão e bulimia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual, incluindo tensão pré-menstrual, irritabilidade e disforia”, mas sem indicação formal de uso no tratamento da obesidade (Mancini e Halpern, 2002; Cloridrato de fluoxetina, 2022), sendo apenas indicada para este tratamento quando acompanhada de síndromes depressivas (Coutinho e Cabral, 2000).

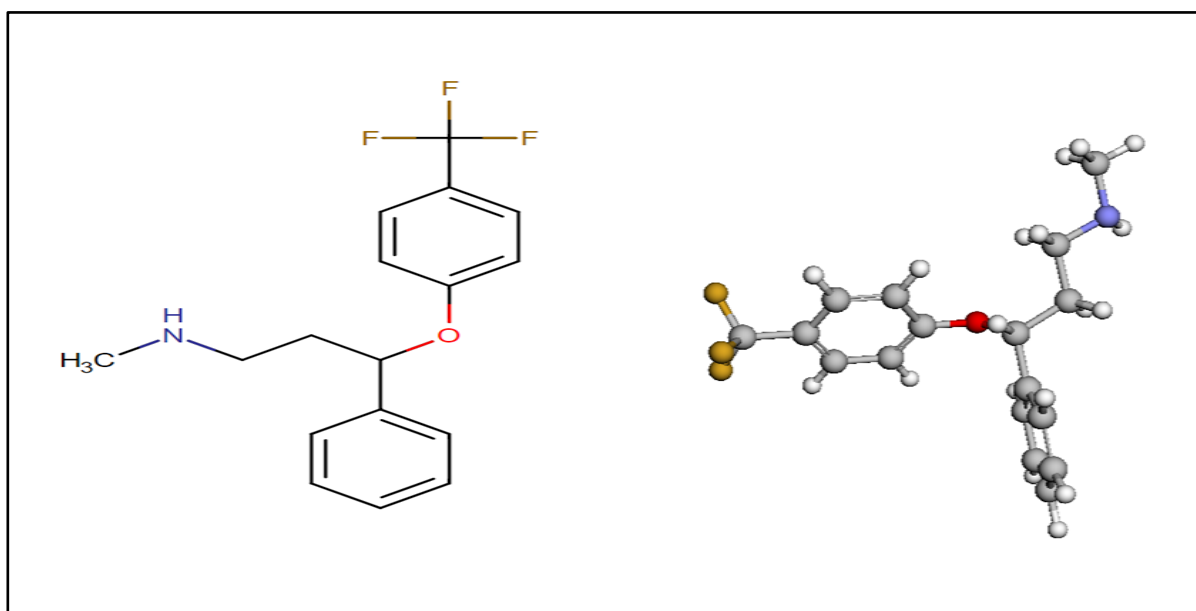


Figura 2 - Estrutura molecular da fluoxetina. A estrutura molecular 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N), flúor (F) e oxigênio (O). A estrutura 3D à direita está representada por bolas como átomos e bastões como suas ligações químicas, sendo as bolas cinzas os seus átomos de carbono (C), bolas brancas átomos de hidrogênio (H), bola azul átomo de nitrogênio (N), bola vermelha átomo de oxigênio (O) e bolas amarelas átomos de flúor. Fonte: DrugBank (2022b).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina surgiram nos anos 80 como antidepressivos, mas foi observado que durante o uso da fluoxetina por um período menor que um ano, os pacientes além da melhora da depressão também perdiam peso.

Ademais, sugere-se que a droga exerce um papel regulador no apetite e seletividade dos principais macronutrientes da dieta, em que altas concentrações de serotonina nos núcleos hipotalâmicos mediais provocam uma possível redução no apetite e preferência por alimentos ricos em proteínas.

Por outro lado, os baixos níveis de serotonina aumentam o apetite e a preferência por carboidratos.

Apesar de Domecq e colaboradores (2015) demonstrarem que vários medicamentos afetam o peso corporal como efeito colateral, dentre eles a fluoxetina que leva a perda de peso, o uso crônico desta droga pode causar um reganho de peso, que está relacionado com a recuperação da depressão e nem sempre ligado aos efeitos colaterais da droga (Peixoto e colaboradores, 2008).

A fluoxetina é amplamente metabolizada no fígado em norfluoxetina e outros metabólitos não identificados, os quais

são excretados na urina (Cloridrato de fluoxetina, 2022). A norfluoxetina é um metabólito com atividade clínica para inibição da recaptação de serotonina e inibição do citocromo (CYP) 450.

Neste sentido, o aumento da dosagem deste fármaco pode levar ao aumento desproporcional dos seus níveis plasmáticos, meia-vida e possíveis efeitos adversos da droga no paciente, além de comprometer o seu metabolismo e o de outras drogas metabolizadas pelo fígado (Goodnick e Goldstein, 1998; Moreno, Moreno e Soares, 1999), uma vez que a fluoxetina pode interagir com mais de 1800 drogas (DrugBank, 2022b).

A meia-vida de eliminação da fluoxetina é de 4 a 6 dias e do norfluoxetina é de 4 a 16 dias, sendo a primeira bem absorvida após administração oral, atingindo níveis plasmáticos máximos em 6 a 8 horas. Ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas, a droga está amplamente distribuída, com as concentrações plasmáticas estáveis alcançadas após administração contínua por várias semanas (Cloridrato de fluoxetina, 2022).

O mecanismo de ação da fluoxetina baseia-se na inibição da recaptação de serotonina pelos neurônios do sistema nervoso central, com pouco ou nenhum efeito sobre a recaptação de noradrenalina ou dopamina, uma vez que não possui afinidade com os receptores α - e β -adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos H1, muscarínicos e GABA (Cloridrato de fluoxetina, 2022).

Estudo in vivo realizado por Ortuño e colaboradores (2021) mostraram que a administração oral de fluoxetina aumenta o peso corporal em camundongos saudáveis, elevando a ingestão de alimentos a curto e longo prazos.

A curto prazo, a droga reduz a atividade dos neurônios serotoninérgicos no tronco cerebral, desencadeando a sinalização auto inibitória por meio do receptor 5-HT1A. Por outro lado, a longo prazo, a fluoxetina moderou a expressão e a sinalização do receptor 5-HT2C levando ao aumento da ingestão alimentar.

Desse modo, a estimulação exógena do receptor de melanocortina 4 (Mc4r) pela terapêutica com fluoxetina associada com lipocalina 2 (LCN2), um hormônio anoréxico, resultou na normalização da alimentação e do peso corporal. Além disso, a fluoxetina inativa a

fosforilação de fatores de transcrição, como CREB e STAT3, em células neuronais humanas, podendo resultar nos efeitos supracitados a partir do uso crônico (Ortuño e colaboradores, 2021).

A dose recomendada depende de cada tratamento, sendo que para o emagrecimento é de 60 mg/dia (Zaros, 2018), bem como para bulimia nervosa, 20 a 60 mg/dia para transtorno obsessivo-compulsivo e 20 mg/dia para depressão (Cloridrato de fluoxetina, 2022).

Dentre as interações possíveis, temos fluoxetina-sibutramina que pode aumentar o risco ou a gravidade da síndrome da serotonina e fluoxetina-amitriptilina que resulta na diminuição do metabolismo da amitriptilina, aumentando o risco de toxicidade, prolongamento do intervalo QT e síndrome serotoninérgica (Pereira Júnior, 2019; DrugBank, 2022b).

Carlini e colaboradores (2009) revelaram que os anoréticos anfetamínicos, como o femporex e outros, são as substâncias psicoativas mais comumente associadas à fluoxetina. A Food and Drug Administration (FDA, 2007) afirma que a fluoxetina está ligada a casos de sérias interações com outros medicamentos e a alguns eventos adversos, incluindo ideação e comportamento suicida em crianças, ansiedade, insônia e hemorragia abdominal.

Estudo in vivo revelou efeito da fluoxetina na redução do peso, com aumento do gasto energético e na sensibilidade à leptina, uma proteína diretamente envolvida com a obesidade (Scabia e colaboradores, 2018).

Conforme indicado pela bula, os efeitos colaterais mais comuns decorrentes do uso da fluoxetina são "diarreia, náusea, fadiga, dor de cabeça e insônia, síndrome gripal, faringite e sinusite, palpitações, visão turva, xerostomia, dispepsia, vômitos, calafrios, sensação de tremor, diminuição de peso, prolongamento do intervalo QT no batimento cardíaco, diminuição do apetite, distúrbio de atenção, vertigem, disgeusia, letargia, sonolência, tremor, sonhos anormais, ansiedade, diminuição da libido, nervosismo, inquietação, distúrbio do sono, tensão, micções frequentes, distúrbios da ejaculação, sangramento ginecológico, disfunção erétil, bocejo, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária, rubor e labilidade emocional" (Cloridrato de fluoxetina, 2022).

Femproporex

O femproporex é uma droga utilizada como supressor do apetite e também para a intervenção da obesidade. É classificada como substância ilegal em muitos países devido a problemas de abuso e dependência e como substância proibida pela Agência Mundial Antidoping (DrugBank, 2022c).

Nos Estados Unidos, o femproporex nunca foi aprovado para uso clínico pelo FDA, devido à falta de dados de eficácia e segurança (Colman, 2005) mas o comércio on-line é ilegal é uma das portas de entrada da droga nesse país.

Ainda que desaprovada, o femproporex tem sido apresentado como o segundo inibidor

de apetite mais usado no mundo (Cohen, 2008).

No Brasil, o consumo abusivo deste anorexígeno, seja em pílulas dietéticas manipuladas por farmácias magistrais ou o consumo indireto por meio de produtos adulterados ou até mesmo por prescrição médica, ocasionou a sua suspensão por um período, resultando em maior fiscalização e controle na dispensação desta droga (Carvalho e colaboradores, 2010; 2011a; 2011b; 2012).

A fórmula molecular do femproporex é composta por átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio ($C_{12}H_{16}N_2$), com nomenclatura IUPAC 3-(1-phenylpropan-2-ylamino) propanenitrile (Figura 2) e seus sinônimos fenorex e desobesi (PubChem, 2022c).

