

MARIANA CATARINA RIBEIRO ALVES

SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA EMAGRECIMENTO CONTENDO SINEFRINA:
RISCOS E TOXICIDADE

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

MARIANA CATARINA RIBEIRO ALVES

SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA EMAGRECIMENTO CONTENDO SINEFRINA:
RISCOS E TOXICIDADE

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

Mariana Catarina Ribeiro Alves

Suplementos Alimentares para Emagrecimento contendo Sinefrina:
Riscos e Toxicidade

(Mariana Catarina Ribeiro Alves)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientador:

Professor Doutor João Paulo Soares Capela

Agradecimentos

Ao longo da Licenciatura em Ciências da Nutrição e durante a realização do trabalho complementar, foram muitas as pessoas me ajudaram na sua realização.

Quero agradecer à minha família, pai e mãe, obrigada pelo vosso esforço, dedicação, sacrifício e abdicção de alguns dos vossos projetos por mim e pelo meu percurso académico. Obrigada pela oportunidade e espero ser um motivo de orgulho. Ao Miguel, obrigada pela sabedoria, conhecimento, por todo apoio, pela amizade, carinho, paciência, compreensão, obrigada por nunca me deixares desistir e ajudares sempre que pedi o teu auxílio. A todas as minhas amigas, pessoais e académicas e a todos aqueles que duma forma ou de outra me acompanharam, apoiaram e deixam um marco na minha vida.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Capela, obrigada pela excelente orientação, profissionalismo, disponibilidade, sabedoria, conhecimento, rigor e método, e acompanhamento durante a realização do trabalho complementar. A sua orientação foi imprescindível para a realização e sucesso deste trabalho.

Aos professores da Universidade Fernando Pessoa, do curso de Ciências da Nutrição, pela dedicação e empenho na relação com os alunos, pelos conhecimentos transmitidos e pelo excelente funcionamento do curso. Em especial à Professora Doutora Cláudia Silva pelo sucesso na direção deste nobre curso.

Índice

Resumo	8
Abstract.....	9
Introdução.....	10
Materiais e Métodos	14
Resultados.....	15
Discussão	17
Conclusão	29
Referências Bibliográficas	30

Índice de Tabelas

Tabela 1. Recomendações de autoridades de segurança para o consumo de sinefrina ...	36
Tabela 2. Comparação de diferentes suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis em Portugal	37
Tabela 3. Análise estatística da quantidade de <i>Citrus aurantium</i> e/ou sinefrina e cafeína anidra contidos nos 37 suplementos Ooleanalizados	45

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura química de compostos relacionados estruturalmente com a sinefrina	46
--	----

Lista de Abreviaturas

ANSES – Agência nacional francesa da segurança sanitária, da alimentação, do ambiente e do trabalho, do francês “*Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail*”

BfR – Instituto federal Alemão de avaliação de riscos, do inglês “*German Federal Institute for Risk Assessment*”

btm – Batimentos por minuto

CYP – Citocromo P450

EFSA – Autoridade Europeia para a segurança alimentar, do inglês “*European Food Safety Authority*”

EGCG – Epigallocatequina galato

FDA – Agência dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América, do inglês “*Food and Drug Administration*”

GTC – Catequinas do chá verde

Health Canada – Ministério da Saúde do Canadá

IC95% – Intervalo de confiança a 95% da mediana

IMC – Índice de massa corporal

m-sinefrina – *Meta*-sinefrina

MAO – Monoamina oxidase

o-sinefrina – *Orto*-sinefrina

P – Percentil

p-sinefrina – *Para*-sinefrina

PUBCHEM – Centro nacional para informação em biotecnologia dos Estados Unidos da América, do inglês “*National Center for Biotechnology Information*”

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

VO₂ – Volume de oxigénio

VO_{2max} – Capacidade máxima de um indivíduo para transportar e metabolizar oxigénio durante o exercício

VO_{2pico} – Consumo máximo de oxigénio

WADA – Agência Mundial Antidopagem, do inglês “*World Anti-Doping Agency*”

6',7'-DHB – 6',7'-dihidroxi-bergamoteno

Resumo

Introdução: Os produtos disponíveis no mercado que advogam promover a perda de peso são na sua maioria suplementos alimentares. O efeito termogénico descrito por alguns autores, associado ao aumento do metabolismo basal e da lipólise, e consequente perda de peso, são os motivos comumente referidos para a inclusão da sinefrina nos suplementos.

