



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BRUNO HENRIQUE MONTEIRO LEITE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE GUARANÁ EM PÓ EM CÁPSULADO
(*Paullinia cupana*) COMERCIALIZADOS NO DISTRITO FEDERAL.**

BRASÍLIA, DF

2013

BRUNO HENRIQUE MONTEIRO LEITE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE GUARANÁ EM PÓ EM CÁPSULADO
(*Paullinia cupana*) COMERCIALIZADOS NO DISTRITO FEDERAL.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Co-Orientador: Profa. Dra. Aline Costa Santos Nunes

BRASÍLIA, DF

2013

BRUNO HENRIQUE MONTEIRO LEITE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE GUARANÁ EM PÓ EM CÁPSULADO
(*Paullinia cupana*) COMERCIALIZADOS NO DISTRITO FEDERAL.**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento
(FCE/ Universidade de Brasília)

Professora. Dra. Aline Costa Santos Nunes
(Universidade de Brasília)

Professora. Dra. Eliana Fortes Gris
(Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, DF

2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis, me dando força e sabedoria para a conquista de mais esta vitória.

Aos meus queridos pais, Fernandes e Newmann, que sempre me incentivaram a estudar, adquirir novos conhecimentos e a prosseguir nesta jornada quaisquer que fossem os obstáculos a serem ultrapassados.

A minha namorada Ylka pela dedicação, paciência e carinho em todos os momentos. Além de sua compreensão e tantos finais de semana sacrificados no laboratório.

Aos meus irmãos Caio e Andrei pelo companheirismo, compreensão, incentivo e conselhos em todos os momentos.

Ao Profa. Dra. Aline Costa Santos Nunes, pela amizade, apoio, compreensão e orientação de todo esse trabalho, que muito contribuiu pela minha formação como aluno e profissional.

Ao Prof. Dr Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento, pela sua orientação que muito contribuiu para construção nesse trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcílio Cunha Filho, pela colaboração em momentos importantes do desenvolvimento da pesquisa.

Ao Profa. Dra Lívia Lira de Sá Barreto, pelos conhecimentos transmitidos e sua disponibilidade.

Ao Laboratório de Ensaio Químicos da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, por ceder alguns equipamentos para realização de experimentos.

Ao Laboratório de Controle de Qualidade da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, por ceder alguns equipamentos para realização de experimentos.

Ao Laboratório de Histopatologia Bucal da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, por ceder lupa estereoscópica para realização da inspeção visual.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ceilândia da UnB, por ceder alguns equipamentos para os exames farmacognósticos.

Foram tantos momentos que passei na companhia de amigos, momentos esses que não podem ser descritos, pois cada um tem a sua particularidade. A todos que de alguma forma contribuíram, muito obrigado.

A todos os familiares, pelo apoio compreensão e carinho dedicado a mim.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE GRÁFICOS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE QUADROS	15
LISTA DE ABREVIATURAS	16
RESUMO.....	19
ABSTRACT.....	20
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	21
1.1. GUARANÁ	23
1.2. IMPORTÂNCIA ECONÔMICA.....	24
1.3. PROPRIEDADES QUÍMICAS E MEDICINAIS DAS SEMENTES DE GUARANÁ	26
1.4. QUALIDADE	31
OBJETIVOS	35
CAPÍTULO 2 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
2.1. AMOSTRAS	39
2.2. MÉTODOS GERAIS	39
2.2.1. Análise de rótulos	39
2.2.2. Determinação de peso	40
2.2.3. Inspeção visual do pó.....	41
2.2.4. Exame Farmacognóstico do guaraná.....	41
2.2.4.1. Preparo do extrato	41
2.2.4.2. Caracterização farmacognóstica de taninos	42
2.2.4.2.1. Reação com Gelatina (A)	42
2.2.4.2.2. Reação com Hidróxidos Alcalinos (B)	42
2.2.4.2.3. Reação com Cloreto Férrico (C)	42
2.2.4.2.4. Reação com Vanilina (D).....	42
2.2.4.3. Determinação de triterpenos, esteroides e saponinas.....	42
2.2.4.3.1. Reação de Liebermann e Burchard	42
2.2.4.3.2. Reação de afrogenicidade.....	43
2.2.4.4. Caracterização farmacognóstica de antraquinonas	43
2.2.4.4.1. Reação de caracterização de Bornträger	43
2.2.4.5. Caracterização farmacognóstica de cumarinas.....	43

2.2.5.	Quantificação de metilxantinas por método espectrofotométrico ...	43
2.2.5.1.	Preparo da solução para construção da curva de calibração....	44
2.2.5.2.	Calculo do teor de metilxantinas	44
2.2.6.	Ensaio de dissolução	44
2.2.6.1.	Ensaio de dissolução usando método espectrofotométrico para quantificação de metilxantinas em cápsulas de guaraná	44
2.2.6.2.	Preparo da solução HCl 0,1 M.....	46
2.2.6.3.	Tratamento dos resultados.....	46
CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO		47
3.1	ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS	48
3.2	DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO	54
3.3	INSPEÇÃO VISUAL	57
3.4	TEOR DE UMIDADE E CINZAS.....	59
3.5	EXAME FARMACOGNÓSTICO.....	62
3.6	ANÁLISE DO TEOR DE METILXANTINAS EM GUARANÁ EM PÓ ENCAPSULADO	67
3.6.1	Curva de calibração.....	67
3.6.2	Doseamento de metilxantinas.....	68
3.7	DISSOLUÇÃO	72
3.8	DOSE INDICADA DE CAFEÍNA DISSOLVIDA DIA.....	80
3.9	QUALIDADE POR AMOSTRA	84
3.9.1	Amostra 1	84
3.9.2	Amostra 2	86
3.9.3	Amostra 3	88
3.9.4	Amostra 4	89
3.9.5	Amostra 5	91
3.9.6	Amostra 6	93
3.9.7	Amostra 7	95
3.9.8	Amostra 8	96
3.9.9	Amostra 9	98
3.9.10	Amostra 10.....	100
3.10	Análise comparativa das amostras industriais e manipuladas	101
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES		106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		111
LAUDOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE GUARANÁ		121

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Foto das cinzas da 5ª amostra cor cinza e preto, com uma amostra, que apresentou suas cinzas iguais às outras amostras, de cor salmão.....62
- FIGURA 2** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 1.....133
- FIGURA 3** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 2.....133
- FIGURA 4** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 3.....134
- FIGURA 5** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 4.....134
- FIGURA 6** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 5.....135
- FIGURA 7** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 6.....135
- FIGURA 8** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 7.....136
- FIGURA 9** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 8.....136
- FIGURA 10** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 9.....137
- FIGURA 11** - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 10.....137
- FIGURA 12** - Extrato etanólico obtido por decocção, das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....138

FIGURA 13 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com gelatina (A), das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	139
FIGURA 14 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com gelatina (A), das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....	139
FIGURA 15 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com Hidróxidos Alcalinos (B) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	140
FIGURA 16 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com Hidróxidos Alcalinos (B) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....	140
FIGURA 17 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados e hidrolisáveis através da Reação com Cloruro Férrico (C) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	141
FIGURA 18 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados e hidrolisáveis através da Reação com Cloruro Férrico (C) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....	141
FIGURA 19 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados através da Reação com Vanilina (D) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	142
FIGURA 20 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados através da Reação com Vanilina (D) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....	142
FIGURA 21 - Carcatereização farmacognóstica de antraquinonas através da Reação de Bornträger das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	143
FIGURA 22 - Carcatereização farmacognóstica de antraquinonas através da Reação de Bornträger das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....	143
FIGURA 23 - Carcatereização farmacognóstica de cumarinas através da determinação de cumarinas das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).....	144

FIGURA 24 - Caracterização farmacognóstica de cumarinas através da determinação de cumarinas das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).....144

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1** - Teores de cinzas e Teores de umidade das amostras industriais de guaraná, sob a forma de cápsula, determinados pelo método convencional60
- GRÁFICO 2** - Teores de cinzas e Teores de umidade das amostras manipuladas de guaraná, sob a forma de cápsula, determinados pelo método convencional.....61
- GRÁFICO 3** - Curva de calibração de cafeína obtida por espectrofotometria em 271 nm utilizando concentração de 0,005 a 0,025 mg/mL.....68
- GRÁFICO 4** - Perfis de dissolução das cápsulas de guaraná industriais em HCl 0,1 M a 37°C, velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem à média de seis determinações.....75
- GRÁFICO 5** - Perfis de dissolução das cápsulas de guaraná manipuladas em HCl 0,1 M a 37°C, velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem à média de seis determinações.....78
- GRÁFICO 6** - Dose indicada dissolvida de cafeína dia de guaraná em pó encapsulado de amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10) encontradas no Distrito Federal. Valores em mg.....82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Avaliação dos rótulos das amostras industriais de cápsulas de guaraná, através da comparação das exigências feitas pela RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).....	49
TABELA 2 - Avaliação dos rótulos das amostras manipuladas de cápsulas de guaraná, através da comparação das exigências feitas pela RDC nº 67 (BRASIL, 2007).....	53
TABELA 3 - Peso médio e variação em relação ao valor indicado nos rótulos das amostras de guaraná industriais, sob a forma de cápsula, determinados pelo método preconizado pela Farmacopeia V Edição (2010).....	55
TABELA 4 - Peso médio e variação em relação ao valor indicado nos rótulos das amostras de guaraná manipuladas, sob a forma de cápsula, determinados pelo método preconizado pela Farmacopeia V Edição (2010).....	56
TABELA 5 - Resultados da constituição química das cápsulas de guaranás de amostras industriais.....	63
TABELA 6 - Resultados da constituição química das cápsulas de guaranás de amostras manipuladas.....	65
TABELA 7 - Teor de metilxantinas em guaraná em pó encapsulado de amostras industriais.....	69
TABELA 8 - Teor de metilxantinas em guaraná em pó encapsulado de amostras manipuladas.....	71
TABELA 9 - Valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de guaranás em cápsula das amostras industriais dissolvidas em função do tempo (minutos).....	74
TABELA 10 - Valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens dos guaranás em cápsulas das amostras manipuladas dissolvidas em função do tempo (minutos).....	77

TABELA 11 - Valores da qualidade das amostras através do somatório dos testes de guaraná em cápsula, das amostras industriais e manipuladas, pela classificação de 0 - 2.....102

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Especificações dos parâmetros avaliados para teste de dissolução das amostras de cápsulas contendo pó de guaraná.....45

QUADRO 2 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3 x das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10) de cápsulas de guaraná.....58

LISTA DE ABREVIATURAS

%MX – Porcentagem de metilxantinas	DCD – Dose indicada dissolvida de cafeína dia
%PD – Perfil de dissolução das cápsulas em 120 minutos	DCDA – Dose indicada dissolvida de cafeína pelo autor
p/V – peso por volume	DCDF – Dose indicada dissolvida de cafeína por fabricante
A - Aprovado	DCI – Dosagem de cápsulas diárias indicada
Abs - Absorbância a 271nm	DCIA – Dosagem de cápsulas diárias indicada pelo autor
AMBEV – Companhia de bebidas das Américas	DCIF – Dosagem de cápsulas diárias indicada por fabricante
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária	DNA - Ácido desoxirribonucléico
Asp – Aspecto do pó por inspeção visual a olho nu	DP – Desvio Padrão
Asp L - Aspecto do pó por inspeção visual com lupa	DP - Desvio Padrão;
C - Conforme	DPR (%) - Desvio padrão relativo
C part – Cor das partícula	Embrapa - Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
C.N.P.J. - Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica	ESCOB - <i>European Scientific Cooperative On Phytotherapy</i>
CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	g - Grama
CNNPA - Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos	IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LV - Limite de variação;	PM – Peso médio
M - Média das amostras	QtCáps - Quantidade de cafeína por cápsula
Pecuária e Abastecimento	QtCáps ideal - Quantidade de cafeína ideal
mg – Miligrama	R- Reprovado
mg/dia – Miligrama por dia	RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
mg/g - Miligrama por grama	RE - Resolução
mg/kg – Miligrama por kilograma	rpm – Rotação por minuto
mg/mL – Miligrama por mililitro	SNC – Sistema nervoso central
min - Minutos	SP – São Paulo
mL - Mililitro	SUFRAMA - Superintendência da Zona Franca de Manaus
MX - Metilxantinas	T part - Tamanho da partícula
N – Não conforme	Taninos C/H Reação C - Taninos condensados e hidrolisáveis Reação
nm - Nanómetro	U.V. – Ultra violeta
Nok - Produto reprovado	UDL- Unidades com dobro do Limite
O - Apresenta informação	UFL - Unidades fora do Limite;
°C – Graus Celsius	USP - United States Pharmacopeia
Ok - Produto aprovado	v/v – Volume por volume
ORAC - Oxygen Radical Absorbance Capacity	V – Quinta
<i>P. cupana – Paullinia cupana</i>	
PID - Possível Indicação de Diluição	
PIR - Peso Indicado no Rótulo	

HCl – Ácido Clorídrico

VPP (%) - Variação de Peso
Permitido pela Farmacopeia
Brasileira V ed.

x - Concentração de metilxantinas
em solução

X – Sem presença de informação

XXX – Trigésima

RESUMO

Este trabalho final de graduação em Farmácia se refere à espécie vegetal *Paullinia cupana* Kunth, conhecida popularmente como guaraná, tendo por objetivo avaliar a qualidade desta espécie em cápsulas comercializadas no Distrito Federal, fazendo uma comparação dos resultados entre amostras industriais e manipuladas. Na indústria farmacêutica e alimentícia o guaraná é muito utilizado na produção de medicamentos e, principalmente, na produção de bebidas do tipo refrigerante. O guaraná é indicado no tratamento dos casos de esgotamento, depressão nervosa e no combate à enxaqueca. Dentre os principais constituintes químicos do guaraná encontram-se as metilxantinas e os taninos condensados. Para a realização deste trabalho, selecionou-se cinco amostras manipuladas e cinco amostras industriais de guaraná em pó sob a forma de cápsulas, comercializadas no Distrito Federal. As amostras foram submetidas a análises de rótulo, exame farmacognóstico, teor de umidade, cinzas, metilxantinas, peso médio e perfil de dissolução em consonância com valores preconizados na Farmacopeia Brasileira, literatura e Farmacopeia Americana, avaliação de indicadores propostos como inspeção visual e dose de cafeína indicada dissolvida dia. O resultado da avaliação de rotulagem demonstrou o descumprimento da legislação na maioria das amostras industriais. Observou-se que as amostras manipuladas obtiveram melhores resultados quando comparadas com as amostras industriais, nos casos de inspeções visuais, exame farmacognóstico e dissolução. As amostras industriais apresentaram melhores resultados quanto aos pesos médios, teor de cinza e a dose de cafeína dissolvida dia. Foi salientado que nos testes todas as amostras foram reprovadas, sendo que 70% demonstraram metilxantinas abaixo do preconizado, comprovando a importância desse estudo para conscientização dos órgãos responsáveis para uma fiscalização e legislação mais rígida e mostrar os reais níveis de qualidade das cápsulas de guaraná comercializadas no Distrito Federal.

PALAVRAS-CHAVE:

Paullinia cupana Kunth, guaraná, controle de qualidade

ABSTRACT

This final work degree in Pharmacy refers to plant species *Paullinia cupana* Kunth, popularly known as guarana, aiming to evaluate the quality of this species in capsules marketed in the Distrito Federal, making a comparison of results between industrial samples and manipulated. In the pharmaceutical and food industries guarana is widely used in the production of medicines, and especially, in the production of beverages like soft drink. Guarana is indicated for the treatment of cases of exhaustion, nervous depression and to fighting migraine. Among the main chemical constituents of guarana are methylxanthines and condensed tannins. For this work, five samples manipulated and five industrial samples guarana are selected powder in the form of capsules, marketed in the Distrito Federal. The samples were analyzed for the label, phytochemical, moisture content, ash, methylxanthines, average weight and dissolution profile in line with recommended values in Brazilian Pharmacopoeia, American Pharmacopoeia and literature, evaluation of proposed indicators as visual inspection and dose caffeine dissolved indicated day. The outcome of the labeling demonstrated did not obey the legislation in most industrial samples. It was observed that the manipulated samples fared better when compared to industrial samples, in case of visual inspection, examination pharmacognostic and dissolution. The industrial samples showed better results for the middleweights, ash content and dose of caffeine dissolved day. It was emphasized that the tests all samples were rejected, 70 % of below the recommended methylxanthines demonstrated, proving the importance of this study to make aware the agencies responsible for oversight and strict legislation and shows the real quality levels of guarana capsules marketed in Distrito Federal.

KEYWORDS

Paullinia cupana Kunth, guarana, quality control

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

Até o início do século XIX, os recursos terapêuticos eram constituídos, predominantemente, por plantas e/ou extratos vegetais, e esses recursos não diferiam muito dos remédios utilizados hoje em dia na medicina popular. Com o desenvolvimento da Química, em meados do século XX, os medicamentos de origem sintética tomaram aos poucos o lugar das plantas medicinais. Apesar disso, nos últimos anos, vem ocorrendo um retorno ao uso de plantas medicinais e medicamentos elaborados a partir dessas, não apenas em países em desenvolvimento, como também nos desenvolvidos (BELLO et al., 2002).

Nasce, a partir daí, a denominação dos medicamentos fitoterápicos, que, de acordo com a legislação sanitária brasileira, é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais com atividade biológica. Este medicamento é caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (BRASIL, 2004a).

A expansão da fitoterapia pode ser atribuída a diversos fatores, tais como: aos efeitos adversos de fármacos sintéticos, à preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, à validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais; ao desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, o desenvolvimento de novas formas de preparações e administrações de produtos fitoterápicos, um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados, além também do menor custo se comparado com os fármacos sintéticos (MELO et al., 2007).

Os fitoterápicos sempre representaram uma parcela significativa no mercado de medicamentos. O setor movimenta globalmente US\$ 21,7 bilhões por ano. No Brasil, em 2001, a venda de fitomedicamentos atingiu US\$ 270 milhões, representando 5,9% do mercado de medicamentos. O crescimento das vendas internamente dos fitomedicamentos chegou a mais de 15% anuais, contra 4% de evolução das vendas dos medicamentos sintéticos. Em toda a cadeia produtiva no Brasil, o setor fitoterápico movimenta anualmente cerca de R\$ 1 bilhão (CARVALHO et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2005).

Com isso, percebe-se um crescimento massificado da comercialização dos medicamentos fitoterápicos no mercado farmacêutico, sem que haja uma proporcional qualidade inerente aos referidos medicamentos. Os parâmetros

de controle de qualidade variam de espécie para espécie e podem ser encontrados nas monografias contidas nas farmacopeias.

O controle de qualidade de um produto envolve várias etapas que vão desde a obtenção da matéria-prima, passando por todo o processo de produção, culminando com a análise do produto final. A qualidade da matéria-prima não garante a eficácia do produto, mas é fator determinante da mesma (NASCIMENTO et al., 2005)

Contudo, não há garantia para a grande maioria desses produtos, quanto a sua eficácia, segurança e qualidade. A segurança e a eficácia dos produtos dependem de diversos fatores, dentre estes, pode-se destacar a qualidade do produto comercializado. A má qualidade de um produto fitoterápico ou droga vegetal pode vir a anular a sua eficácia e trazer riscos à saúde do consumidor. Melo et al (2004) enfatizam que a fraude e a má qualidade em fitoterápicos são motivos de preocupação por parte dos profissionais da área de saúde e da comunidade científica, pois interferem na eficácia e segurança do produto.

Em decorrência desses acontecimentos no mercado farmacêutico, o presente trabalho acadêmico tem como objetivo analisar a importância do controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos, especialmente, no que se refere às cápsulas de guaraná produzidas no Distrito Federal.

1.1. GUARANÁ

O guaraná (*Paullinia cupana*), alimento tipicamente brasileiro, possui produção intensa e quase exclusiva no país, sendo apreciado principalmente por suas propriedades estimulantes.

A espécie vegetal *Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis*, é uma dicotiledônea, pertencente à família Sapindaceae conhecida popularmente como guaraná, e originária da Amazônia brasileira, Venezuela e das Guianas. Na Amazônia brasileira, na região de Maués é cultivada a espécie *P. cupana* var. *sorbilis*, na Venezuela e Guianas encontra-se a espécie *P. cupana* var. *typica*, o guaranazeiro. Em seu estado natural, o guaraná cresce como uma liana até atingir o extrato superior da floresta, porém quando cultivada em campo aberto, tem a forma de arbusto subereto com aproximadamente 3 metros de altura. Trata-se de uma espécie monoica, alógama, com a

polinização feita principalmente por abelhas, entretanto pode ocorrer considerável grau de autofecundação, por apresentar abertura de flores de ambos os sexos em ramos diferentes, numa mesma planta. O guaraná apresenta suas flores pequenas pouco vistosas de coloração creme (ARAÚJO et al., 2006; DE ARRUDA et al., 2009; LOPES, 2011; LORENZI e MATOS, 2002; RATES, 2007).

O fruto é pequeno, possui formato arredondado e casca vermelha. Depois de atingir a maturação completa, o fruto se abre deixando à mostra a semente de cor castanho-escuro, parcialmente coberta por uma polpa espessa e branca, conhecida como arilo. O guaraná comercial é produzido apenas das sementes, sendo as outras partes do fruto descartadas (KUSKOSKI et al., 2005).

A tecnologia empregada na obtenção do guaraná em pó é empregada nos procedimentos realizados pelos índios, com substituição, em algumas etapas, do trabalho manual por máquinas. As etapas do processamento consistem em fermentação e despulpamento (para obtenção da semente), lavagem, peneiragem, secagem, torrefação, seleção e moagem. Sendo comercializadas quatro formas diferentes de guaraná: em rama (grão torrado), em bastão (guaraná em rama triturado, pilado e misturado com água, moldado em formato de bastão, seco e defumado), guaraná em pó (grão torrado e moído) e xaropes (produto exclusivo de indústrias de alta tecnologia e nível de capitalização) (ANTUNES, 2011).

1.2. IMPORTÂNCIA ECONÔMICA

O Brasil é praticamente o único país a produzir guaraná em escala comercial em cultivos racionais e sistemáticos, tendo como principais Estados produtores Bahia, Amazonas, Mato Grosso, Acre e Pará. Após muito tempo de produção concentrada no Estado do Amazonas, terra natal da espécie, que produziu apenas 542 toneladas em 2001, o Estado da Bahia se tornou o maior produtor nacional, com produção de 2816 toneladas no mesmo ano. Em relação à área plantada do Brasil, em 2000, era de 12 043 hectares com uma produção de 4274 toneladas de sementes, que gerou um rendimento médio de R\$ 10.277.000,00 (ANTUNES, 2011; IBGE, 2002; SUFRAMA, 2003).

A produção das sementes de guaraná torradas no país é estimada em 4,3 mil toneladas por ano, sendo 70% da produção absorvida pela indústria de refrigerante (na forma de xarope) e os 30% restantes abastecem o mercado interno e externo. O mercado local encontra-se saturado, porém o cultivo encontra-se em franca expansão, devido às exportações, com êxito em especial para os países da Europa. A exportação realizada principalmente para os países de Portugal, Espanha, Porto Rico e Japão, chega a um total de 300 a 500 toneladas de guaraná por ano o que representa aproximadamente R\$ 21 milhões. (CARMARGO et al., 2006, SUFRAMA, 2003).

Só a AMBEV, indústria produtora de bebidas gaseificadas (marcas BRAHMA, SKOL e ANTARTICA) que utiliza o xarope de guaraná para a sua produção, absorve cerca de 70% do guaraná em sementes produzidas em Maués, região de maior produção de guaraná do Estado do Amazonas, o equivalente a 168 toneladas em 2000 e 140 toneladas em 2001 de matéria prima processada. A atividade mercantil referente ao guaraná brasileiro rende R\$ 3,4 bilhões anuais em vendas. A comercialização de bebidas gaseificadas atingiu um faturamento conjunto de R\$ 644 mil, em 2001, e esta fatia de mercado tende a crescer, conforme a elevação da demanda de refrigerantes à base de guaraná, particularmente em outros países de renda *per capita* mais elevada (SUFRAMA, 2003).

No entanto, embora as estatísticas anteriores apresentarem esses valores financeiros, o valor é quase insignificante quando comparado aos R\$ 4,1 bilhões lucrados, por exemplo, com a exportação do açúcar em 2003. Porém, este é um mercado em expansão (CARMARGO et al., 2006).

Hoje, existem alguns programas do governo brasileiro na tentativa de melhorar e reverter este quadro econômico. A título de exemplo, pode ser citado o programa de melhoramento genético do guaraná pela Embrapa (ATROCH, 2009).

O programa constitui nas seleções fenotípicas de matrizes superiores que tiveram início em 1976, pela Embrapa Amazônica Ocidental no Campo Experimental de Maués. Entre 1999 e 2000, a Embrapa Amazônia Ocidental lançou os 12 primeiros clones de guaranazeiro para plantio no Estado do Amazonas. Em 2011, foram lançados quatro novos clones, que chegam à fase adulta em 1,5 anos, metade do tempo normal, e produz 16 a 24 kg de cafeína

por hectare, em relação ao rendimento de 1,6 a 4 kg por hectare obtido pelos agricultores amazonenses (ATROCH, 2009).

O programa de melhoramento coordenado pela Embrapa Amazônia Ocidental tem como objetivos: selecionar clones de guaraná com alta produtividade de sementes por planta, ampla adaptabilidade, boa estabilidade, tolerância às principais doenças (antracnose, causada pelo fungo *Colletotrichum guaranicola* e superbrotamento), com melhor qualidade de frutos (alto teor de cafeína), resistência à queda na maturação e maturação mais uniforme, aumentando assim a produção de guaraná pelos produtores rurais naquela região (NASCIMENTO FILHO e ATROCH, 2002).

1.3. PROPRIEDADES QUÍMICAS E MEDICINAIS DAS SEMENTES DE GUARANÁ

O guaraná já era utilizado como bebida e até mesmo como medicamento pelos índios amazônicos anteriormente à descoberta do Brasil. As sementes secas e torradas em mistura com água formam uma pasta, que era usada para preparar alimentos, bebidas e remédios. Sua utilização como remédio era principalmente devido à sua ação adstringente e para tratamento de diarreias crônicas. Na medicina popular é usado como estimulante das funções cerebrais, nos casos de esgotamento, depressão nervosa e no combate à enxaqueca, porém vários outros usos já foram relatados como: afrodisíaco, antitérmico, analgésico e antidiarreico. Na indústria farmacêutica é muito utilizado na produção de medicamentos, e a indústria alimentícia utiliza-o principalmente na produção de bebidas estimulantes (LORENZI e MATOS, 2002; USHIROBIRA et al., 2004a).

Por volta de 1940, foram realizados os primeiros estudos científicos por pesquisadores franceses e alemães, que confirmaram as indicações preconizadas pelos indígenas. Esses conhecimentos foram repassados aos colonizadores europeus que logo passaram a utilizar o guaraná principalmente como estimulante. O guaraná continua até os dias atuais sendo utilizado principalmente como estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC). Devido a esse efeito estimulante vem sendo amplamente utilizado pela indústria farmacêutica, o que contribuiu para que sua monografia fosse inserida na Farmacopeia Brasileira. As propriedades lipolíticas e vasodilatadoras do

guaraná o tornam adequado para o preparo de cosméticos indicados para o tratamento da celulite (LOPES, 2011; SOUSA, 2009).

Dentre os principais constituintes químicos do guaraná encontram-se as metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) e os taninos condensados, que são compostos por unidades monoméricas interligadas, sendo as principais a catequina e a epicatequina. Podem ser identificadas também as procianidinas B2, B3 e B4, que são dímeros compostos por unidades flavan-3-ol, bem como os flavonóides, terpenos e amidas. As sementes de guaraná apresentam um pigmento vermelho natural que confere cor ao extrato de guaraná, usado na fabricação de refrigerantes (KURUSKOKI, 2005; SOUSA, 2010; USHIROBIRA et al., 2007; USHIROBIRA et al., 2004b).

Estudos realizados analisaram a composição das cinzas do guaraná, destacando a sua riqueza mineral como titânio e fósforo, também os valores determinados lipídios, ácido tânico e nitrogênio total. Também foram descritos na literatura óleos essenciais como mono e sesquiterpenos, estragol e anetol que são derivados de fenilpropano, alguns minerais (cálcio, potássio, ferro, cobre, zinco, magnésio) e vitaminas A, E, B1 e B3 (GHEDIRA E GOETZ, 2013; KUSKOSKI, 2005)

Os teores de cafeína nas sementes podem variar entre 6,2% e 8 %, percentagem significativamente mais elevadas (cerca de 4 vezes) que café e 30 vezes maior que o cacau. Já o teor de taninos nas sementes de guaraná podem variar de 4 a 7%, sendo cerca de 6 vezes superior ao encontrado nas sementes do café. A droga vegetal é constituída pelas sementes desprovidas de arilo e tegumento, é inodora, de sabor amargo e fracamente adstringente, contendo no máximo 9,5% de água e 3% de cinzas totais e, no mínimo 5% de metilxantinas (calculadas como cafeína) e 4% de taninos. O pó possui cor característica que varia de castanho claro a castanho-avermelhado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; LOPES, 2011; KUSKOSKI, 2005).

Os constituintes químicos presentes no guaraná responsáveis pela atividade estimulante do SNC são as metilxantinas, sendo a cafeína o constituinte mais importante, por estar em maior quantidade na composição química em relação a teofilina e teobromina e por ser considerada a mais potente das metilxantinas. As metilxantinas provocam aumento da liberação de catecolaminas, atuando como antagonista competitivo dos receptores de

adenosina A1, A2A e A2B, com atividade biológica no sistema nervoso central, cardiovascular, urinário e muscular, inibem o sono e diminuem a sensação de fadiga. Sendo o guaraná contra indicado em estados de ansiedade, hipertensão, arritmias e inflamações gastrintestinais (ARAÚJO, 2006; FERREIRA, 2013; KUSKOSKI et al., 2005; LORENZI e MATOS, 2002; RATES, 2000).

