

EFEITO DA FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ana Luísa Pereira dos Santos Bispo

Faculdade Ciências da Vida- Sete Lagoas- Minas Gerais- Brasil.

<https://orcid.org/0009-0005-4601-6248>

E-mail: analuisa.bispo@gmail.com

Eduardo Damasceno Costa

Faculdade Ciências da Vida- Sete Lagoas- Minas Gerais- Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-4769-5308>

<http://lattes.cnpq.br/7182795347653775>

E-mail: damascenomg13@yahoo.com.br

DOI-Geral: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N2>

DOI-Individual: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N2-28>

RESUMO: Existem poucas opções farmacológicas para o tratamento da obesidade. As plantas medicinais e os fitoterápicos, são frequentemente usados como auxiliares na perda de peso. Diante do uso extenso desses produtos, este estudo se norteia pela seguinte questão: “Quais são as evidências a respeito da eficácia e segurança no uso de fitoterápicos e plantas medicinais em pacientes que buscam a perda de peso? Esta revisão bibliográfica tem como objetivo geral avaliar a eficácia e a segurança de fitoterápicos no manejo da obesidade. Os bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane foram usados para pesquisar artigos publicados nos últimos 10 anos. Os termos de busca utilizados foram: “Obesity”, “Phytotherapy”, “Efficacy” e “Safety.” Das publicações encontradas na pesquisa inicial, 143 resultados foram identificados e revisados, sendo incluídos 4 estudos nessa revisão. As fórmulas fitoterápicas XJXGF, RCM-104 e a fórmula Itrifal Saghir mostraram capazes de promover redução no peso corporal. A fórmula Taeemjowi-tang (TJ001) não mostrou capaz de reduzir o peso. Também não foram observados efeitos adversos significativos ou mortalidade. Embora o tratamento da obesidade com agentes fitoterápicos tenha mostrado potencial promissor com boa eficácia e relativa segurança, muitos desses produtos permanecem não testados e seu uso é mal monitorado pelas agências reguladoras. A consequência disso é um conhecimento inadequado do modo de ação, de potenciais reações adversas, de possíveis contraindicações e de interações que expõe o paciente a problemas de saúde. Portanto, torna-se imperativo avanços regulatórios que possam nortear o uso seguro e efetivo dos fitoterápicos no manejo da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Medicamento Fitoterápico. Plantas. Uso racional de medicamentos.

EFFECT OF HERBAL THERAPY IN THE TREATMENT OF OBESITY IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: There are few pharmacological options for the treatment of obesity. Medicinal plants and herbal medicines are often used as weight loss aids. Given the extensive use of these products, this study is guided by the following question: “What is the evidence regarding the efficacy and safety in the use of herbal and medicinal plants in patients seeking weight loss? This review has the general objective of evaluating the

efficacy and safety of herbal medicines in the management of obesity. PubMed, Scielo, Lilacs and Cochrane databases were used to search for articles published in the last 10 years. The search terms used were: “obesity”, “herbal medicines”, “efficacy” and “safety.” Of the publications found in the initial search, 143 results were identified and reviewed, and 4 studies were included in this review. The herbal formulas XJXGF, RCM-104 and the formula Itrifal Saghir were able to promote a reduction in body weight. The formula Taeumjowi-tang (TJ001) was not able to reduce weight. There were also no significant adverse effects or mortality observed. Although the treatment of obesity with herbal agents has shown promising potential with good efficacy and relative safety, many of these products remain untested and their use is poorly monitored by regulatory agencies. The consequence of this is an inadequate knowledge of the mode of action, potential adverse reactions, possible contraindications and interactions that expose the patient to health problems. Therefore, regulatory advances that can guide the safe and effective use of herbal medicines in the management of obesity are imperative.

KEYWORDS: Obesity. Herbal Medicine. Plants. Rational use of medicines.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a obesidade como uma doença crônica em que ocorre o acúmulo excessivo de gordura no corpo e que pode trazer prejuízos à saúde (CAMACHO; RUPPEL, 2017). Um indivíduo é considerado obeso quando possui um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 Kg/m² (IBRAHIM et al., 2021).

Aqueles indivíduos incapazes de reduzir o peso satisfatoriamente com a prática regular de exercício físico e com restrição calórica são candidatos ao manejo farmacológico. A Diretriz Brasileira de Obesidade publicada em 2016 recomenda como opções o uso de sibutramina, orlistat ou liraglutida (MARCON; SANCHES; VIRTUOSO, 2022). Apesar dos benefícios a curto prazo, o uso desses medicamentos já foi associado à ocorrência de efeitos adversos e ganho de peso corporal a médio e longo prazo (efeito rebote) em diversos pacientes.

É comum que durante a tentativa da redução de peso corporal, pacientes façam uso de outras estratégias para perda de peso corporal, incluindo a associação de fitoterápicos e de plantas medicinais combinadas. Esses produtos, geralmente, são mais acessíveis ao grande público e seu uso é popularmente relacionado à maior segurança terapêutica, por serem originados de fontes naturais. Apesar disso, ainda são controversos os dados que comprovam a eficácia e a segurança de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento da obesidade (MAUNDER et al., 2020). Cabe destacar ainda fatos recentes

que colocaram em dúvida a eficácia e segurança de produtos fitoterápicos para tratamento da obesidade.

Em fevereiro de 2022, ocorreu a morte da enfermeira Mara Abreu, em São Paulo, em decorrência de uma hepatite relacionada ao uso frequente de chá em cápsulas para emagrecimento. No mesmo mês ocorreu o falecimento de Paulinha Abelha, vocalista da banda “Calcinha Preta”. A morte da cantora também foi relacionada ao uso de produtos fitoterápicos para redução de peso corporal. Ambos os casos tiveram grande repercussão nas mídias e, fizeram com que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibisse mais de 140 produtos para emagrecer (a maioria à base de plantas e ervas) e, passassem a disponibilizar, em seu portal, uma lista atualizada mensalmente com produtos proibidos (ANVISA, 2022). Tal fato suscitou forte discussão nos meios científicos e sociais sobre a real eficácia e segurança de fitoterápicos para tratamento da obesidade.