Objetivo: Estudar a composição dos suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis no mercado português e analisar os efeitos adversos associados às doses diárias de sinefrina que apresentam.

Materiais e Métodos: Para a pesquisa de suplementos alimentares para emagrecimento com sinefrina, foi realizada uma pesquisa em pontos de venda físicos e sítios da internet, entre março de 2018 e abril de 2018. Para a pesquisa de artigos científicos de suporte bibliográfico, utilizaram-se as bases de dados *PubMed*, *B-on*, *Science direct* e *Google Académico*.

Resultados: Reuniram-se 37 suplementos com sinefrina na sua composição, apenas sendo possível inferir sobre a quantidade de sinefrina presente em 16 suplementos. Aferiu-se que a dose diária de *Citrus aurantium* recomendada pelo produtor e/ou distribuidor corresponde a um valor mediano de 200 mg, de valor mínimo de 6 mg, correspondente ao suplemento 13, e de valor máximo de 840 mg, correspondente ao 14. A quantidade mediana de sinefrina diária recomendada é de 12 mg, com um valor máximo de 60 mg e valor mínimo de 0,6 mg. A cafeína anidra e a sinefrina estão combinadas em 10 suplementos, e esta combinação pode potenciar os efeitos adversos. Constatou-se que o suplemento 19, que já notificado pela *Health Canada* como constituindo um risco para a saúde, encontra-se à venda no mercado português.

Conclusões: O efeito termogénico e a segurança da sinefrina, assim como a segurança da combinação com cafeína carece de estudos que os comprovem. Os consumidores destes suplementos devem ser informados acerca efeitos adversos para a saúde, sobretudo ao nível cardiovascular e cerebrovascular.

Palavras-chave: Suplemento alimentar; termogénese; lipólise; *Citrus aurantium*; sinefrina; peso corporal; nutrição.

Abstract

Introduction: In the market, the products available that advocate promoting weight loss are mostly dietary supplements. The thermogenic effect described by some authors, associated with an increase of basal metabolism and lipolysis, and consequent weight loss are commonly reported reasons for the incorporation of synephrine in supplements.

Objective: Study the composition of dietary supplements containing synephrine available in the Portuguese market and analyze the adverse effects associated with their synephrine daily doses.

Materials and Methods: To find dietary supplements for weight loss with synephrine, it was carried out a research at physical points of sale and internet sites, between March 2018 and April 2018. For the bibliographic support, the scientific articles were search in the PubMed, B-on, Science direct and Google Scholar data bases.

Results: 37 supplements with synephrine in its composition were found, but it is only possible to infer about the amount of synephrine in 16 supplements. It was assessed that the *Citrus aurantium* daily dose recommended by the producer and/or distributor corresponds to a median value of 200 mg, with a minimum value of 6 mg, corresponding to supplement 13, and a maximum value of 840 mg, corresponding to 14. The median amount of daily synephrine recommended is 12 mg, with a maximum value of 60 mg and a minimum value of 0.6 mg. Anhydrous caffeine and synephrine are combined in 10 supplements, and this combination may potentiate adverse toxic events. Supplement 19, which has already been notified by Health Canada as a health risk, has been found to be available for sale on the Portuguese market.

Conclusion: The thermogenic effect and safety of synephrine, as well as the safety of the combination with caffeine, require further studies to prove it. Consumers of these supplements should be informed of adverse health effects, especially at the cardiovascular and cerebrovascular levels.

Key-words: Dietary supplement; thermogenesis; lipolysis; *Citrus aurantium*; synephrine; body weight; nutrition.