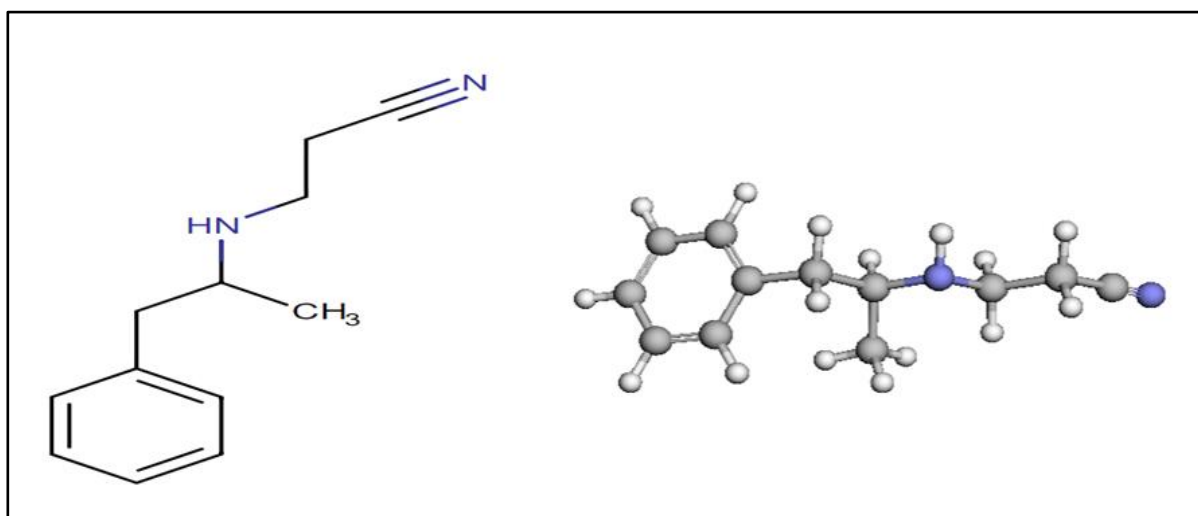


Figura 3 - Estrutura molecular do femproporex. A estrutura molecular 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N). A estrutura 3D à direita está representada por bolas como átomos e bastões como suas ligações químicas, sendo as bolas cinzas os seus átomos de carbono (C), bolas brancas átomos de hidrogênio (H) e bolas azuis átomos de nitrogênio (N). Fonte: DrugBank (2022c).

O femproporex é rapidamente metabolizado in vivo como a anfetamina (Cody e Valtier, 1996), considerada como um agente dopaminérgico amina-traço que quando ligada aos receptores sinápticos, estimula a liberação de dopamina, serotonina e noradrenalina, reduzindo sua recaptação por meio de uma reação de substituição de hidrogênio (Mendes, 2021), resultando no aumento dos níveis de neurotransmissores na fenda sináptica (Gonçalves e colaboradores, 2013), juntamente com a interrupção da formação de novas vesículas sinápticas, contribuindo para a geração de espécies reativas de oxigênio e o

estabelecimento do estresse oxidativo (Tata e Yamamoto, 2007).

O femproporex é absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído a todos os tecidos, encontrando-se em maior concentração no sistema nervoso central, sendo eliminado pela urina (DESOBESI-M®, 2011).

Essa droga é contraindicada para pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo hipertensão moderada a severa, ou com hipertireoidismo, glaucoma e alterações extrapiramidais, mulheres grávidas e em período de amamentação, pacientes com distúrbios psiquiátricos, epilepsia e alcoolismo crônico. A sua dosagem diária é de 25 mg e os

efeitos adversos mais comuns incluem “tremor, taquicardia, ansiedade, insônia, fraqueza, cefaleia, hipertensão, calafrios, xerostomia, confusão, gosto metálico na boca”, dentre outros (DESOBESI-M®, 2011).

Pílulas compostas por femproporex, laxantes, antidepressivo, fitoterápicos, diurético e outros, importadas ilicitamente no Brasil, foram utilizadas por uma paciente de 26 anos após o puerpério a fim de atingir a perda de peso desejada.

No entanto, reações adversas, como palpitações, dor no peito, dor de cabeça e insônia, dentre outras, foram observadas levando à interrupção do tratamento. O peso perdido foi recuperado, mas com o uso das pílulas retomado, as reações adversas ressurgiram, levando à suspensão definitiva do tratamento e aparecimento de sintomas depressivos com duração de três semanas (Cohen, 2008).

Por outro lado, o tratamento com femproporex, fluoxetina e lorazepam por dois meses por uma paciente de 45 anos com depressão e ganho de peso tratada, não resultou em perda de peso, mas melhora do humor, levando a continuidade da terapia com fluoxetina e lorazepam por mais dois anos e femproporex por cinco anos, desenvolvendo dependência pela última droga, sem orientação para tentativa de abstinência.

Esse processo terapêutico a levou a interromper todas as atividades profissionais e sociais, além de gerar comportamento agressivo decorrente de desânimo. Após a retirada do medicamento do mercado, esses efeitos pioraram e a paciente desenvolveu depressão grave, sendo iniciado o tratamento com fluoxetina e lorazepam.

Assim, a depressão foi o principal efeito adverso, levando-a à internação psiquiátrica após tentativa de suicídio. Anos após a interrupção do tratamento, a paciente ainda sofria de depressão persistente com ideias suicidas, distúrbios de atenção e concentração, fadiga intensa e anedonia (Pélissier-Alicot e colaboradores, 2006).

Estudo in vivo apontou duas vias metabólicas para o femproporex, uma em relação à alteração do anel por hidroxilação aromática simples e dupla seguida de metilação e degradação da cadeia R em anfetamina por N-desalquilação (Kraemer e colaboradores, 2004), e outra nos efeitos vasorrelaxantes em anéis aórticos que se diferem do efeito vasoconstritor de outras

drogas anti-obesidade (Garcia-Alonso e colaboradores, 2019).

Tal resposta se confronta com os níveis plasmáticos de serotonina, o que implica no desenvolvimento de distúrbios cardíacos e pulmonares agudos resultantes do consumo de femproporex (Zolkowska, Rothman e Baumann, 2006).

As complicações cardiovasculares parecem estar relacionadas a aumento induzido por catecolaminas na demanda miocárdica de oxigênio, trombose coronariana, vasoespasmos e agregação plaquetária (Duarte e colaboradores, 2020).

Todavia, os efeitos colaterais mais comuns consequentes do uso de femproporex são “vertigem, tremor, irritabilidade, reflexos hiperativos, fraqueza, tensão, insônia, confusão, ansiedade, dor de cabeça, calafrios, palidez, arritmia cardíaca, palpitação, dor anginal, hipertensão ou hipotensão, colapso cardiovascular, xerostomia, náusea, vômito, diarreia, câibras abdominais e alteração da libido”. O seu uso crônico pode causar dependência psíquica e tolerância (DESOBESI-M®, 2011).

Além disso, femproporex tem mais de 700 interações medicamentosas registradas com diferentes tipos de drogas. As interações femproporex-sibutramina e femproporex-amitriptilina podem diminuir a taxa de excreção do femproporex, resultando em um nível sérico mais alto. Já com o diurético furosemida, a taxa de excreção de femproporex pode aumentar, resultando em níveis séricos mais baixos e potencial redução da sua eficácia (DrugBank, 2022c).

Amitriptilina

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e analgésico que possui propriedades anticolinérgicas e sedativas pelo bloqueio dos receptores histamínicos (Figge, Leonard e Richelson, 1979), sendo usada no tratamento da depressão há décadas (DrugBank, 2023a; PubChem, 2023a).

Nos Estados Unidos, a amitriptilina teve seu uso aprovado pela primeira vez pelo FDA em 1961 (Fangmann e colaboradores, 2008). Para o Brasil nenhum dado foi encontrado na literatura.

A droga é composta por três anéis benzênicos fundidos, sendo que do anel central, sai uma cadeia lateral de três átomos de carbono com um grupo amina terminal

(Figura 4). Sua fórmula molecular é composta por átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio ($C_{20}H_{23}N$), com nomenclatura IUPAC N,N-dimethyl-3-(2-tricyclo[9.4.0.03,8] pentadeca-1(15),3,5,7,11,13-hexaenylidene) propan-1-amine e sinônimos como flavil, elavil, sarotex, dentre outros (PubChem, 2023a).

Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química ou propriedades farmacológicas, preferencialmente de acordo com a sua função, pois os de nova geração não possuem estruturas químicas comuns. Além disso, essas drogas são divididas em grupos conforme seu

mecanismo de ação, sendo que a amitriptilina pertence às aminas terciárias (Moreno, Moreno e Soares, 1999).

Os antidepressivos tricíclicos são inibidores mistos da recaptação de serotonina e noradrenalina, aumentando a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica, devido à forte afinidade pelos receptores histamínicos (H1), alfa-1 adrenérgicos e muscarínicos (M1), os quais também contribuem para seus efeitos colaterais, incluindo sedação e ganho de peso (Dean, 2017).

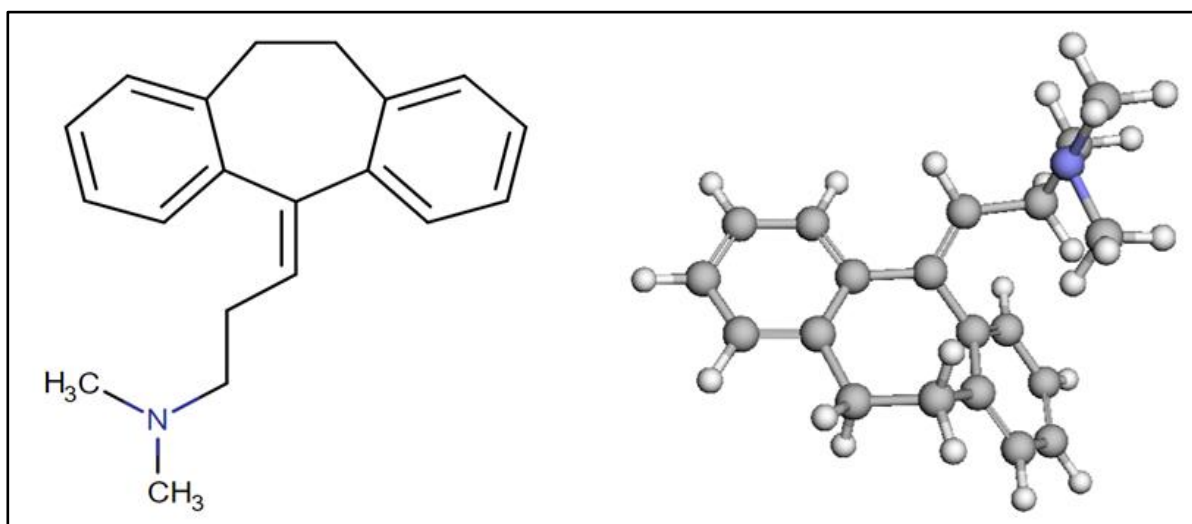


Figura 4 - Estrutura molecular da amitriptilina. A estrutura molecular 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N). A estrutura 3D à direita está representada por bolas como átomos e bastões como suas ligações químicas, sendo as bolas cinzas os seus átomos de carbono (C), bolas brancas átomos de hidrogênio (H) e bola azul átomo de nitrogênio (N). Fonte: DrugBank (2023a).

O fármaco é um derivado do dibenzocicloheptadieno e o seu metabolismo ocorre principalmente por desmetilação das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4, e hidroxilação da CYP2D6, seguida de conjugação com ácido glicurônico. A amitriptilina é metabolizada pelo CYP2C19 no seu metabólito ativo nortriptilina, que também é um antidepressivo tricíclico.

A nortriptilina é metabolizada pelo CYP2D6 nos metabólitos hidroxilas que estão associados à cardiotoxicidade.

Além disso, polimorfismos genéticos dessas isoenzimas podem interferir no metabolismo da droga resultando em fenótipos normais, intermediários, ultrarrápidos ou fracos, os quais implicam diretamente nas concentrações plasmáticas do fármaco no

organismo, podendo aumentar ou diminuir a concentração da droga e de seus metabólitos ativos causando falha no tratamento e/ou eventos adversos.