Diante do contexto apresentado, este estudo tem o seguinte problema de pesquisa: “Quais são os dados disponíveis na literatura a respeito do uso de medicamentos fitoterápicos para tratamento da obesidade em humanos? São apontadas as seguintes hipóteses: H0: a literatura científica recente não possui ensaios clínicos que possam dar suporte ao uso de fitoterápicos em humanos; H1: a literatura científica possui ensaios clínicos que dão suporte ao uso de fitoterápicos em humanos;

Como objetivo geral buscou-se analisar por meio de uma revisão bibliográfica a segurança e eficácia de plantas medicinais e de fitoterápicos no manejo da obesidade. Como objetivos específicos pretendeu-se apresentar os principais aspectos da legislação brasileira a respeito da regulamentação sobre uso de fitoterápicos e obter informações relacionadas à segurança e eficácia de produtos fitoterápicos na redução do peso corporal.

Esse trabalho se justifica a partir das concepções de que aproximadamente 200.000 indivíduos em todo o mundo vão a óbito em consequência da obesidade e de comorbidades associadas. O problema do excesso de peso tem alcançado proporções pandêmicas em diferentes regiões do mundo.

O uso de medicamento fitoterápicos e plantas medicinais tem sido norteador da pesquisa de novos compostos com propriedades farmacoterapêuticas. O mercado de

medicamentos fitoterápicos movimenta aproximadamente cerca de US\$ 22 bilhões por ano no mundo e tem crescido significativamente com investimentos e políticas públicas.

Diante dos incalculáveis custos sociais da obesidade e de novas possibilidades de tratamento da doença torna-se importante estudos que mostram que a fitoterapia é eficaz para o tratamento dessa doença. Além disso, é importante destacar como o farmacêutico pode fazer uso de medicamentos fitoterápicos eficazes e seguros para reduzir o peso corporal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essa revisão servirá de apoio aos farmacêuticos e demais profissionais de saúde tenham um melhor entendimento sobre indicações, contraindicações de medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade.

A estrutura do artigo traz a introdução, com o intuito de expor a justificativa, questão norteadora, os pressupostos e objetivos da pesquisa. Em seguida foi apresentado o referencial teórico, com o embasamento das referências de autores que decrevem a temática central relacionada a medicamentos fitoterápicos e obesidade. Posteriormente, foi descrito a metodologia, que dispõem dos critérios para da realização da pesquisa. Finalmente são apresentados os resultados, a discussão e a conclusão, que compõe esse artigo, seguidos das referências.

REGULAÇÃO ATUAL DE FITOTERÁPICOS: CONTEXTO MUNDIAL E BRASILEIRO

A regulamentação atual de fitoterápicos no mundo, possui duas vertentes. A primeira, que tem como principal representante os Estados Unidos e que não oferece distinção entre as exigências relacionadas à segurança e eficácia de medicamentos tradicionais sintéticos e fitoterápicos. A segunda, que integra o Brasil, e que considera fitoterápicos como um grupo especial de medicamentos, que necessitam de regulação específica (ALOSTAD et al., 2018).

No Brasil, no ano de 2006, foram publicados dois documentos fundamentais a respeito do uso de fitoterápicos: a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Ambos os documentos servem como norteadores do estímulo ao uso de produtos naturais para prevenção de agravos a saúde. Foram, ainda,

repblicados posteriormente, em 2010, documentos importantes a respeito de fitoterápicos: normas que discorrem a respeito das boas práticas de fabricação e controle de medicamentos na indústria farmacêutica [Resolução da Diretoria Colegiada, (RDC 17)], lista de referências que comprovam a eficácia e segurança de produtos fitoterápicos (instrução normativa 5) e resolução para registro de medicamentos fitoterápicos (RDC 14) (CARVALHO et al., 2011).

Em 2014 foi publicado também a RDC 26 que traz resoluções importantes a respeito do registro de fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Essa RDC definiu que fitoterápicos são produtos feitos com uso apenas de matérias-primas de origem vegetal e que possuem como pilar evidências de segurança, eficácia e qualidade que permitem o seu uso em humanos. Os produtos tradicionais fitoterápicos são produtos feitos com uso apenas de matérias-primas de origem vegetal e que possuem segurança e efetividade baseado em publicações científicas e seu uso dispensa as orientações de diagnóstico, prescrição ou monitorização de um médico (ANVISA, 2014).

Assim, pode-se destacar que o registro é uma medida obrigatória para a categoria de medicamentos fitoterápicos. Já os produtos tradicionais fitoterápicos podem passar por processos de registro ou notificação. Diante desse contexto, apenas parte dos medicamentos fitoterápicos que se encontram disponíveis para comércio é isenta de prescrição, enquanto, nos casos dos produtos tradicionais fitoterápicos, todos são isentos de prescrição. Também cabe destacar que não há limite para o número de espécies vegetais que possam estar presente em um medicamento fitoterápico e em um produto tradicional fitoterápico. A escolha fica a critério da empresa que solicita o registro. Ela ainda é responsável por comprovar por meio de testes a eficácia e a segurança da associação (OLIVEIRA; OLIVEIRA; MARQUES, 2016).

O requerimento de concessão de registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) deve ser realizado pela empresa interessada por meio de um sistema de peticionamento e envio dos documentos impressos e numerados. Após análise e aprovação, a publicação do registro é realizada no Diário Oficial da União e é satisfatório para evidenciar o consentimento da agência reguladora brasileira. O registro é válido em todo o território nacional por 10 anos. O registro de fitoterápicos exige, ainda, que as

empresas confirmem, além da segurança e da eficácia do produto, a existência de um sistema de farmacovigilância capaz de detectar efeitos adversos ou danos relacionados ao uso de seus produtos. A RDC 04/09 apresenta diretrizes sobre farmacovigilância para apoiar o setor regulado (ANVISA, 2009).

ASPECTOS GERAIS RELACIONADOS À OBESIDADE

Os dados mundiais indicam que quase um terço da população atualmente é classificada com sobrepeso ou obesidade (CHOOI; DING; MAGKOS, 2018). No Brasil, observou-se um crescimento de 72% nos últimos 13 anos de indivíduos obesos. A prevalência em 2006 era de 11,8% e passou para 20,3% no ano de 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Além da alta prevalência, os custos com a obesidade também têm impactado significativamente os sistemas de saúde de todos os países (CAWLEY et al., 2021).