Introdução

O consumo excessivo de alimentos e o estilo de vida sedentário promove sinergicamente o aumento de peso e o risco de obesidade (1). Em Portugal, segundo os dados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física 2015-2016, a prevalência ponderada para a distribuição da população Portuguesa de pré-obesidade é de 34,8% e de obesidade é de 22,3%, afetando aproximadamente 3 506 169 e 2 244 500, respetivamente, de portugueses dos 3 meses aos 84 anos de idade (2).

Atualmente, existem diversas estratégias para o tratamento da obesidade e excesso de peso, como a alteração de comportamentos alimentares e do estilo de vida, terapias farmacológicas e procedimentos cirúrgicos (3,4). Os produtos disponíveis no mercado que advogam promover a perda de peso, são na sua maioria suplementos alimentares. Os suplementos alimentares podem apresentar duas funções na perda de peso, isto é, complementar dietas restritivas fornecendo nutrientes essenciais ou estimular o metabolismo (5). Estes últimos são intitulados de suplementos alimentares termogénicos ou estimulantes do metabolismo (6). Os consumidores por questões de saúde ou estéticas, procuram estes produtos acreditando ser possível de uma forma simples, rápida, fácil e segura de obter os resultados pretendidos (7,8).

Os suplementos alimentares são por definição, “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras, com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos e outras formas semelhantes, saquetas ou pós que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida” (9). Pelo referido, os suplementos alimentares são géneros alimentícios, e consequentemente o produtor e/ou distribuidor tem a responsabilidade assegurar que a rotulagem destes representa exatamente o conteúdo do produto e que os ingredientes são seguros, sendo que não necessitam de comprovar a sua eficácia e segurança antes de serem lançados no mercado, constituindo esta questão uma preocupação associada ao consumo destes produtos (8).

Os suplementos alimentares termogénicos alegam promover a perda de peso ou de gordura corporal através do aumento do metabolismo energético e/ou lipídico, indução da lipólise durante o exercício, supressão do apetite, diminuição da absorção de lípidos, prevenção de ganho ponderal após perda de peso, podendo ainda melhorar a *performance*

desportiva (3,10). Podem ser constituídos por um único composto ou por um conjunto de compostos, cada um com o seu mecanismo de ação distinto, alegando que o seu efeito singular ou combinado, terá efeito termogénico (6,13,14). O estigma social da obesidade, a alegada ausência de efeitos secundários propagandeada pelos produtores, a crença num produto milagroso para a perda de peso, as menores exigências de alterações do estilo de vida e a não necessidade de prescrição médica, ou orientação por um nutricionista ou por um outro profissional de saúde, são alguns dos motivos que levam os indivíduos a preferir o uso destes suplementos (11). Estes pressupostos, em conjunto com o seu fácil acesso, publicidade massiva e alegações por parte dos produtores contribuem para o consumo destes suplementos (4). Assim, os suplementos alimentares termogénicos parecem ser melhor aceites do que o tratamento adequado e preconizado para a perda de peso, que assenta numa alimentação adequada, alterações no estilo de vida e prática de exercício físico (11).

Os possíveis efeitos secundários ou reações adversas, serão sempre uma preocupação para a saúde pública associada a estes produtos, dada a grande falta de estudos que avaliam a sua eficácia e segurança (3). Ainda assim, são muitos os suplementos disponíveis no mercado que alegam ter efeitos termogénicos, contendo sinefrina e/ou *Citrus aurantium*, cafeína, guaraná, erva-mate, *country mallaw*, *hoodia gordonii*, *irvingia gabonensis*, café verde, *forskolin*, fucoxantina, cetonas de framboesa, β -glucanos, goma de Guar, quitosana, extrato de feijão branco e *garcinia cambogia* (11,12).