A amitriptilina é rapidamente absorvida após administração oral, com efeito de primeira passagem, sendo que as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral (Hicks e colaboradores, 2017; Cloridrato de amitriptilina, 2021; PubChem, 2023a).

Preskorn e Baker (1997) relataram o caso de um homem de 36 anos que veio a óbito ao fazer o uso concomitante de duas drogas indicadas para depressão maior recorrente, a amitriptilina e a fluoxetina. As investigações revelaram intoxicação crônica por amitriptilina devido à alta concentração da droga nos níveis

plasmáticos, já que a fluoxetina inibe a enzima CYP2D6 responsável pela eliminação da droga no organismo, evidenciando assim a gravidade dessa combinação.

O fármaco é comercializado como cloridrato de amitriptilina, o qual é indicado para o tratamento das diversas formas de depressão e enurese noturna nas quais causas orgânicas foram descartadas (Cloridrato de amitriptilina, 2022), além do seu uso off-label para o tratamento de enxaquecas (Couch, 2011), fibromialgia (Moore e colaboradores, 2015) e manutenção do sono (Bakker e colaboradores, 2022), dentre outras.

A dosagem de amitriptilina pode variar quanto a patologia e também quanto a idade do paciente, sendo recomendada de 10 a 50 mg/dia para o tratamento da enurese noturna e 10 a 300 mg/dia para o tratamento da depressão (Cloridrato de amitriptilina, 2021).

A superdosagem de antidepressivos tricíclicos pode causar cardiotoxicidade e levar a sérias complicações de saúde, como a arritmia cardíaca fatal e hipotensão refratária, uma das causas mais comuns de morte no envenenamento por antidepressivos tricíclicos (Kerr, McGuffie e Wilkie, 2001).

Em estudo de intervenção médica, Ikejiri e colaboradores (2021) relataram o caso de um japonês de 19 anos com histórico depressivo hospitalizado em estado de coma e convulsão generalizada após ter ingerido uma quantidade desconhecida de amitriptilina, sendo submetido a cuidados intensivos após parada cardíaca causada pela cardiotoxicidade da droga.

Apesar de ser considerada uma antidepressiva referência, a amitriptilina está associada a vários efeitos colaterais, como prisão de ventre, xerostomia, congestão nasal, problemas de micção, taquicardia, tontura, nervosismo, tremor, dispepsia, disfunção sexual, problemas de visão, além do ganho de peso (Domecq e colaboradores 2015) e sedação (Leucht, Huhn e Leucht, 2012).

Contudo, a amitriptilina pode interagir com mais de 2400 drogas, dentre elas a sibutramina que aumenta o risco ou a gravidade dos efeitos adversos da amitriptilina. Já a interação amitriptilina-femproporex pode causar uma diminuição da excreção do femproporex implicando no aumento do nível sérico desta droga.

Além disso, a interação amitriptilina-fluoxetina pode diminuir o metabolismo da amitriptilina. Por outro lado, o uso concomitante

com o diurético furosemida eleva a taxa de excreção da amitriptilina, resultando em diminuição dos níveis séricos e potencial redução da sua eficácia.

Por fim, a interação com o fitoterápico *Frangula purshiana* pode implicar em diminuição da sua eficácia quando usada em combinação com amitriptilina (DrugBank, 2023a).

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância e não deve ser administrada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase, pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, e mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Cloridrato de amitriptilina, 2021).

Além disso, a amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com retenção urinária, hipertrofia prostática, glaucoma, constipação, insuficiência hepática ou doença cardiovascular, pacientes com bloqueio cardíaco, arritmia, com doença hepática grave ou imediatamente após infarto do miocárdio (Bryson e Wilde, 1996).

Furosemida

A furosemida é um ácido clorobenzoico, substituído por um (furan-2-ilmetil)amino e um grupo sulfamoyl nas posições 2 e 5 (Figura 5), sendo uma sulfonamida e também membro dos furanos.

Como um diurético de alça que atua nos rins, tem como principal função a inibição da reabsorção de eletrólitos predominantemente na membrana luminal das células do ramo ascendente da alça de Henle, aumentando a excreção de água no organismo. Seu uso é particularmente benéfico em situações clínicas que requer um fármaco com maior potencial diurético, sendo amplamente utilizado no tratamento de hipertensão e edema na insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, doença renal, dentre outros (PubChem, 2023b; DrugBank, 2023b).

A fórmula molecular da furosemida é composta por átomos de carbono, hidrogênio, cloro, nitrogênio, oxigênio e enxofre ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) sendo sua nomenclatura IUPAC 4-chloro-2-(furan-2-ylmethylamino)-5-sulfamoylbenzoic acid com seus respectivos sinônimos lasix, furanril, frusemida, errolon, dentre outros (PubChem, 2023b).

Os diuréticos são classificados de acordo com sua estrutura química, com seu principal local de ação no néfron e o tipo de diurese causada, sendo divididos em três grupos: tiazídicos, de alça e poupadores de potássio, sendo a furosemida classificada como diurético de alça (Tamargo, Segura e Ruilope, 2014).

Uma característica comum de todos os diuréticos é seu efeito natriurético, que leva à redução do sódio sistêmico.

Contudo, os mais eficazes são os de alça, que reduzem a reabsorção de sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle por meio da inibição do cotransportador sódio-potássio-cloreto localizado na membrana apical

dos túbulos renais. Esses diuréticos agem em locais onde grande quantidade de sódio é normalmente reabsorvida. Como resultado, a excreção urinária de sódio e a perda de líquidos podem ser significativamente aumentadas, tornando a droga muito eficaz mesmo em pacientes com insuficiência renal grave (Nigro e Fortes, 2005).

Os diuréticos de alça são altamente ligados às proteínas plasmáticas, das quais a albumina é a mais importante; portanto, a baixa disponibilidade de albumina reduz a eficácia terapêutica. A droga tem dois metabólitos documentados, glucuronídeos de furosemida e saluamina.

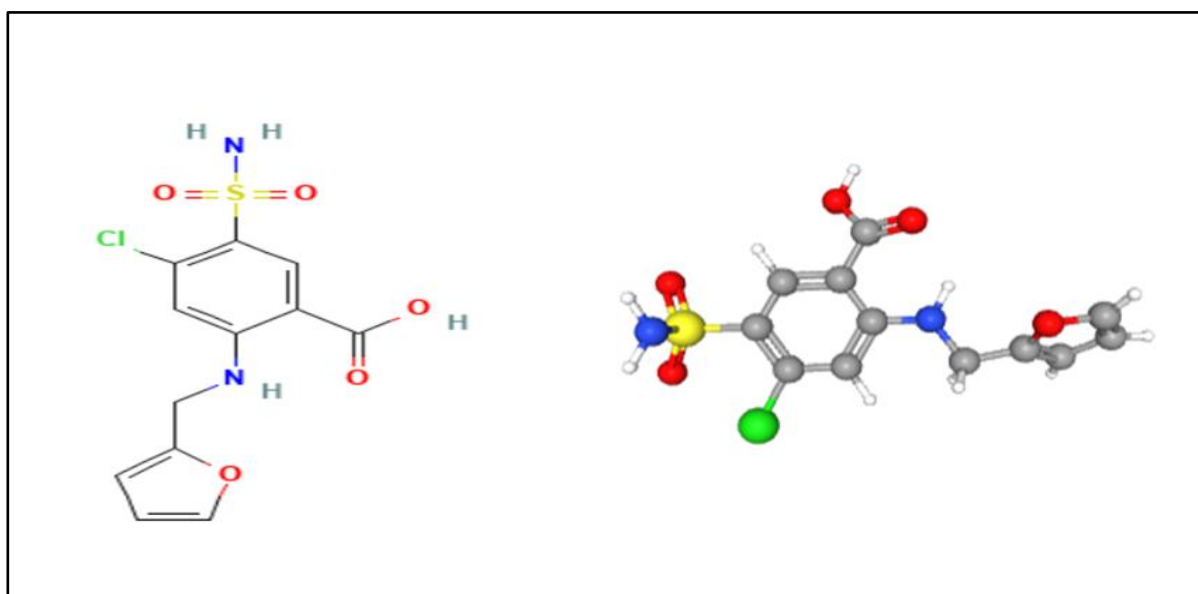


Figura 5 - Estrutura molecular da furosemida. A estrutura molecular da furosemida em 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H), nitrogênio (N), cloro (Cl), oxigênio (O) e enxofre (S). A estrutura 3D à direita está representada por bolas como átomos e bastões como suas ligações químicas, sendo as bolas cinzas os seus átomos de carbono (C), bolas brancas átomos de hidrogênio (H), bolas azuis átomos de nitrogênio (N), bola verde átomo de cloro (Cl), bolas vermelhas átomos de oxigênio (O) e bola amarela átomo de enxofre (S). Fonte: DrugBank (2023b).

Em razão das diferenças individuais e diferentes estratégias de estudos, a farmacocinética da furosemida exibe grande mutabilidade.

A biodisponibilidade da formulação oral varia amplamente devido à baixa solubilidade do composto, metabolismo pré-sistêmico e outros mecanismos desconhecidos, uma vez que a droga tem baixa solubilidade em água e baixa permeabilidade intestinal (Ponto e Schoenwald, 1990; Amaral e colaboradores, 2023).

A dose de furosemida indicada para adultos é de 20 a 80 mg por dia, enquanto a dose de manutenção é de 20 a 40 mg por dia, sendo a dose máxima dependente da resposta do paciente. Se possível, a furosemida deve ser administrada por via oral para lactentes e crianças abaixo de 15 anos, em uma posologia recomendada de 2 mg/kg de peso corporal (Furosemida, 2023).

A furosemida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e apresenta grande variabilidade intra e interindividual. O

comprimido de 40 mg tem o pico de absorção (Tmax) entre 60 e 90 minutos. O efeito da alimentação concomitante na absorção da furosemida depende da forma farmacêutica do medicamento (Furosemida, 2023).

Além das formulações orais, também estão disponíveis soluções para administração intravenosa e intramuscular (PubChem, 2023b; DrugBank, 2023b), bem como a inalatória (Grogono e colaboradores, 2018), porém novos estudos precisam ser realizados para efetivar esta forma de uso (Atwi, 2022).

Entretanto, a droga é amplamente utilizada de forma off-label, incluindo a manipulação da sua forma líquida oral no tratamento de neonatos, dispneia, agente anti-inflamatório e antiviral, redução da produção do vírus HIV, asma alérgica, dentre outros (Bianco e colaboradores, 1989; Grogono e colaboradores, 2018; Brennecke e colaboradores, 2020; Greenhalgh e colaboradores, 2022).

A furosemida é contraindicada para pacientes com “insuficiência renal com anúria, pré-coma e coma associado à encefalopatia hepática, hipopotassemia grave, hiponatremia grave, hipovolemia ou desidratação, mulheres lactantes, e hipersensibilidade à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula” (Furosemida, 2023).