A patogênese da obesidade envolve mecanismos de regulação da utilização calórica, do apetite e da atividade física, mas têm ainda interações complexas relacionadas a disponibilidade de sistemas de saúde, o papel do status socioeconômico e a participação de fatores hereditários e ambientais subjacentes (LIN; LI, 2021). O controle do consumo de energia e o gasto energético são os principais mecanismos pelos quais o equilíbrio energético é alcançado (BASOLO et al., 2021). O cérebro primário regula a ingestão de alimentos e o comportamento e, se baseia em informações do resto do corpo e do meio ambiente para tomar a decisão de comer ou não comer. Há mais de 50 anos, estudos estabeleceram que o hipotálamo é o centro-chave para a detecção da fome e da organização do comportamento alimentar (BROBECK, 1946). Uma função fundamental do hipotálamo basomedial é detectar a escassez na oferta de nutrientes, tanto a curto como a longo prazo, e traduzi-los em comportamento. Para isso, grupos separados de neurônios quimicamente distintos são sensíveis a metabólitos circulantes e hormônios (leptina, grelina, insulina e glicose) que sinalizam disponibilidade de energia e refletem o estado nutricional do indivíduo através do nervo vago e do tronco cerebral (TIMPER; BRÜNING, 2017).

Qualquer interferência com as funções normais do circuito hipotalâmico leva a prejuízos na regulação do equilíbrio energético e favorece a fisiopatologia da obesidade. Adicionalmente, considera-se ainda o papel de mais de 140 regiões cromossômicas genéticas relacionadas com a obesidade (LOOS; YEO, 2022). A restrição calórica, a prática regular de exercícios físicos, as intervenções cirúrgicas e o uso de medicamentos antiobesidade são muitas vezes insuficientes para atingir metas de perda de peso a médio e longo prazo. Muitos pacientes obesos ou não conseguem perder peso de maneira significativa ou recuperam o peso perdido ao longo do tempo. Outros apresentam efeitos indesejáveis relacionados as opções farmacoterapêuticas usadas no manejo farmacológico da obesidade (MONTAN et al., 2019).

Existe uma tendência, portanto, que indivíduos acima do peso façam uso de terapias complementares para o tratamento da obesidade. A fitoterapia é uma das terapias mais empregadas no tratamento da obesidade. Isso ocorre devido à crença de que, como são produtos "naturais", os medicamentos fitoterápicos são "seguros" ou "mais seguros" do que os medicamentos sintéticos convencionais (EKOR, 2014). No entanto, do mesmo modo que os medicamentos sintéticos convencionais, os fitoterápicos contêm vários componentes químicos, capazes causar efeitos adversos leves e graves, que vão desde disfunção renal, a toxicidade hepática, o aumento da pressão arterial e até mesmo a morte (OYEDEPO; PALAI, 2021). Problemas de segurança desses produtos podem surgir ainda quando a matéria prima vegetal está contaminada com bactérias, leveduras ou mofo, ou é adulterado com outras substâncias (BROWN, 2017). Verifica-se que existem, portanto, lacunas a respeito da real eficácia e segurança de produtos fitoterápicos no tratamento da obesidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, de natureza descritiva e com abordagem qualitativa. Esse tipo de pesquisa segundo Gil (2002, 2008) busca fontes secundárias, sobre determinada temática a fim de esclarecer a respeito de um determinado problema de pesquisa. Ainda segundo Teixeira e cols. (2013) os artigos de revisão são caracterizados como trabalhos que descrevem de maneira ampla o desenvolvimento de uma temática específica, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Esse desenho

metodológico não requer aprovação ética e teve como guia a diretriz: “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)” (MOHER et al., 2009).

As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: PubMed (via PubMed; National Library of Medicine, Bethesda, Maryland), Scielo (via Scielo; Scientific Electronic Library Online, São Paulo, Brasil), Lilacs (Via Lilacs; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e biblioteca Cochrane (Via Cochrane, Wiley Online Library, New York, EUA). Foram selecionados trabalhos publicados entre 01 de agosto de 2012 até 01 de agosto de 2022 (10 anos) considerando como termos para a estratégia de busca os seguintes descritores: “Obesity”, “Phytotherapy”, “Efficacy” e “Safety.” Os termos foram usados em português e inglês.

Os critérios de elegibilidade utilizados para as questões PICOT (População, Intervenção, Comparação, Resultado e Tipo de Estudo) foram: (1) População: indivíduos adultos (18 anos ou mais) de ambos os sexos que tinham IMC > 30 Kg/m². Além disso, os estudos com populações restritas a doenças, condições ou distúrbios metabólicos específicos foram excluídos, já que esses não faziam parte do escopo dessa pesquisa; (2) Intervenção: tratamento fitoterápico ou a base de plantas; (3) Comparação: tratamento fitoterápico versus nenhum tratamento e tratamento fitoterápico versus placebo; (4) Desfechos: (Desfecho primário): redução do peso corporal, do IMC ou da circunferência da cintura. (Desfecho secundário): Melhora na níveis de colesterol (total, lipoproteína de baixa densidade [LDL], alta lipoproteína de densidade [HDL]), pressão arterial, triglicerídeos e glicose; (5) Tipo de estudo: apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) que investigaram os efeitos da exposição a qualquer forma de tratamento fitoterápico foram considerados para a revisão. A pesquisa não incluiu outro filtro de restrição. Os resultados obtidos foram combinados, as duplicatas removidas e a seleção realizada em 3 etapas: triagem, seleção e avaliação/ discussão dos resultados. Os dois revisores (A.L.P.S.B e E.D.C) realizaram de maneira independente a triagem dos títulos e resumos dos artigos para avaliar a elegibilidade dos trabalhos a serem incorporados na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 143 referências foram inicialmente identificadas (Figura 1), incluindo 100 publicações no PubMed, 43 na Cochrane, 0 na Scielo e 0 na Lilacs. Após a triagem e avaliação dos critérios elencados na metodologia 4 artigos foram incluídos nessa revisão.