A sinefrina é o principal composto ativo presente no *Citrus aurantium*, a principal fonte natural para a produção de suplementos alimentares contendo sinefrina (7,13,14). O *Citrus aurantium* é uma árvore da família da *Rutaceae*, também chamada de Laranja Amarga, *Bitter Orange*, *Seville Orange*, *Sour Orange*, *Green Orange*, *Zhiqiao*, *Zhi Shi*, *Kijitsu* e Óleo de *Néroli* (4,8). A sinefrina encontra-se também presente noutras espécies de *Citrus* (*C. reticulata*, *C. sinensis*, *C. deliciosa*, *C. limon*, *C. limonia*, e *C. unshiu*), assim como na *Evodia rutaecarpa* (7,14,15). O *Citrus aurantium* é uma planta nativa do sudeste asiático e começou por ser usado na medicina tradicional Chinesa e na da América do Sul como composto terapêutico para a indigestão, diarreia, disenteria, obstipação, insónias, ansiedade, epilepsia e como expetorante (16,17). As flores de laranja amarga ou cascas de laranja amarga são as partes da planta que são usadas para fins farmacológicos (17).

A sinefrina está distribuída pela natureza e é consumida frequentemente em vários alimentos e sumos derivados de citrinos (18–20). A quantidade de sinefrina contida nos alimentos varia consoante as espécies e a maturação dos frutos poderá resultar numa diminuição gradual do conteúdo de sinefrina. Está descrito que os teores de sinefrina nos citrinos é de aproximadamente 0,20-0,27 mg/g, no sumo de citrinos é de 53,6-158,1 µg/L e nos frutos secos é de 1,2 -19,8 mg/g (20). É utilizada há mais de 20 anos em suplementos alimentares termogénicos, devido aos alegados efeitos no aumento do metabolismo basal e da lipólise, na supressão do apetite e no aumento da resistência em desportistas (16,18,21). Em 2014, o Programa de Monitorização em Competições da Agência Mundial Antidopagem, do inglês “*World Anti-Doping Agency*” (WADA) fez uma revisão das substâncias estimulantes e não estimulantes utilizadas no desporto, e concluiu que a sinefrina não é classificada como proibida, mas que a WADA monitoriza a fim de evitar o uso indevido (22).

A sinefrina encontra-se presente no organismo humano na glândula adrenal, sendo considerada uma amina vestigial devido aos seus baixos níveis plasmáticos, tendo sido detetada em fluídos biológicos, como na urina e no sangue (7,23).

No que respeita à farmacocinética da sinefrina, quando administrada por via oral é rapidamente absorvida e a sua biodisponibilidade é de cerca de 22% (17). Após a ingestão e absorção, sofre oxidação pela monoamina oxidase (MAO), produzindo o principal metabolito, o ácido *p*-hidroximandélico e espécies reativas de oxigénio (ROS). Além do principal metabolito, decorrente da metabolização de fase II são formados o ácido *p*-hidroxifenilglicol livre, conjugado com ácido glucorónico ou anião sulfonato (7,14). Após a sua administração, o pico da concentração sanguínea ocorre após 1 a 2 horas, a concentração máxima na urina é atingida em 2 a 3 horas e o tempo de semi-vida é de cerca de 2 horas (14). Cerca de 80% da sinefrina administrada é excretada pela urina durante 24 horas, dos quais apenas 2,5% permanece inalterada (17).

Existem três posições isoméricas da sinefrina, a orto- (*o*-sinefrina), meta- (*m*-sinefrina) e a para- (*p*-sinefrina) sinefrina, que diferem na posição do grupo hidroxilo no grupo fenólico, o que altera as suas características farmacodinâmicas (7,14,24,25). Cada isómero da sinefrina pode ser encontrado em duas formas enantioméricas, a R-(-) e a S-(+), sendo que a forma R-(-) é a única que está presente no *Citrus aurantium*, contudo, durante o processo de extração pode ocorrer a sua racemização devido ao incremento de temperaturas elevadas (80 °C) em conjunto com um pH alcalino ou ácido (7,26–28). A *o*-sinefrina não é obtida a partir de extratos naturais, nem é usada na perda de peso (24).