Os principais eventos adversos associados à furosemida foram depleção de volume e desequilíbrio eletrolítico, hipersensibilidade e ototoxicidade. A diurese excessiva pode causar contração do volume do líquido extracelular, levando à alcalose contracional. Este medicamento pode causar vários desequilíbrios eletrolíticos, incluindo hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia e hiperuricemia (Oh e Han, 2015).

A droga apresenta mais de 1500 interações medicamentosas, dentre elas furosemida-femproporex, podendo aumentar a taxa de excreção do femproporex, resultando em níveis séricos mais baixos e redução da eficácia; furosemida-sibutramina levando ao aumento da taxa de excreção da sibutramina, resultando em níveis séricos mais baixos e redução da eficácia; furosemida-amitriptilina podendo aumentar a taxa de excreção da amitriptilina, reduzindo assim os níveis séricos e a sua eficácia; e furosemida-cáscara sagrada que aumento o risco ou a gravidade da desidratação (DrugBank, 2023b).

A furosemida e outros diuréticos são relatados frequentemente como produtos farmacêuticos não declarados em formulações fitoterápicas para emagrecimento. Eles reduzem a quantidade de líquido no corpo, dando a impressão de emagrecimento (Vieira, 2020).

A partir do relato de caso descrito por James e colaboradores (2018), a furosemida é apontada como um desencadeador da Síndrome de Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos.

Neste caso, um homem de 63 anos em tratamento com furosemida para edema de membros inferiores apresentou diarreia, febre, tosse seca e erupção cutânea na metade do corpo, e após interromper o tratamento devido à desidratação, tornou-se hipóxico e necessitou ser hospitalizado.

Exames revelaram leucocitose, eosinofilia e trombocitopenia, e o paciente foi tratado como pneumonia atípica, retomando a furosemida para excesso de líquidos. Essa conduta resultou no desenvolvimento de insuficiência renal aguda com erupção cutânea, febre e eosinofilia. Além disso, a biópsia de pele foi consistente com uma reação medicamentosa grave.

Cáscara Sagrada (*Frangula purshiana*)

A *Frangula purshiana* é conhecida popularmente como cáscara sagrada, com sinonímia como *Rhamnus purshiana*, pertencente à família *Rhamnaceae*. A espécie vegetal é uma planta de uso medicinal de porte pequeno, com altura de até 10 metros e de frutos negros, nativa da costa do Pacífico da América do Norte. Trata-se de um fitoterápico aprovado pela ANVISA com Instrução Normativa (IN 02/2014) (Brasil, 2021c; CEPLAMT, 2023a).

A utilização da cáscara sagrada é antiga e crescente nos dias de hoje, com indicação terapêutica para casos de constipação ocasional (CEPLAMT, 2023a), pois atua diretamente na mucosa intestinal e seu efeito laxante é agressivo (Lôbo, 2012). Essa indicação se justifica pela presença de cascarosídeos A-F e aloínas A e B (Cziple e colaboradores, 2022).

Os compostos antraquinônicos são os responsáveis pelo efeito laxante da droga vegetal e seu mecanismo de ação acontece pela alteração na motilidade do cólon acelerando a evacuação, e por alterações na

absorção e secreção no cólon causando um acúmulo de fluidos, sendo que ambos os mecanismos acontecem de forma independente (Van Gorkom e colaboradores, 1999).

A ação laxante antraquinônica é desencadeada pelas enzimas bacterianas β -glicosidase e redutase. Em revisão, Van Gorkom e colaboradores (1999) descrevem que a ligação β -glicosídica é estabelecida entre a molécula de açúcar e a estrutura da antraquinona, sendo a molécula protegida contra a hidrólise pelo ácido gástrico e pela atividade da α -glicosidase no intestino delgado.

Devido a esta ligação, os heterosídeos dos laxantes antraquinônicos são transportados para o cólon sem serem absorvidos, onde são então metabolizados pela microbiota intestinal.

Por outro lado, o efeito de antranóides também é reconhecido na secreção e absorção induzidas por uma interação direta entre o laxante e as células epiteliais, desacoplando a fosforilação oxidativa mitocondrial e resultando em diminuição da produção de ATP (Van Gorkom e colaboradores, 1999).

As antraquinonas são substâncias contidas em diversas plantas medicinais comumente usadas como suplementos dietéticos e na medicina tradicional,

principalmente por suas propriedades laxantes (Galli, Marinovich e Melzi, 2022).

Entretanto, este não é o único composto químico da cáscara sagrada. Nela também é possível encontrar os cascarosídeos A-F que contém tanto C- quanto O-glicosídeos; crisaloína; aloínas A e B; reinosídeos A-D; glicosídeos de fisciona; crisofanol; aloe-emodina; emodina; frangulina; glicosídeos de fiscionantrona; crisofanolantrona; emodinantrona; crisofanol-8-O-glicosídeo; aloe-emodina-8-O-glicosídeo; diantronas, como palmidinas A-C; emodina-diantrona; aloe-emodina-diantrona; e ácidos graxos, como palmítico e esteárico (Brasil, 2021c).

A espécie medicinal é constituída de cascas secas de caule e ramos, contendo heterosídeos hidroxiantracênicos, dos quais a maioria é expresso em cascarosídeos A e B (Figura 6).

A planta não deve ser utilizada antes de um ano após sua coleta, porque durante este tempo, a hidrólise e oxidação enzimática ou oxidação acelerada por aquecimento, modificam os compostos a base de antraquinona e sua ação.

Na casca fresca são encontradas antronas e na casca seca estão as antraquinonas (Dewick, 2002; Brasil, 2021c).

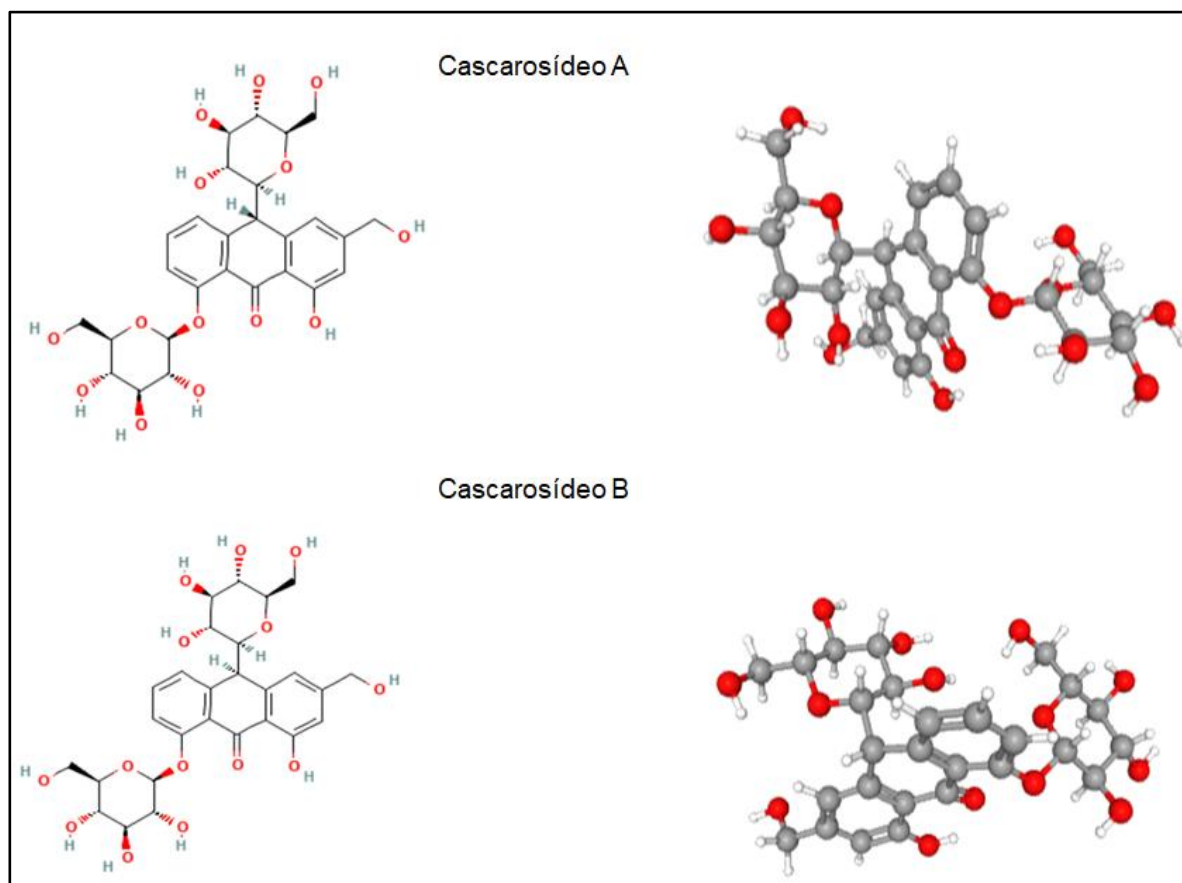


Figura 6 - Estrutura molecular dos cascarosídeos A e B majoritários na cáscara sagrada. A estrutura molecular dos cascarosídeos A e B em 2D à esquerda está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H) e oxigênio (O). A estrutura 3D à direita está representada por bolas como átomos e bastões como suas ligações químicas, sendo as bolas cinzas os seus átomos de carbono (C), bolas brancas átomos de hidrogênio (H) e bolas vermelhas átomos de oxigênio (O). Fonte: PubChem (2023c; 2023d).

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos publicou um parecer científico sobre os possíveis efeitos nocivos do uso prolongado de derivados de antraquinona, no qual concluiu-se que estes compostos devem ser considerados genotóxicos e cancerígenos, a menos que existam dados científicos que mostrem o contrário (EFSA, 2018).

Assim, esse fitoterápico é contraindicado nos casos de “obstrução e estenoses intestinais, perda de tônus, apendicite, dor abdominal de origem desconhecida, pacientes em estado de desidratação grave com depleção de água e eletrólitos e doenças inflamatórias do cólon, como doença de Crohn e colite ulcerativa” (Cáscara sagrada, 2021).

A cáscara sagrada é usada constantemente em fórmulas magistrais para o tratamento da obesidade.

Em estudo realizado na cidade de Belo Horizonte, que avaliou a dispensação e o consumo de drogas anorexígenas, foram levantadas e analisadas notificações de receitas médicas preenchidas por estabelecimentos farmacêuticos, assim como também seus livros de receituários, onde foi observado que a substância mais dispensada foi o femporex.

Destes estabelecimentos destacou-se uma farmácia pela alta dispensação dessas drogas e a associação de anorexígenos com outras substâncias e em fórmulas manipuladas, dentre elas estão espécies vegetais, como a cáscara sagrada, que teve o seu uso justificado por sua capacidade de aumento do volume estomacal devido à retenção de água,

resultando na sensação de plenitude gástrica, reduzindo o apetite, bem como por suas propriedades laxativas (Carneiro, Guerra Júnior e Acurcio, 2008).