A cafeína, um derivado metilado de bases purínicas estruturalmente identificada como 1,3,7-trimetilxantina, é considerada como a substância psicoativa mais consumida em todo o mundo. Esse alcaloide está presente na natureza em mais de 63 espécies de plantas. A relação entre o consumo de cafeína e o possível desenvolvimento de algumas doenças tem despertado o interesse de pesquisadores, mas ainda não existem evidências de que quantidades moderadas de cafeína (aproximadamente 300mg/dia) sejam prejudiciais à saúde de um indivíduo normal. No entanto, um consumo superior a 400mg por dia pode levar ao chamado “cafeinismo”, que combina a dependência de cafeína com uma vasta gama de desagradáveis condições físicas e mentais, cujos sintomas mais comuns são ansiedade, inquietação, irritabilidade, tremores, perda de apetite, tensão muscular, palpitações no coração, nervosismo, espasmos musculares, hiperreflexia, insônia, dores de cabeça e alcalose respiratória. Além disso, a cafeína aumenta a produção de suco gástrico, sendo que o uso elevado duradouro pode causar úlcera péptica, esofagite erosiva e doença do refluxo gastroesofágico (FERREIRA, 2013; TFOUNI et al., 2007).

Maior parte dos efeitos tóxicos é atribuída à ação da cafeína, que tem potencial efeito na cognição. Em experimentos com ratos, o guaraná apresentou um aumento do potencial de memória e da resistência física quando comparado a grupo placebo. A ingestão de guaraná apresentou significativo incremento da capacidade física quando submetidos à situação de estresse físico exagerado após 100 e 200 dias de tratamento. Entretanto, tais efeitos não foram obtidos com administração isolada de ginseng ou cafeína. Os animais tiveram a mesma expectativa de vida que os controles, indicando a baixa toxicidade do guaraná após 23 meses de tratamento. (MIRANDA, 2010)

O guaraná apresenta todas as atividades que a cafeína possui isoladamente, isto é, influencia positivamente o humor, o movimento dos

músculos voluntários, o tempo de reação e a capacidade física, especialmente em casos de fadiga acentuada. A concentração de cafeína contida em 1 g do pó de guaraná é de 35mg, enquanto uma xícara de café contém 50mg (LOPES, 2011; TFOUNI et al., 2007).

Além das metilxantinas, os taninos também são responsáveis por algumas características da planta (como sabor adstringente), além de alguns efeitos farmacológico. A atividade antioxidante, por exemplo, está associada às elevadas concentrações de compostos fenólicos, como taninos, e a atividade antiinflamatória à presença de saponinas. A presença de teobromina e a teofilina nas sementes do guaraná justificam o efeito broncoprotetor, atividade imunomodulatória e anti-inflamatória, além do melhoramento da circulação sanguínea e do retardo no envelhecimento precoce (KUSKOSKI et al., 2005).

Diversas pesquisas sobre as propriedades medicinais do guaraná têm sido realizadas, principalmente nas últimas três décadas. Dentre as atividades verificadas destacam-se a inibição da agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*, efeito protetor contra lesão gástrica induzida *in vivo* por etanol e indometacina, ações antígenotóxica *in vivo*, antibacteriana e antioxidante *in vitro* (BASILE et al., 2005; CAMPOS et al., 2003; FUKUMASU et al., 2006; SUBBIAH e YUNKER, 2008).

Em um estudo administraram oralmente em camundongos, uma suspensão de do pó de guaraná e verificaram que na menor concentração houve um aumento significativo da capacidade física. Os autores também avaliaram os efeitos do guaraná sobre a memória e observaram reversão parcial dos efeitos amnésicos induzidos por escopolamina (ESPINOLA et al., 1997).

O extrato aquoso de guaraná em pó demonstrou possuir propriedades inibitórias da agregação plaquetária e formação de trombozes, pontencialmente devido aos teores de compostos como catequinas e proantocianidinas (SUBBIAH, 2005).

Um estudo feito por Boozer et a.(2001) mostrou que uma mistura de 72mg de extratos de efedrina e 240 mg de cafeína causou uma perda de peso e de gordura em 67 pacientes, ocorrendo uma perda de 4 kg em oito semanas, contra 0,4 kg no grupo controle.

De acordo com Ghedira e Goetz (2013) o extrato aquoso de guaraná (EAG) reduz significativamente hipoglicemia induzida por esforço físico. No entanto, EAG não afeta o aumento da glicose no sangue, devido à glicogenólise induzida por epinefrina ou pelo exercício. O mecanismo de eliminação de hipoglicemia parece estar relacionado com o início da resolução de glicogênio. Isso pode ser um tratamento de hipoglicemia.

Em um estudo feito por Martin (2010), onde foi avaliado a capacidade antioxidante *in vivo* do guaraná em pó em indivíduos adultos com sobrepeso e perfil lipídico acima do considerado normal, observou-se que o consumo de uma única dose de guaraná (3 g dissolvidos em 200 ml de água) aumentou o *lag time* de oxidação da LDL (medida do tempo de indução do processo de oxidação da LDL *in vitro*), elevou a atividade antioxidante do plasma avaliada por ORAC e protegeu o DNA contra ataque de radicais livres (ANTUNES, 2011).

Em um estudo para avaliação da redução tumoral, camundongos foram tratados diariamente com guaraná em pó (2 mg/g) e no sétimo dia deste tratamento, células de melanoma foram injetadas na calda dos animais, por via intravenosa. Após 21 dias de tratamento, os animais foram sacrificados e avaliados. Os resultados mostraram que os animais tratados com o guaraná apresentaram 68,6% de redução da área tumoral e um aumento de 4,85 vezes do índice apoptótico, quando comparados aos animais do grupo controle sem tratamento. Foi feita a associação dos resultados observados à catequinas, epicatequinas, ent-epicatequinas, e procianidinas (YAMAGUTI-SASAKI et al., 2007).

De acordo com Derbré (2010) para se obter uma atividade de estimulante, a dose de medicamentos à base de plantas ou extratos preparados a partir do último depende no seu conteúdo de cafeína. A *European Scientific Cooperative On Phytotherapy* (ESCOP, 2003) recomenda uma dose diária de 1 a 3 g de pó de guaraná, o que corresponde uma ingestão de 35-105 mg de cafeína. Ghedira e Goetz (2013) também recomendam uma dose diária para adultos de 1 a 3 g de pó de guaraná e de 0,25 a 1 g de extrato aquoso do pó de guaraná.

Algumas substâncias encontradas no guaraná ainda não foram estudadas quanto as suas propriedades medicinais, entre estas, estão os

cianolipídios. Encontraram-se percentuais de cianolipídios e acilgliceróis, de 3% e 28%, respectivamente, em relação ao total de lipídios presentes nas sementes. Os ácidos graxos predominantes dentre os cianolipídios, lipídios derivados do aminoácido leucina, foram cis-11-octadecenóico, cis-11-eicosanóico, cis-13-eicosenóico e ácido oléico. Já entre os acilgliceróis, os ácidos graxos mais abundantes foram ácido oléico, cis-11-octadecenóico, ácido linoléico e cis-11-eicosanóico (DALONSO, 2010).

Dentre os carboidratos presentes nas sementes do guaraná foram descritos apenas os conteúdos de carboidratos totais (73,6%), fibras (11%), amido (40%) e açúcares redutores (4,4%) (DALONSO, 2010).

1.4. QUALIDADE

O controle de qualidade é uma ferramenta fundamental para a produção de um medicamento que apresente características farmacopêicas e que vise garantir sua utilização com segurança e eficácia (GOMES et al., 2005).

Para que um fitoterápico seja considerado seguro e eficaz ele deve ser avaliado quanto a suas qualidades físico-químicas e microbiológicas, como etapa preliminar para alcançar um padrão de qualidade necessário a um medicamento. O controle de qualidade de fitoterápicos ainda não tem critérios muito bem estabelecidos, mas já vem se observando interesse do poder público em estabelecer critérios de uso e em assegurar a qualidade dos produtos que vem sendo utilizados pela população (SOUSA, 2009).

No Brasil existem normas que estabelecem critérios de qualidade para o produto guaraná em pó, representados pela Resolução (CNNPA) nº 12 de 1978 e a portaria do Ministério da Agricultura nº 70 de março de 1982 que normatiza normas de identidade, qualidade, embalagem, armazenamento e transporte do guaraná em grão, bastão ou pó (BRASIL, 1978; BRASIL, 1982).

Em fevereiro de 2000, foi aprovada uma normatização para o registro de produtos fitoterápicos junto ao sistema de vigilância sanitária no Brasil, a RDC nº 17, revogada em 2004 pela RDC 48. Em 2004 foi publicada a Resolução – RE Nº 89 em que consta a Lista de Registro Simplificado de fitoterápicos. Nesta lista constam as plantas medicinais que mais possuem registro na ANVISA na forma de seus derivados para obtenção de fitoterápicos como: *Ginkgo biloba*, *Senna alexadrina*, *Valeriana officinalis* e *Paullinia cupana*.

Buscando estabelecer a padronização de marcadores químicos para diversas plantas e limite diário para seu uso. Entende-se esta preocupação como etapa fundamental para assegurar o uso e garantir eficácia do fitoterápico (BRASIL 2004a, BRASIL 2004b).

Outra norma, a RDC nº 272, de 22 de setembro de 2005 da ANVISA traz recomendações referentes à rotulagem, mas esta não faz referência aos parâmetros de qualidade e teores de princípios ativos no guaraná (BRASIL, 2005). Porém um Informe Técnico nº 13, de 5 de abril de 2005 (ANVISA, 2005), preconiza procedimentos para enquadramento na área de alimentos de guaranás nas formas de apresentação de sementes, bastões, cápsulas, comprimidos, tabletes e outras formas sólidas. Para que a cápsula seja considerada um alimento, esta não pode apresentar no rótulo ou material publicitário indicações terapêuticas e ou medicamentosas, que façam alusão à prevenção, tratamento e cura de doenças, sendo obrigatória a indicação no rótulo “não existe nenhuma alegação de propriedade funcional e ou de saúde aprovada para o guaraná”.

Os produtos em doses unitárias são submetidos a testes para determinação de peso, uniformidade de dose e ensaios de dissolução. No caso das cápsulas duras, o procedimento para o teste de determinação de peso visa verificar se o preenchimento dos invólucros ocorreu de modo uniforme; isto é, se as cápsulas foram preenchidas com quantidades aproximadamente iguais de pó. Pesa-se individualmente 20 unidades e determina-se o peso médio. Os limites aceitáveis de variação de peso são estabelecidos em farmacopeias, e podem ser de 10% se o peso médio for menor ou igual a 300 mg e 7,5% se o peso médio for maior que 300 mg (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; PINHEIRO, 2008).

O teste de dissolução permite verificar se as cápsulas irão se romper no tempo esperado e liberar os ativos nelas contidos para que a quantidade adequada de substância ativa possa ser dissolvida nos líquidos fisiológicos, e, com isso, ser distribuída até o local onde irá exercer a ação terapêutica esperada, determinando a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro de um período de tempo especificado. Este teste é realizado em equipamentos denominados de dissolutores e em condições bem definidas em farmacopeias

de acordo com a monografia da substância ativa utilizada (SOUSA, 2009; PINHEIRO, 2008)

Devido à sua importância, os testes de dissolução são rotineiramente empregados no controle de qualidade de drogas sintéticas, sendo que o uso deste na avaliação de produtos de origem natural ainda não vem sendo muito utilizado. O que é preocupante, uma vez que estudos demonstram resultados de testes de dissolução de fitoterápicos variando entre valores considerados adequados e valores que consideram a amostra analisada como não conforme (TAGLIOLI et al., 2001; KRESSMANN et al., 2002).

A maioria dos testes de controle de qualidade que são realizados rotineiramente nas indústrias farmacêuticas, lote a lote, não é viável de serem executados em farmácias, a cada preparação. Uma das razões é que alguns testes são destrutivos, o que implicaria em dobrar, ou até triplicar a quantidade da preparação prescrita, para possibilitar sua realização; estes demandam tempo e implicam em demora na entrega do medicamento ao paciente, e conseqüentemente, em atraso para o início do tratamento. Além disso, exigem laboratórios e equipamentos sofisticados, profissionais capacitados, portanto, grandes investimentos, o que nem sempre condiz com a realidade de uma farmácia magistral (PINHEIRO, 2008).

Para a realização da análise do guaraná em pó é necessário a determinação do teor de umidade, cinzas totais, cafeína e taninos totais descritos na Farmacopeia Brasileira V^a edição (2010), já que o pó é muitas vezes adulterado ou até mesmo substituído por outras substâncias. A determinação do teor de umidade se faz necessária visto que, a presença excessiva de água em drogas vegetais promove o desenvolvimento de microrganismos, além de ocasionar reações enzimáticas que levam à deterioração dos constituintes da droga vegetal. A determinação do teor de cinzas totais visa avaliar a quantidade de componentes inorgânicos na amostra, e é sensível em caso de adulteração. A realização de testes de avaliação da pureza pode garantir a qualidade do guaraná encapsulado, mantendo suas propriedades (LOPES, 2011; RATES, 2007).

Alguns métodos são descritos para a quantificação dos constituintes do guaraná, dentre eles encontra-se o ensaio espectrofotométrico para a determinação de metilxantinas e taninos totais, que constam na Farmacopeia

Brasileira V^a edição (2010). Outros trabalhos empregam métodos como eletroforese capilar (KOFINK et al., 2007; SOMBRA et al., 2005), cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de cafeína, teofilina, teobromina, catequina e epicatequina presente no pó e testes farmacognósticos para taninos totais e condensados, utilizando as reações químicas de cloreto férrico metanólico, vanilina e gelatina (SOUSA, 2010; USHIROBIRA et al., 2004b, LOPES, 2011).

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Realizar o Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia por meio de dados obtidos durante a graduação no Projeto de Iniciação Científica, sob a orientação da professora Dra. Aline Costa Santos Nunes.

Avaliar a qualidade de guaranás em pó (*P. cupana*) encapsulados comercializados em farmácias do Distrito Federal - tendo como procedimentos de controle de qualidade os métodos descritos na literatura e Farmacopeia Brasileira V edição (2010) - visando à identificação, análise do grau de pureza dos mesmos, perfil de dissolução e dose de cafeína absorvida no dia, fazendo uma comparação dos resultados entre amostras industriais e manipuladas.

Objetivos Específicos:

- Avaliar o cumprimento da legislação quanto às especificações de rotulagem de cápsulas de guaraná das amostras industriais e manipuladas.
- Avaliar a homogeneidade das cápsulas por intermédio do peso médio e do desvio padrão das amostras industriais e manipuladas.
- Realizar testes de avaliação da qualidade do guaraná descritos na farmacopeia brasileira, como teor de umidade, teor de cinzas e teor de metilxantinas.
- Realizar o exame farmacognóstico das cápsulas de guaraná das amostras industriais e manipuladas, avaliando a presença de compostos descritos e não descritos na literatura.
- Avaliar o perfil de dissolução das cápsulas de guaraná das amostras industriais e manipuladas.
- Propor um método de inspeção visual como uma forma de avaliar as características visuais e a presença de determinantes adulterantes no pó de guaraná.

- Desenvolver e propor um indicador como uma forma de determinar a taxa e acedência diária dissolvida de cafeína por dose de cápsulas indicada de guaraná.
- Fazer uma comparação de todos os dados obtidos entre as amostras industriais e manipuladas.

CAPÍTULO 2 – MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. AMOSTRAS

Foram selecionadas aleatoriamente 10 amostras comerciais de guaraná (*P. cupana*) em pó sob a forma de cápsulas, sendo 5 amostras industriais (amostras 1, 2, 3, 4 e 5) e 5 amostras manipuladas (amostras 6, 7, 8, 9 e 10). Essas amostras, em perfeito estado de conservação e dentro do prazo de validade, foram procedentes de estabelecimentos comerciais, do tipo: farmácia, farmácia de manipulação e drogaria, localizados no Distrito Federal. E foram conservadas ao abrigo da luz e da umidade em temperatura ambiente durante o período em que os experimentos foram realizados.

Foram analisadas cápsulas de gelatina dura contendo entre 400 e 550 mg de pó de guaraná segundo o fabricante. Apenas a amostra 1 das amostras industriais analisadas não foi procedente de empresas registradas junto ao Ministério da Saúde do Brasil.

2.2. MÉTODOS GERAIS

Todos os ensaios de pureza, inspeção visual e dissolução foram realizados nos laboratórios de Ensaios Químicos, laboratório de Histopatologia Bucal e no laboratório de Controle de Qualidade, todas da Faculdade de Ciências da Saúde, UnB, os ensaios dos exames farmacognósticos foram realizados no laboratório de tecnologia farmacêutica da Faculdade de Ceilândia, UnB, sob a orientação da professora Aline Costa Santos Nunes.

2.2.1. Análise de rótulos

As amostras industriais por não terem sido declaradas a indicação terapêutica, foram enquadradas na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005) para alimentos e tiveram seus rótulos analisados nos seguintes requisitos: sua nomenclatura, peso declarado, a quantidade de cafeína presente na porção recomendada pelo fabricante, a quantidade de cápsulas na porção recomendada pelo fabricante, quantidade da cafeína por cápsula, indicação do produto, ação do produto, especificação no modo de uso, adição de componentes químicos, registro no Ministério da Saúde e a presença de frases obrigatória em negrito “Crianças, gestantes, nutrízes (mães que amamentam), idosos e portadores de enfermidades devem consultar o médico ou nutricionista antes de consumir este produto” contidos na

RDC nº 272. (BRASIL, 2005), e no caso de alimento “não existe nenhuma alegação de propriedade funcional e ou de saúde aprovada para o guaraná” contido no Informe Técnico nº13 (ANVISA, 2005).

As amostras manipuladas foram analisadas segundo a RDC nº 67 (Brasil, 2007), regulamenta a técnica sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para Uso Humano em farmácias, seus rótulos foram examinados nos seguintes aspectos, denominação farmacopéica do produto, componentes da formulação com respectivas quantidades, indicações do Formulário Oficial de referência, data de manipulação e prazo de validade; número de unidades, peso, posologia, identificação da farmácia, C.N.P.J., endereço completo do estabelecimento, nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia.

2.2.2. Determinação de peso

Pesou-se, individualmente, 20 unidades, removeu-se o conteúdo de cada uma, limpou-se adequadamente as cápsulas e pesou-se novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados de 7,5%, em relação ao peso indicado no rótulo. As amostras que não apresentaram indicação no rótulo tiveram o limite de variação das unidades relacionado ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Os valores foram lançados numa planilha eletrônica que calcula o peso médio, os limites de variação permitidos, sendo também computados o desvio padrão (DP) e o desvio padrão relativo (DPR) quanto à variação de peso. O DPR foi sugerido por (PINHEIRO, 2008) como uma forma de avaliar, previamente, possíveis desvios na uniformidade de dose das cápsulas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.2.3. Inspeção visual do pó

As cápsulas foram avaliadas quanto às suas características visuais e a presença de determinantes adulterantes no pó de guaraná através da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3 x.

Para as amostras atenderem as exigências da inspeção visual as descrições do pó de guaraná devem apresentar características de cor castanho claro a castanho-avermelhada como preconizado na Farmacopeia Brasileira V edição (2010), aspecto do pó fino a olho nu e um aspecto arenoso castanho claro a castanho-avermelhada na visualização por lupa estereoscópica, tamanho muito pequeno das partículas com predominância das cores marrom, castanho avermelhado e castanho claro.

2.2.4. Exame Farmacognóstico do guaraná

As caracterizações farmacognóstica foram analisadas de acordo com os métodos descritos por Bruneton (1991). Esses métodos baseiam-se na caracterização farmacognóstica para detecção da presença de metabólitos secundários no extrato por meio de reações químicas como taninos totais (reação de gelatina e reação com hidróxidos alcalinos), taninos condensados (reação de precipitação com cloreto férrico e reação com vanilina), taninos hidrolisáveis (reação de precipitação com cloreto férrico), cumarinas (observação sob a luz ultravioleta), triterpenos e esteróides (reação de Liebermann-Burchard), caracterização de saponinas (reação de Liebermann-Burchard e o índice de espuma), heterosídeos antraquinônicos (reação de Bornträger) nas condições especificadas na monografia (Bruneton, 1991).

2.2.4.1. Preparo do extrato

Pesou-se aproximadamente 2 g do pó do guaraná, adicionou-se 40 mL de etanol 96° para posteriormente fazer uma decocção do extrato, fervendo a solução por 5 minutos. Após a fervura da solução filtrou-se a amostra em papel filtro.

2.2.4.2. Caracterização farmacognóstica de taninos

2.2.4.2.1. Reação com Gelatina (A)

Transferiu-se 2 mL da solução extrativa para um tubo de ensaio. Adicionou-se 2 gotas de ácido clorídrico a 0,1% posteriormente gotejou solução de gelatina a 2,5%. O aparecimento de precipitado nítido indicou resultado positivo para taninos totais (Bruneton, 1991).

2.2.4.2.2. Reação com Hidróxidos Alcalinos (B)

Transferiu-se 2 ml da solução extrativa para um tubo de ensaio. Adicionou 5 gotas de solução de hidróxido de sódio a 20%. O aparecimento de precipitado nítido indicou resultado positivo para taninos totais (Bruneton, 1991).

2.2.4.2.3. Reação com Cloreto Férrico (C)

Transferiu-se 2 ml da solução extrativa para um tubo de ensaio. Adicionou 10 ml de água e 4 gotas de cloreto férrico a 1% (p/V) em metanol. O desenvolvimento de cor cinza escura indicou resultado positivo para taninos hidrolisáveis e condensados. Precipitado azul indicou taninos hidrolisáveis e verde indicou taninos condensados (Bruneton, 1991).

2.2.4.2.4. Reação com Vanilina (D)

Transferiu-se 2 ml da solução extrativa para um tubo de ensaio. Adicionou 0,5 ml de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 ml de ácido clorídrico S/R. O desenvolvimento de cor vermelha indicou a presença de taninos condensados (Bruneton, 1991).

2.2.4.3. Determinação de triterpenos, esteroides e saponinas

2.2.4.3.1. Reação de Liebermann e Burchard

Transferiu-se o extrato para uma placa de Petri, levado à chapa de aquecimento até evaporação total do solvente, posteriormente lavou-se o resíduo da placa com clorofórmio, colocou-se esta solução em um tubo de ensaio e adicionou 2,5mL de anidrido acético e 0,5mL de ácido sulfúrico. O

desenvolvimento de coloração (verde ou azul indica a presença de esteróides e marrom a vermelha para triterpenos).

2.2.4.3.2. Reação de afrogenicidade

No resíduo da placa de Petri, adicionou-se água destilada, transferindo-se assim esta solução para um tubo de ensaio, posteriormente agitou-a fortemente. A formação de espuma abundante e persistente indicou a presença de saponinas (Bruneton, 1991).

2.2.4.4. Caracterização farmacognóstica de antraquinonas

2.2.4.4.1. Reação de caracterização de Bornträger

Diluiu-se em um Erlenmeyer, 5mL do extrato vegetal com 5mL de água destilada à temperatura ambiente, posteriormente adicionou 10 ml de amônia R., o desenvolvimento de coloração alarajanda indica reação positiva. [A cor desenvolvida no máximo de 05 min. é devida às formas antraquinônicas (diacetonas). A coloração se intensifica progressivamente por oxidação das formas reduzidas: antrona e antranol em antraquinona] (Bruneton, 1991).

2.2.4.5. Caracterização farmacognóstica de cumarinas

Adicionaram-se algumas gotas do extrato vegetal sobre o papel de filtro, formando um traço. Observou na luz U.V. se ocorria fluorescência. Posteriormente acrescentou-se algumas gotas de solução de hidróxido de sódio. O desenvolvimento de fluorescência e a intensificação com a adição do NaOH indica positividade para cumarinas (Bruneton, 1991).

2.2.5. Quantificação de metilxantinas por método espectrofotométrico

Pesou-se o equivalente a 250 mg de pó de guaraná e transferiu-se para balão volumétrico de 100mL. Extrauiu-se as metilxantinas com quatro porções de 20mL de ácido sulfúrico 2,5% (v/v), em seguida, completou-se o volume do balão com ácido sulfúrico 2,5% (v/v). Filtrou-se a amostra em papel filtro e transferiu-se 10mL deste filtrado para outro balão volumétrico de 100mL e completou-se com ácido sulfúrico. Realizou-se leitura direta em

espectrofotômetro UV-1800 (Shimadzu Corp) a 271 nm, utilizando-se a solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) como branco. Os cálculos utilizados serão descritos posteriormente.

2.2.5.1. Preparo da solução para construção da curva de calibração

Dissolveu-se 50mg de cafeína em balão volumétrico de 100mL contendo ácido sulfúrico 2,5% (v/v), obtendo-se a solução estoque a 0,5%. Em seguida, com uma pipeta volumétrica, transferiu-se 1, 2, 3, 4 e 5mL, separadamente para balões volumétricos de 100mL, obtendo-se soluções de 0,005; 0,010; 0,015; 0,020 e 0,025 mg/mL, respectivamente. As absorvâncias das soluções foram medidas em 271nm, utilizando-se ácido sulfúrico 2,5% (v/v) como branco.

2.2.5.2. Calculo do teor de metilxantinas

Após a leitura das absorvâncias das soluções de referência, construiu-se uma curva de calibração e após regressão linear dos dados obtidos, a obtenção da equação da reta. A análise do teor de metilxantinas nos produtos acabados foi realizada em triplicata.

2.2.6. Ensaio de dissolução

2.2.6.1. Ensaio de dissolução usando método espectrofotométrico para quantificação de metilxantinas em cápsulas de guaraná

Conforme Sousa (2009), a determinação de dissolução das cápsulas de guaraná segue as recomendações da USP. Assim sendo, a metodologia para avaliação da dissolução seguiu as recomendações da Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007), Realizou a dissolução em um Dissolutor mod. 299 – 6 ATT série 20720/10 (Nova Ética), o aparelho foi utilizado de acordo com as descrições do fabricante. Foi adicionado volume de 500 mL do meio de dissolução. A temperatura do meio foi mantida a 37°C +/- 0,5 °C, retirando-se o termômetro antes de iniciar a agitação.

Como meio de dissolução foi usado HCl 0,1 M. Como dispositivo de agitação foi utilizado cestas. As amostras foram colocadas no recipiente de dissolução contendo o meio, após essa etapa a agitação foi iniciada, na velocidade de 100 rpm. Em tempos determinados foram retiradas as amostras para análise a partir de uma zona a meio caminho entre a superfície do meio e o topo da cesta rotativa, até que se completassem 2 horas de ensaio. Os parâmetros controlados para dissolução estão apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1 - Especificações dos parâmetros controlados para teste de dissolução das amostras de cápsulas contendo pó de guaraná.

Temperatura	37°C +/- 0,5°C
Sistema de agitação	Aparato (Cesto)
Velocidade	100 rpm
Meios de dissolução	HCl 0,1 M
Volume do meio	500 mL
Aliquota amostra	5 mL
Tempo de amostragem	0, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos
Método de quantificação e de detecção	Espectrofotometria a 271 nm

Ao final de cada tempo, foram retirados 5 mL de alíquotas do meio de dissolução com reposição do volume com HCl 01 M em tempos de 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos. As alíquotas foram colocadas nos tubos previamente identificado e montado com papel filtro. Após a retirada das alíquotas do dissolutor foi realizada leitura direta em espectrofotômetro UV-1800 (Shimadzu Corp) a 271 nm, utilizando HCl 0,1 M como branco

Após a leitura das absorbâncias, foi utilizada a equação da reta, obtida através da curva de calibração, obtendo-se a concentração x(mg/mL) e a porcentagem dissolvida de cada amostra.

2.2.6.2. Preparo da solução HCl 0,1 M

Na preparação desta solução, 8,4 mL de ácido clorídrico P.A foram transferidos para um balão de 1000 mL, completando o volume com água destilada, seguido de homogeneização.

2.2.6.3. Tratamento dos resultados

Os resultados dos ensaios de dissolução basearam-se nos critérios de aceitação da Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007). Foram consideradas em conformidade no ensaio de dissolução aquelas amostras que apresentassem um mínimo de 75% a 80% de metilxantinas dissolvidas após 30 minutos de ensaio.

CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS

O Guaraná em pó é um exemplo de um produto com diferentes possibilidades de registro que vão além das categorias de medicamentos fitoterápicos, podendo ser registrado também como alimentos. Ele poderá ser enquadrado nas seguintes categorias:

- Mistura para preparo de alimentos.
- Novos Alimentos e/ou Ingredientes.
- Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde.
- Medicamentos fitoterápicos.

De acordo com Silveira (2006) é possível registrar o mesmo produto, guaraná em pó em cápsula, como medicamento fitoterápico ou alimento, segundo o Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005). Não há diferença alguma no produto guaraná em pó em cápsula registrado como alimento, em qualquer que seja a categoria citada, para o guaraná em pó registrado como medicamento fitoterápico. A diferença reside nos trâmites burocráticos que envolvem o registro de um produto (DA SILVEIRA, 2006).

Um estudo feito por Melo et al.(2004), procurou avaliar a qualidade de produtos comercializados de boldo (*Peumus boldus Molina*), pata-de-vaca (*Bauhinia spp*) e ginko (*Ginko biloba L.*), comercializadas na cidade de Recife - capital do estado de Pernambuco - onde foram avaliados rótulos e bulas dos produtos verificados se estavam de acordo com a RDC nº 17 (BRASIL, 2000) e a portaria nº 110 (ANVISA, 97). Todas as embalagens de boldo, pata-de-vaca e seis de ginko continham erros ou ausência de informações científicas, além da falta de bula. Com esses resultados os autores propõem que deve ocorrer uma adequação da legislação no combate a dubiedade de normas específicas para o registro bem com uma forte intensificação na vigilância por parte dos órgãos competentes, para a obtenção de produtos à base de plantas medicinais seguros e eficazes no Brasil.

As avaliações dos rótulos das amostras industriais de guaraná em pó estão listadas na Tabela 1 e das amostras manipuladas de guaraná em pó estão listados na Tabela 2.