No que respeita à forma isomérica presente no *Citrus aurantium* não existe consenso, estudos indicam que este contém apenas *p*-sinefrina, enquanto outros indicam que também contém a *m*-sinefrina (7,18,21,24–26,29). A *p*-sinefrina também designada de sinefrina e oxedrina, é um derivado de feniletanolamina (23,29) (Figura 1). Constitui mais de 85% de todos os protoalcalóides presentes no *Citrus aurantium* e é considerada uma amina simpaticomimética (16,21,26). A *m*-sinefrina também designada de fenilefrina ou Neo-sinefrina, é um fármaco simpatomimético usado como descongestionante nasal, midriático e cardiotónico (30) (Figura 1). Segundo o centro nacional para informação em biotecnologia dos Estados Unidos da América, do inglês “*National Center for Biotechnology Information*” (PUBCHEM), a sinefrina e *p*-sinefrina são sinónimos, e sempre que os autores se referem a sinefrina estão a referir-se à *p*-sinefrina (23). A Autoridade Europeia para a segurança alimentar, do inglês “*European Food Safety Authority*” (EFSA), o Departamento de Saúde do Governo Australiano, do inglês “*Australian Government: Department of Health*”, o Ministério da Saúde do Canadá, do inglês “*Health Canada*”, a Agência nacional francesa da segurança sanitária, da alimentação, do ambiente e do trabalho, do francês “*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*” (ANSES) e o Instituto federal Alemão de avaliação de riscos, do inglês “*German Federal Institute for Risk Assessment*” (BfR), referem que a *p*-sinefrina é a única forma de sinefrina que está presente no *Citrus aurantium* (14,15,17,27,31).

O sistema nervoso simpático (SNS) está envolvido na regulação da lipólise, e a inervação simpática do tecido adiposo poderá ter um papel importante na regulação da gordura corporal (32). A suposta capacidade de estimulação da perda de peso da sinefrina é atribuída ao efeito lipolítico e termogénico que decorre da ligação a recetores β_3 -adrenérgicos (5,13,16,24,26). A segurança e eficácia da sinefrina são muitas vezes questionadas devido à sua semelhança estrutural agonistas dos recetores adrenérgicos simpatomiméticos, como a efedrina, fenilpropilamina (norefedrina), anfetamina e metilsinefrina, mas também com outras aminas biogénicas, como a adrenalina e a noradrenalina (Figura 1). Estes compostos apresentam em comum um anel aromático com uma cadeia lateral substituída por um grupo etilamina, e possuem efeitos psicoestimulantes ao nível do sistema nervoso central (SNC) (7,16,19,21,29,33). A efedrina foi talvez o suplemento alimentar mais usado no emagrecimento e perda de gordura, contudo, os efeitos secundários graves no SNC associados ao seu consumo levaram à sua interdição pela Agência dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

da América, do inglês “*Food and Drug Administration*” (FDA) (7,29,34). A segurança e eficácia da sinefrina é também contestada devido à sua estimulação adrenérgica não específica e potencial ocorrência de efeitos adversos principalmente ao nível do sistema cardiovascular e cerebrovascular, pelo aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e na vasoconstrição (26,35). Sendo que estes efeitos são exacerbados quando combinada com outros compostos que ativam outros recetores, como a cafeína, ou adulterada com compostos sintéticos, podendo levar a efeitos adversos graves. Outros derivados sintéticos de sinefrina como metilsinefrina, (oxilofrina, *p*-hidroxiefedrina), isopropilnorsinefrina e *t*-butil-norsinefrina, apresentam melhor efeito lipolítico no tecido adiposo humano que a sinefrina e foram proibidos em suplementos alimentares termogénicos, devido a promoverem um aumento significativo da frequência cardíaca e da pressão arterial (16,36). Assim, a sinefrina não deve ser confundida com os seus derivados nem com a efedrina (16,37). Diversas autoridades de segurança internacionais preocupadas com o consumo de suplementos contendo sinefrina, emitiram recomendações acerca do seu consumo, incluindo níveis de consumo diários. Estas recomendações encontram-se resumidas na Tabela 1.