Muitas fórmulas magistrais contêm laxantes, sem evidências de que causem perda real de peso, mas uma diminuição da massa fecal e dos líquidos, sendo que o corpo recupera o peso perdido à medida que o tratamento é interrompido. Além disso, o uso crônico dessas drogas pode prejudicar o funcionamento normal do intestino, levando o indivíduo à dependência (Borsato e colaboradores, 2008).

O fitoterápico produzido a partir da cáscara sagrada pode causar efeitos colaterais como dores gastrointestinais, cólicas e fezes aquosas, especialmente em pacientes com intestino irritável. O uso prolongado pode levar à perturbação do equilíbrio hídrico e do metabolismo eletrolítico, podendo resultar na proteinúria, hematuria, pseudomelanose coli e urina de cor alaranjada causada pela eliminação de metabólitos. A dosagem diária do fitoterápico não deve exceder uma cápsula por dia (75 mg), como também não deve ser utilizado por mais de uma semana (Cáscara sagrada, 2021).

A cáscara sagrada tem mais de 390 interações medicamentosas, das quais se destacam com fluoxetina que pode reduzir a eficácia terapêutica da casca de *Frangula purshiana* quando usada em combinação, amitriptilina que também pode resultar na redução da eficácia do fitoterápico e a com furosemida podendo aumentar potencialmente a gravidade de desidratação do indivíduo (DrugBank, 2023c).

Além das interações comprovada, estudo *in vitro* revelou que o fitoterápico composto por *Frangula purshiana* pode afetar a expressão do gene CYP3A4, bem como os níveis de glutathione e a atividade da glicoproteína P, podendo causar distúrbios nos principais mecanismos de metabolismo desse fitoterápico (Mazzari e colaboradores, 2022).

Sene (*Senna alexandrina* Mill)

A *Senna alexandrina* Mill é conhecida popularmente como sene, possui sinônimos botânicos como *Cassia angustifolia* Vahl,

Cassia sena L., *Senna angustifolia* (Vahl) Batka e é pertencente à família Fabaceae conhecida anteriormente como Leguminosae. Trata de uma espécie vegetal que não é nativa da flora brasileira, com origem na África tropical, Somália, Península Arábica e Índia. A planta é um arbusto cuja altura pode chegar a 1,5 metros e é usada tradicionalmente como expectorante, carminativo e doenças da pele. O uso da planta medicinal é aprovado pela ANVISA, com Instrução Normativa (IN 02/2014) e indicação terapêutica como laxativo (Ribeiro, 2019; Araújo e colaboradores, 2020; CEPLAMT, 2023b).

A planta medicinal não deve ser utilizada antes de um ano após a sua colheita (Brasil, 2019). As partes vegetais da planta utilizadas são as folhas secas e os frutos, cuja principal característica é a presença de substâncias antraquinônicas livres e ligadas, como crisofanol, aloemodina, antranol, reina, reina-8-glicosídeos, reina diglicosídeo, reina antrona-8-glicosídeo e senosídeos A-F. Apesar das análises químicas qualitativas das folhas de sene revelarem em sua composição a presença de flavonoides, fenois, saponinas, glicosídeos, carboidratos e taninos (Neves e colaboradores, 2017), a propriedade laxativa é caracterizada pelos compostos antraquinônicos e tem como princípio ativo os senosídeos A e B (Oliveira e colaboradores, 2012).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, a droga vegetal consiste de folíolos e frutos secos, sendo que nos folíolos no mínimo 2,5% são derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B, 0,6% de senosídeo B e 0,5% de senosídeo A. Já nos frutos secos, no mínimo 2,2% são derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B, no mínimo 0,92% de senosídeo B e 0,49% de senosídeo A (Brasil, 2019).

Por ser rica em senosídeo A (Figura 7) é possível que o uso da *Senna alexandrina* resulte nas atividades farmacológicas já comprovadas para este metabólito, como propriedade laxativa, efeitos anti-obesidade, hipoglicemia e hepatoproteção, efeitos anti-inflamatório e antitumor, efeitos antibacteriano, antifúngico e antiviral, e efeito antineurodegenerativo (Le e colaboradores, 2021).

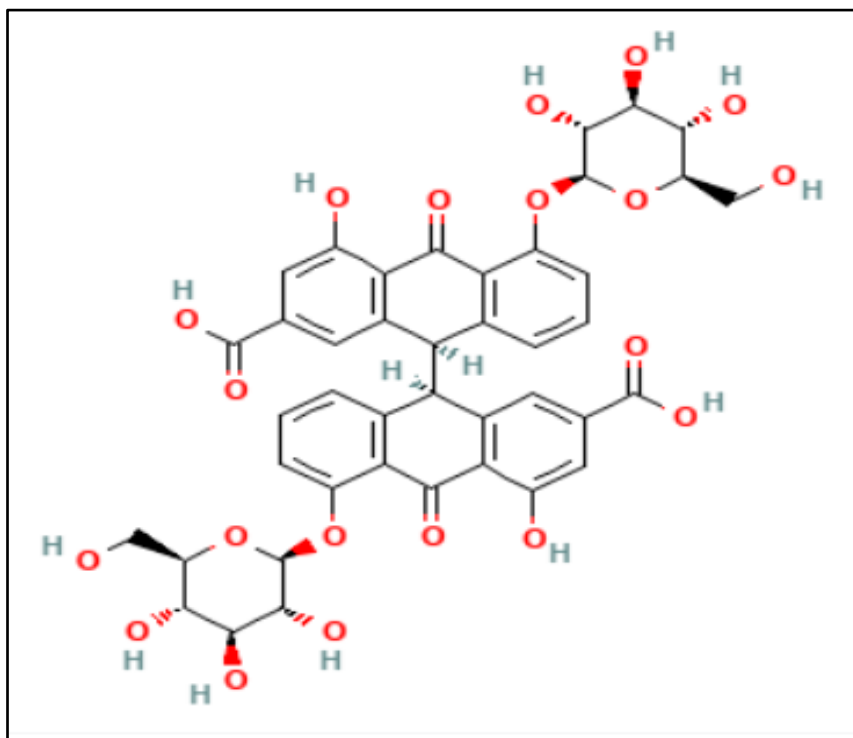


Figura 7 - Estrutura molecular do senosídeo A majoritário no sene. A estrutura molecular do senosídeo A em 2D está representada por traços ligando átomos de carbono (C), hidrogênio (H) e oxigênio (O). Fonte: PubChem (2023e).

A orientação é de que a droga vegetal deve ser tomada à noite com dose terapêutica de 200 mg ao dia, não podendo ultrapassar mais que uma semana contínua (Sene, 2022). Por outro lado, a dose de 30 mg/kg pode restaurar a secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) acompanhado da diminuição do peso corporal (Le e colaboradores, 2019).

Danos estruturais causados na mucosa do cólon resultam na redução na secreção de GLP1 em um modelo animal com obesidade induzida por dieta rica em gordura. Essa dieta a longo prazo pode induzir a produção de ATP e danos mitocondriais, levando à disfunção do metabolismo energético microbiano no intestino grosso e aumentando o risco de resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 (Le e colaboradores, 2019).

O fitoterápico composto de sene é indicado no tratamento de “constipação ocasional e contraindicado em casos de constipação crônica, distúrbios intestinais, tais como obstrução e estenose intestinal, atonia, doença de Crohn, colite ulcerativa, colopatias inflamatórias e dores abdominais, desidratação severa, hemorroidas, apendicite, hipocalemia, estados inflamatórios uterinos e em período

menstrual, cistite, insuficiência hepática, renal ou cardíaca” (Sene, 2022).

A sene pode interagir com aproximadamente 400 drogas medicamentosas, sendo que com a amitriptilina pode resultar na diminuição da sua eficácia, assim como com o uso concomitante com a fluoxetina. Além disso, a administração de sene com o diurético furosemida pode aumentar o risco ou gravidade de desidratação no indivíduo (DrugBank, 2023d).

Laitinen e colaboradores (2007) demonstraram que as alterações na absorção e secreção de água e eletrólitos causadas por laxantes antranóides, os quais são os principais senosídeos extraídos das folhas de sene, podem afetar a biodisponibilidade de medicamentos administrados concomitantemente no seu principal local de absorção, ou seja, no intestino delgado. Por meio de ensaio in vitro foi revelado que a furosemida, medicamento de baixa permeabilidade, pode ter efeitos variáveis neste processo devido aos diversos compostos ativos presentes na infusão. Já para as drogas de alta permeabilidade em estudo, os laxantes antranóides não demonstraram efeitos significativos. Os efeitos da infusão de sene são

variáveis sobre a permeabilidade da droga, dependendo dos compostos ativos presentes na infusão.

A insuficiência hepática e renal aguda foi relatada por Vanderperren e colaboradores (2005) após a ingestão prolongada de chá de sene em alta dose por uma mulher de 52 anos, resultando em tratamento intensivo. A gravidade da insuficiência hepática foi caracterizada pelo aumento do tempo de protrombina e pelo desenvolvimento de encefalopatia. A hepatotoxicidade pode ser explicada pela exposição do fígado à quantidades anormais de metabólitos tóxicos de glicosídeos antraquinônicos. Os efeitos tóxicos de sene também foram observados no estudo de Haoudar e colaboradores (2021) em uma menina de três anos internalizada com histórico de constipação crônica e tratada regularmente com preparações à base de sene, estando na unidade de terapia intensiva pediátrica com hepatite aguda grave e pancytopenia grave.

O mecanismo de ação da droga vegetal envolve dois fatores principais, seja atuando no movimento peristáltico acelerado do intestino grosso estimulando as contrações e reduzindo a absorção de líquidos pelo lúmen devido ao rápido transporte do conteúdo intestinal, assim como afetando a absorção e secreção de fluidos e eletrólitos no cólon, aumentando o volume e a pressão no intestino, impulsionando ainda mais as contrações do cólon, além de estimular a secreção de cloreto ativo, aumentando assim o conteúdo de água e eletrólitos no intestino (Sene, 2022).

A diarreia pode também ser uma manifestação de distúrbio de equilíbrio de aquaporinas encontradas nos intestinos. Estudos revelaram que o senosídeo A quando metabolizado resulta na inibição da expressão de aquaporina AQP3 no cólon, levando à retenção de água e consequentemente diluição das fezes (Wang e colaboradores, 2021; Cziple e colaboradores, 2022).

O uso crônico da droga vegetal pode resultar em “diarreia, com distúrbios eletrolíticos, principalmente hipocalemia, acidose ou alcalose metabólica, albuminúria e hematuria. A deficiência de potássio pode conduzir à disfunção cardíaca e neuromuscular, lentidão, inibição da motilidade intestinal e má absorção, além de dependência, tetania, hiperaldosterismo, excreção de aspartilglicosamina e nefrite, alterações anatômicas do cólon, danos aos nervos do

tecido entérico, redução na concentração de glóbulos séricos, perda de peso e desenvolvimento de caquexia” (Sene, 2022).

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial e pode acometer indivíduos em diferentes ciclos de vida. Seu tratamento é complexo e envolve mudança de hábitos alimentar e de atividade física, mas também pode necessitar de terapia medicamentosa, sendo prescrita somente por um profissional da saúde.