TABELA 1 - Avaliação dos rótulos das amostras industriais de cápsulas de guaraná, através da comparação das exigências feitas pela RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Amostras	Industriais				
	1	2	3	4	5
Possui registro no Ministério da Saúde	X	O	O	O	O
A ação do produto	X	X	X	X	X
As indicações do produto	X	X	X	X	X
Quantidade de cafeína na porção recomendada (mg) - RDC 272	X	X	X	60	70
Presença de frases obrigatórias - RDC 272	X	O	O	O	X
Peso declarado - RDC 272	X	O	O	O	X
Adição de componentes químicos - RDC 272	O	O	X	O	O
Presença de frase obrigatória - Informe Técnico nº13	X	X	O	O	X
Completa Nomenclatura	O	X	O	X	X
Consumo de cápsulas recomendado	2	3	6	3	2
Quantidade de cafeína declarada por cápsula (mg)	X	X	27,5	20	35
Citação dos cuidados de conservação	X	X	O	X	X
Especificação do modo de uso	O	X	O	X	X
Resultado segundo RDC nº 272 e Informa Técnico nº 13	NOK	NOK	NOK	OK	NOK

Legenda: X: Sem presença de informação, O: apresenta informação, Nok: Produto reprovado segundo a RDC 272 e Informe Técnico nº 13, Ok: Produto aprovado segundo a RDC 272 e Informe Técnico nº 13

Para que a cápsula de guaraná seja considerada um alimento, de acordo com a RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005), esta não pode apresentar no rótulo ou material publicitário indicações terapêuticas e ou medicamentosas que façam alusão à prevenção, tratamento e cura de doenças, sendo obrigatório pelo o Informe Técnico nº13 a indicação no rótulo “NÃO EXISTE NENHUMA ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL E OU DE SAÚDE APROVADA PARA O GUARANÁ” e pela RDC nº 272a indicação “CRIANÇAS, GESTANTES, NUTRIZES (MÃES QUE AMAMENTAM), IDOSOS E PORTADORES DE ENFERMIDADES DEVEM CONSULTAR O MÉDICO OU NUTRICIONISTA ANTES DE CONSUMIR ESTE PRODUTO”, além de declarar a quantidade de cafeína presente na porção recomendada pelo fabricante, o peso da cápsula e se ocorreu adição de componentes químicos.

Dentre as cinco amostras industriais analisadas, apenas a amostra 1 não apresentava registro do Ministério da Saúde, porém possuía cadastro junto

a Vigilância Sanitária. Devido à falta de informação como a indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, todas as amostras foram enquadradas na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005). Porém apenas a amostra 4 cumpriu todas as exigências da RDC 272 e do Informe Técnico nº 13.

O descumprimento dos termos da Resolução constitui infração sanitária sujeitando aos infratores às penalidades previstas na Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977 e demais disposições aplicáveis.

A frase obrigatória do Informe Técnico nº 13 que deveria constar nos rótulos dos produtos “NÃO EXISTE NENHUMA ALEGAÇÃO DE PROPRIEDADE FUNCIONAL E OU DE SAÚDE APROVADA PARA O GUARANÁ”, foi negligenciada pela grande maioria, com exceção das amostras 3 e 4.

Com relação à presença das informações obrigatórias para rótulos de guaraná presentes na RDC nº 272 como peso indicado, quantidade de cafeína na porção indicada pelo fabricante, adição de compostos químicos e frase obrigatória, 80% das amostras infringiram a norma, apenas a amostra 4 cumpriu todas as exigências. A frase obrigatória “CRIANÇAS, GESTANTES, NUTRIZES (MÃES QUE AMAMENTAM), IDOSOS E PORTADORES DE ENFERMIDADES DEVEM CONSULTAR O MÉDICO OU NUTRICIONISTA ANTES DE CONSUMIR ESTE PRODUTO” foi apresentada no rótulo pelas amostras 2, 3 e 4.

Apenas duas amostras informaram quantidade de cafeína na porção recomendada pelo fabricante, a amostra 4 com 60 mg/dia e a amostra 5 com 70 mg/dia. A ocultação desta informação faz com que o consumidor não consiga fazer uma correlação das amostras no mercado da quantidade de cafeína por dia indicada pelos fabricantes.

Os demais resultados de avaliação dos rótulos relacionados à RDC 272, como a indicação do peso e adição de compostos químicos, não foram apresentadas nas amostras 1 e 5 e na amostra 3, respectivamente.

Outras informações consideradas importantes foram analisadas e averiguadas nos rótulos, como a nomenclatura completa do guaraná, quantidade de cafeína por cada cápsula, consumo de cápsula indicados pelo

fabricante, citações dos cuidados de conservação e especificação do modo de uso.

A presença da nomenclatura foi informada apenas em duas marcas, amostras 1 e 3, porém a grafia do gênero e da espécie específico da amostra 1, encontrava-se errada, infringindo as regras botânicas. Houve erro do nome científico do produto citado na amostra “Paulina cupana”, sendo o nome correto para a espécie *Paullinia cupana*. Apenas uma amostra apresentou informações, entre as cinco amostras pesquisadas, em relação a citações dos cuidados de conservação e especificações do modo de uso.

A recomendação do consumo de cápsulas por dia indicado pelo fabricante ocorreu em todas as amostras, variando de uma dose diária a seis doses diárias de cápsulas de guaraná. Foi averiguada a presença em três amostras das cinco analisadas, a citação da quantidade de cafeína presente por cápsula, a amostra 3 com 27,5 mg de cafeína por cápsula, a amostra 4 com 20 mg de cafeína por cápsula e a amostra 5 com 35 mg de cafeína cápsula. A variação grande do número de cápsulas diárias junto com uma variação da quantidade cafeína sem que ocorra uma correlação proporcional entre estes indicadores faz com que aconteça uma variável desproporcional da quantidade de cafeína diária indicada, demonstrando uma não uniformidade da dose de guaraná ou cafeína aconselhada por usuário, fazendo-se necessário uma recomendação na legislação da quantidade mínima e máxima de guaraná por usuário ao dia.

O descumprimento de todas estas informações obrigatórias e importantes faz com que ocorra um sério prejuízo de conhecimento negligenciado ao consumidor, onde as marcas tendem a se enquadrarem nas normas que regem o guaraná como alimento, afim de provavelmente evitarem um trâmite burocrático mais rigoroso do registro do produto além de uma fiscalização mais rígida no caso da marca ser encaixada como um fitoterápico, porém essas marcas acabam visivelmente não cumprindo a legislação.

Entretanto, o registro do produto guaraná em pó, em qualquer categoria possível como alimento, não está atrelada a nenhuma das exigências para o registro do mesmo como medicamento fitoterápico. O consumidor pode fazer uso indiscriminado deste produto, ou seja, não há restrições quanto ao seu

consumo como alimento. Ocorrendo apenas a sugestão do fabricante do modo de consumo (DA SILVEIRA, 2006).

Ainda de acordo com da Silveira (2006) é notória a preocupação da ANVISA, exposta no Informe técnico nº 13 de 5 de abril de 2005, em afirmar que estes produtos, para serem considerados alimentos, não podem apresentar no rótulo ou material publicitário indicações terapêuticas e/ou medicamentosas, que façam alusão à prevenção, tratamento e cura de doenças. Porém o fato de não haver o material publicitário com indicações terapêuticas, a saúde do consumidor não estaria poupada de eventuais reações causadas pelo uso do produto guaraná em pó.

Um estudo fez uma relação da quantidade de cafeína media encontrada com a orientação do fabricante para o consumo diário de guaraná em pó de 13 marcas diferentes disponíveis comercialmente, sendo relatadas indicações entre 3 a 15g de guaraná em pó, podendo ingerir até 551mg de cafeína. O autor relatou que esta quantidade de cafeína poderia levar o individuo a apresentar sintomas característicos do “*Cafeinismo*” independentemente de ingerir conjuntamente outras fontes de cafeína na dieta. Os sintomas mais comuns são ansiedade, inquietação, irritabilidade, tremores, perda de apetite, tensão muscular e palpitações no coração (TFOUNI et al., 2007).

Classificar o guaraná como um simples produto alimentício é uma contradição, pois, como mostrado na revisão bibliografia da espécie comercializada, há comprovação científica da atividade terapêutica e possível risco de intoxicação dose dependente com *Paullinia cupana*, sendo assim, o guaraná em cápsulas deveria ser enquadrado como um fitoterápico.

TABELA 2 - Avaliação dos rótulos das amostras manipuladas de cápsulas de guaraná, através da comparação das exigências feitas pela RDC nº 67 (BRASIL, 2007).

Amostras	Manipuladas				
	6	7	8	9	10
Denominação farmacopéica do produto	O	O	O	O	O
Componentes da formulação com respectivas quantidades	O	O	O	O	O
Data de manipulação e prazo de validade	O	O	O	O	O
Número de unidades ou peso ou volume contidos	O	O	O	O	O
Posologia ou Uso conforme orientação medica	O	O	O	O	O
Identificação da farmácia	O	O	O	O	O
C.N.P.J.	O	O	O	O	O
Endereço completo do estabelecimento	O	O	O	O	O
Nome do farmacêutico responsável técnico e CRF	O	O	O	O	O
Resultado segundo RDC nº 67	OK	OK	OK	OK	OK

Legenda: X – Sem presença de informação, O: apresenta informação, Nok: Produto reprovado segundo a RDC nº 67, Ok: Produto aprovado segundo a RDC nº 67.

As amostras manipuladas foram analisadas segundo a RDC nº 67 (BRASIL, 2007) que regulamenta a técnica sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais para Uso Humano em Farmácias. Seus rótulos foram examinados nos seguintes aspectos: denominação farmacopéica do produto, componentes da formulação com respectivas quantidades, indicações do Formulário Oficial de referência, data de manipulação e prazo de validade; número de unidades, peso, posologia, identificação da Farmácia, C.N.P.J., endereço completo do estabelecimento, nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia.

As amostras atenderam a todas as exigências da RDC nº 67 que regulamenta a técnica sobre as boas práticas de manipulação para uso humano em farmácia. O resultado obtido na análise de rótulos para amostras manipuladas confirma uma preocupação com as informações necessárias para o uso racional e correto do guaraná em cápsula.

3.2 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

A determinação do peso médio das cápsulas e sua análise serviram como um indicador razoável de um possível desvio na uniformidade de dose das cápsulas e em alguns casos, como na amostra 6, de uma provável prejuízo financeiro ao consumidor.

Para uma avaliação mais acurada da qualidade é necessário avaliar alguns outros parâmetros estatísticos, como o desvio-padrão e o desvio padrão relativo. Na prática, quanto menor o desvio-padrão, mais homogêneo apresenta-se os dados, portanto mais precisos (POZZA et al., 2009; PINHEIRO, 2008).

De acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira V edição (2010), a variação de peso para cápsulas duras contendo de 300 mg ou mais de pó, deve ter limite de variação de peso de $\pm 7,5\%$, não sendo permitidas mais de duas unidades fora do limite especificado e nenhum valor poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. O limite do desvio padrão relativo sugerido por Pinheiro (2008), foi de no máximo 4%.

Os valores da determinação de peso médio das amostras industriais de guaraná em pó estão listados na Tabela 3 e das amostras manipuladas de guaraná em pó estão listados na Tabela 4.

No teste de determinação de peso médio das amostras industriais, das cinco amostras analisadas, 40% das amostras foram reprovadas; três amostras foram aprovadas no limite de variação; as amostras 1 e 6 não indicaram o peso no rótulo, e conseqüentemente não pôde ser feito o limite de variação. Número superior ao UFL (unidades fora do limite) ocorreu com uma reprovação de 20% das cinco amostras, e em relação ao DPR (Desvio padrão Relativo) foi avaliado uma reprovação de 40% das amostras.

Duas amostras foram reprovadas no teste de determinação de peso médio. A amostra 1 que apresentou DPR = 4,41%, apresentando uma unidade com teor acima do limite mínimo (8,71%); a amostra 2 demonstrou uma variação de $\pm 6,30\%$, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%, porém foi reprovada pelas 10 unidades com o peso acima dos limites estabelecidos e DPR = 4,75%.

TABELA 3 - Peso médio e variação em relação ao valor indicado nos rótulos das amostras de guaraná industriais, sob a forma de cápsula, determinados pelo método preconizado pela Farmacopeia V edição (2010).

Industriais	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4	Amostra 5
PIR (mg)	Não Apresentava	450	550	500	Não Apresentava
M (mg)	491,3	478,34	569,43	492,75	378,86
VPP (%)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
LV (%)		6,30	3,53	1,45	
UFL	1 unidade	10 unidades	2 unidades	0	0
UDL	0	0	0	0	0
DP	21,66	22,73	20,27	11,89	5,12
DPR(%)	4,41	4,75	3,56	2,41	1,35
Resultado	Reprovada	Reprovada	Aprovada	Aprovada	

Legenda: PIR = Peso Indicado no Rótulo; M= Média das amostras; VPP (%) = Variação de Peso Permitido pela Farmacopeia Brasileira V ed.; LV = Limite de variação; UFL = Unidades fora do Limite; UDL= Unidades com dobro do Limite; DP = Desvio Padrão; DPR (%) = Desvio padrão relativo.

As amostras 3 e 4, na determinação de peso médio, apresentaram variação de $\pm 3,53\%$ e $1,45\%$ respectivamente. Pode-se observar que as amostras 3, 4 e 5 apresentaram um desvio padrão baixo, indicando homogeneidade entre as cápsulas de uma mesma amostra. Para cápsulas duras a Farmacopeia Brasileira V edição (2010) preconiza que, se a cápsula tiver 300 mg ou mais de conteúdo, o limite de variação é de $\pm 7,5\%$, tolerando não mais que duas cápsulas fora do limite. Com isso, as amostras 3 e 4 estariam dentro das especificações. A amostra 5 não pode ser classificada por não apresentar limite de variação devido a ausência do valor do peso no rótulo.

TABELA 4 - Peso médio e variação em relação ao valor indicado nos rótulos das amostras de guaraná manipuladas, sob a forma de cápsula, determinados pelo método preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Manipuladas	Amostra 6	Amostra 7	Amostra 8	Amostra 9	Amostra 10
PIR (mg)	400	400	400	500	450
M (mg)	311,97	377,03	435,04	492,18	414,8
VPP (%)	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
LV (%)	22,01%	5,74%	8,76%	1,56%	4,31%
UFL	20 unidades	6 unidades	13 unidades	0	6 unidades
UDL	17 unidades	1 unidade	0	0	1 unidade
DP	26,3	16,87	16,47	12,32	22,18
DPR (%)	8,43	4,47	3,79	2,5	5,35

Resultado	Reprovada	Reprovada	Reprovada	Aprovada	Reprovada
------------------	-----------	-----------	-----------	----------	-----------

Legenda: PIR = Peso Indicado no Rótulo; M = Média das amostras; VPP (%) = Variação de Peso Permitido pela Farmacopeia Brasileira V ed.; LV = Limite de variação; UFL = Unidades fora do Limite; UDL= Unidades com dobro do Limite; DP = Desvio Padrão; DPR (%) = Desvio padrão relativo.

Pode-se observar das cinco amostras manipuladas analisadas, no teste de determinação de peso médio, 80% foram reprovadas sendo 40% para UFL (unidades fora do limite) e 60% para o DPR (Desvio padrão Relativo) .

Quatro amostras foram reprovadas no teste de determinação de peso médio. A amostra 8 apresentou um DPR baixo, de 3,79%, porém sua variação foi de $\pm 8,76\%$, fora do limite, apresentando 13 unidades com o peso abaixo dos limites estabelecidos.

As amostras 7 e 10 demonstraram uma variação de $\pm 5,74\%$ e $4,31\%$ respectivamente, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia, porém foram reprovadas no DPR preconizado por Pinheiro (2008) e nas unidades fora do limite de variação. A amostra 7 apresentou um DPR = $4,47\%$ e a amostra 10 apresentou um DPR = $5,35\%$. As duas amostras tiveram 6 unidades com teor

abaixo do limite e 1 unidade com o dobro do valor abaixo do limite mínimo 17,4% e 16,27% respectivamente.

A amostra 6 apresentou a maior variação e reprovação de peso médio entre todas as amostras pesquisadas neste estudo, apresentando todas as unidades com teor abaixo do limite e 17 unidades com o dobro do valor abaixo do limite mínimo, apresentando um limite de variação de 22,01%, abaixo do limite e um DPR 8,43%.

Apenas a amostra 9 teve a determinação de peso médio aprovada entre as manipuladas, apresentando uma variação de $\pm 1,56\%$, e um desvio padrão relativo baixo, de 2,5%, indicando haver homogeneidade entre as cápsulas da mesma amostra, com isso esta amostra estaria dentro das especificações.

O peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina, podendo indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada em Farmácias e não uniformidade de enchimento dos equipamentos utilizados nas indústrias. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (POZZA et al. 2010).

3.3 INSPEÇÃO VISUAL

A inspeção visual, está sendo proposta pelo autor como uma forma de avaliar as características visuais e a presença de determinados adulterantes no pó de guaraná através da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3 x. Para as amostras atenderem às exigências da inspeção visual, as características do pó de guaraná devem apresentar características de cor castanho claro a castanho-avermelhada como preconizado na Farmacopeia Brasileira V edição (2010), aspecto do pó fino a olho nu, um aspecto arenoso castanho claro a castanho-avermelhada na visualização por lupa estereoscópica, tamanho muito pequeno das partículas com predominância das cores marrom, castanho avermelhado e castanho claro.

QUADRO 2 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3 x das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10) de cápsulas de guaraná.

Amostra	Cor	Asp	Asp L	T part	C part	Resultado	Observação
1	N	N	N	N	N	R	Cor pó: Amarelado Aspecto pó 0x: granulado Aspecto pó lupa: Cristais T partículas: Grande C partículas: Marrom, preto, branco e amarelo
2	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
3	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
4	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
5	N	C	N	N	N	R	Cor pó: Amorfo com variação entre o branco e o marrom claro Aspecto pó 0x: fino Aspecto pó lupa: Flocos e Cristais T partículas: Grandes e médios C partículas: Branca e Marrom
6	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
7	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
8	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos
9	N	C	N	N	N	R	Cor pó: Clara com variação entre o castanho claro e o negro Aspecto pó 0x: fino Aspecto pó lupa: Substâncias Ovais e cristais T partículas: Média e Grande C partículas: Amorfo brilhante e negro.
10	C	C	C	C	C	A	Atendeu todos os requisitos

Legenda: Asp = Aspecto do pó por inspeção visual a olho nu, Asp L = Aspecto do pó por inspeção visual com lupa estereoscópica, T part = Tamanho da partícula, C part = Cor das partícula, C = Conforme, N = Não conforme, A = Aprovado, R = Reprovado

Dois amostras industriais foram reprovadas. A amostra 1, na descrição macroscópica, apresentou um pó com característica granulada amarelada e na inspeção pela lupa estereoscópica foi possível visualizar poucas porções do pó de guaraná, mais a adição de outros compostos em formato de cristais grandes com cores que variavam entre marrom, preto, branco e amarelo. A amostra 5 apresentou um pó com característica fina, clara e amorfa que varia em algumas partes entre o branco e o marrom claro; na inspeção visual foi possível fazer a visualizações de porções de grandes flocos branco com cristais médios marrons claros. Não foi possível fazer a visualização de porções de pó de guaraná.

Das amostras manipuladas apenas uma amostra foi reprovada quanto a sua inspeção visual, sendo esta a amostra 9. Na visualização a olho nu, a amostra apresentou um pó com característica fina de cor clara, que tinha em sua grande maioria porções de castanho claro e pequenas porções negras. Na descrição pela lupa estereoscópica demonstrou substâncias ovais de tamanho médio e cor amorfo brilhante e grandes cristais de características negras. Não foi possível fazer a visualização de porções de pó de guaraná.

Todas as outras amostras atenderam as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010), os pós apresentaram característica cor castanho claro a castanho-avermelhada, nos outros requisitos avaliados na inspeção visual a olho nu um aspecto fino e por lupa estereoscópica nas três resoluções foi possível fazer a visualização do pó com um aspecto arenoso castanho claro a castanho-avermelhada, com minúsculas partículas.

3.4 TEOR DE UMIDADE E CINZAS

O teor de umidade e cinzas das amostras comerciais do pó de guaraná, determinados pelos métodos convencionais (método de dessecação em estufa e calcinação em mufla, respectivamente), estão representados no Gráfico 1 para as amostras Industriais e Gráfico 2 para as amostras manipuladas.

Um estudo feito por Araújo (2006) avaliou cápsulas e pó de guaraná existente no Brasil quanto à umidade e às cinzas. Este estudo teve como objetivo avaliar e estabelecer um comparativo entre os métodos convencionais e os termogravimétricos para determinação dos teores de umidade e cinzas. Nenhuma amostra industrial foi reprovada quanto a umidade e apenas uma amostra apresentou umidade acima de 3%.

De acordo com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010), pôde-se observar que apenas a amostra 6 apresentou o teor de cinza com o valor de 3,54% superior ao limite máximo de 3,0%, podendo sugerir possível adulteração com substâncias inorgânicas. No caso das amostras com presença de umidade acima do limite, pode promover o desenvolvimento de microorganismos, além de ocasionar reações enzimáticas que levam a deterioração dos constituintes da droga vegetal (LOPES, 2011).

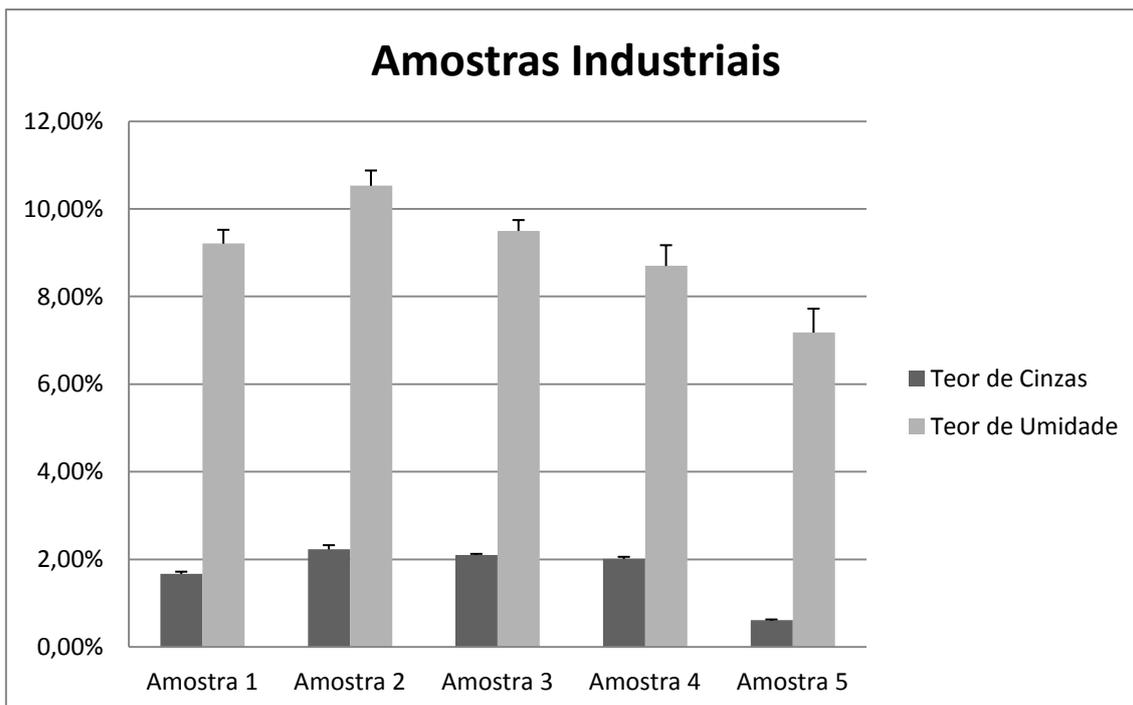


GRÁFICO 1 - Teores de cinzas e teores de umidade das amostras industriais de guaraná, sob a forma de cápsula, determinados pelo método convencional.

De acordo com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010), foi observado que a maioria dos teores de umidade encontrados para as amostras industriais, obtidos pelo método de umidade em estufa, são inferiores ao limite máximo de 9,5% permitido. Por outro lado, a amostra 2 apresentou valor superior ao limite máximo, demonstrando uma umidade de 10,53%. De acordo com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010), pôde-se observar que todos os teores de cinzas encontrados para as amostras industriais, obtidos pelo método de teores de cinzas totais, apresentaram valores inferiores ao limite máximo de 3,0%.

Em relação às amostras manipuladas, foi observado que a maioria dos teores de umidade encontrados, obtidos pelo método de umidade em estufa, são inferiores ao limite máximo de 9,5%. Por outro lado, a amostra 6, apresentou valor superior ao limite máximo, demonstrando uma umidade de 10,49%.

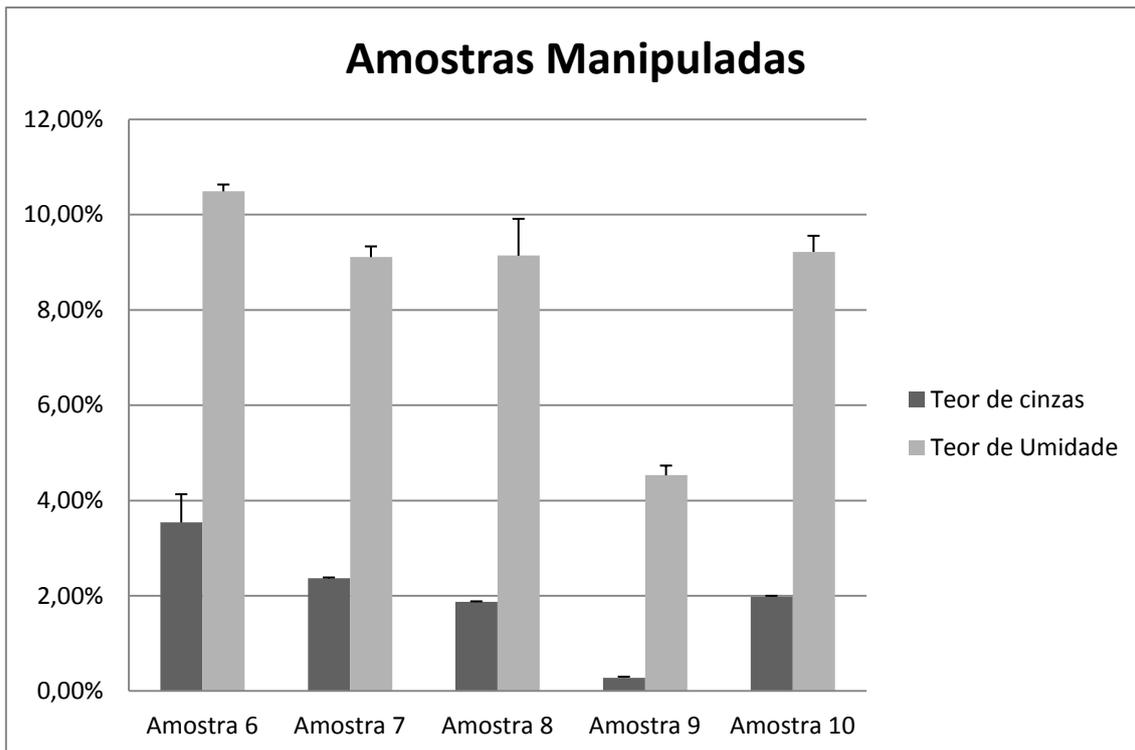


GRÁFICO 2 - Teores de cinzas e Teores de umidade das amostras manipuladas de guaraná, sob a forma de cápsula, determinados pelo método convencional.

Dois amostras foram aprovadas em relação ao limite dos teores de umidade e cinzas, porém chamaram a atenção, a amostra 5 que apresentou teor de umidade e cinzas de 0,61% e 718% respectivamente e a amostra 9 que teve o teor de umidade e cinzas avaliados em 0,28% e 4,53% respectivamente, valores muito abaixo das outras amostras, tanto para teor de umidade quanto para teor de cinza do pó de guaraná. Além disso, a amostra 5 apresentou suas cinzas nas cores cinza e preta, sendo que todas as outras amostras apresentaram suas cinzas em cor salmão (Figura 1).



FIGURA 1 - Foto das cinzas da 5ª amostra cor cinza e preto, com uma amostra, que apresentou suas cinzas iguais às outras amostras, de cor salmão.

3.5 EXAME FARMACOGNÓSTICO

Reações químicas de simples execução permitem identificar a presença de certos grupos de substâncias presentes em um material vegetal. As amostras de *P. cupana* foram examinadas por meio de reações químicas quanto à presença de taninos totais, condensados e hidrolisáveis. Os taninos são grupos de compostos químicos polifenólicos, de alto peso molecular, de origem vegetal, e capazes de precipitar proteínas em solução. São conhecidos pelo fenômeno de curtimento no qual ocorre a transformação da pele sem vida do bovino obtido em couro. Os taninos também são conhecidos pela sua ação adstringente (MELO, 2004; SOUSA 2009)

O guaraná em pó, de acordo com a Farmacopeia Brasileira V (2010), possui em sua composição química a presença de taninos totais e condensados. Devido a esse fato, é possível identificar essa droga vegetal por meio de reações de caracterização.

Dentre os principais constituintes químicos do guaraná encontram-se as metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) e os taninos condensados, que são compostos por unidades monoméricas interligadas, sendo as principais a catequina e a epicatequina. As procianidinas B2, B3 e B4 podem ser identificadas também, estas são dímeros compostos por unidades flavan-3-ol, bem como os flavonóides, terpenos, amidas e saponinas (KURUSKOKI, 2005; SOUSA, 2010; USHIROBIRA et al., 2007; USHIROBIRA et al., 2004b).

Um estudo feito por Ushirobira (2004a) analisou e comparou dois tipos de sementes de guaraná de diferentes regiões quanto aos aspectos físico-

químicos e de seus constituintes químicos. Os resultados das análises farmacognósticas realizadas mostraram a presença de substâncias químicas que podem caracterizar a espécie, tais como taninos totais, epicatequina, catequina, compostos antracênicos, compostos aromáticos simples e metilxantinas.

As amostras de *P. cupana* também foram analisadas por meio de reações químicas quanto à presença de taninos hidrolisáveis, antraquinonas, triterpenos, cumarinas, saponinas e esteróides, a fim de correlacionar compostos presentes do guaraná não descritos na literatura e possíveis adulterações.

Neste trabalho é proposta uma classificação de presença para as reações classificadas em – (para as amostras sem presença de cor ou precipitado), 0 (as amostras positivas porém com baixa intensidade de cor ou concentração de precipitado) e 1+ (as amostras positivas com intensidade e concentração de cor e precipitados nítidos) a fim de correlacionar possíveis diluições do guaraná em pó.

TABELA 5 - Resultados da constituição química das cápsulas de guaraná de amostras industriais.