Todos os estudos selecionados tiveram como delineamento a alocação duplo-cega, controlada e realizada em humanos. Os sujeitos selecionados nos 4 estudos tinham idade entre 16 e 65 anos e índice de massa corporal entre 30 a 50 Kg/m². No desenho metodológico de 3 estudos randomizados foi solicitado que os participantes mantivessem seus hábitos alimentares e seu estilo de vida, não sendo autorizados a receber outros fármacos e outras plantas medicinais. Apenas o trabalho de Park et al. (2013) solicitou que os indivíduos mantivessem uma dieta hipocalórica (1500 kcal/dia para homens e 1200 Kcal/dia para mulheres) durante o delineamento experimental. Os indivíduos desse estudo também foram orientados a manter a prática habitual de exercícios físicos.

As fórmulas fitoterápicas testadas nos estudos incluídos nessa revisão foram: (1) **Taeumjowi-tang (TJ001)**, que era composta pelas seguintes ervas: *Semen coicis*, *Semen castaneae*, *Raphani semen*, *Schisandrae fructus*, *Liriope platyphylla*, *Ephedra herba*, *Radix platycodi* e *Acori tatarinowii* (PARK et al., 2013). (2) **XJXGF**, que tem na sua formulação *Ruibarbo*, *Coptis*, *Semen cassiae* e *Citrus arantium* (ZHOU et al., 2014). (3) **RCM-104**, que continha *Camellia sinensis*, *Cassia obtusifolia*, e *Sophora Japonica* (LENON et al., 2012). (4) **Fórmula Itrifal Saghir**, composta por 3 frutos medicinais: *Terminalia chebula Retz*, *Terminalia bellerica Roxb* e *Phyllanthus emblica L.* A ingestão das fórmulas foi realizada por via oral (KAMALI et al., 2012).

Os dados foram apresentados considerando os desfechos primários e secundários e análise geral de segurança:

- Perda de peso corporal:

Há evidências crescentes de que a perda de peso moderada, expressa como 5-10% de perda de peso corporal, tem efeitos benéficos sobre o aparelho cardiovascular, mas maiores perdas apresentam maiores benefícios para o coração (WING et al., 2011).

No trabalho realizado por Park e cols (2013) não foi encontrado uma perda de peso diferente entre os sujeitos alocados no grupo placebo (diferença de -0,9 Kg em 12

semanas) e no grupo tratado com a fórmula fitoterápica (diferença de -1,9 Kg em 12 semanas). O peso médio do grupo de indivíduos que receberam a formulação de TJ001 era de $82,2 \pm 10,5$ Kg. Portanto, para que fosse verificado algum benefício cardiovascular essa perda precisaria ser superior a 4Kg. O trabalho de Kamali et al., (2012) mostrou uma perda de peso significativa entre os indivíduos que estavam alocados do grupo que recebeu a formulação Itrifal Saghir (peso inicial $96,89 \pm 14,07$, peso final: $92,52 \pm 14,44$: diferença total -4,37Kg) em 12 semanas. Apesar da perda de peso ter sido significativa, verifica-se que entre os indivíduos analisados o benefício cardiovascular poderia ser notado a partir de uma perda superior a 4,8Kg.

A perda de peso registrada no trabalho de Lenon e cols foi de ($99,5 \pm 15,1$ para $98,0 \pm 15,4$; diferença total de -1,5 kg). Avaliando o peso médio dos indivíduos alocados no grupo intervenção desse trabalho pode-se afirmar que o benefício cardiovascular seria percebido após uma perda maior que 5kg. Já a perda de peso registrada por Zhou e cols (2014) foi de ($-1,38 \pm 0,35$ e $1,3 \pm 0,37$ kg para a fórmula XJXGF e para baixa dose da fórmula XJXGF respectivamente) num período de 12 semanas. Os indivíduos alocados no grupo XJXGF e no grupo XJXGF baixa dose pesavam respectivamente $91,7 \pm 13,38$ Kg e $91,01 \pm 14,13$ Kg. Perdas acima de 4,5Kg mostraram algum benefício cardiovascular entre os indivíduos analisados.

Todos os estudos selecionados por essa revisão mostram que ocorreu uma perda de peso entre os indivíduos que utilizaram as fórmulas fitoterápicas, entretanto, essa perda não foi significativa a ponto de demonstrar benefício cardiovascular aos indivíduos pesquisados durante o período de realização de ensaio experimental.

O trabalho de Park e cols existe uma importante limitação: como os indivíduos alocados tiveram uma dieta restritiva, esse fato pode ser um fator de confusão a respeito do verdadeiro benefício da fórmula fitoterápica utilizada no estudo. Considera-se ainda que a mistura de diferentes ervas nas formulações realizada em todos os estudos faça com que seja mais difícil evidenciar qual planta é responsável pela perda de peso observada.

- Índice de massa corporal (IMC):

No trabalho de Park e cols o IMC inicial dos participantes do grupo tratado era de $31,8 \pm 2,6$ e após doze semanas de tratamento passou a ser de $31,0 \pm 2,80$ (diferença de -

0,8 Kg/m²) (PARK et al., 2013). Os dados apresentados no trabalho de Kamali e colaboradores mostra que o IMC variou de $37,14 \pm 5,40$ (valor inicial do grupo tratado) para $35,67 \pm 5,48$ (valor final do grupo tratado) (diferença de $-1,47$ Kg/m²) (KAMALI et al., 2012). No trabalho de Lenon e cols o IMC variou de $35,9 \pm 4,9$ (valor inicial) para $35,3 \pm 5,7$ (valor final) entre os indivíduos do grupo tratado (LENON et al., 2012). No trabalho de Zhou *et al.* verificou-se que entre os indivíduos que utilizaram a fórmula XJXGF ocorreu uma redução de $-0,47 \pm 0,10$ Kg/m² (ZHOU et al., 2014).

Pesquisadores ainda não conseguiram estabelecer uma associação direta entre IMC com mortalidade por causa cardiovascular. Alguns estudos até relataram uma relação inversa entre IMC e gravidade da doença arterial coronariana (PARSA; JAHANSHAH, 2015). Esse paradoxo ainda não é bem entendido pela ciência. É importante lembrar que a fisiopatologia da aterosclerose não está associada apenas a um simples processo de acúmulo de gordura nas artérias (SNIJDER et al., 2006). A falha do IMC em capturar totalmente o risco cardiometabólico de pacientes está parcialmente relacionada ao fato de que o IMC isoladamente ser um biomarcador insuficiente de medida da adiposidade abdominal.