As fórmulas magistrais têm sido usadas para o emagrecimento, com uma composição mista e vem gerando inúmeros problemas de saúde, além de dependência física e psicológica.

Nesse estudo foi possível levantar as principais características químicas das drogas sintéticas (sibutramina, femproporex, furosemida, amitriptilina e fluoxetina) e vegetais (cáscara sagrada e sene), bem como suas aplicações clínicas, farmacocinética e farmacodinâmica, doses, efeitos adversos e interações.

Os dados levantados possibilitaram compreender as potencialidades de cada um desses fármacos no tratamento das mais diferentes doenças e sintomas, atuando como antidepressivos, anorexígenos, laxantes, diuréticos e inibidores de apetite.

Entretanto, destaca-se o quanto é inseguro associar todas essas drogas em uma única fórmula por conta das interações, devido aos prejuízos fisiológicos gerados pela administração concomitante.

Além disso, vale ressaltar que apesar de apenas um dos metabólitos ativos do sene e outro da cáscara sagrada terem sido levantados e que justificam sua ação anti-obesidade, as informações científicas sobre os outros tantos princípios ativos presentes nestes fitoterápicos ainda não estão completamente elucidadas.

Sendo assim, estudos futuros em diversas abordagens são justificados a fim de esclarecer os danos e agravos devido à associação desses fármacos em nível sistêmico, a curto, médio e longo prazos.

Ainda, evidencia-se a importância da conscientização dos profissionais de saúde na dispensação técnica e especializada de fórmulas com duas ou mais drogas, com orientação adequada ao paciente/cliente,

dosando sempre os riscos e benefícios na prescrição desse tratamento medicamentoso.

Além disso, considerando a importância das informações técnicas levantadas, se faz necessária a sua disseminação na população em geral por meio de ações extensionistas, que podem ser universitárias ou não, com objetivo de sensibilizá-la quanto ao uso seguro e orientado de drogas no tratamento da obesidade somente quando estritamente necessário.

REFERÊNCIAS

- 1-ABESO. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.
- 2-ABESO. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Antidepressivos são usados para emagrecimento mas devem ser a última opção. 2022. Disponível em: <https://abeso.org.br/antidepressivos-sao-usados-para-o-emagrecimento-mas-devem-ser-a-ultima-opcao/>.
- 3-Amaral, B.L.S.; Santos, T.P.; Santos, R.M.; Andrade, P.F.P.; Rocha-Gomes, A.; Lages, V.J.; Costa, K.B.; Freitas, D.A.; Mendes, B.F.; Melo, G.E.B.A.; Pereira, W.F. Furosemide Reduces TNF Levels and Increases Antioxidant Activity in Animal Models of Nephrotic Syndrome. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. Vol. 35. Num. 21. 2023. p. 66-79.
- 4-Andrade, C.A.S.D.; Freitas, M.F.D. Perfil da Utilização de Fórmulas Magistrais para Emagrecimento entre os Discentes do Curso de Farmácia da Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo. Graduação em Farmácia. Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo. Vitória. 2011. Disponível em: <https://unisales.br/wp-content/uploads/2021/10/07.pdf>.
- 5-Araújo, R.; Soares, M.; Mazzei, J.L.; Ramos, M.; Siani, A.C. A Comparative Study of Hard Gelatin and Hypromellose Capsules Containing a Dry Extract of Senna (*Cassia angustifolia* Vahl) Under Controlled Temperature and Relative Humidity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 82. 2020. p. 718-723. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.700.
- 6-Atwi, Z. Effects of Inhaled Furosemide on Dyspnea and Pulmonary Function in People with COPD: A Literature Review. *Canadian Journal Respiratory Therapy*. Vol. 58. 2022. p. 170-174. DOI: 10.29390/cjrt-2022-007.
- 7-Bakker, M.H.; Hugtenburg, J.G.; Smits, M.G.; Van Der Horst, H.E.; Slottje, P. Off-label Low Dose Amitriptyline for Insomnia Disorder: Patient-Reported Outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Vol. 32. Num. 4. 2022. p. 435-445. DOI: 10.1002/pds.5561.
- 8-Bianco, S.; Pieroni, M.G.; Refini, R.M.; Rottoli, L.; Sestini, P. Protective Effect of Inhaled Furosemide on Allergen-Induced Early and Late Asthmatic Reactions. *New England Journal of Medicine*, Vol. 321. Num. 16. 1989. p. 1069-1073. DOI: 10.1056/NEJM198910193211602.
- 9-Bornstein, S.R.; Schuppenies, A.; Wong, M.L.; Licinio, J. Approaching the Shared Biology of Obesity and Depression: The Stress Axis as the Locus of Gene - Environment Interactions. *Molecular Psychiatry*. Vol. 11. Num. 10. 2006. p. 892-902. DOI: 10.1038/sj.mp.4001873.
- 10-Borsato, D.M.; Zanetti, C.C.; Bordini, F.; Kalegari, M.; Zanin, S.M.W.; Miguel, M.D. O Papel do Farmacêutico na Orientação da Obesidade. *Visão Acadêmica*. Vol. 9. Num. 1. 2008. p. 83-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v9i1.14636>.
- 11-Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2021: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde. 2022. p. 128. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas>.
- 12-Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde. 2021a. p. 50. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf.

13-Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física Para a População Brasileira: Recomendações para Gestores e Profissionais de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2021b. p. 18. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_atv_gestores.pdf.

14-Brasil. Ministério da Saúde. Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Rhamnus purshiana* DC. Rhamnaceae (Cáscara-sagrada). 2021c. p. 109-109. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_rhamnus_purshiana.pdf.

15-Brasil. Ministério da Saúde. Relatório para Sociedade – Sibutramina para o Tratamento dos Pacientes com Obesidade. Brasília: Ministério da Saúde. 2020. p. 9. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-r/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc182_sibutramina_obesidade.pdf.

16-Brasil. Ministério da Saúde. Farmacopeia Brasileira 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-r/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/plantas-medicinais-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>.

17-Brasil. Ministério da Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2014. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf.

18-Brasil. Anvisa. Resolução - RDC Nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html.

19-Brasil. Anvisa. Resolução - RDC Nº 58, de 5 de setembro de 2007. Dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas e dá outras providências. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0058_05_09_2007.html.

20-Brennecke, A.; Villar, L.; Wang, Z.; Doyle, L.M.; Meek, A.; Reed, M.; Barden, C.; Weaver,

D.F. Is Inhaled Furosemide a Potential Therapeutic for COVID-19? *The American Journal of the Medical Science*. Vol. 360. Num. 3. 2020. p. 216-221. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.044.

21-Bryson, H.M.; Wilde, M.I. Amitriptyline. *Drugs & Aging*. Vol. 8. Num. 6. 1996. p. 459-476. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-199608060-00008>.

22-Carlini, E.A.; Noto, A.R.; Nappo, S.A.; Sanchez, Z.M.; Franco, V.L.S.; Silva, L.C.F.; Santos, V.E.; Alves, D.C. Fluoxetina: Indícios de Uso Inadequado. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. Vol. 58, Num. 2. 2009. p. 97-100. DOI: 10.1590/S0047-20852009000200005.

23-Carneiro, M.F.G.; Guerra Junior, A.A.; Acurcio, F.A. Prescrição, Dispensação e Regulação do Consumo de Psicotrópicos Anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. Vol. 24. Num. 8. 2008. p. 1763-1772. DOI: 10.1590/S0102-311X2008000800005.

24-Carvalho, L.M.; Cohen, P.A.; Silva, C.V.; Moreira, A.P.L.; Falcão, T.M.; Dal Molin, T.R.; Zemolin, G.; Martini, M. A New Approach to Determining Pharmacologic Adulteration of Herbal Weight Loss Products. *Food Additives & Contaminants: Part A*. Vol. 29. Num. 11. 2012. p. 1661-1667. DOI: 10.1080/19440049.2012.706834.

25-Carvalho, L.M.; Martini, M.; Moreira, A.P.L.; Lima, A.P.S.; Correia, D.; Falcão, T.; Garcia, S.C.; Bairos, A.V.; Nascimento, P.C.; Bohrer, D. Presence of Synthetic Pharmaceuticals as Adulterants in Slimming Phytotherapeutic Formulations and their Analytical Determination. *Forensic Science International*. Vol. 204. Num. 1-3. 2011a. p. 6-12. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.04.045.

26-Carvalho, L.M.; Moreira, A.P.; Martini, M.; Falcão, T. The Illegal Use of Synthetic Pharmaceuticals in Herbal Formulations: an Overview of Adulteration Practices and Analytical Investigations. *Forensic Science Review*. Vol. 23. Num. 2. 2011b. p. 73-89.

27-Carvalho, L.M.; Correia, D.; Garcia, S.C.; Bairos, A.V.; Nascimento, P.C.; Bohrer, D. A New Method for the Simultaneous

Determination of 1,4-Benzodiazepines and Amfepramone as Adulterants in Phytotherapeutic Formulations by Voltammetry. *Forensic Science International*. Vol. 202. Num. 1-3. 2010. p. 75-81. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.04.030.

28-Cáscara Sagrada: Cápsula. Responsável técnico Gislaíne B. Gutierrez CRF-PR 12423. Colombo. Herbarium Laboratório Botânico Ltda. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=C%C3%81SCARA%20SAGRADA%20HERBARIUM>.

29-CEPLAMT. Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas. Cáscara Sagrada (cascas). 2023a. Disponível em: <https://www.ufmg.br/mhnpj/ceplamt/bancodeamostras/cascara-sagrada/>.

30-CEPLAMT. Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas. Sene (folíolos). 2023b. Disponível em: <https://www.ufmg.br/mhnpj/ceplamt/bancodeamostras/senne/>.

31-Cloridrato de Amitriptilina. Comprimido. Responsável técnico Andreia Cavalcante Silva CRF-GO 2659. Anápolis. Laboratório Teuto Brasileiro S/A. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20amitriptilina>.

32-Cloridrato de Fluoxetina. Cápsula. Responsável técnico Geraldo Vinícius Elias CRF/MG-13661. São José da Lapa. Pharlab Indústria Farmacêutica S.A. 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20FLUOXETINA>.

33-Cloridrato de Sibutramina Monoidratado. Cápsula. Responsável técnico Ronoel Caza de Dio CRF-SP 19710. São Bernardo do Campo. EMS S/A. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/526290?nomeProduto=cloridrato%20de%20sibutramina>.

34-Cody, J.T.; Valtier, S. Detection of Amphetamine Following Administration of Fenproporex. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 20. Num. 6. 1996. p. 425-431. DOI: 10.1093/jat/20.6.425.

35-Cohen, P.A. Imported Fenproporex-Based Diet Pills from Brazil: A Report of Two Cases. *Journal of General Internal Medicine*. Vol. 24. Num. 3. 2008. p. 430-433. DOI: 10.1007/s11606-008-0878-4.

36-Cohen, P.A.; Goday, A.; Swann, J.P. The Return of Rainbow Diet Pills. *American Journal of Public Health*. Vol. 102. Num. 9. 2012. p. 1676-1686. DOI: 10.2105/AJPH.2012.300655.