Metabólitos Secundários	Amostras Industriais				
	1	2	3	4	5
Taninos Totais Reação A/B	1+	1+	1+	1+	1+
Taninos C/H Reação C	0	1+	1+	1+	-
Taninos Condensados Reação D	0	1+	1+	1+	-
Antraquinonas	0	1+	1+	1+	-
Cumarinas	0	1+	1+	1+	-
Esteróides	-	-	-	0	-
Triterpenos	-	-	-	-	-
Saponinas	-	1+	1+	1+	-
Resultados	PID	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Reprovada

Legenda: PID = Possível Indicação de Diluição; Taninos C/H Reação C = Taninos condensados e hidrolisáveis Reação C

De acordo com a Farmacopeia V edição (2010) o pó de guaraná possui em sua composição química a presença de taninos totais e condensados, na examinação farmacognóstica feita para as cinco amostras industriais todas as amostras apresentaram presença para taninos totais nas reações A e B. Porém

uma amostra apresentou resultado negativo para as reações de C e D, e outra amostra apresentou classificação de 0 para essas duas reações, indicando ausência de taninos.

Em relação às outras reações, 80% das amostras apresentaram presença de antaquinonas e cumarinas, porém uma amostra chamou atenção por apresentar classificação 0 para essas reações. Esteróides, saponinas e triterpenos apresentaram presença em 20%, 60% e 0% das amostras respectivamente.

Na examinação farmacognóstica realizada para amostra 5 constatou-se a presença apenas de taninos totais. Não foi constatado a presença dos taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinonas, cumarinas, triterpenos e saponinas. A ausência de taninos condensados e antraquinonas reprovam essa amostra de acordo com as descrições feitas pela Farmacopeia V edição (2010); Kuruskoki et al. (2005); Sousa (2009) e Ushirobira (2004a). Outros marcadores positivos para todas as outras amostras de guaraná presentes nesse estudo, como taninos hidrolisáveis e cumarinas, demonstram ainda mais a reprovação dessa amostra.

Na examinação farmacognóstica realizada para amostra 1 constatou-se a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinonas e cumarinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas estão de acordo com as descrições feitas pela literatura. Obteve-se resultado positivo para taninos hidrolisáveis e cumarinas, porém não foi constatada a presença destes na literatura. Esteróides, Triterpenos e Saponinas não foram detectados. Entretanto, em uma revisão feita por Kuruskoki et al. (2005), foi relatada a presença de saponinas. A ausência deste composto poderia ser explicada por sua provável perda no processo de transformação da semente em pó. Ressalta-se que, para esta amostra, baixos valores foram encontrados para classificação de positividade, tanto para reação C e D de taninos quanto para reação de antaquinonas e cumarinas, obtendo-se valores de 0 para essas reações. No rótulo é indicado a adição dos seguintes compostos químicos; cafeína, fibra vegetal, amido, ácido guaraná tônico, saporina, óleo fixo de cor amarela, água pectina, ácido malico, dextrina e mucilagem. Podendo sugerir que o uso de um diluente, como por exemplo a

mucilagem, pode ser o causador da menor intensidade da cor e concentração de precipitados na reação.

Na examinação farmacognóstica realizada para as amostras 2, 3 e 4 constatou-se a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinonas, cumarinas e saponinas. Em relação aos esteróides apenas a amostra 4 apresentou positividade e nenhuma amostra apresentou presença de triterpenos. Esses resultados aprovaram essas três amostras quanto à examinação farmacognóstica.

TABELA 6 - Resultados da constituição química das cápsulas de guaraná de amostras manipuladas.

Metabólitos Secundários	Amostras Manipuladas				
	6	7	8	9	10
Taninos Totais Reação A/B	1+	1+	1+	1+	1+
Taninos C/H Reação C	1+	1+	1+	0	1+
Taninos Condensados					
Reação D	1+	1+	1+	0	1+
Antraquinonas	1+	1+	1+	0	1+
Cumarinas	1+	1+	1+	0	1+
Esteróides	1+	-	0	1+	0
Triterpenos	-	-	-	-	-
Sapononias	-	-	1+	1+	1+
Resultados	Aprovada	Aprovada	Aprovada	PID	Aprovada

Legenda: PID = Possível Indicação de Diluição; Taninos C/H Reação C = Taninos condensados e hidrolisáveis Reação C

Em relação à examinação farmacognóstica das cinco amostras manipuladas, todas as amostras analisadas apresentaram presença de taninos totais nas reações A e B, taninos condensados nas reações de C e D e taninos hidrolisáveis na reação C. Porém uma amostra chamou atenção por apresentar uma classificação 0 para essas duas últimas reações.

Em relação às outras reações, 100% das amostras apresentaram presença de antraquinonas e cumarinas, porém uma amostra chamou atenção por apresentar classificação de 0 para as duas reações. Esteróides, saponinas e triterpenos apresentaram positividade de 80%, 60% e 0% respectivamente.

Na examinação farmacognóstica realizada para amostra 9 constatou-se a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas, esteróides e saponinas. A presença de taninos totais, condensados, antraquinonase saponinas estão de acordo com as descrições feitas pela Farmacopeia V edição (2010), Kuruskoki et al. (2005), Sousa (2009) e Ushirobira (2004a). Obteve-se resultado positivo para taninos hidrolisáveis, cumarinas e esteróides, porém não foi constatada a presença desses compostos no guaraná na literatura. Chama a atenção para esta amostra os valores de 0 para a classificação das seguintes reações: C e D de taninos, reação de antaquinonas e cumarinas. Quando estes resultados são avaliados com os baixos valores do teor de cinza e umidade e a reprovação na inspeção visual, pode-se sugerir uma provável diluição do insumo.

Na examinação farmacognóstica realizada para as amostras 6, 7, 8 e 10 constatou-se a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas e cumarinas. Em relação aos esteróides apenas a amostra 7 apresentou ausência de saponinas. As amostras 8 e 10 apresentaram presença de reação e nenhuma amostra apresentou presença para triterpenos. Esses resultados aprovaram as quatro amostras quanto o exame farmacognóstico.

Um estudo feito por Sousa (2011) teve como objetivo avaliar o comportamento de dissolução de cinco medicamentos fitoterápicos na forma de cápsulas e comprimidos contendo guaraná, os resultados mostraram que 100% dos medicamentos analisados não apresentaram resultados satisfatórios quanto à presença de quatro marcadores, 60 % tinham três marcadores (cafeína, catequina e epicatequina), enquanto 40% tiveram apenas cafeína em formas farmacêuticas testadas.

O autor sugere que a ausência dos marcadores nas amostras aponta para um problema de qualidade. Apenas a presença de cafeína em alguns medicamentos fitoterápicos analisados demonstra um importante resultado de não conformidade sanitária, demonstrando a má qualidade dos medicamentos fitoterápicos e possível adulteração, por exemplo, pela adição de cafeína sintética ao insumo de *P. cupana*. As práticas de adulteração são difíceis de serem detectadas e ocorrem geralmente por adição de substâncias sintéticas ou naturais com estruturas químicas semelhantes às do princípio ativo,

medicamento ou produto à base de planta, a fim de enganar o controle de qualidade (SOUSA, 2011).

Com os resultados apresentados foi possível fazer uma correlação entre algumas reações fotoquímicas estudadas com a literatura. No caso dos triterpenos nenhuma amostra de guaraná apresentou presença na reação de Liebermann e Burchard (BRUNETON, 1991) podendo sugerir que o pó de guaraná não apresenta este tipo de constituinte químico.

3.6 ANÁLISE DO TEOR DE METILXANTINAS EM GUARANÁ EM PÓ ENCAPSULADO

3.6.1 Curva de calibração

O método espectroscópico descrito pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) quantifica as metilxantinas expressando o resultado em quantidade de cafeína, por esta estar presente em maior quantidade na composição química em relação à teofilina e teobromina no pó de guaraná. No entanto, este método não é capaz de quantificar separadamente cada metilxantina. Todas estas metilxantinas apresentam absorção no comprimento de onda de 271nm (SOUSA, 2009).

Para esta análise foi elaborada uma curva de calibração utilizando-se cafeína como substância de referência nas concentrações de 0,005 a 0,025 mg/mL. A curva de calibração foi feita pela média de três medidas, e a regressão linear foi obtida pelo Microsoft Office Excel 2007 em suas configurações padrão, e obteve-se a seguinte equação da reta: $y = 44,99x - 0,001$ cujo coeficiente de correlação linear (R_2) foi de 0,999 (Gráfico 3).

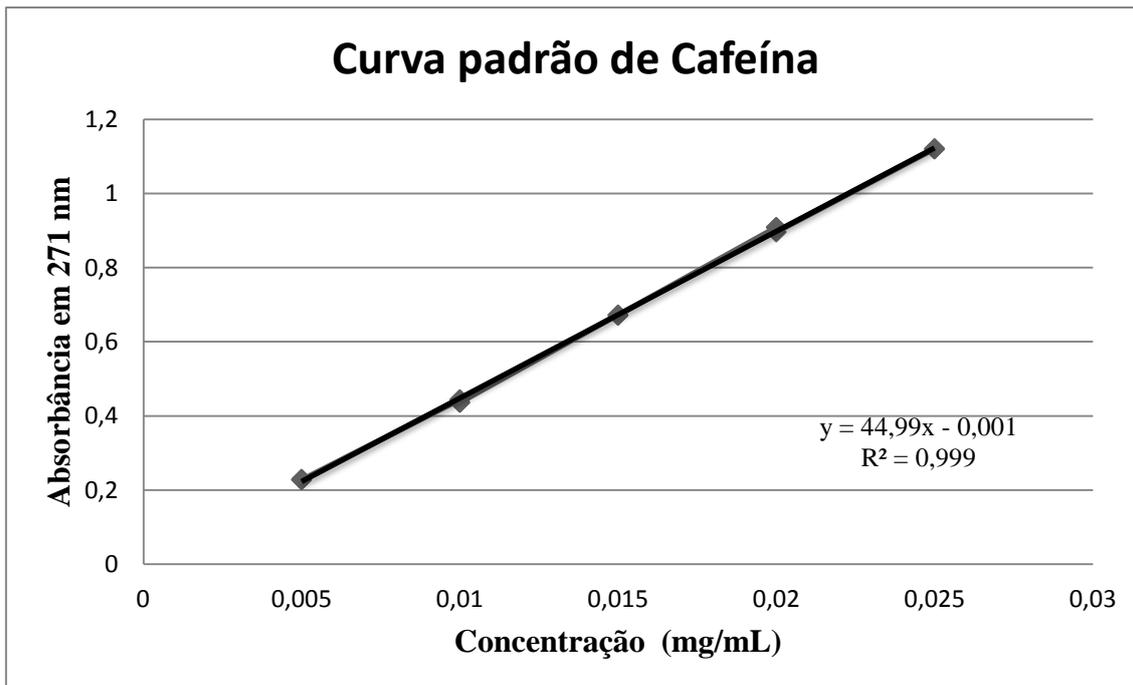


GRÁFICO 3 - Curva de calibração de cafeína obtida por espectrofotometria em 271 nm utilizando concentração de 0,005 a 0,025 mg/mL.

As médias das leituras do espectrofotômetro e os valores das concentrações (x) das soluções através da equação foram descritas no Gráfico 2. O fator de diluição é de 1:1000, considerando as diluições feitas no método de doseamento.

3.6.2 Doseamento de metilxantinas

Os teores de cafeína nas sementes de *P. cupana* podem variar entre 6,2% e 8 %, percentagem significativamente mais elevadas (cerca de 4 vezes) do café e 30 vezes maior que o cacau, já o teor de taninos nas sementes de guaraná podem variar de 4 a 7%, sendo cerca de 6 vezes superior ao encontrado nas sementes do café. O pó possui no mínimo 5% de metilxantinas (calculadas como cafeína) e 4% de taninos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; KUSKOSKI et al., 2005).

O método utilizado para a determinação de metilxantinas do guaraná em cápsula mostrou-se simples e eficaz para a quantificação das metilxantinas. Entretanto em um estudo feito por Souza et. al (2010), que teve como objetivo investigar um método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para

quantificar, simultaneamente, cafeína, teofilina, teobromina, catequina e epicatequina no pó de guaraná, quando os valores obtidos foram comparados com os resultados encontrados pelo método espectrofotométrico da Farmacopeia Brasileira IV edição (2004), os teores de metilxantinas e taninos totais foram de 4,04% e 1,48% e 4,88% e 4,05% respectivamente.

Os autores sugeriram que o teste descrito na Farmacopeia Brasileira IV edição (2004) para doseamento de metilxantinas não apresenta especificidade, pois um valor maior de concentração de metilxantinas foi obtido por espectrofotometria quando comparado com a cromatografia de alta eficiência. Provavelmente no comprimento de onda de 271 nm, outras substâncias (interferentes) podem apresentarem absorção, como, por exemplo, as catequinas também presentes no pó de guaraná (SOUSA et. al, 2010).

Os valores da determinação de metilxantinas das amostras industriais de guaraná em pó estão listados na Tabela 7 e das amostras manipuladas de guaraná em pó estão listados na Tabela 8.

TABELA 7 - Teor de metilxantinas em guaraná em pó encapsulado de amostras industriais.

Amostras Industriais					
AMOSTRA	Abs	x (mg/mL)	% MX	QtCáps	QtCáps ideal
1	0,2741	0,0061	2,4462	12,02	24,60
2	0,5897	0,0131	5,2515	25,12	22,50
3	0,5043	0,0112	4,4929	25,58	27,50
4	0,5347	0,0119	4,7625	23,47	25,00
5	0,9973	0,0222	8,8760	33,63	19,00

Legenda: Abs = Absorbância a 271nm; MX = Metilxantinas; x = Concentração de metilxantinas em solução; %MX = Porcentagem de metilxantinas na amostra; QtCáps = Quantidade de cafeína por cápsula; QtCáps ideal = Quantidade de cafeína ideal.

De acordo com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) foi observado que a maioria dos teores de metilxantinas encontrados para as amostras industriais, são inferiores ao limite mínimo de 5% permitido. Observou-se que 60% das amostras analisadas estão em desacordo com o preconizado na Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Neste trabalho foi investigada a diferença do teor de cafeína real quanto ao ideal. A quantidade de cafeína por cápsula foi calculada através do peso

médio e pela porcentagem de cafeína encontrada no doseamento. A quantidade de cafeína ideal por cápsula foi calculada pelo peso indicado no rótulo ou peso médio multiplicado pelos 5% preconizados da Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Três das cinco amostras analisadas foram reprovadas no teste de determinação de metilxantinas, as amostras 1, 3 e 4. A amostra 1 apresentou 2,45% de metilxantina, e em relação ao peso médio amostrado, 12,02 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria 24,6 mg de cafeína por cápsula. Essa amostra apresenta 51% a menos de cafeína do que o preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010). O peso ideal foi calculado pelo peso médio, por este produto não ter indicado o peso em seu rótulo.

A amostra 3 apresentou 4,49% de metilxantinas, demonstrando em relação ao peso médio 25,58 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de 27,50 mg de cafeína por cápsula. Essa amostra apresenta aproximadamente 7% a menos de cafeína do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

A amostra 4 apresentou uma porcentagem de 4,76 % de metilxantina, proporcionando em relação ao peso médio 23,47 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de 25,00 mg de cafeína por cápsula. Esta amostra apresenta aproximadamente 6,1% a menos de cafeína do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Entretanto, a amostra 5 foi aprovada com ressalvas, por apresentar no teste de doseamento de metilxantinas valor de 8,876%. Entretanto, esta amostra apresenta grande quantidade de cafeína quando comparado com as outras amostra deste estudo, proporcionando em relação ao peso médio 33,63 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de apenas 19,00 mg. Esta amostra apresentou 77% a mais de cafeína quando comparado ao preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010). Seu peso ideal foi calculado em cima do peso médio, pelo fato deste produto não ter indicado o peso no rótulo.

TABELA 8 - Teor de metilxantinas em guaraná em pó encapsulado de amostras manipuladas.

Amostras Manipuladas					
AMOSTRA	Abs	x (mg/mL)	% MX	QtCáps (mg)	QtCáps ideal (mg)
6	0,5233	0,0117	4,6618	14,54	20,00
7	0,3527	0,0079	3,1444	11,86	20,00
8	0,4647	0,0104	4,1402	18,01	20,00
9	0,6950	0,0155	6,1880	30,46	25,00
10	0,5303	0,0118	4,7240	19,60	22,50

Legenda: Abs = Absorbância a 271nm; MX = Metilxantinas; x = Concentração de metilxantinas em solução; %MX = Porcentagem de metilxantinas na amostra; QtCáps = Quantidade de cafeína por cápsula; QtCáps ideal = Quantidade de cafeína ideal por cápsula.

O doseamento de metilxantinas das amostras manipuladas apresentou 80% das amostras analisadas em desacordo com o preconizado na Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Quatro das cinco amostras analisadas foram reprovadas no teste de determinação de metilxantinas, as amostras 6, 7, 8 e 10. A amostra 6 proporcionou 4,66% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 14,54 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria 20,0 mg de cafeína por cápsula. Esta amostra apresenta 27,28% a menos de cafeína do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

A amostra 7 apresentou 3,14% de metilxantina no pó, demonstrando em relação ao peso médio 11,85 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de 20,0 mg de cafeína por cápsula. Esta amostra apresenta aproximadamente 40,7% a menos de cafeína por cápsula do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

A amostra 8 apresentou uma porcentagem de 4,14% de metilxantina, proporcionando em relação ao peso médio 18,01 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de 20,00 mg de cafeína por cápsula. Esta amostra apresenta aproximadamente 9,941% a menos de cafeína do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

A amostra 10 apresentou 4,72% de metilxantinas, proporcionando em relação ao peso médio 19,59 mg de cafeína por cápsula, sendo que o ideal para essa amostra seria de 22,50 mg de cafeína por cápsula. Esta amostra

apresenta aproximadamente 12,91% a menos de cafeína do que preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Com os resultados apresentados foi possível verificar que 70% de todas as amostras desse estudo apresentaram quantidades abaixo do preconizado. No trabalho feito por Bara et al. (2005) foi avaliado a qualidade de 15 amostras de pós de guaraná e verificou-se que 60% das amostras analisadas de guaraná estavam em desacordo com as especificações farmacopêicas.

Este estudo adotou como especificação para o teor de metilxantinas calculadas como cafeína os parâmetros da Farmacopeia Brasileira IV (2004), cujo valor é de no mínimo 5%. Porém, foi observado que todos os laudos dos fornecedores utilizavam as especificações para cafeína baseados na da Farmacopeia Brasileira III edição (1977), que emprega o método gravimétrico e o limite de metilxantinas de (3,5 %), este fato justifica em parte o índice de reprovação no estudo.

Em um estudo feito por Tfouni et al. (2007) foi determinado os teores de cafeína de 13 marcas diferentes de guaraná em pó disponíveis comercialmente em Campinas e Ribeirão Preto – SP, uma grande variação nas quantidades de cafeína foi observada, numa na faixa de 9,52 a 36,71mg/g de pó. O autor conclui que essa diferença se deve, possivelmente, às diferenças de procedência e processo a que a matéria-prima foi submetida.

3.7 DISSOLUÇÃO

De acordo com Cangussú (2002) o teste de dissolução surgiu com o desenvolvimento das pesquisas na área de biofarmácia, que demonstrou a necessidade de um parâmetro que melhor informasse sobre a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica em função do tempo. Atualmente, o teste de dissolução tem sido reconhecido pela sua importância no desenvolvimento de medicamentos. O teste não só permite determinar a taxa e acedência do fármaco, como também assegurar a qualidade do medicamento. O teste de dissolução foi oficializado na Farmacopeia Americana em 1970, sendo então lá um requisito fundamental na indústria farmacêutica para o registro e controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas de uso oral (CANGUSSÚ, 2002).

O teste de dissolução permite verificar se as cápsulas irão se romper no tempo esperado e liberar os ativos nelas contidos para que a quantidade adequada de substância ativa possa ser dissolvida nos líquidos fisiológicos, e com isso, ser distribuída até o local onde irá exercer a ação terapêutica esperada, determinando a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro de um período de tempo especificado. Este teste é realizado em equipamentos denominados de dissolutores e em condições bem definidas em farmacopeias de acordo com a monografia da substância ativa utilizada (Pinheiro, 2008), constituindo segundo Congússu (2002) uma ferramenta essencial no controle da qualidade de formas farmacêuticas, sendo recomendados por diversas farmacopeias (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000; FARMACOPEIA PORTUGUESA, 1997; BRITISH PHARMACOPEIA, 1996; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 1993), uma vez que, sendo bem conduzidos, podem servir como indicadores preditivos da biodisponibilidade (CANGUSSÚ, 2002; PINHO, 1999).

A biodisponibilidade é uma propriedade biológica avaliada após administração do medicamento no organismo através da determinação de parâmetros relacionados à absorção do fármaco absorvido a partir da forma farmacêutica administrada e à velocidade do processo de absorção (CANGUSSÚ, 2002).

Sousa (2009) cita como exemplos vários trabalhos realizados onde notou-se que a caracterização biofarmacêutica pode ser realizada para um produto de origem natural através do teste de dissolução, desde que se conheça o princípio ativo. Com o ajuste das condições do experimento do meio de dissolução, a análise do perfil de dissolução de fitoterápicos traz resultados relevantes para análises biofarmacêuticas (SOUSA, 2009).

No estudo feito por Sousa (2009) não foram encontradas diferenças acentuadas nos testes realizados com três meios de dissolução para cápsulas de guaraná (HCl 0,1 M pH 1,2, Tampão fosfato monopotássio pH 6,8 e água desaerada). Considerando que as cápsulas são de liberação imediata e o estômago é o local mais provável para liberação do seu conteúdo, utilizou no estudo como meio de dissolução HCl 0,1M pH 1,2, por este simular o meio gástrico (SOUSA, 2009).

O trabalho realizado com cápsulas de guaraná por Bempong et al. (2002) visou comparar a dissolução de cápsulas de guaraná com cápsulas de cafeínas. Neste estudo houve a utilização de meio com pH 2 e pH 6,8 e foi verificado a dissolução da cafeína de ambas as cápsulas em 90 minutos de teste, com rotação de 100 rpm e volume do meio de 500 mL. O teste, entretanto, utilizou 5 cápsulas por cuba, o que pode ter levado a saturação do meio, e a obtenção de resultados insatisfatórios, sendo incompatível com o comportamento in vivo.

Foram considerados em conformidade no ensaio de dissolução aquelas amostras que após 30 minutos de ensaio apresentaram um mínimo de 75% a 80% de marcadores dissolvidos no meio (FARMACOPEIA AMERICANA, 2007).

Os valores da dissolução de metilxantinas das amostras industriais de guaraná em pó estão listados na Tabela 9 e Gráfico 4. As amostras manipuladas de guaraná em pó estão listados na Tabela 10 e Gráfico 5.

TABELA 9 - Valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de guaraná em cápsula das amostras industriais dissolvidas em função do tempo (minutos).

Amostra	Tempo min							
	5	10	20	30	60	90	120	
Concentração %								
1	11,08 \pm 0,75	12,30 \pm 0,92	13,96 \pm 1,41	17,36 \pm 1,55	20,90 \pm 5,42	30,14 \pm 3,62	36,84 \pm 4,62	
2	4,69 \pm 0,75	5,64 \pm 0,53	9,54 \pm 1,35	12,16 \pm 2,84	22,31 \pm 5,08	35,34 \pm 5,41	46,13 \pm 4,06	
3	21,71 \pm 3,74	36,27 \pm 3,52	60,31 \pm 4,16	76,73 \pm 6,17	92,60 \pm 5,71	98,37 \pm 3,53	96,90 \pm 3,37	
4	2,37 \pm 0,10	4,07 \pm 0,54	7,56 \pm 0,99	22,95 \pm 4,34	57,92 \pm 6,88	81,54 \pm 9,20	98,40 \pm 7,09	
5	42,07 \pm 5,12	90,94 \pm 5,37	94,91 \pm 4,22	96,84 \pm 4,51	96,84 \pm 4,51	96,84 \pm 4,51	96,84 \pm 4,51	

Os valores correspondem à média de seis determinações \pm desvio-padrão. No ensaio empregou-se: meio de dissolução = 500 mL de HCl 01 M; temperatura = $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$; aparato = 1 (cesta); velocidade de agitação = 100 rpm e leitura = 261nm.

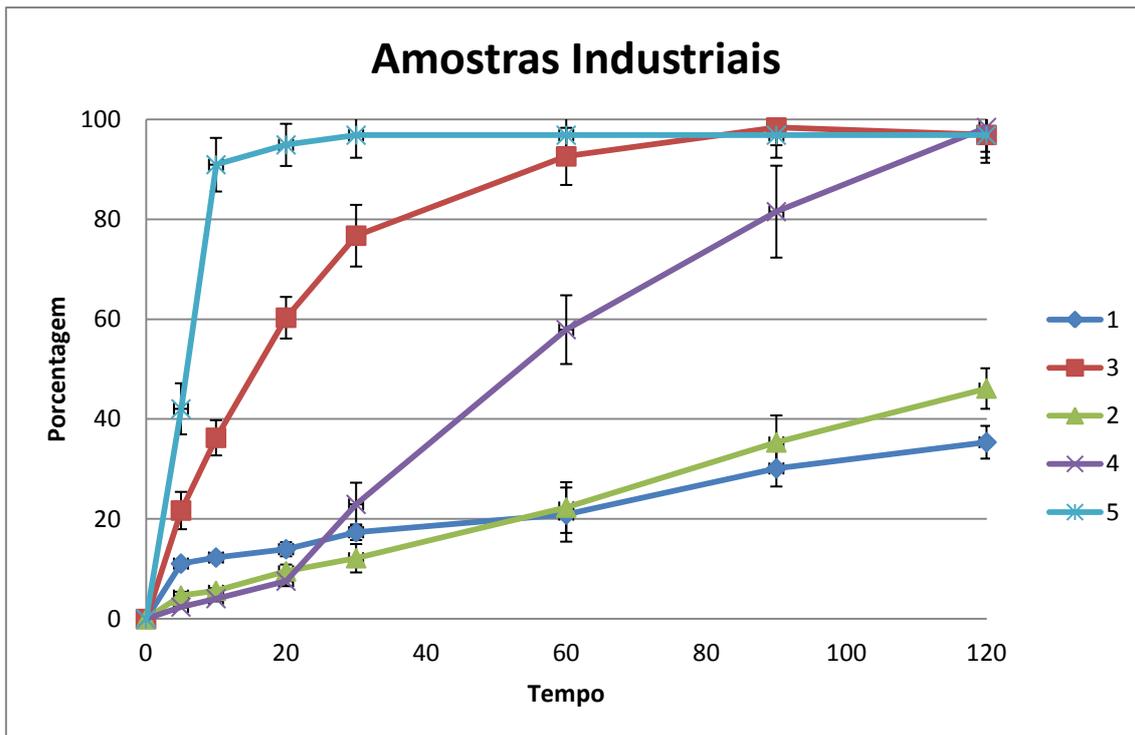


GRÁFICO 4 - Perfis de dissolução das cápsulas de guaraná industriais em HCl 0,1 M a 37°C, velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem à média de seis determinações.

A maioria dos perfis de dissolução para as amostras industriais foi considerada em não conformidade no ensaio de dissolução. Os dados foram obtidos a partir da curva padrão pelo método de dissolução por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. Foram consideradas em conformidade aquelas amostras que após 30 minutos de ensaio apresentaram um mínimo de 75% a 80% de cafeína dissolvida no meio de acordo com os valores estabelecidos pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007). Observou-se que 60% das amostras analisadas estão em desacordo com o preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007).

Os resultados apresentados no Gráfico 4 e Tabela 9 referem-se aos perfis de dissolução obtidos com a utilização do aparato cesta a 100 rpm em HCl 0,1 M. Três das cinco amostras industriais analisadas foram reprovadas no teste de dissolução para cápsulas de guaraná (amostras 1, 2 e 4). A amostra 1 proporcionou apenas 17,36% de metilxantina em 30 minutos, sendo que em 120 minutos de teste, esta amostra dissolveu apenas 36,84% de metilxantinas no meio. A amostra 2 apresentou um perfil de dissolução em 30 minutos de

12,16%, sendo que em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 46,13%. A amostra 4 demonstrou um perfil de dissolução em 30 minutos de 22,95% de metilxantinas dissolvidas no meio, o que reprovou esta amostra, porém esta amostra duas dissolveu 98,4% em 120 minutos de teste.

As amostras 3 e 5 foram aprovadas quanto as determinações da Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007), sendo que estas amostras apresentaram um perfil de dissolução em 30 minutos de 76,73% e 96,84% de metilxantinas dissolvidas no meio respectivamente.

Quando correlacionamos os dados apresentados com os resultados da avaliação dos rótulos das amostras industriais (Tabela 1) sugere-se que os péssimos resultados encontrado para as amostras industriais deva-se ao fato que todas as amostras em exceção a amostra 3 tiveram a adição de produtos químicos em sua formulação.

A amostra 1 relata adição de Cafeína, fibra vegetal, amido, ácido guaraná tônico, saporina, óleo fixo de cor amarela, água pectina, ácido malico, dextrina e mucilagem), A amostra 2 (ácido acético e mais 17 mg de cafeína cápsulas. Além do mais, essa adição de compostos as formulações foi comprovada no caso da amostra 1 com o resultado da inspeção visual, examinação farmacognóstica, determinação de cinzas, umidade e metilxantinas.

A amostra 4 relata a adição de corante: Dióxido de Titânio INS 171, Amarelo crepúsculo INS 110, Vermelho 40 INS 129, óxido de ferro vermelho INS 172ii, Azul brilhante FCF INS 133, esses corantes provavelmente foram adicionados as cápsulas e não a formulação apesar disso pode ter ocorrido uma influência no perfil dissolução

Em relação à amostra 5, quando juntamos também os dados da inspeção visual, examinação farmacognóstica, determinação de cinzas, umidade e metilxantinas, têm-se indicação de uma má qualidade do medicamento fitoterápico e uma possível adulteração, por exemplo, pela adição de pó sintético de cafeína, podendo assim explicar a provável discrepância do perfil de dissolução dessa amostra quando comparado com as outras quatro amostras industriais. Em seu rótulo indica a adição das seguintes substâncias: antiumectante (INS 551), veículo lactose, gelificante gelatina, corante dióxido de Titânio INS 171, corante óxido de ferro vermelho INS 172ii, corante

azorrubia (INS 122). Porém, diferentemente da amostra 4 a provável adição destes corantes as cápsulas não demonstrou a interferência no perfil de dissolução

Sousa et al. (2011) avaliou o comportamento de dissolução de cinco medicamentos fitoterápicos, três na forma de cápsulas e duas de tablets contendo guaraná. Os resultados demonstram que após 30 minutos, apenas uma cápsula apresentou pelo menos 80% dos marcadores dissolvidos. Nas outras cápsulas, seus marcadores de dissolução não ultrapassaram 60%. O autor relacionou esses resultados a problemas de formulação, tais como excipientes e processo de tratamento utilizando a adição de novos compostos.