- Circunferência da cintura:

Park et al. (2013) mostrou que a circunferência da cintura dos indivíduos que utilizavam fitoterápicos era inicialmente de $99,6 \pm 7,00$ cm e passou a ser de $96,3 \pm 7,90$ cm (diferença de $-3,29$ cm). Os dados de circunferência da cintura obtidos no trabalho de Zhou e colaboradores entre os indivíduos foi de $115,96 \pm 13,68$ cm antes do tratamento e após 12 semanas de tratamento fitoterápico foi de $112,43 \pm 13,99$ cm ($-3,53$ cm). Lenon et al. (2012) observou uma mudança na medida da circunferência da cintura de ($108,5 \pm 12,3$ cm) para ($106,6 \pm 12,5$ cm) após o tratamento com a fórmula fitoterápica ($-1,9$ cm). Já no trabalho de Zhou et al. os dados mostraram que tanto os indivíduos tratados com a fórmula fitoterápica XJXGF na dosagem padrão e na dosagem reduzida tiveram redução da circunferência da cintura: $-2,16 \pm 0,53$ e $-1,0 \pm 0,57$ cm respectivamente.

A circunferência da cintura é um método simples de avaliação da adiposidade abdominal, de fácil padronização e aplicação clínica. A circunferência da cintura está associada a mortalidade cardiovascular (ROSS et al., 2020; SNIJDER et al., 2006). A resistência à inclusão rotineira da medida da circunferência da cintura na prática clínica

não apenas ignora a evidência de sua utilidade, mas também não aproveita as oportunidades para aconselhar os pacientes sobre o fenótipo de maior risco da obesidade.

FIGURA 1. Fluxograma PRISMA.

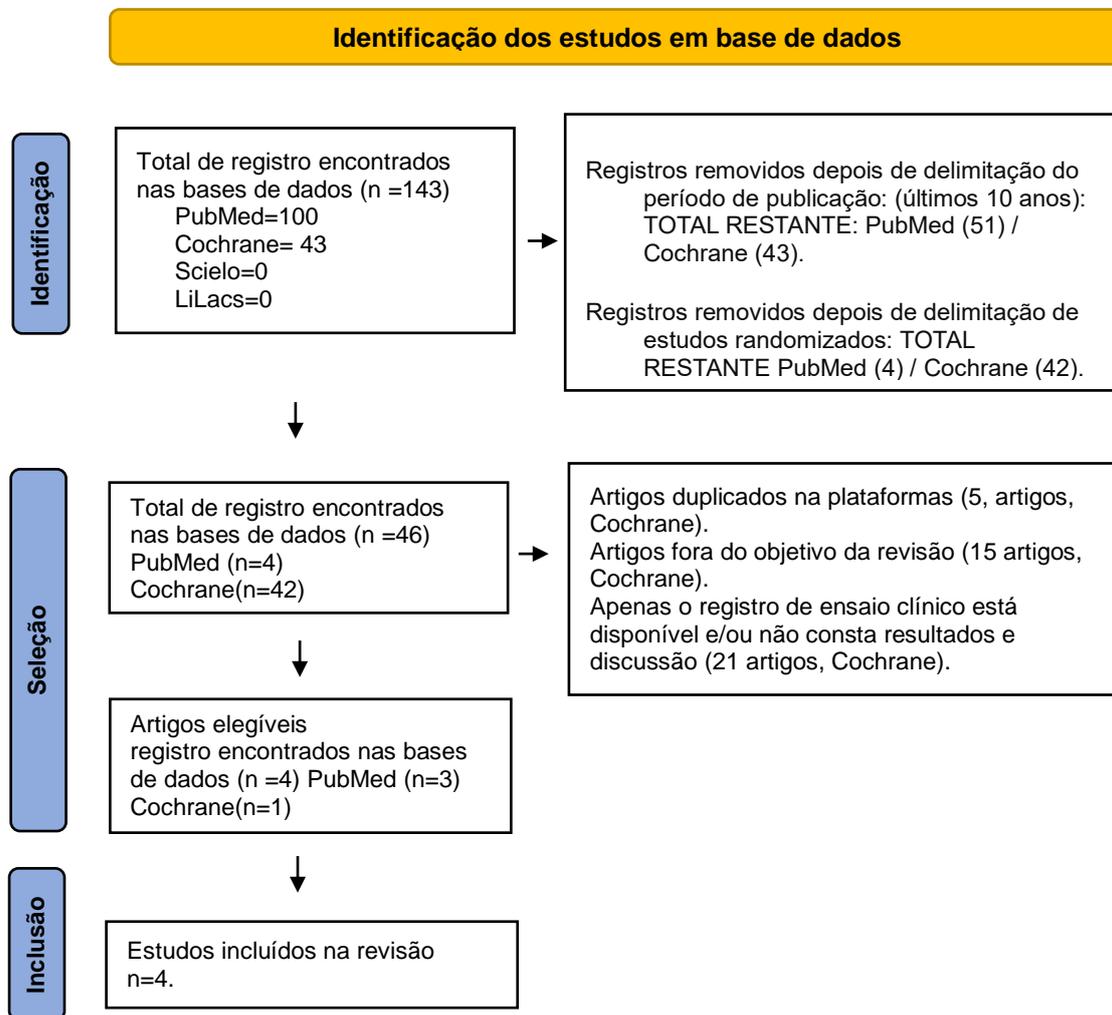


TABELA 1: Estudos selecionados que usaram fórmulas fitoterápicas para o tratamento da obesidade.

Autores	Plantas medicinais/ Fitoterápicos	Tipo de estudo	Grupos	Principais resultados
Park et al. 2013	Taeumjowi-tang (TJ001)	Controlado, duplo-cego e randomizado	Grupo TJ001 (n=57)	Não existiu diferença na perda de peso entre os grupos analisados. Nenhum evento adverso foi relatado em nenhum dos grupos.