37-Colman, E. Anorectics on Trial: A Half Century of Federal Regulation of Prescription Appetite Suppressants. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 143. Num. 5. 2005. p. 380-385. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013.

38-Couch, J.R. Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache. *Headache*. Vol. 51. Num. 1. 2011. p. 33-51. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01800.x.

39-Coutinho, W.F.; Cabral, M.D. A Farmacoterapia da Obesidade nos Consensos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 44. Num. 1. 2000. p. 91-94. DOI: 10.1590/S0004-27302000000100014.

40-Czigle, S.; Fialová, S.B.; Tóth, J.; Mucaji, P.; Nagy, M. Treatment of Gastrointestinal Disorders - Plants and Potential Mechanisms of Action of Their Constituents. *Molecules*. Vol. 27. Num. 9. 2022. p. 1-35. DOI: 10.3390/molecules27092881.

41-Dean, L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. 2017. In Pratt, V.M.; Scott, S.A.; Pirmohamed, M. editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda. National Center for Biotechnology Information. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/?report=reader>.

42-Desobesi-M® Femproporex. Cápsula. Responsável técnico Dr. Wilson R. Farias CRF-SP 9555. Guarulhos. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 2011. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/5835/desobesi-m-atencao-este-medicamento-foi-retirado-do-mercado-pela-anvisa-em-04-10-2011.htm>.

43-Dewick, P.M. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2002. p. 515.

44-Domecq, J.P.; Prutsky, G.; Leppin, A.; Sonbol, M.B.; Altayar, O.; Undavalli, C.; Wang, Z.; Elraiyah, T.; Brito, J.P.; Mauck, K.F.; Lababidi, M.H.; Prokop, L.J.; Asi, N.; Wei, J.; Fidahussein, S.; Montori, V.M.; Murad, M.H. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 100. Num. 2. 2015. p. 363-370. DOI: 10.1210/jc.2014-3421.

45-DrugBank. Sibutramina: DB01105. 2022a. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01105>.

46-DrugBank. Fluoxetine: DB00472. 2022b. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>.

47-DrugBank. Fenproporex: DB01550. 2022c. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01550>.

48-DrugBank. Amitriptyline: DB00321. 2023a. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321>.

49-DrugBank. Furosemide: DB00695. 2023b. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00695>.

50-DrugBank. Frangula purshiana bark: DB15478. 2023c. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15478>.

51-DrugBank. Senna leaf: DB15889. 2023d. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15889>.

52-Duarte, A.P.N.B.; Govato, T.C.P.; Carvalho, R.G.; Pontes-Junior, L.C.B.; Rodrigues, C.L.; Santos, G.M.P.; Nicolau, L.A.D.; Ferraz, R.R.N.; Menezes-Rodrigues, F.S. Uso de Anfeparamona, Femproporex, Mazindol e Sibutramina no Tratamento de Pacientes com Sobrepeso ou Obesidade: Análise Farmacológica e Clínica. International Journal of Health Management Review. Vol. 6. Num. 2. 2020. p. 1-8. DOI: 10.37497/ijhmreview.v6i2.210.

53-EFSA. Safety of Hydroxyanthracene Derivatives for Use in Food. 2018. Disponível

em: <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/5090>.

54-Fangmann, P.; Assion, H.-J.; Juckel, G.; González, C.Á.; López-Muñoz, F. Half a Century of Antidepressant Drugs: On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part II: Tricyclics and Tetracyclics. Journal of Clinical Psychopharmacology. Vol. 28. Num. 1. 2008. p. 1-4. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181627b60.

55-FDA. U.S. Food and Drug Administration. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. 2007.

56-Ferreira, L.; Gomes, E. Estudo sobre a Eficácia do Uso de Inibidores da Recaptação de Norepinefrina e Serotonina no Tratamento da Obesidade (Sibutramina®). Revista Saúde e Pesquisa. Vol. 2. Num. 3. 2009. p. 363-369. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/911/896>.

57-Figge, J.; Leonard, P.; Richelson, E. Tricyclic Antidepressants: Potent blockade of Histamine H1 Receptors of Guinea Pig Ileum. European Journal of Pharmacology. Vol. 58. Num. 4. 1979. p. 479-483. DOI: 10.1016/0014-2999(79)90320-0.

58-Franco, R.R.; Cominato, L.; Damiani, D. O Efeito da Sibutramina na Perda de Peso de Adolescentes Obesos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Vol. 58. Num. 3. 2014. p. 243-250. DOI: 10.1590/0004-273000002825.

59-Furosemida: Comprimido. Responsável técnico Raquel Letícia Correia Borges CRF-GO 6248. Anápolis. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. NEOQUIMICA. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/737356?nomeProduto=FUROSEMIDA>.

60-Galli, C.; Marinovich, M.; Melzi, G. P08-21 Lack of genotoxicity of Rhamnus purshiana, Sennae fructus, and Rhamnus frangula in a Micronucleus Assay in Vitro (OECD 787). Toxicology Letters. Vol. 368. Supl. 1. 2022. p. S149. DOI: 10.1016/j.toxlet.2022.07.420.

61-Garcia-Alonso, D.; Morgenstern-Kaplan, D.; Cohen-Welch, A.; Lozano-Cuenca, J.; López-

Canales, J.S. Possible Mechanisms Involved in the Vasorelaxant Effect Produced by Anorexigenic Drugs in Rat Aortic Rings. *Medical Sciences*. Vol. 7. Num. 3. 2019. p. 39. DOI: 10.3390/medsci7030039.

62-Gonçalves, C.L.; Rezin, G.T.; Ferreira, G.K.; Jeremias, I.C.; Cardoso, M.R.; Valvassori, S.S.; Munhoz, B.J.P.; Borges, G.D.; Bristot, B.N.; Leffa, D.D.; Andrade, V.M.; Quevedo, J.; Streck, E.L. Effects of Acute and Chronic Administration of Fenproporex on DNA Damage Parameters in Young and Adult Rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. Vol. 380. 2013. p. 171-176. DOI: 10.1007/s11010-013-1670-2.

63-Goodnick, P.J.; Goldstein, B.J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Affective Disorders - I. Basic Pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. Vol. 12. Num. 4. 1998. DOI: 10.1177/0269881198012003021.

64-Greenhalgh, L.L.; Passos, M.M.B.; Agrizzi, A.L.; Monteiro, M.S.S.B. Compounded Medications for Cardiovascular Use in Neonatology: An Integrative Review. *Revista Paulista de Pediatria*. Vol. 41. 2022. p. 1-9. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021167.

65-Grogono, J.C.; Butler, C.; Izadi, H.; Moosavi, S.H. Inhaled Furosemide for Relief of Air Hunger Versus Sense of Breathing Effort: A Randomized Controlled Trial. *Respiratory Research*. Vol. 19. Num. 1. 2018. p. 1-14. DOI: 10.1186/s12931-018-0886-9.

66-Halpern, B.; Mancini, M.C.; Melo, M.E.; Lamounier, R.N.; Moreira, R.O.; Carra, M.K.; Kyle, T.K.; Cercato, C.; Boguszewski, C.L. Proposal of an Obesity Classification Based on Weight History: An Official Document by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. Vol. 66. Num. 2. 2022. p. 139-151. DOI: 10.20945/2359-3997000000465.

67-Haoudar, A.; Chekhlabi, N.; Ei Kettani, C.; Dini, N. Acute Hepatitis and Pancytopenia in a Child With Chronic Abuse of Senna. *Cureus*. Vol. 13. Num. 1. 2021. p. 1-6. DOI: 10.7759/cureus.12436.

68-Heal, D.J.; Aspley, S.; Prow, M.R.; Jackson, H.C.; Martin, K.F.; Cheetham, S.C.

Sibutramine: a Novel Anti-Obesity Drug. A Review of the Pharmacological Evidence to Differentiate it From D-Amphetamine and D-Fenfluramine. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorder*. Supl. 1. 1998. p. S18-S28; 1998.

69-Hicks, J.K.; Sangkuhl, K.; Swen, J.J.; Ellingrod, V.L.; Muller, D.J.; Shimoda, K.; Bishop, J.R.; Kharasch, E.D.; Skaar, T.C.; Gaedigk, A.; Dunnenberger, H.M.; Klein, T.E.; Caudle, K.E.; Stingl, J.C. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 93. Num. 5. 2017. p. 402-408. DOI: 10.1002/cpt.597.

70-Ikejiri, K.; Akama, Y.; Ieki, Y.; Kawamoto, E.; Suzuki, K.; Yokoyama, K.; Ishikura, K.; Imai, H. Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Targeted Temperature Management in Tricyclic Antidepressant-Induced Cardiac Arrest: A Case Report and Literature Review. *Medicine*. Vol. 100. Num. 9. 2021. p. 1-6. DOI: 10.1097/MD.00000000000024980.

71-James, J.; Sammour, Y.M.; Virata, A.R.; Nordin, T.A.; Dumic, I. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. *American Journal of Case Reports*. Vol. 19. 2018. p. 163-170. DOI: 10.12659/AJCR.907464.

72-Kerr, G.; McGuffie, A.C.; Wilkie, S. Tricyclic Antidepressant Overdose: A Review. *Emergency Medicine Journal*. Vol. 18. Num. 4. 2001. p. 236-241. DOI: 10.1136/emj.18.4.236.

73-Kraemer, T.; Pflugmann, T.; Bossmann, M.; Kneller, N.M.; Peters, F.T.; Paul, L.D.; Springer, D.; Staack, R.F.; Maurer H.H. Fenproporex N-dealkylation to Amphetamine - Enantioselective in Vitro Studies in Human Liver Microsomes as Well as Enantioselective in Vivo Studies in Wistar and Dark Agouti Rats. *Biochemical Pharmacology*. Vol. 68. Num. 5. 2004. p. 947-957. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.05.009.

74-Laitinen, L.; Takala, E.; Vuorela, H.; Vuorela, P.; Kaukonen, A.M.; Marvola, M. Anthranoid Laxatives Influence the Absorption of Poorly Permeable Drugs in Human Intestinal Cell

Culture Model (Caco-2). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 66. Num. 1. 2007. p. 135-145. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.09.006.

75-Le, J.; Ji, H.; Zhou, X.; Wei, X.; Chen, Y.; Fu, Y.; Ma, Y.; Han, Q.; Sun, Y.; Gao, Y.; Wu, H. Pharmacology, Toxicology, and Metabolism of Sennoside A, A Medicinal Plant-derived Natural Compound. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 12. 2021. p. 1-14. DOI: 10.3389/fphar.2021.714586.

76-Le, J.; Zhang, X.; Jia, W.; Zhang, Y.; Luo, J.; Sun, Y.; Ye, J. Regulation of Microbiota-GLP1 Axis by Sennoside A in Diet-induced Obese Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Vol. 9. Num. 4. 2019. p. 758-768. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.014.

77-Ledonne, A.; Sebastianelli, L.; Federici, M.; Bernardi, G.; Mercuri, N. B. The Anorexic Agents, Sibutramine and Fenfluramine, Depress GABA_B-Induced Inhibitory Postsynaptic Potentials in Rat Mesencephalic Dopaminergic Cells. *British Journal of Pharmacology*. Vol. 156. Num. 6. 2009. p. 962-969. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00081.x.