Os processos de fabricação e de adição de componentes na droga podem influenciar na dissolução e biodisponibilidade. Esses fatores afetam diretamente a forma farmacêutica de desagregação nos fluidos gastrointestinais, influenciando diretamente a dissolução e conseqüentemente, a absorção da droga (STORPIRTIS et al., 1999).

TABELA 10 - Valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens dos guaranás em cápsulas das amostras manipuladas dissolvidas em função do tempo (minutos).

Amostra	Tempo min													
	5		10		20		30		60		90		120	
Concentração %														
6	10,12	$\pm 2,30$	22,56	$\pm 6,36$	40,54	$\pm 7,11$	52,88	$\pm 8,83$	77,45	$\pm 12,51$	80,86	$\pm 11,48$	95,12	$\pm 5,86$
7	8,28	$\pm 1,02$	67,99	$\pm 5,83$	89,91	$\pm 3,55$	93,65	$\pm 3,24$	97,01	$\pm 2,63$	96,64	$\pm 3,40$	95,97	$\pm 3,11$
8	6,65	$\pm 2,33$	21,85	$\pm 4,14$	57,23	$\pm 8,10$	81,06	$\pm 7,25$	98,19	$\pm 2,83$	98,22	$\pm 3,13$	96,70	$\pm 4,50$
9	7,23	$\pm 5,37$	28,23	$\pm 5,86$	70,99	$\pm 6,07$	84,25	$\pm 5,85$	95,55	$\pm 4,73$	96,45	$\pm 3,99$	96,54	$\pm 4,97$
10	14,11	$\pm 3,94$	28,41	$\pm 6,78$	58,76	$\pm 6,07$	76,24	$\pm 5,85$	94,21	$\pm 4,73$	96,71	$\pm 3,99$	96,99	$\pm 4,97$

Os valores correspondem à média de seis determinações \pm desvio-padrão. No ensaio empregou-se: meio de dissolução = 500 mL de água purificada e deareada; temperatura = $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$; aparato = 1 (cesta); velocidade de agitação = 100 rpm e leitura = 261nm.

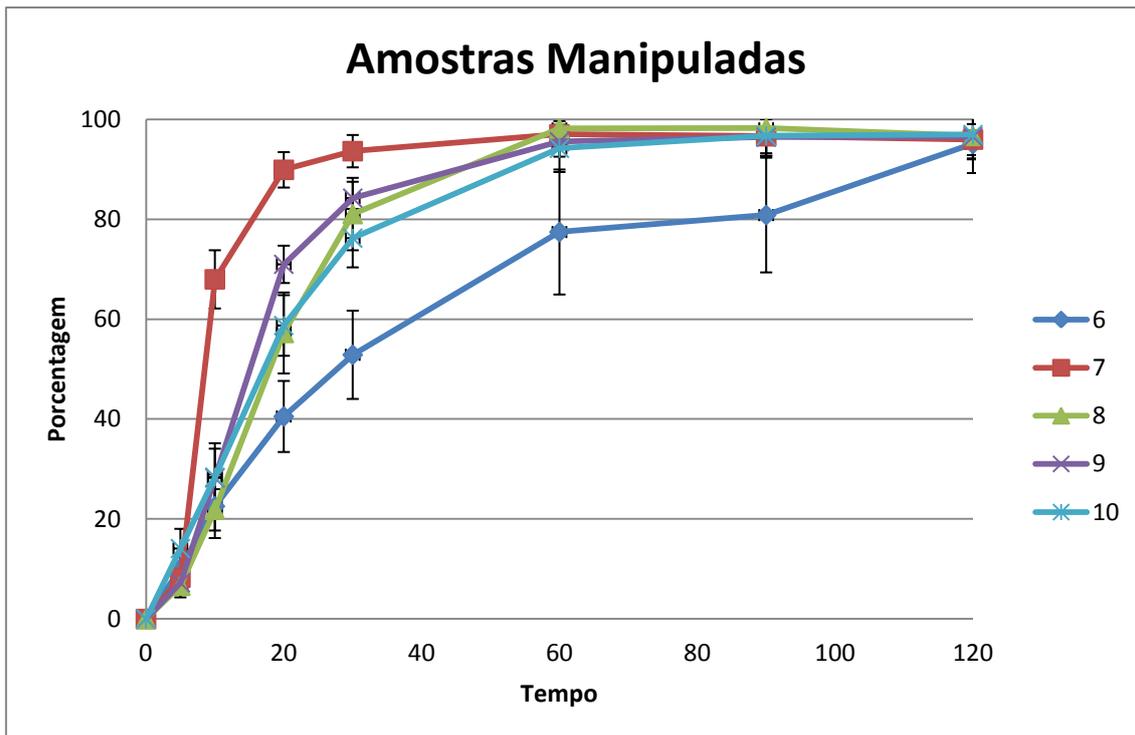


GRÁFICO 5 - Perfis de dissolução das cápsulas de guaraná manipuladas em HCl 0,1 M a 37°C, velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem à média de seis determinações.

Em relação às amostras manipuladas, foi observado que a maioria dos perfis de dissolução foram consideradas em conformidade no ensaio de dissolução por apresentarem dissolução acima de 75% após 30 minutos. Observou-se que 80% das amostras analisadas estão em acordo com o preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007).

Os resultados apresentados no Gráfico 5 e Tabela 10 referem-se aos perfis de dissolução obtidos com a utilização do aparato cesta a 100 rpm em HCl 0,1 M. Apenas uma das cinco amostras industriais analisadas foi reprovada no teste de dissolução para cápsulas de guaraná, a amostra 6, Essa amostra proporcionou 52,88% de metilxantina em 30 minutos, porém, esta amostra apresentou em 120 minutos de teste uma dissolução de 95,12% de metilxantinas no meio.

As amostras 7, 8, 9 e 10 foram aprovadas quanto às determinações da Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) sendo que estas amostras apresentaram um perfil de dissolução em 30 minutos de 93,65%,

81,06%, 84,25% e 76,24% de metilxantinas dissolvidas no meio respectivamente.

Quando correlacionamos os dados apresentados com os resultados de inspeção visual, examinação farmacognóstica, avaliação de umidade, cinzas e metilxantinas, podemos fazer uma provável explicação para os bons resultados encontrados.

A aprovação das amostras 7, 8 e 10 nas avaliações da inspeção visual, examinação farmacognóstica, avaliação de umidade e cinzas, podem sugerir que estas formulação não apresentaram nenhum tipo de adição química que poderia afetar o perfil de dissolução destas amostras.

Para a amostra 6, pode-se correlacionar a sua reprovação no perfil de dissolução com os resultados insatisfatórios na avaliação do teor de cinzas, podendo sugerir que a provável adição de produtos inorgânicos em sua formulação pode ter acarretado um prejuízo no perfil de dissolução.

Em relação à amostra 9 quando inspeção visual, examinação farmacognóstica, avaliação dos teores de umidade, cinzas e metilxantinas, demonstramos uma má qualidade do medicamento fitoterápico e uma possível adulteração, por exemplo, a adição de pó sintético de cafeína, porém esta amostra não apresentou discrepância do perfil de dissolução quando comparado com as amostras.

Em estudo feito por Kressman et al. (2002) em cápsulas de extrato de Ginkgobiloba e tablets, as diferenças marcantes no comportamento de dissolução foram encontradas, com valores de 99% e 33% de dissolução, em média, após 15 minutos e 1 hora, respectivamente.

Outro estudo realizado com medicamento fitoterápico a base de Ginkgo biloba realizado por Kratz et al. (2008), avaliou seus compostos químicos e seu perfil de dissolução, demonstrando que 85% dos produtos avaliados foram reprovados quanto à composição química e o perfil de dissolução, portanto, o autor recomendou que seu uso não pode ser indicado

O controle de qualidade é essencial para a eficácia e segurança de produtos à base de plantas. Assim, os estudos de dissolução são de grande

importância uma vez que pode contribuir para assegurar a eficácia dos medicamentos fitoterápicos.

3.8 DOSE INDICADA DE CAFEÍNA DISSOLVIDA DIA

Os constituintes químicos presentes no guaraná responsáveis pela atividade estimulante do SNC são as metilxantinas, sendo a cafeína o constituinte mais importante, por estar em maior quantidade na composição química em relação a teofilina e teobromina e por ser considerada a mais potente das metilxantinas. As metilxantinas provocam aumento da liberação de catecolaminas, atuando como antagonista competitivo dos receptores de adenosina A1, A2A e A2B, com atividade biológica no sistema nervoso central, cardiovascular, urinário e muscular, inibem o sono e diminuem a sensação de fadiga. Sendo o guaraná contra indicado em estados de ansiedade, hipertensão, arritmias e inflamações gastrintestinais (ARAÚJO, 2006; FERREIRA, 2013; KUSKOSKI et al., 2005; LORENZI e MATOS, 2002; RATES, 2000).

O guaraná mostra todas as atividades que a cafeína apresenta isoladamente, isto é, influencia positivamente o humor, o movimento dos músculos voluntários, o tempo de reação e a capacidade física, especialmente em casos de fadiga acentuada. A concentração de cafeína contida em 1 g do pó de guaraná é de 35mg, enquanto uma xícara de café contém 50mg (TFOUNI et al., 2007).

De acordo com Derbré (2010) para se obter uma atividade de estimulante, a dose de medicamentos à base de plantas ou extratos depende do seu conteúdo de cafeína. A *European Scientific Cooperative On Phytotherapy* (ESCOP, 2003) recomenda uma dose diária de 1 a 3 g de pó de guaraná, o que corresponde uma ingestão de 35-105 mg de cafeína. Ghedira e Goetz (2013) também recomendam uma dose diária para adultos de 1 a 3 g de pó de guaraná e de 0,25 a 1 g de extrato aquoso do pó de guaraná.

A relação entre o consumo de cafeína e o possível desenvolvimento de algumas doenças tem despertado o interesse de pesquisadores, mas ainda não existem evidências de que quantidades moderadas de cafeína de aproximadamente 300mg/dia não sejam prejudiciais à saúde de um indivíduo

normal. No entanto, um consumo superior a 400 mg/dia em pacientes saudáveis e 300 mg/dia para mulheres grávidas pode levar ao chamado *cafeinismo*, cujos sintomas mais comuns são ansiedade, inquietação, irritabilidade, tremores, perda de apetite, tensão muscular e palpitações no coração. Para as crianças, um valor limite de 2,5 mg/kg desejável (4-6 anos: 45 mg, 7-9 anos: 62,5 mg; 10-12 anos: 85 mg) (Derbré, 2010; TFOUNI et al., 2007).

A dose indicada de cafeína dissolvida dia, estar sendo proposto pelo autor como uma forma de determinar a taxa de acedência diária de cafeína por dose de cápsulas indicada. Neste trabalho, realizou-se uma comparação dos valores obtidos da determinação da quantidade da cafeína absorvida dia entre a dosagem de cápsulas indicadas pelo fabricante (DCIF) e dosagem de cápsulas indicado pelo autor (DCIA), mínimo de 3 cápsulas diárias, a DCIA foi calculada através do mínimo proposto pela ESCOB de 1g/dia, oferecendo através da média do peso médio de todas as amostras aproximadamente 3 cápsulas (1,330 g).

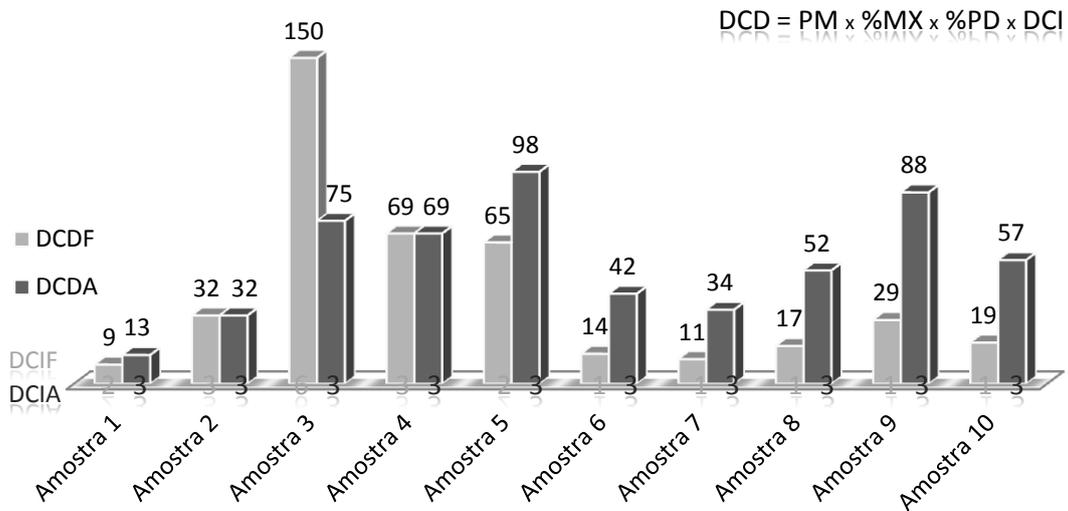
Segundo ALTIMARI et al. (2001) a cafeína é uma substância absorvida de modo rápido e eficiente, via administração oral, através do trato gastrointestinal com aproximadamente 100% de biodisponibilidade, alcançando um pico de concentração máxima na corrente sanguínea após 15 a 120 minutos de sua ingestão. Entretanto uma possível variação na velocidade de absorção pode ser determinada principalmente pela ocupação gástrica.

A dose indicada de cafeína dissolvida dia (DCD, em miligramas) foi obtida pela equação abaixo em que PM representa o peso médio da amostras, %MX a porcentagem de metilxantinas que contém a amostra, %PD indica o perfil de dissolução das cápsulas em 120 minutos e DCI a dosagem de cápsulas diárias indicada.

$$\text{Equação: } DCD = PM \times \%MX \times \%PD \times DCI$$

Estes resultados estão representados no Gráfico 6. As amostras 7, 8 e 9 não apresentavam indicações dos fabricantes relacionado ao consumo de cápsula, apenas indicando que o usuário deveria seguir a orientação médica, com isso foi utilizado a mesma quantidade de consumo de cápsula indicadas pelas outras amostras manipuladas, de apenas 1 cápsula dia.

DCD



Legenda: DCD – Dose indicada dissolvida de cafeína dia (mg), DCDF – Dose indicada dissolvida de cafeína por fabricante (mg), DCDA – Dose indicada dissolvida de cafeína pelo autor (mg), PM – Peso médio (g), %MX – Porcentagem de metilxantinas, %PD – Perfil de dissolução das cápsulas em 120 minutos, DCI – Dosagem de cápsulas diárias indicada, DCIF – Dosagem de cápsulas diárias indicada por fabricante, DCIA – Dosagem de cápsulas diárias indicada pelo autor.

GRÁFICO 6 - Dose indicada dissolvida de cafeína dia de guaraná em pó encapsulado de amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10) encontradas no Distrito Federal. Valores em mg.

Foi observado que os valores obtidos para as indicações dos fabricantes quanto a dose dissolvida de cafeína são inferiores ao limite mínimo de 35 mg para se obter uma atividade de estimulante, de acordo com os valores estabelecidos pela ESCOB. Observou-se que 100% das amostras manipuladas e 40% das amostras industriais estão em desacordo com o preconizado pela ESCOB.

Duas das cinco amostras industriais analisadas foram reprovadas, as amostras 1 e 2. A amostra 1 proporcionou 8,85 mg de dose dissolvida de cafeína dia, apresentando 4 vezes a menos cafeína necessário para um possível efeito estimulante. A amostra 2 proporcionou 31,51 mg de dose dissolvida de cafeína dia, apresentando 10% a menos de cafeína indicada pela a ESCOB. Apesar da amostra 3 apresentar 45 mg de cafeína a mais do

preconizado pela ESCOB, não foi considerada reprovada pelo fato dos efeitos adversos, como *cafeinismo*, resultarem apenas após 300 mg de uso diário, estando esta amostra na faixa terapêutica.

Em relação às amostras manipuladas, todas as amostras foram reprovadas nesse requisito. Nenhuma amostra apresentou a quantidade mínima de cafeína necessária para um efeito terapêutico.

Porém, quando padronizada uma dose mínima de três cápsulas diárias, foi possível avaliar a dosagem de cafeína diária uma melhora na uniformidade da dose de guaraná ou cafeína aconselhada por usuário. Isto diminui a grande discrepância que existe entre as amostras quando comparado com as indicações dos fabricantes. As amostras manipuladas tiveram um aumento de 0% para 100% em relação aos valores estabelecidos pela ESCOB (2003), onde apenas a amostra 7 não conseguiria prover os 35 mg, apresentando um resultado de 34,13 mg, contudo quando se leva em conta o coeficiente de variação 4,47% do peso médio para essa amostra chegaria ao limite mínimo estando aprovada nesse determinante.

Em adultos, a meia-vida de eliminação da cafeína é de 3 a 5 horas e os seus metabólitos são excretados na urina. Para as mulheres, a proporção de excreção de cafeína é particularmente importante, porque durante a execução de exercícios intensos as mulheres apresentam uma maior eliminação de cafeína do que os homens. Nos recém-nascidos, tanto o metabolismo quanto a taxa de depuração da cafeína estão diminuídos e somente alcançam os níveis encontrados em adultos a partir dos 6 e 3 meses, respectivamente, e a meia-vida pode ser de até 100 horas (ALTIMARI et al., 2001; TAVARES e SAKATA, 2012).

Apesar dos bons resultados nas amostras manipuladas, os resultados para amostras industriais, em relação às reprovações, continuaram com as amostras 1 e 2, devido principalmente aos seus baixos rendimentos no perfil de dissolução de 37% e 42% respectivamente.

Tfouni et al. (2007) determinou os teores de cafeína de 13 marcas diferentes de guaraná em pó disponíveis comercialmente, encontrando uma média de 2,068% de cafeína. Os autores fizeram uma relação da quantidade de cafeína média com a orientação do fabricante para o consumo diário de guaraná em pó, sendo relatado entre 3 a 15g, podendo o consumidor ingerir

até 551mg de cafeína. O autor relatou que essa quantidade de cafeína poderia levar o indivíduo a apresentar sintomas característicos do *cafeinismo*. Diferentemente de Tfouni este estudo com cápsulas de guaraná demonstrou que nenhuma amostra chegaria a valores acima de 300 mg de cafeína diária.

No presente estudo demonstrou-se que a grande variação do número de cápsulas diárias indicadas pelos fabricantes junto com uma variação da quantidade cafeína e os baixos valores do perfil de dissolução faz com que aconteça uma variação desproporcional da quantidade de cafeína diária indicada pelos fabricantes, variando entre 8,85mg a 150,21 mg de cafeína, demonstrando uma não uniformidade de dose de guaraná ou cafeína aconselhada por usuário, onde conseqüentemente várias amostras poderiam não demonstrar efeitos terapêuticos, ratificando a proposta acima da necessidade de uma recomendação, na legislação sanitária brasileira da quantidade mínima e máxima de guaraná por usuário dia .

3.9 QUALIDADE POR AMOSTRA

3.9.1 Amostra 1

A amostra 1 não apresenta registro do ministério da saúde, porém possui cadastro junto a vigilância sanitária, não indica em seu rótulo indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, se enquadrando na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Esta amostra, porém, não apresentou informações obrigatórias em seu rótulo, como requerido na RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13 (peso indicado, quantidade de cafeína na porção recomendada e as duas frases obrigatórias). O fabricante indica o consumo de duas cápsulas diárias e a adição de compostos químicos (cafeína, fibra vegetal, amido, ácido guaraná tônico, saporina, óleo fixo de cor amarela, água pectina, ácido malico, dextrina e mucilagem).

A amostra 1 apresentou aprovação apenas quanto ao teor de cinzas (1,67%) \pm DP de 0,052% e umidade (9,21%) \pm DP de 0,317%, sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresenta uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de

microorganismos. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto à inspeção visual, o conteúdo da cápsula foi reprovado por apresentar um pó com característica granulada amarelada. Na inspeção pela lupa estereoscópica foi possível fazer a visualização de poucas porções do pó de guaraná, mais a adição de outros compostos em formato de cristais grandes com cores que variavam entre marrom, preto, branco e amarelo.

A amostra 1, apresentou peso médio de 491,3 mg \pm DP de 21,66, porém em seu rótulo não indicou o peso das cápsulas não sendo possível obter o Limite de Variação. O DPRP foi de 4,41%, estando fora do limite preconizado por Pinheiro (2008), apresentando uma unidade com teor acima do limite mínimo (8,71%) comparado com o peso médio.

A investigação farmacognóstica, realizada para amostra 1, constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinóis e cumarinas. Chama atenção os baixos valores para classificação de presença, tanto para taninos condensado, antraquinonas e cumarinas, obtendo valores de 0 para todas essas reações. Isto pode sugerir o uso de um diluente, como por exemplo, a mucilagem. Esteróides, triterpenos e saponinas não foram detectados.

Essa amostra proporcionou 2,45% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 12,02 mg de cafeína por cápsula, apresentando 51% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010). Seu perfil de dissolução foi extremamente baixo, onde apenas 17,36% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 1,55, e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 36,84% de metilxantinas no meio \pm DP de 4,62, sendo que a Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) preconiza um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 8,85mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando 74,7% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Todos esses dados demonstram a má qualidade dessa amostra. O simples fato da não indicação do fabricante no rótulo quanto ao peso das cápsulas, quantidade de cafeína e de todas as informações obrigatórias e

importantes regidas nas legislações faz com que ocorra um sério prejuízo de conhecimento negligenciado ao consumidor desse produto.

A amostra não apresentou uniformidade do peso devido sua reprovação com o desvio padrão relativo, podendo sugerir um problema de uniformidade de enchimento dos equipamentos utilizados. Suas reprovações na inspeção visual, farmacognóptica e o baixo teor de metilxantinas, junto com a indicação no rótulo da adição de compostos químicos, poderiam indicar uma possível diluição do pó afetando a qualidade.

A provável explicação para os péssimos resultados relacionado ao perfil de dissolução e a dose indicada de cafeína dissolvida diária, encontrado para essa amostra, poderia ser por um problema no processo de tratamento do insumo, utilizando a adição de outras substâncias, sugeridas nos teste anteriores e os baixos teores de metilxantinas.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula, a baixa dose aconselhada pelo fabricante, apenas duas cápsulas, os baixos valores de metilxantinas, as reprovações nos testes de dissolução e a dose indicada de cafeína dissolvida diária, pode sugerir que esta amostra provavelmente não demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.9.2 Amostra 2

A amostra 2 apresentou registro do ministério da saúde. Não indica em seu rótulo indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, se enquadrando na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Esta amostra, porém, não apresentou informações obrigatórias em seu rótulo, como requerido na RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13 (quantidade de cafeína na porção recomendada e a frase obrigatória do Informe Técnico). O fabricante indica o consumo de três cápsulas diárias e a adição de compostos químicos (ácido acético e mais 17 mg de cafeína cápsulas).

A amostra 2 apresentou aprovação quanto a inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (2,23%) \pm DP de 0,097% e metilxantinas (5,25%) , sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando em

relação ao peso médio 25,12mg de cafeína por cápsula, sendo superior ao limite mínimo de 5% permitido.

A investigação farmacognóstica realizada para a amostra constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas e saponinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Esteróides e triterpenos não foram detectados. Todos os outros testes, dessa amostra, apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

A amostra 2, apresentou peso médio de 478,34 mg \pm DP de 22,73, demonstrando um Limite de variação de \pm 6,30%, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%, porém foi reprovada pelas 10 unidades com o peso acima dos limites estabelecidos e DPRP = 4,75%, sendo o preconizado por Pinheiro (2008) 4%. Sua umidade demonstrou valor superior ao limite máximo de 9,5%, demonstrando uma umidade de 10,53% \pm DP de 0,317%. Apresentando uma maior possibilidade de promover o desenvolvimento de microorganismos,

Seu perfil de dissolução foi extremamente baixo, onde apenas 12,16% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 2,84%, e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 36,84% de metilxantinas no meio \pm DP de 4,62%, sendo que a Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) preconiza um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 31,51mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando 9,98% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Todos esses dados demonstram a má qualidade dessa amostra. O simples fato da não indicação do fabricante no rótulo quanto à quantidade de cafeína e de todas as informações obrigatórias e importantes regidas nas legislações, faz com que ocorra um serio prejuízo de conhecimento negligenciado ao consumidor desse produto.

A amostra não apresentou uniformidade do peso devido sua reprovação com o desvio padrão relativo e unidade acima do limite, podendo sugerir um problema de uniformidade de enchimento dos equipamentos utilizados. Suas aprovações na inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinzas indicam que

realmente se trata do pó de guaraná, sem adulteração por compostos inorgânicos. A aprovação do teor de metilxantinas foi provavelmente devido a adição de 17 mg de cafeína sintética relatado no rótulo.

A provável explicação para os péssimos resultados relacionada ao perfil de dissolução e a dose indicada de cafeína dissolvida diária encontrado para essa amostra, poderia ser por um problema no processo de tratamento do insumo, utilizando a adição de outras substâncias, sugeridas no rótulo.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula e as reprovações nos testes de dissolução e dose indicada de cafeína dissolvida diária pode sugerir que esta amostra provavelmente não demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.9.3 Amostra 3

A amostra 3 apresentou registro do ministério da saúde. Não indica em seu rótulo indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, se enquadrando na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Esta amostra, porém, não apresentou uma informação obrigatória em seu rótulo, como requerido na RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13 (quantidade de cafeína). O fabricante indica o consumo de seis cápsulas diárias e não tendo mencionada a adição de compostos químicos.

A amostra 3 apresentou aprovação quanto a inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (2,23%) \pm DP de 0,097% e umidade (9,5%) \pm DP de 0,249%, sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de microorganismos.

Proporcionou um peso médio de 569,43 mg \pm DP de 20,27 demonstrando, uma variação de \pm 3,53%, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%. O DPRP foi de 3,56%, apresentando duas unidades com teor acima do limite mínimo.

Essa amostra aprovada tanto na determinação do perfil de dissolução quanto na dose indicada de cafeína dissolvida dia, onde 76,73% de

metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 6,17% e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 96,90% de metilxantinas no meio \pm DP de 3,37, dentro do preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 150,21 mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando quantidade necessária de cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 3 constatou a presença de, taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinóis, cumarinas e saponinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinóis, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Esteróides e triterpenos e não foram detectados

Essa amostra foi reprovada quanto ao seu teor de metilxantinas, proporcionando 4,49% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 25,58mg de cafeína por cápsula, apresentando 7% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Nota-se que essa amostra demonstrou realmente tratar-se de pó de guaraná devido a sua aprovação na inspeção visual e examinação farmacognóstica. Indicou não haver diferenças estatisticamente significativas entre as cápsulas da mesma amostra e nenhum indício de adulteração comprovados nos testes de inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinza.

Em relação à explicação para os bons resultados relacionados ao perfil de dissolução, explica-se que provavelmente no processo de tratamento do pó não ocorreu a adição de novos compostos orgânicos como sugerido nos testes fitoquímicos, inspeção visual e teor de cinzas, sem influenciar na dissolução do fitoterápico.

A uniformidade de peso do conteúdo da cápsula, a alta dose aconselhada pelo fabricante, seis cápsulas, as aprovações nos testes de dissolução e a dose indicada de cafeína dissolvida diária, pode sugerir que esta amostra provavelmente demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.9.4 Amostra 4

A amostra 4 apresentou registro do ministério da saúde. Não indica em seu rótulo indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, se enquadrando na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Essa amostra atendeu a todas às exigências obrigatórias descritas na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005). Foi indicado pelo fabricante o consumo de três cápsulas diárias, a quantidade de cafeína por cápsula de 20,0mg, a quantidade de 60mg de cafeína na porção recomendada e a adição dos corantes (Dióxido de Titânio INS 171; Amarelo crepúsculo INS 110; Vermelho 40 INS 129; óxido de ferro vermelho INS 172ii e Azul brilhante FCF INS 133).

A amostra 4 apresentou aprovação quanto a inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (2,00%) \pm DP de 0,051% e umidade (8,7%) \pm DP de 0,475%, sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de microrganismos.

Proporcionou um peso médio de 492,75mg \pm DP de 11,89 demonstrando, um Limite de variação de \pm 1,45%, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%. O DPRP foi de 2,42%, apresentando nenhuma unidade com teor acima do limite mínimo.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 69,28mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando quantidade necessária de cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

A investigação farmacognóstica, realizada para amostra 4, constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas, saponinas e esteróides. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Triterpenos não foram detectados. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Essa amostra foi reprovada quanto o teor de metilxantinas e perfil de dissolução, proporcionando 4,76% de metilxantina, apresentando em relação

ao peso médio 23,47mg de cafeína por cápsula, apresentando 6,1% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010). Seu perfil de dissolução foi extremamente baixo, onde apenas 22,95% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 4,34%, e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 98,4% de metilxantinas no meio \pm DP de 7,09%, sendo que a Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) preconiza um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Nota-se que essa amostra demonstrou realmente tratar-se de pó de guaraná devido a sua aprovação na inspeção visual e examinação farmacognóstica. Indicou não haver diferenças estatisticamente significativas entre as cápsulas da mesma amostra e nenhum indicio de adulteração comprovados nos testes de inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinza, apesar do relato da adição de compostos químicos no rótulo.

A provável explicação para o resultado negativo em 30min relacionada ao perfil de dissolução encontrado para essa amostra, como a amostra 1 e 2, pode ser dada por um problema no processo de tratamento das cápsulas utilizando a adição de corantes como relato no rótulo, podendo ter influenciado na dissolução do fitoterápico, porém não influenciou na dissolução em 120 min.

Apesar das reprovações nos testes de dissolução em 30 min e teor metilxantinas, pode-se sugerir que esta amostra provavelmente demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná, devido a uniformidade de peso do conteúdo da cápsula, a dose aconselhada pelo fabricante, três cápsulas a, a dissolução total em 120 min e a dose indicada de cafeína dissolvida diária

3.9.5 Amostra 5

A amostra 5 apresentou registro do ministério da saúde. Não indica em seu rótulo indicação terapêutica ou ação farmacológica do guaraná, se enquadrando na RDC nº 272 (BRASIL, 2005) e no Informe Técnico nº 13 (ANVISA, 2005).