			Grupo placebo (n=55).	
Zhou et al., 2014	Fórmula (XJXGF) <i>ruibarbo, coptis, sêmen cassia e citrus aurantium.</i>	Controlado, duplo-cego e randomizado	Grupo XJXGF (n=70) Baixa dose XJXGF (10% da fórmula XJXGF, como controle) (n=70)	Redução do peso no grupo XJXGF - 3,58±0,48Kg. Redução no grupo (XJXGF, 10%) -1,91±0,38Kg num período de 24 semanas. Participantes relataram 7 eventos adversos menores, 4 no grupo de (XJXGF) e 3 no grupo (XJXGF 10%) Foi relatada ocorrência de erupção cutânea transitória que desapareceu sem qualquer tratamento.
Lenon et al., 2012	Fórmula RCM-104. Os ingredientes incluem <i>Camellia sinensis, Cassia obtusifolia Sophora Japonica</i>	Controlado, duplo-cego e randomizado	Grupo RCM- 104 (n=59) Grupo placebo (n=58)	O peso no grupo tratado foi reduzido em 1,5Kg em 12 semanas de estudo. Os eventos adversos foram menores em ambos os grupos.
Kamali et al., 2012	Fórmula Itrifal Saghir Frutos de <i>Terminalia chebula Retz, Terminalia bellerica Roxb e Phyllanthus emblica L.</i>	Controlado, duplo-cego e randomizado	Tratado com Itrifal Saghir (n=31) Placebo. (n=31)	A diferença de perda de peso entre o grupo tratado e o placebo foi de 4,82 Kg em 12 semanas. Nenhum efeito adverso ou alterações significativas em ambos os grupos placebo e tratado.

- Desfechos secundários:

No trabalho realizado por Park et al. (2013) foi verificado que tanto a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) média não foram diferentes entre os grupos estudados em nenhuma das semanas analisadas dentro de cada grupo. Ocorreu um aumento que não foi significativo da PAS desde o início do estudo até a semana 8 em ambos os grupos. No entanto, após a 8ª semana, a PAS diminuiu apenas no grupo de tratamento. No mesmo trabalho foi verificado que entre os indivíduos que utilizaram a fórmula TJ001 o colesterol total era inicialmente de 191,7 ±31,5 mg/dl e após 12 semanas de tratamento os níveis oscilaram para 187,2±34,3 mg/dl. Os níveis de triglicerídeos eram de inicialmente de 134,6±66,9 mg/dl antes do início do tratamento e passaram para 133,3±64,5 após 12 semanas com o uso da fórmula TJ001. Os dados HDL colesterol eram

de $46,1 \pm 10,6$ mg/dl e após 12 semanas oscilaram para $45,9 \pm 9,7$ mg/dl. Os dados de LDL colesterol e glicose não foram apresentados nesse estudo.

Zhou e cols (2014) indicou que não ocorreram alterações significativas no perfil lipídico de triglicerídeos, colesterol total e LDL e HDL tanto no grupo que fez uso da fórmula XJXGF na dosagem normal quanto no grupo que fez uso da mesma fórmula em uma dosagem reduzida. Apenas os dados basais relativo à PAS e PAD foram apresentados. Não foi divulgado os dados de pressão arterial após o uso por 12 semanas da fórmula em dosagem normal e dosagem reduzida. Também não foi apresentado os dados de glicose.

Kamali et al., (2012) mostrou que os níveis de colesterol total eram de $186,80 \pm 38,40$ mg/dl antes da intervenção e diminuiu para $178,86 \pm 38,40$ mg/dl após 12 semanas do tratamento com a fórmula fitoterápica. Do mesmo modo os dados de triglicerídeos apresentou uma pequena redução: ($118,76 \pm 57,72$ mg/dl antes da intervenção) e ($114,00 \pm 47,68$ mg/dl após 12 semanas de intervenção). O HDL colesterol mostrou uma redução entre os níveis iniciais e finais do tratamento com Itrifal Saghir: ($59,50 \pm 10,47$ mg/dl antes da intervenção) e ($53,33 \pm 9,27$ mg/dl após 12 semanas de intervenção). Lenon *et al.* (2012) mostraram que os valores de PAS era inicialmente de $122,8 \pm 14,1$ e passaram a ser $117,8 \pm 14,0$ após 12 semanas de tratamento com o fitoterápico. Já os valores de PAD tiveram um pequeno aumento: passaram de $80,8 \pm 9,9$ mmHg para $81,1 \pm 9,8$ mmHg. Os dados do perfil lipídico dos indivíduos que utilizaram a fórmula RCM-104 não foram alterados.

- Análise de segurança das fórmulas fitoterápicas:

No trabalho realizado por Park et al. (2013) foram avaliados os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) para avaliação da função hepática. Tanto a AST quanto a ALT se mostraram alteradas no grupo que recebeu a formulação fitoterápica. A AST (UI/L) passou de $27,9 \pm 16,2$ para $21,9 \pm 12,3$ após dose semanas de uso da fórmula TJ001. A ALT (UI/L) passou de $28,9 \pm 18,9$ para $22,1 \pm 13,5$ após o uso da fórmula. Os autores afirmam ainda que durante esse ensaio controlado nenhum efeito adverso fora relatado.

O estudo de Zhou e cols (2014) afirma que não ocorreu eventos adversos graves durante o estudo controlado. Participantes relataram a ocorrência de 7 eventos adversos menores: 4 no grupo com a dosagem padrão da fórmula XJXGF e 3 no grupo com a dosagem reduzida da mesma fórmula. No mesmo trabalho não consta dados de AST e ALT ou medida que possa considerar a função hepática dos sujeitos da pesquisa.

A avaliação da função hepática realizada no trabalho de Kamali et al. (2012) mostra redução da AST (u/l) de $19,73 \pm 4,90$ para $18,50 \pm 5,88$ e da ALT (u/l) $24,10 \pm 9,18$ para $18,90 \pm 8,07$ entre os indivíduos que utilizaram a fórmula fitoterápica. Os dados de segurança mostraram que não houve alterações significativas na função renal ou nos níveis de enzimas associadas ao fígado entre qualquer um dos grupos tratados. Itrifal Saghir foi geralmente bem tolerado sem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de quaisquer eventos adversos.