Materiais e Métodos

Para a pesquisa de suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis Portugal, foram procurados em pontos de venda, incluindo sítios da internet, suplementos constituídos por sinefrina e/ou *Citrus aurantium*, ou as suas denominações sinónimas de Laranja Amarga, *Bitter Orange*, *Seville Orange*, *Sour Orange* ou *Green Orange*, assim como, por *Evodia Rutaecarpa*, pois apresentam sinefrina na sua constituição. A informação contida nos rótulos dos suplementos, retirada dos sítios da internet das empresas prozis (www.prozis.pt), eunutrition (eunutrition.com) e myprotein (pt.myprotein.com/), dos sítios nutriTienda (www.nutritienda.com/pt), amazon (www.amazon.com), fitnis (www.fitnis.pt) e planetaHuerto (www.planetahuerto.pt), assim como, de pontos de venda físicos, como parafarmácias e outros locais de venda de suplementos, foi minuciosamente analisada e agrupada. A pesquisa dos suplementos foi realizada entre março de 2018 e abril de 2018. Foram excluídos os suplementos que não continham a composição e/ou as quantidades de todos os ingredientes no rótulo ou na sua descrição nos sítios da internet. Por meio da pesquisa resultaram 41 suplementos, no entanto, foram excluídos aqueles que não obedeciam aos

critérios supracitados, resultando num conjunto de 37 suplementos contendo sinefrina e/ou Laranja Amarga (*Citrus aurantium*). Os dados obtidos foram informatizados numa base de dados no programa *IBM SPSS Statistics version 25.0*. Para a análise estatística foi utilizada a estatística descritiva e aplicado o teste de *Kolmogorov-Smirnoff* para a determinar a normalidade da distribuição.

Para a pesquisa de artigos científicos sobre tema, utilizaram-se as bases de dados *PubMed*, *B-on*, *Science direct* e *Google Académico*, com as palavras-chave “*dietary supplement and thermogenic*”, “*synephrine supplementation*”, “*Citrus aurantium supplementation*”, “*bitter orange supplementation*”, “*synephrine thermogenic effects*”, “*synephrine thermogenic toxicity*” e “*synephrine and caffeine*”. Na ausência da designação de qual o isómero de sinefrina analisado nos artigos científicos revistos, considerou-se o isómero *p*-sinefrina. Os critérios de seleção aplicados restringiram-se a estudos publicados desde o ano 2000.

Resultados

Os ingredientes e respetivas quantidades referidas no rótulo, ou na sua descrição nos sítios da internet, elaborados pelos produtores e/ou distribuidores dos suplementos alimentares contendo sinefrina, encontram-se descritos na Tabela 2. Devido ao elevado número de ingredientes distintos obtidos, cerca de 100, e para tornar a interpretação da tabela perceptível e objetiva, estes foram agrupados em 7 grupos. Assim, a Tabela 2 é constituída pelo grupo dos “componentes contendo sinefrina” que inclui a própria sinefrina, a Laranja Amarga (*Citrus aurantium*) e a *Evodia Rutaecarpa*, “fontes de cafeína”, “complexos vegetais”, “aminoácidos e derivados”, “vitaminas”, “minerais” e “outros ingredientes”. De realçar que os valores presentes na Tabela 2 encontram-se expressos por dose total diária recomendada pelo responsável pelo suplemento, à exceção do *Citrus aurantium*, que se encontra expresso por dose única e por dose total diária recomendada. O valor energético e de macronutrientes destes suplementos é por norma reduzido e não foram incluídos pela sua irrelevância para o objetivo do estudo.

A partir da análise dos rótulos dos 37 suplementos alimentares contendo sinefrina e/ou *Citrus aurantium*, e de acordo com a Tabela 3, conclui-se que 35 (95%) suplementos apresentam *Citrus aurantium* e 16 (43%) apresentam descrita a percentagem de sinefrina presente no *Citrus aurantium*, ou referem apenas a quantidade de sinefrina usada, situação esta que permitiu o cálculo da quantidade de sinefrina presente. De entre os suplementos

que continham sinefrina, somente dois se caracterizaram pela presença de sinefrina e ausência de *Citrus aurantium*, nomeadamente os suplementos 19 e 37.