Esta amostra, porém, não apresentou informações obrigatórias em seu rótulo, como requerido na RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13 (peso indicado, e as duas frases obrigatórias). O fabricante indica o consumo de duas cápsulas diárias, a quantidade de cafeína por cápsula de 35,0mg, a quantidade de 70 mg de cafeína na porção recomendada e a adição de compostos químicos

(Antiumectante INS 551, Veículo Lactose, gelificante gelatina, corante dióxido de Titânio INS 171, corante óxido de ferro vermelho INS 172ii, corante azorrubia INS 122).

A amostra 5 apresentou aprovação apenas quanto na determinação do perfil de dissolução e quanto a dose indicada de cafeína dissolvida dia, onde 96,84% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 4,51%, dentro do preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 65,13mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando quantidade necessária de cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto à inspeção visual, o conteúdo da cápsula foi reprovado por apresentar um pó com característica fino claro amorfo. Na inspeção pela lupa estereoscópica foi possível fazer a visualização de porções de grandes flocos brancos com médios cristais marrons claros, não tendo sido possível fazer a visualização de porções de pó de guaraná.

Em relação às reprovações parciais a amostra apresentou um teor de cinzas de (0,61%) \pm DP de 0,021% e umidade (7,18%) \pm DP de 0,546% e metilxantinas (8,88%). Em relação aos teores de cinzas e umidade obtiveram-se valores muito abaixo da normalidade do pó de guaraná. Além de apresentar suas cinzas nas cores cinza e preta, sendo que todas as outras amostras apresentaram suas cinzas em cor salmão. Já em relação ao teor de metilxantinas essa amostra apresentou 51% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e 33,63mg de cafeína por cápsula.

A amostra 5, apresentou peso médio de 378,86 mg \pm DP de 5,12, porém em seu rótulo não indicou o peso das cápsulas não sendo possível obter o Limite de Variação. O DPRP foi de 1,35%, estando dentro do limite preconizado por Pinheiro (2008), apresentando nenhuma unidade com teor acima do limite mínimo comparado com o peso médio.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 5 constatou a presença de taninos totais. Não foi verificada a presença dos taninos

condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas, triterpenos e saponinas. A negatividade da presença de taninos condensados e antraquinonas reprovam essa amostra de acordo com as descrições feitas pela literatura.

Todos esses dados demonstram a má qualidade dessa amostra. O simples fato da não indicação do fabricante no rótulo quanto ao peso das cápsulas, quantidade de cafeína e de todas as informações obrigatórias e importantes regidas nas legislações faz com que ocorra um sério prejuízo de conhecimento negligenciado ao consumidor desse produto.

Suas reprovações na inspeção visual, a negatividade em vários metabólitos fitoquímicos, que descrevem a planta, os baixos valores de umidade, o baixíssimo teor e as cores das cinzas, quando comparados com as outras marcas e os altos teores de metilxantinas. Dessa forma, sugerindo um possível indício de adulteração, como a adição de pó sintético de cafeína ou até mesmo a descaracterização da *Paullinia cupana*.

O indício de adulteração e a negatividade dos marcadores indicam que provavelmente esse medicamento fitoterápico não apresentaria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.9.6 Amostra 6

A amostra 6 atendeu a todas as exigências obrigatórias de rótulos para amostras manipuladas descritas na RDC nº 67 (BRASIL, 2007). Foi indicado pelo fabricante o consumo de uma cápsula diária.

Essa amostra apresentou aprovação quanto à inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual.

A investigação farmacognóstica realizada constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas, saponinas e esteróides. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Triterpenos não foram detectados. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto ao peso médio apresentou-se os valores de 311,97mg \pm DP de 26,3, demonstrando um Limite de variação de \pm 22,01%, fora do limite

preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%. O DPRP foi de 4,41%, estando fora do limite preconizado por Pinheiro (2008) de 4%, apresentando todas as unidades com teor abaixo do limite mínimo e dezessete unidades com o dobro do valor abaixo do limite mínimo.

Ressalta-se que essa amostra foi reprovada quanto ao teor de cinzas (3,54%) \pm DP de 0,594% e umidade (10,49%) \pm DP de 0,144%, podendo-se sugerir a existência de uma possível adulteração por compostos inorgânicos e apresentando uma maior possibilidade de promover o desenvolvimento de microorganismos.

Essa amostra proporcionou 4,66% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 14,54mg de cafeína por cápsula, apresentando 27,28% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010). Seu perfil de dissolução reprovado por demonstrar os valores de 52,88% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 8,83%, e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 95,12% de metilxantinas no meio \pm DP de 8,83%, sendo que a Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) preconiza um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 13,83mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando 60,47% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Todos esses dados demonstram a má qualidade dessa amostra. Os alarmantes resultados encontrados de peso médio para essa amostra, sugerem que esse produto não oferece uniformidade e pode indicar uma ineficiência da técnica de manipulação empregada, além de demonstrar um claro prejuízo ao consumidor, pois esse estaria comprando 22,0 % a menos do produto.

A provável explicação para a reprovação relacionada ao perfil de dissolução e a dose indicada de cafeína dissolvida diária encontrada para essa amostra, podendo indicar um problema no processo de tratamento do insumo, utilizando a adição substâncias inorgânicas, sugeridas nos teste anteriores e os baixos teores de metilxantinas.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula, a baixa dose aconselhada pelo fabricante de apenas uma cápsula, os baixos valores de metilxantinas e as reprovações nos testes de dissolução e dose indicada de

cafeína dissolvida diária pode sugerir que esta amostra provavelmente não demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.9.7 Amostra 7

A amostra 7 atendeu a todas as exigências obrigatórias de rótulos para amostras manipuladas descritas na RDC nº 67 (BRASIL, 2007). Não foi indicado pelo fabricante o consumo de cápsula diária, ocorrendo apenas uma sugestão ao consumidor para seguir orientação médica.

Essa amostra apresentou aprovação quanto à inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (2,37%) \pm DP de 0,016% e umidade (9,1%) \pm DP de 0,225%, sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de microorganismos.

Quanto à determinação do perfil de dissolução, apresentou um perfil de 96,35% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 3,24% e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 96,99% de metilxantinas no meio \pm DP de 3,11%, dentro do preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 7 constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Triterpenos, esteróides e saponinas não foram detectados. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto ao peso médio apresentou-se os valores de 377,06 mg \pm DP de 16,87, demonstrando um Limite de variação de \pm 5,74%, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%. O DPRP foi de 4,47%, estando fora do limite preconizado por Pinheiro (2008) de 4%, apresentando seis unidades com teor abaixo do limite mínimo e uma unidade com o dobro do valor abaixo do limite mínimo (17,4%).

Essa amostra proporcionou 3,14% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 11,85mg de cafeína por cápsula, apresentando 40,7% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 11,38mg pela dose indicada pelo fabricante, foi utilizada a mesma quantidade de consumo de cápsula indicadas pelas outras amostras manipuladas, apresentando 67,49% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Nota-se que essa amostra demonstrou realmente tratar-se de pó de guaraná devido a sua aprovação na inspeção visual e examinação farmacognóstica. Indicou não haver nenhum indicio de adulteração comprovadas nos testes de inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinza.

A amostra não apresentou uniformidade do peso devido sua reprovação com o desvio padrão relativo, podendo sugerir uma ineficiência da técnica de manipulação empregada nessa farmácia.

Em relação à explicação para os bons resultados relacionados ao perfil de dissolução, explica-se que provavelmente no processo de tratamento do pó não ocorreu à adição de novos compostos orgânicos como sugerido nos testes fitoquímicos, inspeção visual e teor de cinzas, sem influenciar na dissolução do fitoterápico.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula e os baixos valores de metilxantinas podem influenciar negativamente nos efeitos terapêuticos do guaraná. Porém, não se pode definir uma aprovação ou reprovação da análise de DCD para essa amostra, devido esses resultados estarem vinculados principalmente a dosagem prescrita pelo médico.

3.9.8 Amostra 8

A amostra 8 atendeu a todas as exigências obrigatórias de rótulos para amostras manipuladas descritas na RDC nº 67 (BRASIL, 2007). Não foi indicado pelo fabricante o consumo de cápsula diária, ocorrendo apenas uma sugestão ao consumidor para seguir orientação medica.

Essa amostra apresentou aprovação quanto à inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia

Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (1,87%) \pm DP de 0,016% e umidade (9,4%) \pm DP de 0,774%, sugerindo que esta amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de microrganismos.

Quanto a determinação do perfil de dissolução, apresentou um perfil de 81,06% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 7,25% e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 98,22% de metilxantinas no meio \pm DP de 4,5%, dentro do preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 8 constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinoas, cumarinas, esteróides e saponinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Triterpenos não foram detectados. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto ao peso médio apresentou-se os valores de 435,04 mg \pm DP de 16,47, demonstrando um Limite de variação de \pm 8,76%, fora do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%, O DPRP foi de 3,79%, estando dentro do limite preconizado por Pinheiro (2008) de 4%, apresentando treze unidades com teor abaixo do limite mínimo.

Essa amostra proporcionou 4,14% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 18,0mg de cafeína por cápsula, apresentando 9,94% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 17,42mg pela dose indicada pelo fabricante, foi utilizada a mesma quantidade de consumo de cápsula indicadas pelas outras amostras manipuladas, apresentando 50,23% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Nota-se que essa amostra demonstrou realmente tratar-se de pó de guaraná devido a sua aprovação na inspeção visual e examinação

farmacognóstica. Indicou não haver nenhum indicio de adulteração comprovados nos testes de inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinza.

A amostra não apresentou uniformidade do peso devido sua reprovação com o desvio padrão relativo, podendo sugerir uma ineficiência da técnica de manipulação empregada nessa farmácia.

Em relação à explicação para os bons resultados relacionada ao perfil de dissolução, explica-se que provavelmente no processo de tratamento do pó não ocorreu à adição de novos compostos orgânicos como sugerido nos testes fitoquímicos, inspeção visual e teor de cinzas, sem influenciar na dissolução do fitoterápico.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula e os baixos valores de metilxantinas podem influenciar negativamente nos efeitos terapêuticos do guaraná. Porém não se pode definir uma aprovação ou reprovação da análise de DCD para essa amostra, devido esses resultados estarem vinculados principalmente a dosagem prescrita pelo médico.

3.9.9 Amostra 9

A amostra 9 atendeu a todas as exigências obrigatórias de rótulos para amostras manipuladas descritas na RDC nº 67 (BRASIL, 2007). Não foi indicado pelo fabricante o consumo de cápsula diária, ocorrendo apenas uma sugestão ao consumidor para seguir orientação medica.

Essa amostra apresentou aprovação quanto ao peso médio, teor de metilxantinas e na determinação de dissolução, proporcionando os valores para peso médio de 492,18mg \pm DP de 12,32, demonstrando um Limite de variação de \pm 1,56%, estando dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%. O DPRP foi de 2,35%, dentro do preconizado por Pinheiro (2008) de 4%, apresentando nenhuma unidade com teor abaixo do limite mínimo.

Essa amostra proporcionou 6,19% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 30,46mg de cafeína por cápsula, sendo superior ao limite mínimo de 5% permitido. Quanto à determinação do perfil de dissolução, apresentou um perfil de 84,25% de metilxantina foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 5,85% e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 96,54% de metilxantinas no meio \pm DP de 4,97%, dentro do preconizado pela

Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Em relação às reprovações parciais a amostra apresentou um teor de cinzas de (0,28%) \pm DP de 0,025% e umidade (4,53%) \pm DP de 0,205%. Valores muito abaixo da normalidade tanto para teor de umidade quanto para teor de cinza do pó de guaraná.

Quanto à inspeção visual, o conteúdo da cápsula foi reprovado por apresentar um pó com característica fina clara, que tinha em sua grande maioria porções de castanho claro e pequenas porções negras. Na descrição pela lupa estereoscópica, foram verificadas substâncias ovais de tamanho médio e cor amorfo brilhante, além de grandes cristais de características negras. Não foi possível fazer a visualização de porções de pó de guaraná.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 9 constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinonas, cumarinas, esteróides e saponinas. Chama a atenção os baixos valores para classificação de presença, tanto para taninos condensados, antraquinonas e cumarinas, obtendo valores de 0 para todas essas reações. Isto pode sugerir o uso de um diluente, como por exemplo, a mucilagem. Triterpenos não foram detectados.

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 29,40mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando 15,99% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Sua reprovação na inspeção visual, os baixos valores nas avaliações farmacognóstica, teor de umidade e teor de cinzas, poderiam indicar uma possível diluição do pó afetando a qualidade.

Apesar da aprovação nos testes de diluição e os teores de metilxantinas, não se pode definir uma aprovação ou reprovação da análise de DCD para essa amostra, devido esses resultados estarem vinculados principalmente a dosagem prescrita pelo médico.

3.9.10 Amostra 10

A amostra 10 atendeu a todas as exigências obrigatórias de rótulos para amostras manipuladas descritas na RDC nº 67 (BRASIL, 2007). Foi indicado pelo fabricante o consumo de uma cápsula diária.

Essa amostra apresentou aprovação quanto à inspeção visual, atendendo as exigências das descrições do pó de guaraná na Farmacopeia Brasileira V edição (2010) e nos outros requisitos avaliados na inspeção visual, o teor de cinzas (1,98%) \pm DP de 0,022% e umidade (9,22%) \pm DP de 0,339%, sugerindo que essa amostra não foi adulterada por compostos inorgânicos e apresentando uma menor possibilidade de promover o desenvolvimento de microorganismos.

Quanto à determinação do perfil de dissolução, apresentou um perfil de 76,24% de metilxantina, foram dissolvidos em 30 minutos \pm DP de 5,85% e em 120 minutos de teste essa amostra dissolveu 96,99% de metilxantinas no meio \pm DP de 4,97%, dentro do preconizado pela Farmacopeia Americana XXX edição (USP 30, 2007) de um mínimo de 75% de dissolução em 30 minutos.

A investigação farmacognóstica realizada para amostra 10 constatou a presença de taninos totais, taninos condensados e hidrolisáveis, antraquinonas, cumarinas, esteróides e saponinas. A presença de taninos totais, condensados e antraquinonas, está de acordo com as descrições feitas pela literatura. Triterpenos não foram detectados. Todos os outros testes dessa amostra apresentaram uma total ou parcial reprovação nos testes de qualidade realizados.

Quanto o peso médio apresentou-se os valores de 414,8 mg \pm DP de 22,18, demonstrando um Limite de variação de \pm 4,31%, dentro do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010) de 7,5%, O DPRP foi de 5,35% fora do limite preconizado por Pinheiro (2008) de 4%, apresentando seis unidades com teor abaixo do limite mínimo e uma unidade com o dobro do teor abaixo do limite mínimo de 16,27%.

A supracitada amostra proporcionou 4,72% de metilxantina, apresentando em relação ao peso médio 19,59mg de cafeína por cápsula, apresentando 12,91% a menos de cafeína do que se preconiza pela Farmacopeia Brasileira V edição (2010).

Em relação à dose diária indicada de cafeína, a amostra proporcionaria apenas 19,01mg pela dose indicada pelo fabricante, apresentando 45,70% a menos cafeína para um possível efeito farmacológico estimulante.

Nota-se que essa amostra demonstrou realmente tratar-se de pó de guaraná devido a sua aprovação na inspeção visual e examinação farmacognóstica. Indicou não haver nenhum indicio de adulteração comprovados nos testes de inspeção visual, farmacognóstica e teor de cinza.

A amostra não apresentou uniformidade do peso devido sua reprovação com o desvio padrão relativo, podendo sugerir uma ineficiência da técnica de manipulação empregada nessa farmácia.

Em relação à explicação para os bons resultados relacionados ao perfil de dissolução, explica-se que provavelmente no processo de tratamento do pó não ocorreu à adição de novos compostos orgânicos como sugerido nos testes fitoquímicos, inspeção visual e teor de cinzas, sem influenciar na dissolução do fitoterápico.

A não uniformidade de peso do conteúdo da cápsula e os baixos valores de metilxantinas podem influenciar negativamente nos efeitos terapêuticos do guaraná e a reprovação na dose indicada de cafeína dissolvida diária pode sugerir que esta amostra provavelmente não demonstraria efeitos terapêuticos do guaraná.

3.10 Análise comparativa das amostras industriais e manipuladas

Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da sua eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade garantida de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais. Torna-se evidente, então, a necessidade de uma efetiva fiscalização deste setor, pois pode se deparar com sérios problemas de saúde pública (ALVES et al., 2008).

A avaliação da qualidade de formas farmacêuticas tem por objetivo proteger os pacientes, assegurando um nível de qualidade e utilizando critérios de aceitação bem definidos, garantindo a eficácia das formulações pela busca de melhoria contínua dos processos de fabricação de medicamentos (BARACAT et al., 2009).

Dada a necessidade de existência de um sistema de garantia de qualidade na manipulação e fabricação de medicamentos, conforme a RDC nº 17 (BRASIL, 2010), as amostras farmacêuticas reprovadas têm agravo de não-conformidade, por estarem fora do controle dos fabricantes, disponíveis no mercado para dispensação.

Nesse estudo foi feita uma comparação dos valores obtidos em todos os resultados entre as amostras manipuladas e industriais. Os resultados de cada teste foram classificados de 0-2, sendo 0 – reprovado, 1 – parcialmente aprovado e 2 – aprovado, com essa classificação pode-se fazer uma soma e com os valores alcançados conseguiu-se fazer uma comparação entre as amostras e sua qualidade. O total de pontos possíveis nesta escala proposta é de 18 pontos

Os valores da qualidade das cápsulas de guaraná, das amostras industriais e manipuladas, estão listados na Tabela a seguir.

TABELA 11 - Valores da qualidade das amostras através do somatório dos testes de guaraná em cápsula, das amostras industriais e manipuladas, pela classificação de 0 - 2.

Testes	Industrial	Manipulada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Insp. visual	6	8	0	2	2	2	0	2	2	2	0	2
Rótulo	2	10	0	0	0	2	0	2	2	2	2	2
P. Médio	5	2	0	0	2	2	1	0	0	0	2	0
Cinzas	8	6	2	2	2	2	0	0	2	2	0	2
Umidade	6	6	2	0	2	2	0	0	2	2	0	2
Fitoquímico	7	9	1	2	2	2	0	2	2	2	1	2
Metilxantinas	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Dissolução	4	8	0	0	2	0	2	0	2	2	2	2
Cafeína Dia	6	3	0	0	2	2	2	0	1	1	1	0
Resultados	46	54	5	8	14	14	5	6	13	13	10	12

Legenda: Insp. Visual – Inspeção Visual, Cafeína Dia – Dose indicada de cafeína dissolvida dia

As Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2003) postulam que a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade nos mesmos em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia, ou

seja, cada componente da cadeia produtiva do medicamento deve assumir a sua responsabilidade. (MARCATTO et al., 2005)

De acordo com os resultados da tabela, observou-se que as amostras manipuladas obtiveram 54 pontos de qualidade e as amostras industriais 46 pontos, dois testes não apresentaram diferenças em relação aos valores obtidos, sendo esses o teor de umidade e teor de metilxantinas. A principal diferença encontrada entre os dois grupos esta na avaliação dos rótulos pelas RDCs. Demonstrando que as marcas industriais tentaram se enquadrar nas normas que regem o guaraná como alimento, porém não cumpriram a legislação vigente, afim de provavelmente evitarem um trâmite burocrático mais rigoroso do registro do produto, além de uma fiscalização mais rígida no caso se a marca fosse encaixada como um fitoterápico e a possibilidade de fazerem adição de substância ao pó de guaraná sendo expressamente proibida caso fosse classificado como fitoterápico.

Foi possível observar que as amostras manipuladas obtiveram melhores resultados quando comparado com as industriais, nas inspeções visuais, exame farmacognóstico e dissolução. Isso ocorre provavelmente devido às farmácias de manipulação manipular as cápsulas de guaraná como fitoterápico, conseqüentemente tendo menor relato e sugestão de adição de compostos, e as indústrias aqui analisadas tratarem o pó como alimento, sendo nesse caso possível a adição de adulterantes.

Em relação às amostras industriais foi possível ver melhores resultados quando comparado às manipuladas quanto aos pesos médios, teor de cinza e a dose de cafeína dissolvida dia. Esses resultados podem ser explicados devido ao enchimento das cápsulas nas amostras industriais serem realizadas normalmente por equipamentos mais sofisticados do que as amostras manipuladas. Quanto aos resultados positivos, dose de cafeína dissolvida dia quando comparado com as amostras manipuladas, podem ser explicadas pelo fato dos fabricantes terem feito indicações em uma média de três cápsulas diárias, sendo que as amostras manipuladas tiveram uma média de uma cápsula diária.

Devido (ALVES et al., 2008) a ausência de um sistema de fiscalização efetivo, associado ao momento de competição acirrada entre as indústrias

nacionais e multinacionais que comercializam medicamentos fitoterápicos, propiciou condições ao surgimento e desenvolvimento de empresas pouco estruturadas, levando à fraude e má qualidade dos produtos.

A adequação técnica com relação aos fitoterápicos é, sem dúvida, tema de preocupação constante, pois a exposição a estes não é livre de riscos e nem sempre é eficaz para a indicação que está sendo utilizado. Algumas vezes, substâncias sintéticas associadas e outras não declaradas fazem parte da formulação do fitoterápico, enquanto que, por outro lado, questões como a complexidade que envolve a análise deste tipo de produto, a falta de especificações para o controle de qualidade em nossas farmacopeias e a pouca fiscalização sanitária facilitam possíveis adulterações, contribuindo para o agravamento da baixa qualidade dos fitoterápicos e classificando-os como um problema grave de Saúde Pública. Este quadro também caracterizou a incapacidade dos órgãos governamentais em implantar a legislação na prática. (ALVES et al., 2008)

De acordo com Baracat et al. (2009), atualmente as farmácias magistrais tiveram uma expansão rápida aumentando o número de medicamentos dispensados, desta forma os pacientes podem correr riscos, caso não sejam cumpridos os requisitos básicos de segurança, qualidade e eficácia no preparo dos medicamentos exigidos na legislação vigente. Os desvios de qualidade mais comuns nesses medicamentos estão relacionados à quantidade de princípio ativo, à falta de análise da matéria-prima e, problemas no processo de mistura das matérias-primas, levando a variação na uniformidade de conteúdo que são reconhecidamente variáveis e que influenciam nos parâmetros farmacotécnicos de formas farmacêuticas sólidas. Com isto pode-se explicar os baixos resultados do peso médio e os péssimos resultados para os teores de metilxantinas nas amostras manipuladas.

Estudo realizado por Brandão et al. (2008) demonstrou que cápsulas de piroxicam manipuladas por distintas farmácias da cidade de Florianópolis apresentaram perfis de dissolução distintos, não sendo, portanto, intercambiáveis com os medicamentos genérico e de referência Feldene®. Dentre as possíveis razões para tais variações entre as amostras, são citadas as diferenças na composição dos excipientes utilizados para a preparação das mesmas. Porém, em nosso estudo encontramos uma realidade diferente para

cápsulas de guaraná, uma adição de novos compostos nas amostras industriais para uma possível diluição, estabilização química ou microbiológica desse pó, enquanto não se visualiza essa adição na maioria das amostras.

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES

A avaliação de rotulagem de 10 amostras de cápsulas de guaraná demonstrou que 20% das amostras industriais e 100% das manipuladas cumpriram a legislação. No caso das amostras industriais, observou-se a existência de sonegação de informações quanto à tendência dessas amostras de se enquadrarem nas normas que regem o guaraná como alimento afim de provavelmente evitarem um trâmite burocrático mais rigoroso, fiscalização mais rígida e a possibilidade de fazerem adição de substância. Assim, faz-se necessária uma fiscalização mais rigorosa por parte dos órgãos fiscalizadores e a reavaliação das classificações das cápsulas de guaraná como apenas um produto alimentício

A avaliação de homogeneidade de cápsulas de guaraná, por meio do peso médio e do desvio padrão relativo, demonstrou que 60% das amostras industriais e 20% das manipuladas apresentaram uniformidade do peso. O peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada em farmácias, não uniformidade do enchimento dos equipamentos utilizados nas indústrias e indício de diminuição intencional da quantidade de amostra prevista.

O método proposto de inspeção visual, aplicado como uma forma de avaliar características visuais das amostras, atendeu ao objetivo de forma simples e eficaz. A avaliação das cápsulas de guaraná demonstrou que 60% das amostras industriais e 80% das manipuladas corresponderam às descrições e características do guaraná. Com a indicação nos rótulos de embalagens da adição de compostos químicos e a relação com os demais testes, inclina-se para uma possível diluição e adulteração nas amostras reprovadas.

A avaliação da farmacognóstica das cápsulas de guaraná demonstrou que compostos secundários como taninos hidrolisáveis e cumarinas possam ser sugeridos como possíveis metabólitos do guaraná e os triterpenos como um identificador de adulteração. Obteve-se em 60% das amostras industriais e 80% das manipuladas a presença aceitáveis de marcadores químicos do guaraná descrito na literatura e sugerido neste trabalho. Pode-se inferir que a ausência dos marcadores, e apenas a presença de cafeína, demonstra a descaracterização do uso do insumo vegetal, com a adição de pó sintético de

cafeína e a presença dos marcadores, mas com baixa intensidade de cor ou precipitado, indicando provável diluição do pó.

Os resultados dos testes descritos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira V^a edição (2010) para avaliação de guaraná, demonstraram que todas as amostras foram reprovadas em pelo menos um dos teores propostos pela citada farmacopeia, o seja, 80%, 60% e 20% das amostras industriais e 60%, 60% e 20% das manipuladas apresentaram respectivamente aprovação nos teores de cinzas, umidade e metilxantinas. Sugere-se que os resultados de qualidade encontrados classificaram essas amostras como insatisfatórias. A reprovação pode ter como causa possíveis adulterações com substâncias inorgânicas, diluição do pó, baixa estabilidade microbiológica e enzimática, além de uma concentração abaixo do necessário para um possível efeito terapêutico.

A avaliação do perfil de dissolução das cápsulas de guaraná demonstrou que 40% das amostras industriais e 80% das manipuladas apresentam uma dissolução de no mínimo 75% de metilxantinas em 30 minutos. Os estudos de dissolução são de grande importância uma vez que podem contribuir para assegurar a eficácia dos medicamentos fitoterápicos. A provável explicação para os péssimos resultados relacionados ao perfil de dissolução poderia ser por problemas no processo de tratamento do pó utilizando a adição de novos compostos sugeridos nos teste anteriores.

O indicador proposto, como uma forma de determinar a taxa e acedência diária dissolvida de cafeína por dose de cápsulas indicada de guaraná, atendeu ao objetivo de forma simples e eficaz. O indicador proporcionou a aprovação de 60% das amostras industriais e 0% das amostras manipuladas pela indicação dos fabricantes e 60% das amostras industriais e 100% das amostras manipuladas pela indicação de três cápsulas diárias proposto pelo autor.

A evidência da grande variação do número de cápsulas diárias indicadas pelos fabricantes junto com uma variação da quantidade cafeína e os baixos valores do perfil de dissolução faz com que exista uma variável desproporcional da dose indicada de cafeína dissolvida dia, variando entre 8,85 mg a 150,21 mg de cafeína, parecendo demonstrar uma não uniformidade da dose de guaraná ou cafeína aconselhada por usuário, onde várias amostras poderiam não demonstrar efeitos terapêuticos, porém, quando padronizado uma dose

mínima de três cápsulas diárias, foi possível avaliar uma melhora na possibilidade de efeito terapêutico nas amostras manipuladas e uma uniformidade da dose, diminuindo assim a grande discrepância que existia entre as amostras quando comparado com as indicações dos fabricantes e sugerindo a necessidade de uma recomendação na legislação brasileira da quantidade mínima e máxima de cápsulas de guaraná por usuário dia.

Quando comparados os dados obtidos entre as amostras industriais e manipuladas, a fim de avaliar em quais testes esses grupos se sobressaíram, observou-se que as amostras manipuladas obtiveram 54 pontos de qualidade enquanto que as amostras industriais tiveram 46 pontos, em uma escala proposta de 18 pontos. Salienta-se que dois testes não apresentaram diferenças em relação aos valores obtidos, teste de teor de umidade e teste de teor de metilxantinas. A principal diferença encontrada entre os dois grupos está na avaliação dos rótulos pelas RDCs, em que se verifica que ao se enquadrar as marcas industriais na legislação brasileira que rege o guaraná como alimento não há o cumprimento das leis nacionais.

Foi possível observar que as amostras manipuladas obtiveram melhores resultados, quando comparadas com as industriais, nas inspeções visuais, exame farmacognóstico e teste de dissolução. Isso ocorre provavelmente devido às farmácias de manipulação manipular as cápsulas de guaraná como fitoterápico, conseqüentemente tendo menor relato e sugestão de adição de compostos, e as indústrias aqui analisadas tratarem o pó como alimento, sendo nesse caso possível a adição de adulterantes

As amostras industriais mostraram melhores resultados quando comparadas às manipuladas quanto aos testes de peso médio, teor de cinza e a dose de cafeína dissolvida por dia. Esses resultados podem ser explicados devido ao enchimento das cápsulas nas amostras industriais ser feito normalmente por equipamentos, enquanto na amostras manipuladas por técnicos.

Quanto aos resultados positivos da dose de cafeína dissolvida dia, quando comparados com as amostras manipuladas, foram explicados pelo fato dos fabricantes terem feito indicações em uma média de três cápsulas diárias, sendo que as amostras manipuladas tiveram uma média de uma cápsula diária.