Por fim o trabalho de Lenon mostra que a pressão sistólica no grupo tratado variou de $122,8 \pm 14,1$ no início do tratamento para $117,8 \pm 14,0$ após 12 semanas de tratamento com RCM-104. A variação da pressão diastólica no mesmo grupo variou de $80,8 \pm 9,9$ no início do tratamento e $81,1 \pm 9,98$ no final do tratamento. Do mesmo modo não houve diferenças entre os dois grupos no que diz a avaliação da função renal e da função hepática antes e após o período de tratamento com a fórmula fitoterápica. Entre o grupo que utilizou a fórmula RCM-104 houve relatos de náuseas (4 casos) e de dor de cabeça (9 casos). Ocorreu ainda o relato de 2 indivíduos da diminuição do apetite no grupo placebo. Nenhum indivíduo foi retirado do estudo por causa de eventos indesejáveis.

CONCLUSÃO

Através do levantamento bibliográfico foi constatado a escassez de estudos randomizados duplo-cego que analisam de maneira robusta a eficácia e a segurança de fitoterápicos no tratamento da obesidade.

Foi verificado que as fórmulas fitoterápicas que continham as plantas: *Ruibarbo*, *Coptis*, *Sêmen cassia*, *Citrus arantium*, *Camellia sinensis*, *Cassia obtusifolia*, *Sophora Japonica*, *Terminalia chebula Retz*, *Terminalia bellerica Roxb* e *Phyllanthus emblica L* possuíam em combinação específica alguma eficácia capaz de promover a redução do

peso corporal em humanos. O levantamento mostrou também que a formulação fitoterápica usada em um dos estudos selecionados e que combinava as espécies *Semen Coicis*, *Semen Castaneae*, *Semen Raphani*, *Schisandrae Fructus*, *Tubérculo Liriopis*, *Herba Ephedrae*, *Radix platycodi* e *Acori Tatarinowi* não era capaz diminuir o peso corporal. Os dados relativos à segurança e toxicidade das formulações fitoterápicas aqui analisadas não revelavam a ocorrência de efeitos indesejáveis graves.

A relevância clínica dos efeitos dos produtos fitoterápicos utilizados no manejo da obesidade e analisados nessa revisão é um ponto crítico que deve ser considerado e merece reflexão. Considera-se ainda a importância de estudos mais aprofundados que possam elucidar, a partir de metodologias mais robustas, a possível ocorrência de efeitos indesejáveis ou tóxicos relacionados ao uso das formulações fitoterápicas num maior período de tempo.

Embora o tratamento da obesidade com os agentes fitoterápicos tenha apresentado algum potencial com relativa eficácia e segurança, muitos desses produtos permanecem não testados e seu uso é mal monitorado pelas agências reguladoras. Isso implica em um conhecimento inadequado do modo de ação, de potenciais reações adversas, de possíveis contraindicações e de interações que expõe o paciente a problemas de saúde. Portanto, torna-se fundamental a criação de políticas públicas que possam nortear o uso seguro e efetivo dos fitoterápicos no manejo da obesidade.

Esta revisão bibliográfica apresentou algumas limitações. Inicialmente, devido às restrições de seleção baseada no acrônimo PICOT, apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesse trabalho o que limitou a revisão a uma amostra pequena de estudos. Por isso, generalizações a respeito da eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos tornaram-se limitados. A escolha apenas de ensaios clínicos se deu ao fato que o escopo do trabalho era baseado na eficácia e segurança do uso de fitoterápicos em humanos obesos. As buscas bibliográficas limitaram-se às bases de dados em português e inglês, podendo ter havido artigos relevantes publicados em outras línguas que foram negligenciados.

Sugere-se, portanto, como perspectivas futuras que revisões mais abrangentes sejam realizadas usando um número maior de estudos que envolvam outros tipos de pesquisa: relatos de caso, estudo em animais entre outros. A maior abrangência de estudos

poderá ofertar uma melhor possibilidade de generalizações a respeito do uso de medicamentos fitoterápicos como estratégia para reduzir o peso corporal. Além disso, trabalhos futuros poderão usar mais línguas, além do inglês e português selecionado nesse trabalho. Isso permitirá uma análise mais abrangente de artigos e de pesquisas realizadas em outros países.

REFERÊNCIAS

- ABESO – Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade:** 2016. São Paulo, 2016. Disponível em: <Disponível em: <https://bit.ly/2T5FIbn> >. Acesso em: 25 jun. 2022.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-Anvisa. **Resolução RDC no. 04, de 10 de fevereiro de 2009.** Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União 11 de fevereiro de 2009.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. Resolução - **RDC Nº 26 de 13 de maio de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial União 14 maio 2014.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução nº. 3008.** Diário Oficial União 09 de setembro de 2022.
- ALOSTAD, A. H. et al. **International Comparison of Five Herbal Medicine Registration Systems to Inform Regulation Development: United Kingdom, Germany, United States of America, United Arab Emirates and Kingdom of Bahrain.** [s.l.], 2018. DOI: 10.1007/s40290-018-0223-0.
- BASOLO, A. et al. **Energy Balance and Control of Body Weight: Possible Effects of Meal Timing and Circadian Rhythm Dysregulation.** *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 3276, [s.l.], v. 13, nº 9, p. 3276, 2021. ISSN: 2072-6643, DOI: 10.3390/NU13093276.
- BLÜHER, M. **Obesity: global epidemiology and pathogenesis.** *Nature Reviews Endocrinology* 2019 15:5, [s.l.], v. 15, nº 5, p. 288–298, 2019. ISSN: 1759-5037, DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- BROBECK, J. R. **Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions.** *Physiological reviews*, [s.l.], v. 26, nº 4, p. 541–559, 1946. ISSN: 0031-9333, DOI: 10.1152/PHYSREV.1946.26.4.541.
- BROWN, A. C. **Liver toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 2 of 5 series.** *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, [s.l.], v. 107, nº Pt A, p. 472–501, 2017. ISSN: 1873-6351, DOI: 10.1016/J.FCT.2016.07.001.