78-Lee, S.H.; Paz Filho, G.; Mastronardi, C.; Licinio, J.; Wong, M.L. Is Increased Antidepressant Exposure a Contributory Factor to the Obesity Pandemic? *Translational Psychiatry*. Vol. 6. Num. 3. 2016. p. 1-12. DOI: 10.1038/tp.2016.25.

79-Leucht, C.; Huhn, M.; Leucht, S. Amitriptyline Versus Placebo for Major Depressive Disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol. 12. 2012. p. 1-125. DOI: 10.1002/14651858.CD009138.pub2.

80-Lôbo, C.R. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): Uma Revisão de Literatura. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*. 2012. p. 171-178.

81-Mancini, M.C.; Halpern, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 46. Num. 5. 2002. p. 497-512. DOI: 10.1590/S0004-27302002000500003.

82-Mazzari, A.L.D.A.; Lacerda, S.B.P.; Milton, F.A.; Machado, J.A.M.M.; Sinoti, S.B.P.; Toullec, A.S.; Rodrigues, P.M.; Neves, F.A.R.;

Simeoni, L.A.; Silveira, D.; Prieto, J.M. In Vitro Effects of European and Latin-American Medicinal Plants in CYP3A4 Gene Expression, Glutathione Levels, and P-glycoprotein Activity. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 13. 2022. p. 1-16. DOI: 10.3389/fphar.2022.826395.

83-Mendes, F.D.A. Estudo de Estabilidade de Anfetaminas e Produtos de Biotransformação de Cocaína e Tetraidrocannabinol em Amostra de Urina Seca em Papel. *Dissertação de Mestrado*. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2021. DOI: 10.11606/D.9.2021.tde-04022022-155512.

84-Moore, R.A.; Derry, S.; Aldington, D.; Cole, P.; Wiffen, P.J. Amitriptyline for Fibromyalgia in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol. 7. 2015. p. 1-39. DOI: 10.1002/14651858.CD011824.

85-Moreno, R.A.; Moreno, D.H.; Soares, M.B.D.M. Psicofarmacologia de Antidepressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*. Vol. 21. Num. 1. 1999. p. 24-40. DOI: 10.1590/S1516-44461999000500006.

86-Neves, A.M.; Costa, P.S.; Coutinho, M.G.S.; Souza, E.B.; Santos, H.S.; Silva, M.G.V.; Fontenelle, R.O.S. Caracterização Química e o Potencial Antimicrobiano de Espécies do Gênero *Senna* Mill. (Fabaceae). *Revista Virtual de Química*. Vol. 9. Num. 6. 2017. p. 2506-2538. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170149>.

87-Nigro, D.; Fortes, Z.B. Efeitos Farmacológicos dos Diuréticos e dos Bloqueadores dos Canais de Cálcio. *Revista Brasileira de Hipertensão*. Vol. 12. Num. 2. 2005. p. 103-107. Disponível em: [http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20\(2\)%202005.pdf](http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20(2)%202005.pdf).

88-Oh, S.W.; Han, S.Y. Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolyte Blood Press*, Vol. 13. Num. 1, p. 17-21. 2015. DOI: 10.5049/EBP.2015.13.1.17.

89-Oliveira, R.C.; Barão, F.M.; Ferreira, E.; Oliveira, A.F.M. A Farmacoterapia no Tratamento da Obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. Vol. 3. Num. 17. 2012. p. 375-388. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/170/166>.

90-Oliveira, A.L.S.; Ribeiro, G.C.A.; Jesus, G.S.; Santana, T.T.O.; Costa, J.A.; Brandão, H.N. Avaliação da Qualidade de Amostras de Senna Alexandrina Miller Comercializadas em Três Estabelecimentos de Feira de Santana, Bahia. *Exatas Online*. Vol. 3. Num. 2. 2012. p. 25-30. Disponível em: <http://www2.uesb.br/exatasonline/images/V3N2%20pp25-30.pdf>.

91-Ortuño, M.J.; Schneeberger, M.; Ilanges, A.; Marchildon, F.; Pellegrino, K.; Friedman, J. M.; Ducey, P. Melanocortin 4 Receptor Stimulation Prevents Antidepressant-Associated Weight Gain in Mice Caused by Long-Term Fluoxetine Exposure. *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 131. Num. 24. 2021. p. 1-14. DOI: 10.1172/JCI151976.

92-Peixoto, H.G.E.; Vasconcelos, I.A.L.; Sampaio, A.C.M.; Ito, M.K. Antidepressivos e Alterações no Peso Corporal. *Revista de Nutrição*. Vol. 21. Num. 3. 2008. p. 341-348. DOI: 10.1590/S1415-52732008000300009.

93-Pélissier-Alicot, A.L.; Piercecchi-Marti, M.D.; Bartoli, C.; Kuhlmann, E.; Coiffait, P.E.; Sanvoisin, A.; Giocanti, D.; Léonetti, G. Abusive Prescription of Psychostimulants: A study of Two Cases. *Journal of Forensic Sciences*. Vol. 51. Num. 2. 2006. p. 407-410. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2006.00078.x.

94-Pereira Júnior, A.C. Interações Medicamentosas, Transtornos Mentais Comuns e Uso de Psicofármacos na Atenção Primária à Saúde: Reflexo na Qualidade de Vida. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2019. DOI: 10.11606/T.22.2019.tde-29032019-183555.

95-Ponto, L.L.B.; Schoenwald, R.D. Furosemide (Frusemide). A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part I). *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 18. Num. 5. 1990. p. 381-408. DOI: 10.2165/00003088-199018050-00004.

96-Preskorn, S.H.; Baker, B. Fatality Associated With Combined Fluoxetine-Amitriptyline Therapy. *JAMA*. Vol. 277. Num. 21. 1997. p. 1682-1682. DOI: 10.1001/jama.1997.03540450038031.

97-PubChem. Sibutramine: CID 5210. 2022a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5210>.

98-PubChem. Fluoxetine: CID 3386. 2022b. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3386>.

PubChem. Fenproporex: CID 61810. 2022c. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/61810>.

99-PubChem. Amitriptyline: CID 2160. 2023a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2160>.

100-PubChem. Furosemide: CID 3440. 2023b. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3440>.

101-PubChem. Cascaroside A: CID 442727. 2023c. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442727>.

102-PubChem. Cascaroside B: CID 14605093. 2023d. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14605093>.

103-PubChem. Senna: CID 73111. 2023e. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73111>.

104-Ribeiro, T.S. Estudo de Validação de Espécies Vegetais da Flora Maranhense na Terapêutica do Câncer: Análise Química de *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench e *Senna alexandrina* Mill. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Maranhão. São Luís. 2019. Disponível em: <https://monografias.ufma.br/jspui/bitstream/123456789/4022/1/TASSIAN-O-RIBEIRO.pdf>.

105-Scabia, G.; Barone, I.; Mainardi, M.; Ceccarini, G.; Scali, M.; Buzzigoli, E.; Dattilo, A.; Vitti, P.; Gastaldelli, A.; Santini, F.; Pizzorusso, T.; Maffei, L.; Maffei, M. The Antidepressant Fluoxetine Acts on Energy Balance and Leptin Sensitivity Via BDNF. *Scientific Reports*. Vol. 8. 2018. p. 1-12. DOI:10.1038/s41598-018-19886-x.

106-Scheen, A. J. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. *Diabetes Care*. Vol. 34. Suppl. 2. 2011. p. 114-119. DOI: 10.2337/dc11-s205.

107-Sene. Cápsula. Responsável técnico Gislaire B. Gutierrez CRF-PR 12423. Colombo. Herbarium Laboratório Botânico Ltda., 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SENE%20HERBARIUM>.

108-Silva, A.C.; Magalini, A.P.; Santos, D.C.F.; Malfará, W.R.; Crisci, A.R. Efeitos da Sibutramina Sobre o Sistema Reprodutor Feminino de Ratas Wistar. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. Vol. 21. Num. 1. 2018. p. 95-102. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2018.v21i1.579.

109-Tamargo, J.; Segura, J.; Ruilope, L.M. Diuretics in the Treatment of Hypertension. Part 2: Loop Diuretics and Potassium-Sparing Agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Vol. 15. Num. 5. 2014. p. 605-621. DOI: 10.1517/14656566.2014.879117.

110-Tata, D.A.; Yamamoto, B.K. Interactions Between Methamphetamine and Environmental Stress: Role of Oxidative Stress, Glutamate and Mitochondrial Dysfunction. *Addiction*. Vol. 102. Suppl. 1. 2007. p. 49-60. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2007.01770.x.

111-Vanderperren, B.; Rizzo, M.; Angenot, L.; Haufroid, V.; Jadoul, M.; Hantson, P. Acute Liver Failure With Renal Impairment Related to the Abuse of Senna anthraquinone Glycosides. *The Annals of Pharmacotherapy*. Vol. 39. Num. 7-8. 2005. p. 1353-1357. DOI: 10.1345/aph.1E670.

112-Van Gorkom, B.A.P.; De Vries, E.G.E.; Karrenbeld, A.; Kleibeuker, J.H. Review Article: Anthranoid Laxatives and Their Potential Carcinogenic Effects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 13. Num. 4. 1999. p. 443-452. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00468.x.

113-Vieira, S.W. Utilização das Técnicas de Caracterização do Estado Sólido para Identificação de Adulterantes Farmacêuticos em Emagrecedores Naturais. TCC. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2020. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/56449>

114-Wanderley, E.N.; Ferreira, V.A. Obesidade: Uma Perspectiva Plural. *Ciência & Saúde*

Coletiva. Vol. 15. Num. 1. 2010. p. 185-194. DOI: 10.1590/S1413-81232010000100024.

115-Wang, Z.; Cheng, Y.; Su, W.; Zhang, H.; Li, C.; Routledge, M.N.; Gong, Y.; Qiao, B. Organ Specific Differences in Alteration of Aquaporin Expression in Rats Treated With Sennoside A, Senna anthraquinones and Rhubarb anthraquinones. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 22. Num. 15. 2021. p. 1-14. DOI: 10.3390/ijms22158026.

116-Wit, L.; Luppino, F.; Van Straten, A.; Penninx, B.; Zitman, F.; Cuijpers, P. Depression and Obesity: A Meta-analysis of Community-based Studies. *Psychiatry Research*. Vol. 178. Num. 2. 2010. p. 230-235. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.04.015.

117-WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

118-Zaros, K.J.B. O Uso Off Label de Medicamentos para Obesidade. *Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos*. Num. 2. Ano. 15. 2018. p. 1-8. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/13906/Q784s3J93T1bFHguXq13RjunxqJLU0m.pdf>.

119-Zolkowska, D.; Rothman, R.B.; Baumann, M.H. Amphetamine Analogs Increase Plasma Serotonin: Implications for Cardiac and Pulmonary Disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 318. Num. 2. 2006. p. 604-610. DOI: 10.1124/jpet.106.101618.

Recebido para publicação em 10/02/2025
Aceito em 11/06/2025