Conclui-se, assim, que todas as amostras foram reprovadas, inserindo-se o problema da baixa qualidade das cápsulas de guaraná, tanto manipuladas quanto industriais, que assume proporções imprevisíveis, principalmente quando o lote defeituoso retrata a sonegação de informação, provável fraude intencional e a baixa qualidade da matéria-prima, podendo levar a exposição dessa substância à população a riscos desconhecidos devido à inobservância da legislação sanitária, demonstrando assim a importância desse estudo para conscientização dos órgãos responsáveis para uma fiscalização e legislação mais rígida, observando-se os reais níveis de qualidade das cápsulas de guaraná comercializadas no Distrito Federal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTIMARI, L. R.; CYRINO, E. S.; ZUCAS, S. M.; OKANO, A. H.; BURINI, R. C. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. **Revista Brasileira Ciência e Movimento**, v. 9, n. 3, p. 57-64, 2001.
2. ALVES, N. D. DA C.; SANTOS, T. C. DOS S.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C.; LIRA, L. M.; DORNELAS, C. B.; CABRAL, L. M. Avaliação da adequação técnica de indústrias de medicamentos fitoterápicos e ofcinais do estado do Rio de Janeiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, vol. 13, p. 745-753, 2008.
3. ANTUNES, P. B. **Análise comparativa das frações polpa, casca, semente e pó comercial do guaraná (*Paullinia cupana*): caracterização química e atividade antioxidante *in vitro***. Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação Interunidades em Nutrição Humana Aplicada - PRONUT)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
4. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Informe técnico nº 13, de 5 de abril de 2005. **Procedimentos para enquadramento na área de alimentos de guaranás nas formas de apresentação de sementes, bastões, cápsulas, comprimidos, tabletes e outras formas sólidas**.
5. ARAÚJO, A. A. DE S., MERCURI, L. P.; SEIXAS, S. R. S.; STORPIRTIS, S.; MATOS, J. R. Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 42, n. 2, 2006.
6. ATROCH, A. L. **Avaliação E Seleção De Progênis De Meios Irmãos de Guaranazeiro (*Paullinia cupana var.sorbilis*(Mart.) Ducke) Utilizando Caracteres Morfo-Agronômicos**. Dissertação (Doutorado em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva na Área de Concentração em Genética) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, 2009.
7. BARA, M. T. F.; RIBEIRO, P. A. M.; ARANTES, M. C. B.; AMORIM, L. L. S. S.; PAULA, J. R. Determinação do teor de princípios ativos em matérias-primas vegetais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 16, n. 2, p. 2

8. BARACAT, M. M.; MONTANHER, C. L. S.; KUBACKI, A. C.; MARTINEZ, R. M.; ZONTA, G. A. N.; DUARTE, J. C.; NERY, M. M. F.; GIANOTTO, E. A. S.; GEORGETTI, S. R. & CASAGRANDE, R. Avaliação da Qualidade de formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. **Revista Latin American Journal of Pharmacy**, vol. 28, n. 3, p. 427-32, 2009.
9. BASILE, A.; FERRARA, L.; PEZZO, M. D.; MELE, G.; SORBO, S.; BASSI, P.; MONTESANO, D. Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n. 1, p. 32-36, 2005.
10. BELLO, C. M.; MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. P. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 2, p. 75-83, 2002.
11. BEMPONG, D. K.; HOUGHTON, P. J. Dissolution and absorption of caffeine from guaraná. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.44, p. 769—771, 1992.
12. BOOZER, C.; NASSER, J. A.; HEYMSFIELD, S. B. An herbal supplement containing ma huang-guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. **Int J ObesRelatMetabDisord**, v. 25 p. 316–24, 2001.
13. BRANDÃO, F. C.; BERTI, L. F.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K. Avaliação da Qualidade e Caracterização Físico-Química de Piroxicam – Matéria-Prima. **Revista Latin American Journal of Pharmacy**, vol. 27, n. 4, p. 560-7, 2008.
14. BRASIL, Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos, Resolução - CNNPA nº12, de 1978. **Diário Oficial da União**, 24 jul. 1978
15. BRASIL, Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento, portaria do Ministério da Agricultura nº 70 de março de 1982, **Normas de identidade, qualidade, embalagem, armazenamento e transporte do guaraná em Gao, bastão ou pó.**
16. BRASIL, RE nº 89, de 16 de março de 2004b. Determina a publicação de registro simplificado de fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 02 jul. 2004

17. BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 210, de 04 de agosto de 2003. Dispõe sobre o regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, 14 ago. 2003.
18. BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 272, de 22 setembro de 2005. Regulamento Técnico para produtos de vegetais, produtos de frutas e cogumelos comestíveis. **Diário Oficial da União**, 23 set. 2005.
19. BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 16 de março de 2004a. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 18 mar. 2004.
20. BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 2000.
21. BRASIL. Portaria nº 110 de 10 de março de 1997. Institui roteiro para texto de bula de medicamentos, cujos itens devem ser rigorosamente obedecidos quanto à ordem e conteúdo. **Diário Oficial da União**, 8 mar. 1997.
22. BRUNETON, Jean. **Elementos de fitoquímica y de farmacognosia**. Zaragoza, Espanha: Acribia, 1991.
23. CAMPOS, A. R.; BARROS, A. I. S.; SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Guarana (*Paulliniacupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 10, p. 1199-1202, 2003.
24. CANGUSSÚ, J. T. **Estudo de dissolução de cápsulas de gelatina dura contendo Ginseng em diferentes formulações**. 202. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná.
25. CARMAGO, M. C. R.; TFOUNI, S. A. V.; VITORINO, S. H. P.; MENEGÁRIO, T. F.; TOLEDO, M. C. F. Determinação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAS) em guaraná em pó (*Paullinia cupana*), **Revista Ciênc. Tecnol. Aliment**, v.26, n.1, p. 230-234, 2006.

26. CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.
27. DALONSO, N. **Polissacarídeos das Sementes de Guaraná (*Poullinia cupana* Kunth): Análises Estruturais, Reológicas e Atividade Antioxidante. Dissertação** (Mestrado em Ciências - Bioquímica). – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
28. DE ARRUDA, M. R.; ESCOBAR, J. R.; CORRÊA, M. P. F.; NASCIMENTO FILHO, F. J.; TEXEIRA, W. G.; MOREIRA, A. Produção e distribuição de fitomassa no guaranazeiro (*Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke). **Revista Ciência e agrotecnologia**, Lavras, v. 33, Ed. Esp., p. 2005-2010, 2009..
29. DERBRÉ, S. Tour d’horizons complémentaires alimentaires à base de plantes. **Actualités pharmaceutiques**, n. 496, 2010.
30. ESPINOLA, E. B.; DIAS, R.F.; MATTEI, R.; CARLINI, E.A. Pharmacological activity of Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 55, p. 223–239, 1997.
31. EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCO) **Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products**. Exeter, 2 ed., 2003.
32. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5 ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, parte II. 2010.
33. FERREIRA, D. W.; ALMEIDA, S. M. **Cafeína e dor: uma faca de muitos gumes**. Dor online. Disponível em: <<http://www.dol.inf.br/html/EditoriaisAnteriores/Editorial142.html>>. Acesso em: 27/10/2013.
34. FUKUMASU, H.; AVANZO, J. L.; HEIDOR, R.; SILVA, T. C.; ATROCH, A.; MORENO, F. S.; DAGLI, M. L. Z. Protective effects of Guarana (*Paullinia cupana* Mart. var. *Sorbilis*) against DEN-induced DNA damage on mouse liver. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, p. 862–867, 2006.
35. GHEDIRA, K.; GOETZ, P. Guarana, *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Sapindaceae). **Phytothérapie**, v. 11, p. 121-125, 2013.

36. GOMES, T. C. F.; CIRILO, H. N. C.; MIRANDA, C. G.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F. Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados. **Revista Eletrônica de farmácia**, v. 2, n. 2, p.92-95, 2005.
37. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Produção Agrícola Municipal – Culturas temporárias e permanentes. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Rio de Janeiro, v. 29, p. 1-88, 2002.
38. KOFINK, M.; PAPAGIANNOPOULOS, M.; GALENSA, R.. Enantioseparation of catechin and epicatechin in plant food by chiral capillary electrophoresis. **Revista Eur Food Res Technol**. v. 225, p.569-577, 2007.
39. KRATZ, J.M.; TERRAZAS, C.B.; MOTTA, M.J.; REGINATTO, F.H.; SIMÕES, C.M.O. Determinação da composição química e dos perfis de dissolução in vitro de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* disponíveis no mercado brasileiro. **Revista Latin American Journal of Pharmacy**, v.27, p.674-680, 2008.
40. KRESSMANN, S.; BIBER, A.; WONNEMANN, M.; SCHUG, B.; BLUME, H. H.; MULLER, W. E.. Influence of pharmaceutical quality on the bioavailability of active components from *Ginkgo biloba* preparations. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, p. 1507-1514, 2002.
41. KUSKOSKI, E. M.; ROSEANE, Fett.; GARCÍA, A. A. Propiedades Químicas y Farmacológicas del fruto guarana (*Paullinia cupana*). **Revista Vitae**, v.12, n.2, p. 45-52, 2005.
42. LOPES, T. R. F.; JUNIOR, N. L. N. Análise da qualidade farmacognóstica de amostras comerciais de *paullinia cupana* (guaraná) do distrito federal. **Revista Cenarium Farmacêutico**, n. 4, 2011.
43. LORENZI, H. e MATOS, F. J.; **Plantas medicinais no Brasil – nativas e exóticas** – 1ª edição Instituto Plantarum. 2002.
44. MARCATTO, A. P.; LAMIM, R.; BLOCK, L. C.; BRESOLIN, T. M. B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2005.
45. MELO, J. G. de; NASCIMENTO, V. T. do; AMORIM, E. L. C. de; LIMA, C. S. A.; ALBUQUERQUE, U. P. de. Avaliação da qualidade de

- amostras comerciais de boldo (*Peumusboldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 2, p. 111-120, 2004.
46. MELO, J. G.; MARTINS, J. D. G. da R.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Centella asiática* (L.) Urban). **Acta bot. bras**, v. 21, n.1, p.27-36, 2007.
47. MELO, J. G.; NASCIMENTO, V. T.; AMORIM, E. L. C.; LIMA, C. S. A.; ALBUQUERQUE, U. P. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumusboldus*), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 2, p. 111-120, 2004.
48. MIRANDA, M. V.; METZNER, B. S. *Paullinia cupana*: revisão da matéria médica. **Revista de Homeopatia**, v. 73, p. 1-17, 2010.
49. NASCIMENTO FILHO, F. J.; ATROCH, A.L.; **Melhoramento de fruteiras tropicais**. Guaranaizeiro. In: BRUKNER, C.H. (Ed.): UFV. p.291-307, 2002.
50. NASCIMENTO, V. T.; LACERDA, E. U.; MELO, J. G.; LIMA, C. S. A.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.). **Revista Brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v.7, n.3, p. 56-64, 2005.
51. PINHEIRO, G. M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral – preparação de cápsulas gelatinosas duras**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
52. PINHO, J. J. R. G. **Desenvolvimento de comprimidos e metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica**. 1999. 215p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo.

53. PONTAROLO, R. **Estudo de Dissolução de Cápsulas de Gelatina Dura contendo Ginseng em Diferentes Formulações. Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.
54. POZZA, V. M.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Controle de Qualidade de cápsulas de chá verde manipuladas no município de Francisco Beltrão (PR). **Revista Salus-Guarapuava**, v. 3, n.1, p. 15-22, 2009.
55. RATES, S. M. K.; Metilxantinas. Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. In: Simões... [et al.] **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.
56. SILVEIRA, T. F. V. Uma Análise de Legislação para Alegações Propriedade Funcional e Saúde: Alimentos ou medicamentos? Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.
57. SOMBRA, L. L.; GÓMEZ, M. R.; OLSINA, R.; MARTÍNEZ, L. D.; SILVA, M. F.. Comparative study between capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography in 'guarana' based phytopharmaceuticals. **Journal Pharmac Biomed Anal**. n. 36, p. 989-994, 2005.
58. SOUSA, S. A. de; PASCOA, H.; CONCEIÇÃO, E. C. da; ALVES, S. F.; DINIZ, D. G. A.; PAULA, J. R. de; BARA, M. T. F. Dissolution test of herbal medicines containing *Paulliniacupana*: validation of methods for quantification and assessment of dissolution. **Revista Brazillian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 2, 2011.
59. SOUSA, S. A.; ALVES, S. F.; PAULA, J. A. M.; FIUZA, T. S.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F. Determinação de taninos e metilxantinas no guaraná em pó (*Paullinia cupana* Kunth, Sapindaceae) por cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 866-870, 2010.
60. SOUSA, S. A.; **Desenvolvimento e validação de método analítico de cromatografia líquida de alta eficiência e ensaio de dissolução para avaliação da qualidade de fitoterápicos contendo *Paullinia cupana***

- Kunth.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de farmácia/ Universidade federal de Goiás, Goiás, 2009.
61. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêutica** v.35, p.1-16, 1999.
62. SUBBIAH, M. T. Guaranasonsumption: a review of health benefits and risks. **Alternative E Complementary Therapies**, p. 212-213, 2005.
63. SUBBIAH, M. T.; YUNKER, R. Studies on the nature of anti-platelet aggregatory factors in the seeds of the Amazonian Herb Guarana (*Paulliniacupana*). **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**. v. 78, n. 2, p. 96-101, 2008.
64. SUFRAMA – SUPERINTENDÊNCIA DA ZONA FRANCA DE MANAUS. **Potencialidades regionais, estudo da viabilidade econômica, guaraná.** Manaus, Suframa, 2003.
65. TAGLIOLI, V.; BIBLIA, A. R.; GHIARA, C.; MASSI, G.; MERCATI, V.; VINCIERI, F. F.. Evaluation of the dissolution behaviour of some commercial herbal drugs and their preparations. **Die Pharmazie**, v. 56, n. 11, p. 868-870, 2001.
66. TAVARES, C.; SAKATA, R. K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiol** v. 62, n. 3, p 387-401, 2012.
67. TFOUNI, S. A. V.; CAMARGO. M. C. R.; VITORINO, S. H. P.; MENEGÁRIO, T. F.; TOLEDO, M. C. F. Contribuição do guaraná em pó (*Paullinia cupana*) como fonte de cafeína na dieta. **Revista Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 1, 2007.
68. UNITED states pharmacopeia. 30 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007.
69. USHIROBIRA, T. M. A.; YAMAGUTI, E.; UEMURA, L. M.; AUDI, E. A.; MELLO, J. C. P.; Controle de Qualidade de Amostras de *Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis*(Mart) Ducke. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 23, n. 3, p. 382-386, 2004a.
70. USHIROBIRA, T. M. A.; YAMAGUTI, E.; UEMURA, L. M.; AUDI, E. A.; MELLO, J. C. P.; Avaliação físico-química de sementes de guaraná

- secas por diferentes métodos. **Revista BrasFarmacogn**,v. 14, p. 15-20, 2004b.
71. USHIROBIRA, T. M. A.; YAMAGUTI, E.; UEMURA, L. M.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. D.; MELLO, J. C. P.; Chemical and microbiological study of extract from seeds of guaraná (*Paulliniacupanavar. sorbilis*). **Revista Lat Am J Pharm**, n. 26, p. 5-9, 2007.
72. YAMAGUTI-SASAKI, E.; ITO, L. A.; CANTELI, V.C.; USHIROBIRA, T.M.; UEDA-NAKAMURA, T.; FILHO, B. P.; NAKAMURA, C. V.; DE MELLO, J. C. P. Antioxidant capacity and in vitro prevention of dental plaque formation by extracts and condensed tannins of *Paulliniacupana*. **Revista Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1950-1963, 2007.

LAUDOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE GUARANÁ



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 1

Nome científico: Paulinia cupana
 Registro: N.VISA
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 2
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: não contém
 Quantidade de cápsulas: 60
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Reprovada - RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13
Inspeção Visual	Cor pó: Amarelado Aspecto pó 0x: granulado Aspecto pó lupa: Cristais Tamanho das partículas: Grande Cor das partículas: Marrom, preto, branco e amarelo
Peso Médio (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	491,3 mg LV – não contém DPR - 4,41%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	9,21%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	1,67%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	2,45%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	4,43 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min - 17,36% ± 1,55 60 min - 20,90% ± 5,42 120 min - 36,84% ± 4,62
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 0
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 0
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 0
Cumarinas (Positivo)	Positivo 0
Esteróides	Negativo
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Negativo

Obs: Adição de cafeína, fibra vegetal, amido, ácido guaraná tônico, saporina, óleo fixo de cor amarela, água pectina, ácido málico, dextrina e mucilagem. Provavelmente sem efeito terapêutico, adulteração, sonegação de informação, baixa uniformidade de enchimento, quantidade de metilxantinas e dissolução

Conclusão: Reprovada – 5 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 2

Nome científico: não contém
 Registro: MS
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 3
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 450 mg
 Quantidade de cápsulas: 60
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Reprovada - RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (450 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	478,34 mg LV – 6,3% (10 cáps limite e 0 cáps dobro) DPR - 4,75%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	10,53%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	2,23%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	2,45%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	31,51 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 12,16% ± 2,84 60 min – 22,31% ± 5,08 120 min – 46,13% ± 4,06
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Negativo
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Adição de 17 mg de cafeína e conservante ácido acético. Provavelmente sem efeito terapêutico, baixa estabilidade microbiológica, sonegação de informação, baixa uniformidade de enchimento e dissolução

Conclusão: Reprovada – 8 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 3

Nome científico: *Paullinia cupana*
 Registro: MS
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 6
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 550 mg
 Quantidade de cápsulas: 45
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Reprovada - RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (550 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	569,43 mg LV – 3,53% (2 cáps limite e 0 cáps dobro) DPR – 3,56 %
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	9,50%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	2,10%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	4,49%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	150,21 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 76,73% ± 6,17 60 min – 92,60% ± 5,71 120 min – 96,90% ± 3,37
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condensados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Negativo
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Sonegação de informação e baixa quantidade de metilxantinas

Conclusão: Reprovada – 14 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 4

Nome científico: não contém
 Registro: MS
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 3
 Cafeína por porção: 60 – 120 mg
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 500 mg
 Quantidade de cápsulas: 50
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo de cor salmão e cabeça marrom
Análise de Rótulo	Aprovado - RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (500 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	492,75 mg LV – 1,45% (0 cáps limite e 0 cáps dobro) DPR – 2,41%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	8,70%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	2,00%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	4,76%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	69,28 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 22,95% ± 4,34 60 min – 57,92% ± 6,88 120 min – 98,40% ± 7,09
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Positivo 0
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Adição de Dióxido de Titânio INS 171, Amarelo crepúsculo INS 110, Vermelho 40 INS 129, óxido de ferro vermelho INS 172ii, Azul brilhante FCF INS 133. Baixo teor de metilxantinas e dissolução

Conclusão: Reprovada - 14 (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 5

Nome científico: não contém
 Registro: MS
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 2
 Cafeína por porção: 70 mg
 Apresentação: Blister
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: não contém
 Quantidade de cápsulas: 4
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça vermelhos
Análise de Rótulo	Reprovada - RDC nº 272 e Informe Técnico nº 13
Inspeção Visual	Cor pó: Amorfo com variação entre o branco e o marrom claro Aspecto pó 0x: fino Aspecto pó lupa: Flocos e Cristais Tamanho das partículas: Grandes e médios Cor das partículas: Branca e Marrom
Peso Médio (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	378,86 mg LV – não contém DPR – 1,35%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	7,18%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	0,61%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	8,88%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	65,13mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 96,84% ± 4,51 60 min – 96,84% ± 4,51 120 min – 96,84% ± 4,51
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Negativo
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Negativo
Antraquinonas (Positivo)	Negativo
Cumarinas (Positivo)	Negativo
Esteróides	Negativo
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo

Obs: Adição de antiemético (INS 551), Veículo Lactose, gelificante gelatina, corante dióxido de Titânio INS 171, corante óxido de ferro vermelho INS 172ii, corante azorrubia (INS 122). .
 Provavelmente sem efeito terapêutico do guaraná, adulteração, adição de cafeína sintética, sonegação de informação e não se trata da *Paullinia cupana*.

Conclusão: Reprovada – 5 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 6

Nome científico: não contém
 Registro: não contém
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 1
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 400 mg
 Quantidade de cápsulas: 60
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Aprovada - RDC nº 67
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (400 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	311,97 mg LV – 22,01% (20 cáps limite e 17 cáps dobro) DPR – 8,43%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	10,49%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	3,54%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	4,66%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	13,83 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 52,88% ± 8,83 60 min – 77,45% ± 12,51 120 min – 95,12% ± 5,86
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condensados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Positivo 1+
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Negativo

Obs: Provavelmente sem efeito terapêutico, adulteração por compostos inorgânicos, baixa uniformidade de enchimento, quantidade de metilxantinas, estabilidade microbiológica e dissolução.

Conclusão: Reprovada – 6 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 7

Nome científico: não contém
 Registro: não contém
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: “Antes do uso
 confira o medicamento com receita”
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 400 mg
 Quantidade de cápsulas: 150
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo branco e cabeça verde
Análise de Rótulo	Aprovada - RDC nº 67
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (400 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	377,06 mg LV – 5,74% (6 cáps limite e 1 cáps dobro) DPR – 4,47%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	9,11%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	2,37%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	3,14%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	11,38 mg (indicação 1 cápsula igual as outras manipuladas)
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 93,65% ± 3,24 60 min – 97,01% ± 2,63 120 min – 95,97% ± 3,11
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Negativo
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Negativo

Obs: Baixa uniformidade de enchimento e quantidade de metilxantinas.

Conclusão: Reprovada – 13 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 8

Nome científico: não contém
 Registro: não contém
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: "Use conforme orientação medica!
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 400 mg
 Quantidade de cápsulas: 150
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Aprovada - RDC nº 67
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (400 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	435,04 mg LV – 8,76% (13 cáps limite e 0 cáps dobro) DPR – 3,79%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	9,14%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	1,87%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	4,14%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	17,42 mg (indicação 1 cápsula igual as outras manipuladas)
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 81,06% ± 7,25 60 min – 98,19% ± 2,83 120 min – 96,70% ± 4,50
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Positivo 0
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Baixa uniformidade de enchimento e quantidade de metilxantinas.

Conclusão: Reprovada – 13 Pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 9

Nome científico: não contém
 Registro: não contém
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: "Use conforme orientação medica!
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 500 mg
 Quantidade de cápsulas: 150
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo e cabeça transparentes
Análise de Rótulo	Aprovada - RDC nº 67
Inspeção Visual	Cor pó: Clara com variação entre o castanho claro e o negro Aspecto pó 0x: fino Aspecto pó lupa: Substâncias Ovais e cristais Tamanho das partículas: Média e Grande Cor das partículas: Amorfo brilhante e negro.
Peso Médio (500 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	492,18 mg LV – 1,56% (0 cáps limite e 0 cáps dobro) DPR – 2,35%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	4,53%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	0,28%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	6,19%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	13,83 mg (indicação 1 cápsula igual as outras manipuladas)
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 84,25% ± 5,85 60 min – 95,55% ± 4,73 120 min – 96,54% ± 4,97
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condensados (Positivo)	Positivo 0
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 0
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 0
Cumarinas (Positivo)	Positivo 0
Esteróides	Positivo 1+
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Provavelmente apresenta adulteração

Conclusão: Reprovada – 10 pontos (Mínimo 18 pontos)



LAUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULA DE GUARANÁ

Amostra nº 10

Nome científico: não contém
 Registro: não contém
 Ação do produto: não contém
 Consumo de Cápsula: 1
 Cafeína por porção: não contém
 Apresentação: Frasco plástico
 Forma farmacêutica: Cápsula

Peso declarado: 450 mg
 Quantidade de cápsulas: 75
 Farmacêutico responsável: Contém
 CNPJ: Contém

Especificação da análise	Resultado
Aspecto da Cápsula	Corpo branco e cabeça azul
Análise de Rótulo	Aprovada - RDC nº 67
Inspeção Visual	Corresponde à descrição de pó de guaraná
Peso Médio (450 mg) (LV – Máx 7,5%) (DPR – Máx 4,0%)	414,8 mg LV – 4,31% - (6 cáps limite e 1 cáps dobro) DPR – 5,35%
Teor de Umidade (Máx 9,5%)	9,22%
Teor de Cinzas (Máx 3%)	1,98%
Teor de Metilxantinas (Mín 5%)	4,72%
Dose Cafeína absorvida dia (Mín 35mg)	19,01 mg
Dissolução (75% em 30min)	30 min – 76,24% ± 5,85 60 min – 94,21% ± 4,73 120 min – 96,99% ± 4,97
Exame Farmacognóstico	
Taninos totais (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Condesados (Positivo)	Positivo 1+
Taninos Hidrolisáveis (Positivo)	Positivo 1+
Antraquinonas (Positivo)	Positivo 1+
Cumarinas (Positivo)	Positivo 1+
Esteróides	Positivo 0
Triterpenos	Negativo
Saponinas	Positivo 1+

Obs: Provavelmente sem efeito terapêutico, baixa uniformidade de enchimento e quantidade de metilxantinas.

Conclusão: Reprovada – 12 pontos (Mínimo 18 pontos)

ANEXO

INSPEÇÃO VISUAL DO PÓ

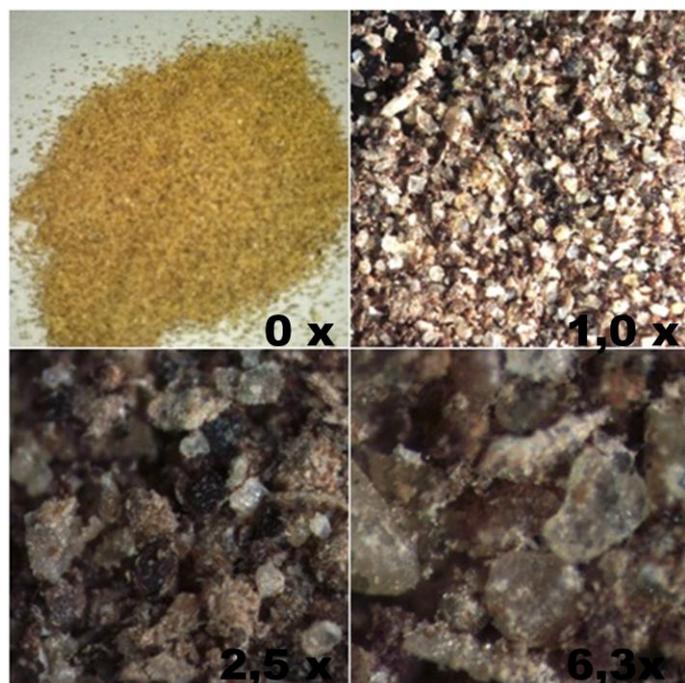


FIGURA 2 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 1.

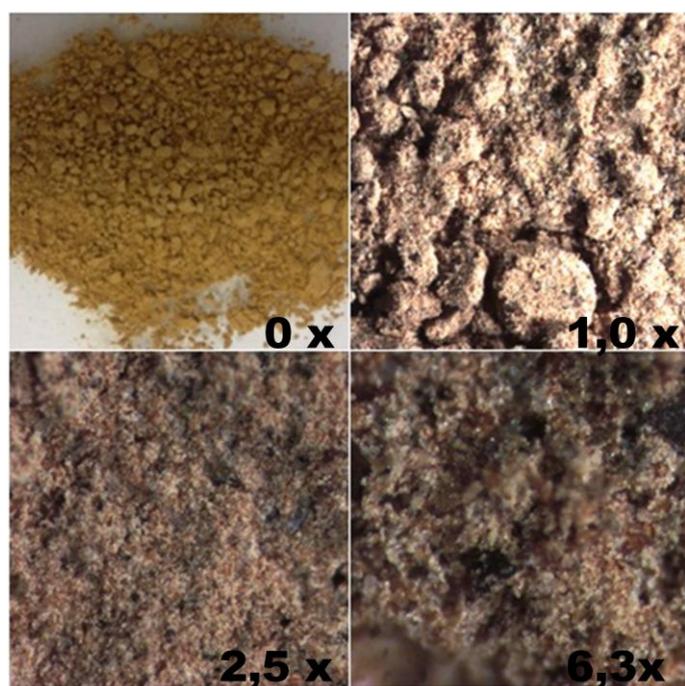


FIGURA 3 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 2.

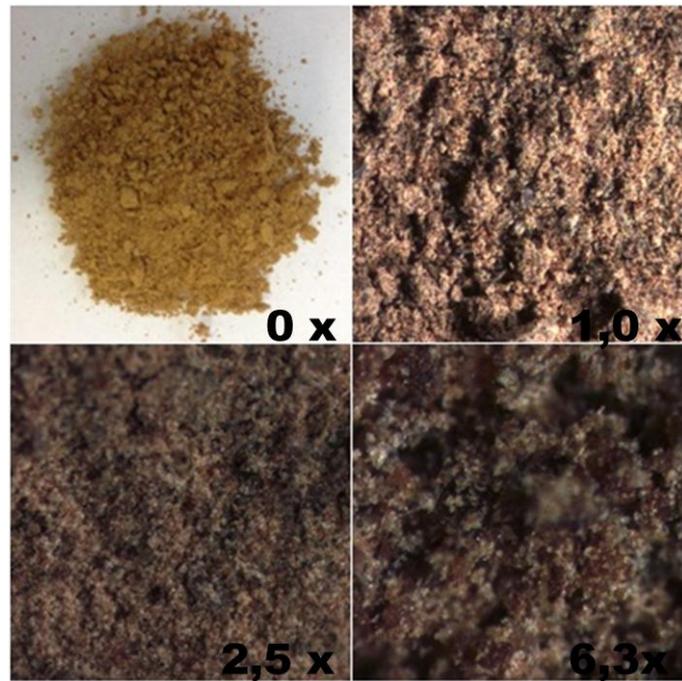


FIGURA 4 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 3.

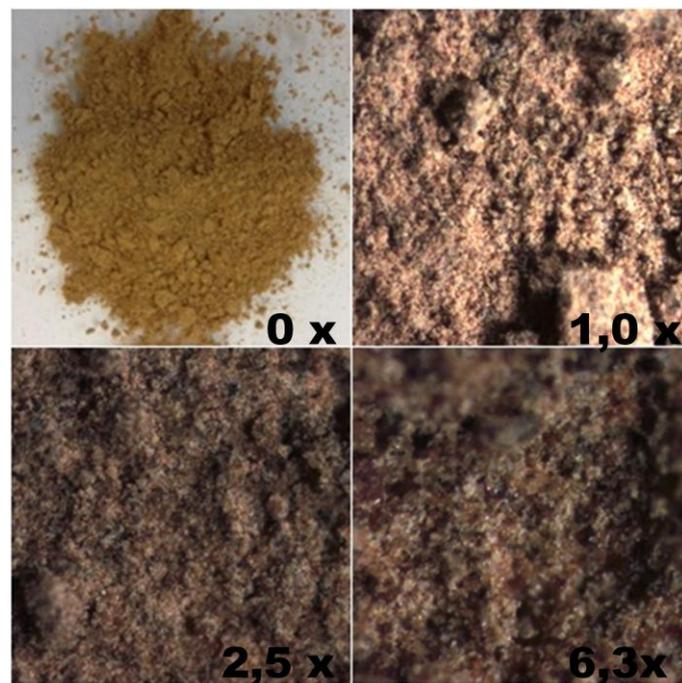


FIGURA 5 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 4.