- CAMACHO, S.; RUPPEL, A. **Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic?** *https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1289650*, [s.l.], v. 10, n° 1, 2017. ISSN: 16549880, DOI: 10.1080/16549716.2017.1289650.
- CARVALHO, A. C. B. et al. **Regulation of herbal medicines in Brazil: advances and perspectives.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, [s.l.], v. 47, n° 3, p. 467–473, 2011. ISSN: 2175-9790, DOI: 10.1590/S1984-82502011000300004.
- CAWLEY, J. et al. **Direct medical costs of obesity in the United States and the most populous states.** [s.l.], v. 27, n° 3, 2021.
- CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. **The epidemiology of obesity.** *Ymeta*, [s.l.], 2018. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- EKOR, M. **The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety.** *Frontiers in pharmacology*, [s.l.], v. 4, 2014. ISSN: 1663-9812, DOI: 10.3389/FPHAR.2013.00177.
- GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. ed. Atlas, São Paulo, 2002.
- GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** 6. ed. Atlas, São Paulo, 2008.
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. **Obesity.** *Nature Reviews Disease Primers 2017 3:1*, [s.l.], v. 3, n° 1, p. 1–18, 2017. ISSN: 2056-676X, DOI: 10.1038/nrdp.2017.34.
- IBRAHIM, S. et al. **Overweight and Obesity Prevalence and Predictors in People Living in Karachi.** *Journal of Pharmaceutical Research International*, [s.l.], v. 33, n° 31B, p. 194–202, 2021. ISSN: 2456-9119, DOI: 10.9734/JPRI/2021/V33I31B31708.
- KAMALI, S. H. et al. **Efficacy of “Itrifal Saghir” , a combination of three medicinal plants in the treatment of obesity; A randomized controlled trial.** [s.l.]: [s.n.], 2012. Disponível em: <<http://www.darujps.com/content/20/1/33>>.
- LENON, G. B. et al. **Efficacy and safety of a Chinese herbal medicine formula (RCM-104) in the management of simple obesity: A randomized, placebo-controlled clinical trial.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, [s.l.], v. 2012, 2012. ISSN: 1741427X, DOI: 10.1155/2012/435702.
- LIN, X.; LI, H. **Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics.** *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.], v. 12, 2021. ISSN: 16642392, DOI: 10.3389/FENDO.2021.706978.
- LOOS, R. J. F.; YEO, G. S. H. **The genetics of obesity: from discovery to biology.** *Nature Reviews. Genetics*, [s.l.], v. 23, n° 2, p. 120, 2022. ISSN: 14710064, DOI: 10.1038/S41576-021-00414-Z.
- LÓPEZ, M. **Hypothalamic AMPK and energy balance.** *European journal of clinical investigation*, [s.l.], v. 48, n° 9, 2018. ISSN: 1365-2362, DOI: 10.1111/ECL.12996.
- MARCON, G. M.; SANCHES, A. C. C.; VIRTUOSO, S. **Atualizações sobre os medicamentos da Diretriz Brasileira de Obesidade: uma revisão de literatura.** *Research, Society and Development*, [s.l.], v. 11, n° 4, p. e10211427139, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27139.
- MAUNDER, A. et al. **Effectiveness of herbal medicines for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Diabetes*,

obesity & metabolism, [s.l.], v. 22, n° 6, p. 891–903, 2020. ISSN: 1463-1326, DOI: 10.1111/DOM.13973.

MOHER, D. et al. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement.** *Open Medicine : a Peer-reviewed, Independent, Open-access Journal*, [s.l.], v. 3, n° 3, p. e123-30, 2009. ISBN: 2006062298, ISSN: 1911-2092, DOI: 10.14306/renhyd.18.3.114.

MONTAN, P. D. et al. **Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects.** *Annals of Translational Medicine*, [s.l.], v. 7, n° 16, p. 393–393, 2019. ISSN: 23055839, DOI: 10.21037/ATM.2019.07.27.

OLIVEIRA, D. R. De; OLIVEIRA, A. C. D. De; MARQUES, L. C. **O estado regulatório dos fitoterápicos no Brasil: Um paralelo entre a legislação e o mercado farmacêutico (1995–2015).** *Vigilancia Sanitaria em Debate*, [s.l.], v. 4, n° 4, p. 139–148, 2016. ISSN: 2317-269X, DOI: 10.22239/2317-269X.00806.

OYEDEPO, T. A.; PALAI, S. **Herbal remedies, toxicity, and regulations.** *Preparation of Phytopharmaceuticals for the Management of Disorders: The Development of Nutraceuticals and Traditional Medicine*, [s.l.], p. 89–127, 2021. ISBN: 9780128202845, DOI: 10.1016/B978-0-12-820284-5.00014-9.

PARK, S. et al. **Efficacy and Safety of Taceumjowi-tang in Obese Korean Adults: A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Pilot Trial.** *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, [s.l.], v. 2013, 2013. ISSN: 1741-427X, DOI: 10.1155/2013/498935.

PARSA, A. F. Z.; JAHANSHAH, B. **Is the relationship of body mass index to severity of coronary artery disease different from that of waist-to-hip ratio and severity of coronary artery disease? Paradoxical findings.** *Cardiovascular Journal of Africa*, [s.l.], v. 26, n° 1, p. 13, 2015. ISSN: 19951892, DOI: 10.5830/CVJA-2014-054.

ROSS, R. et al. **Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity.** *Nature Reviews Endocrinology* 2020 16:3, [s.l.], v. 16, n° 3, p. 177–189, 2020. ISSN: 1759-5037, DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7.

SNIJDER, M. B. et al. **What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them?** *International journal of epidemiology*, [s.l.], v. 35, n° 1, p. 83–92, 2006. ISSN: 0300-5771, DOI: 10.1093/IJE/DYI253.

TIMPER, K.; BRÜNING, J. C. **Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity.** *Disease Models & Mechanisms*, [s.l.], v. 10, n° 6, p. 679, 2017. ISSN: 17548411, DOI: 10.1242/DMM.026609.

WING, R. R. et al. **Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 34, n° 7, p. 1481–1486, 2011. ISSN: 01495992, DOI: 10.2337/DC10-2415/DC1.

ZHOU, Q. et al. **Chinese herbal medicine for obesity: A randomized, double-blinded, multicenter, prospective trial.** *American Journal of Chinese Medicine*, [s.l.], v. 42, n° 6, p. 1345–1356, 2014. ISSN: 17936853, DOI: 10.1142/S0192415X14500840.

Data de submissão: 22/05/2023. Data de aceite: 25/05/2023. Data de publicação: 30/05/2023.