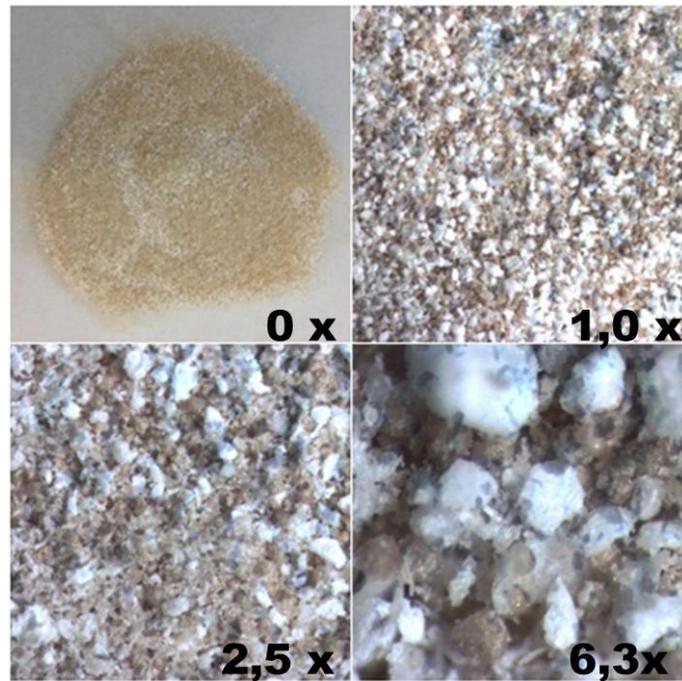


FIGURA 6 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 5.



FIGURA 7 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 6.

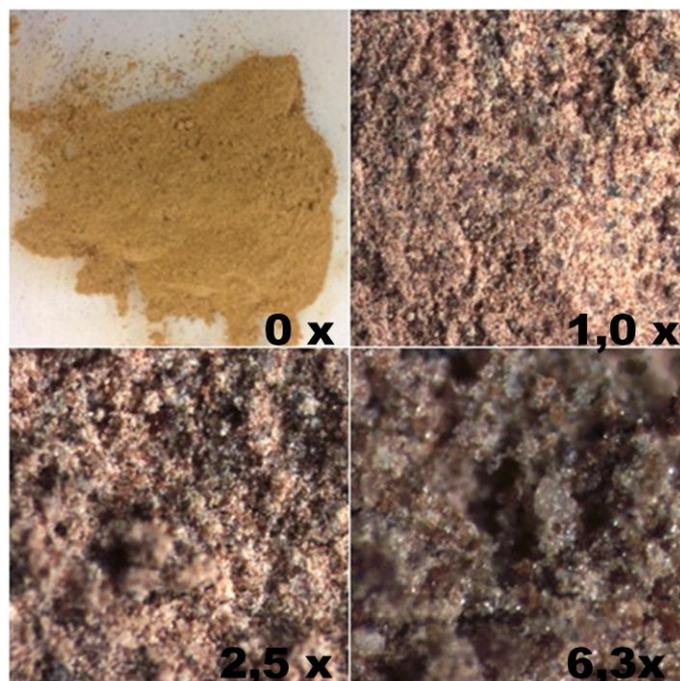


FIGURA 8 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 7.

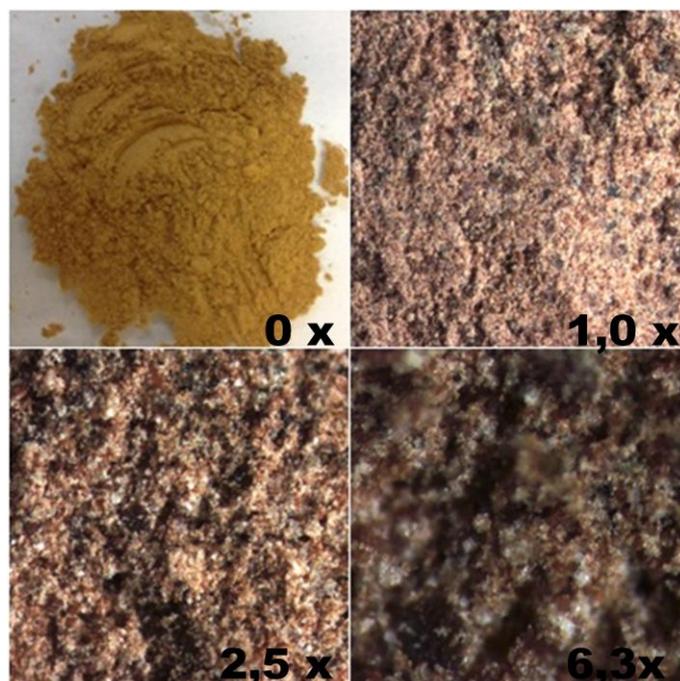


FIGURA 9 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 8.

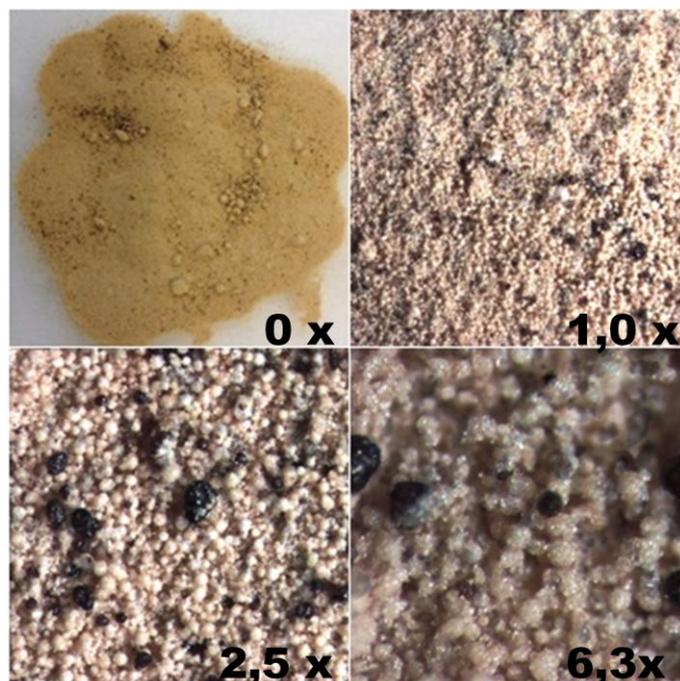


FIGURA 10 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 9.



FIGURA 11 - Avaliação da inspeção visual a olho nu e na lupa estereoscópica (Zeiss Discovery V8) no aumento de 1,0; 2,5 e 6,3x da amostra 10.

EXAME FARMACOGNÓSTICO DO GUARANÁ

- Extrato etanólico obtido por decocção



FIGURA 12 - Extrato etanólico obtido por decocção, das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5) e manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

- Caracterização farmacognóstica de taninos



FIGURA 13 - Caracterização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com gelatina (A), das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).

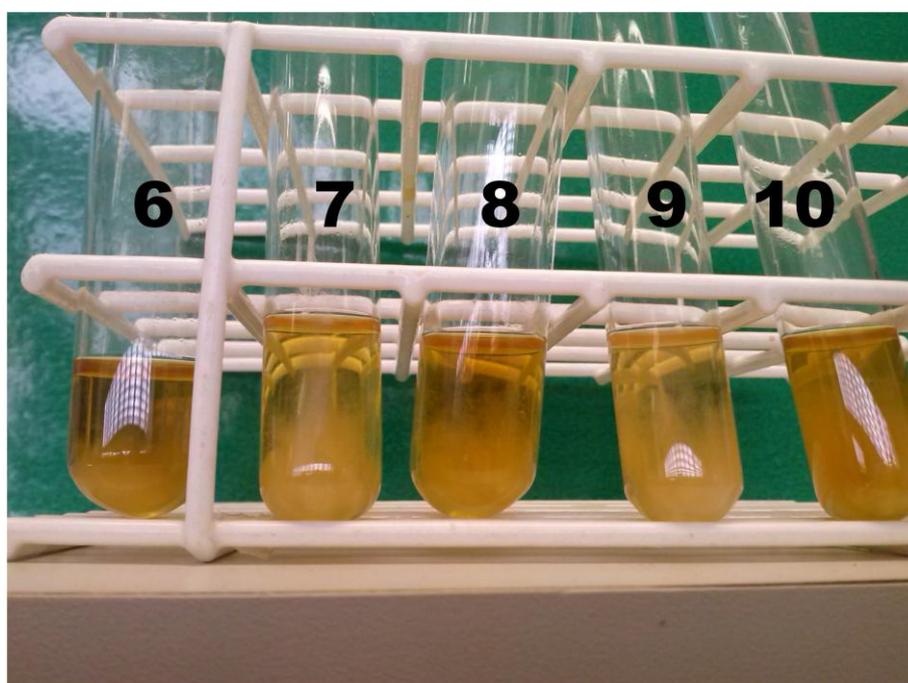


FIGURA 14 - Caracterização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com gelatina (A), das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

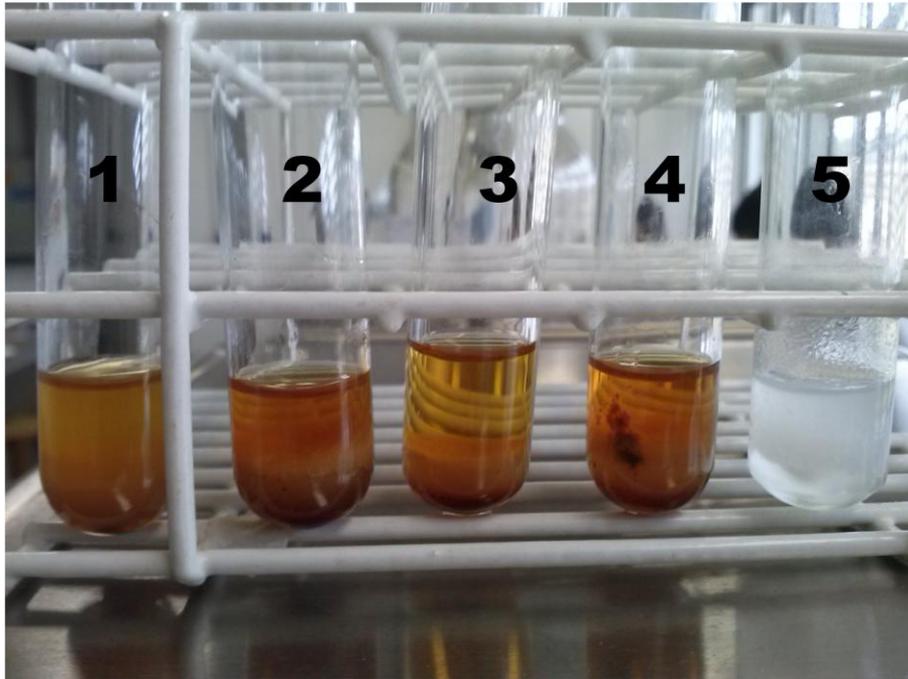


FIGURA 15 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com Hidróxidos Alcalinos (B) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).

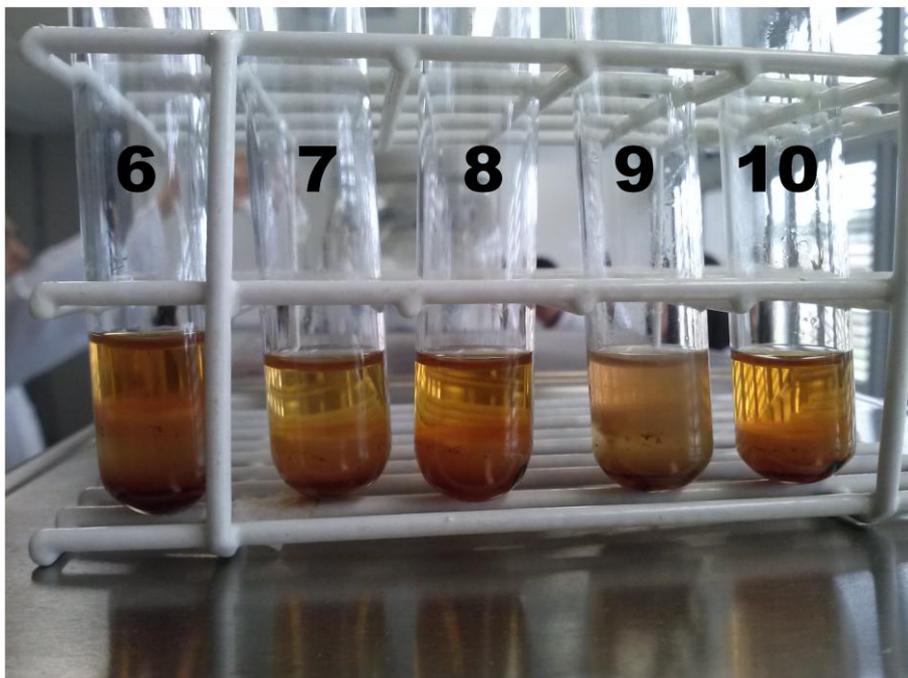


FIGURA 16 - Carcatereização farmacognóstica de taninos totais através da Reação com Hidróxidos Alcalinos (B) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

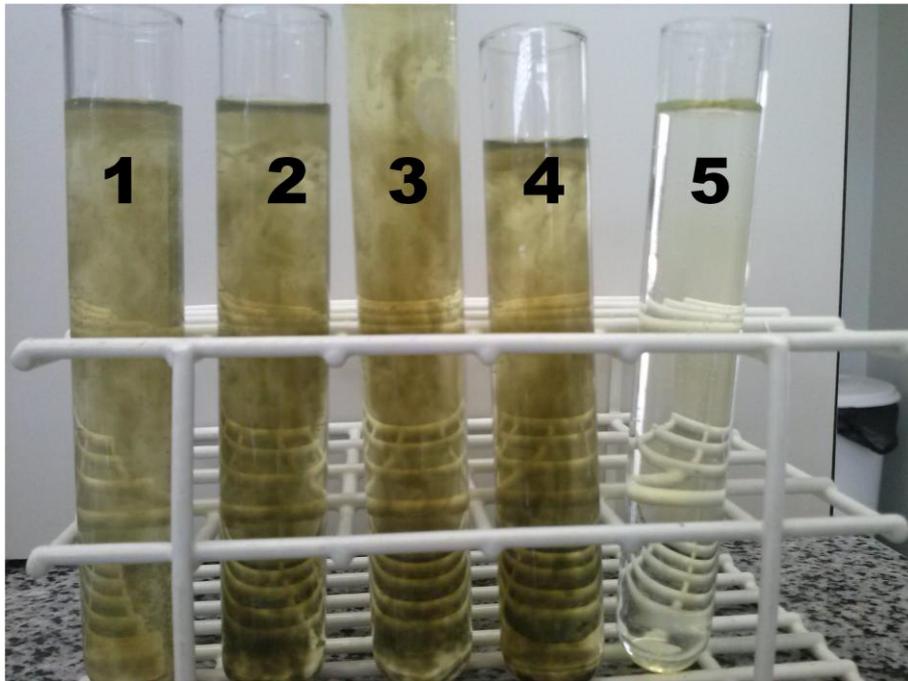


FIGURA 17 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados e hidrolisáveis através da Reação com Clorero Férriço (C) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).

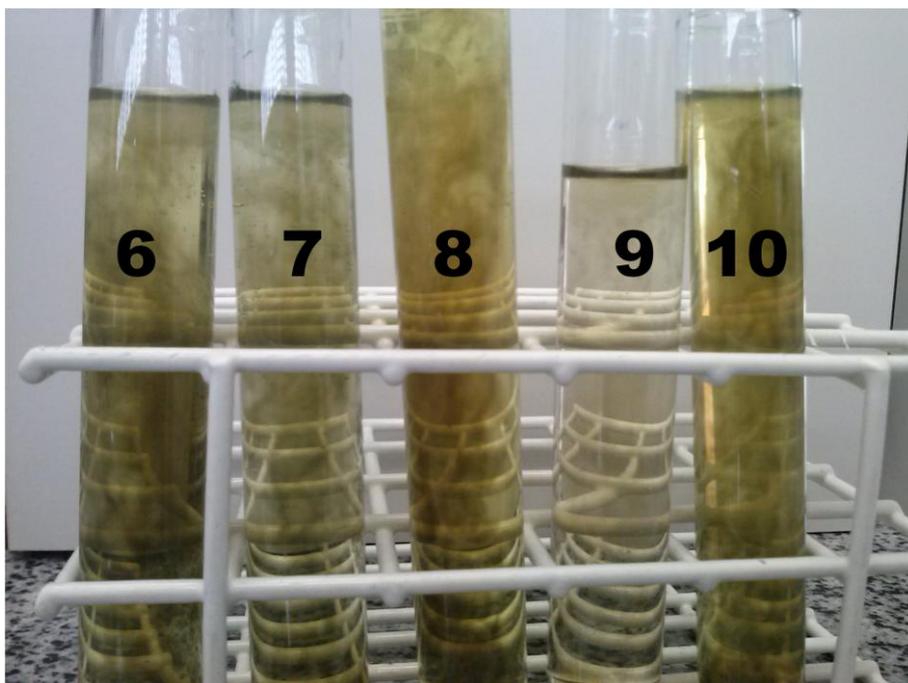


FIGURA 18 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados e hidrolisáveis através da Reação com Clorero Férriço (C) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

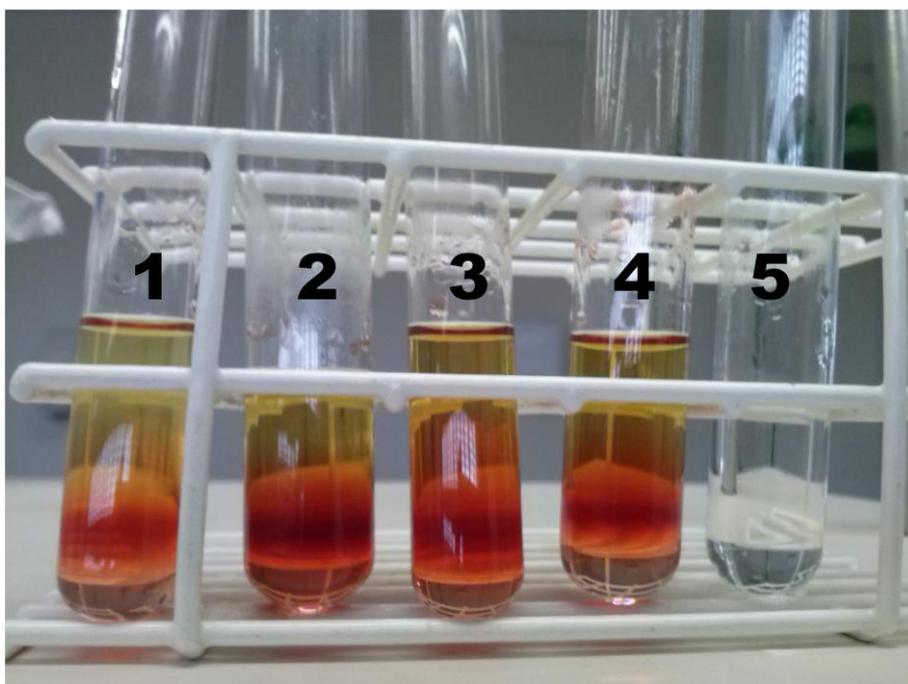


FIGURA 19 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados através da Reação com Vanilina (D) das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5)

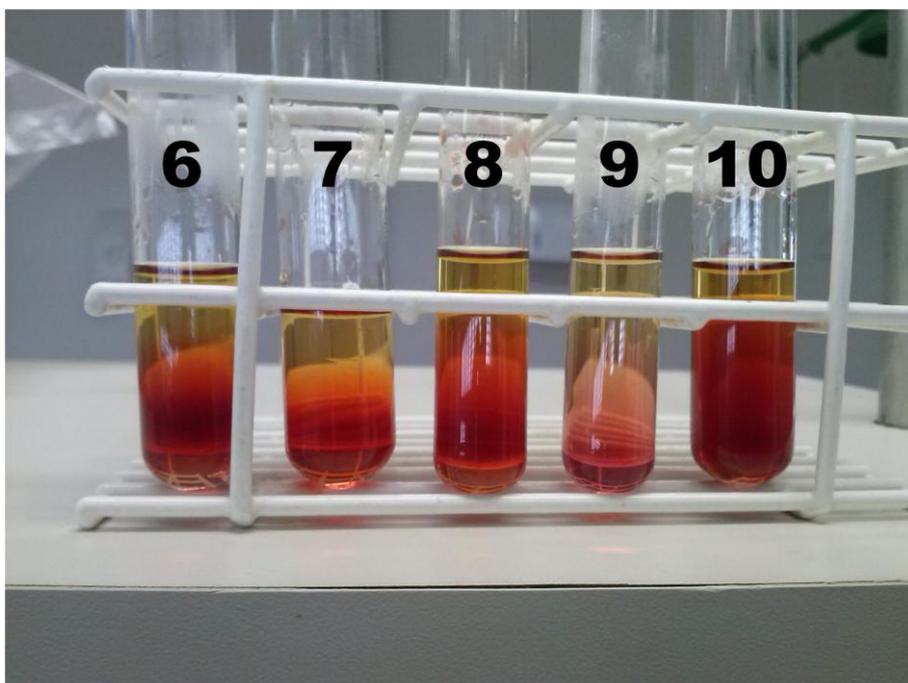


FIGURA 20 - Carcatereização farmacognóstica de taninos condensados através da Reação com Vanilina (D) das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

- Caracterização farmacognóstica de antraquinonas

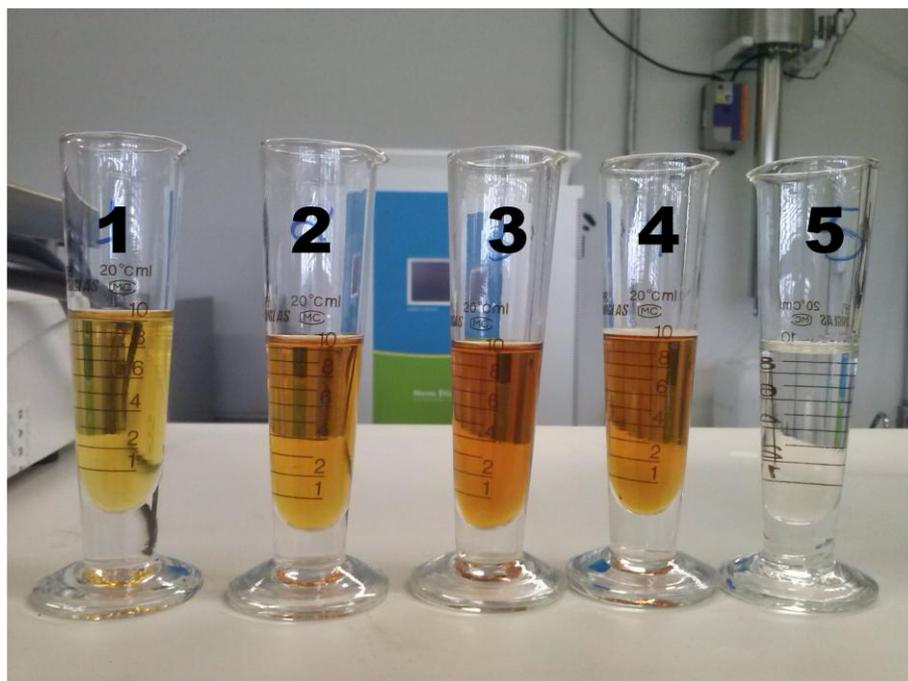


FIGURA 21 - Caracterização farmacognóstica de antraquinonas através da Reação de Borträger das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).

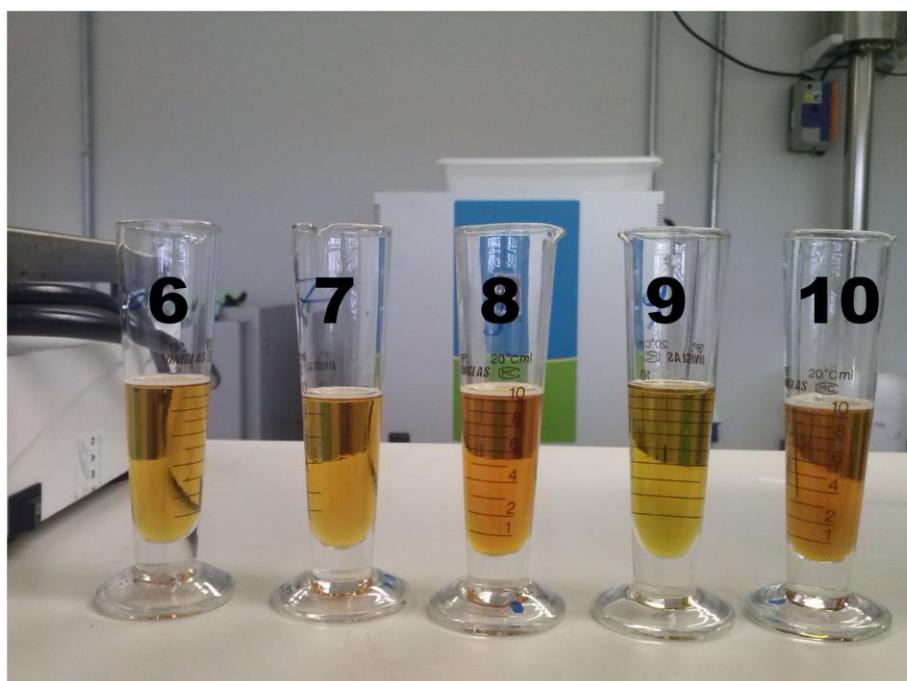


FIGURA 22 - Caracterização farmacognóstica de antraquinonas através da Reação de Borträger das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).

- Caracterização farmacognóstica de cumarinas.

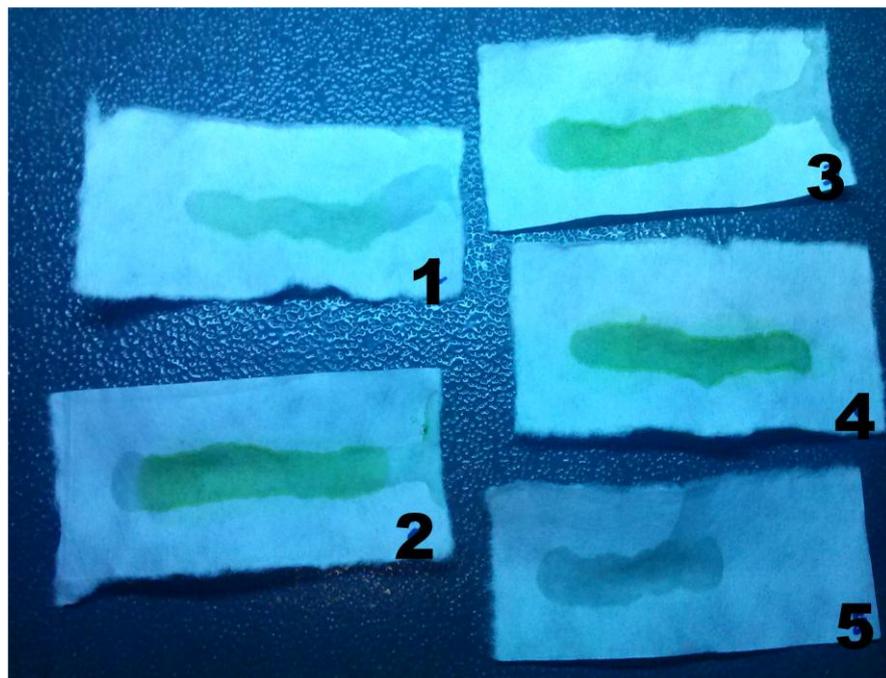


FIGURA 23 - Caracterização farmacognóstica de cumarinas através da determinação de cumarinas das amostras industriais (1, 2, 3, 4 e 5).

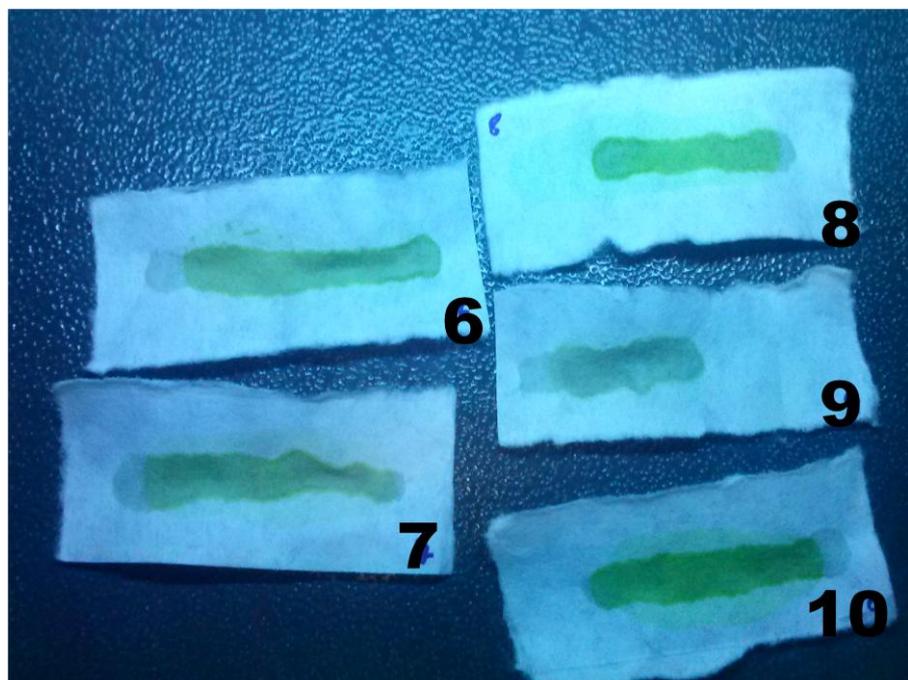


FIGURA 24 - Caracterização farmacognóstica de cumarinas através da determinação de cumarinas das amostras manipuladas (6, 7, 8, 9 e 10).