Relativamente à dose total diária de *Citrus aurantium* recomendada, a mediana (P25;P75) é de 200 (30;150) mg, com um limite inferior do intervalo de confiança a 95% da mediana (IC95%) de 162 mg e limite superior de 294 mg. O valor mínimo encontrado referente à dose total diária recomendada é de 6 mg, correspondente ao suplemento 13, e o valor máximo é de 840 mg, correspondente ao 14. A mediana da dose única do suplemento de *Citrus aurantium* é de 83 (30;150) mg, com um limite inferior do IC95% de 66 mg e limite superior de 116 mg, sendo que, o valor mínimo é de 2 mg, pertencente ao suplemento 13 e o valor máximo é de 250 mg, pertencente ao 1. No diz respeito à quantidade de sinefrina presente nos suplementos, a mediana da dose diária recomendada é de 12 (10;18) mg, com um limite inferior do IC95% de 9 mg e limite superior do IC95% de 25 mg, com um valor mínimo de 0,6 mg do suplemento 25 e valor máximo de 60 mg do suplemento 19.

A cafeína, sob a forma de cafeína anidra, está presente em 25 (68%) suplementos. A cafeína anidra constitui a única fonte de cafeína na qual é possível quantificar a quantidade de cafeína presente. Além da cafeína anidra, surgem nos suplementos, muitas vezes em combinação, outras fontes de cafeína oriundas de plantas, em particular o café verde, extrato de chá verde, extrato de guaraná, erva-mate e noz-cola. Assim, de acordo com a Tabela 3, a mediana de cafeína anidra por dose total diária recomendada é de 200 (91;356) mg, com um limite inferior do IC95% de 170 mg e limite superior de 328 mg, onde o valor mínimo é de 6 mg, presente no suplemento 21 e valor máximo é de 750 mg, presente no 19.

Para além das informações nutricionais, no rótulo, ou na sua descrição nos sítios da internet, alguns dos suplementos alimentares contêm maioritariamente as seguintes advertências: “Não exceder a dose diária recomendada”, “Manter fora do alcance das crianças”, “Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado, bem como de um estilo de vida saudável”, “Conservar em local seco e fresco, e ao abrigo da luz”, “ Não se destina a atletas de alta competição (*dopping* positivo), grávidas, lactentes ou idosos”, “Não recomendado a pessoas com doença cardíaca, hepática, renal, tiroidea, sanguínea, inflamatória do colón, do foro psiquiátrico ou diabetes”, “Recomenda-se aconselhamento médico ou nutricional”, “ Este produto não pretende diagnosticar, tratar, curar ou prevenir nenhuma doença”, “Não utilizar se for sensível a algum constituinte”, “Não combinar com produtos

que contenham outros estimulantes como cafeína, pseudoefedrina ou fenilpropanolamina”, “Elevado teor em cafeína”, “A cafeína poderá causar nervosismo, insónias, irritabilidade e taquicardia”, “Não misturar álcool”, “Este produto é contraindicado para crianças com idade inferior a 12 anos” e “Este produto é contraindicado para menores de 18 anos”. A presença das advertências na rotulagem é importante, uma vez que alerta os consumidores para possíveis efeitos secundários e permite a toma de decisões conscientes. Apesar disso, nem todos os produtores e/ou distribuidores fazem referência às advertências.

É ainda importante referir que, durante a pesquisa, alguns suplementos consultados nos sítios da internet, não continham a composição de todos os ingredientes ou continham a composição mas sem mencionarem as quantidades, aparecendo por vezes simplesmente a denominação e quantidade de um complexo constituído por vários compostos (surgindo por vezes a menção “mistura patenteada”), sendo por isso excluídos deste estudo.

Discussão

Os suplementos alimentares contendo sinefrina ou outros ingredientes termogénicos e/ou lipolíticos são comumente utilizados por aqueles que procuram a rápida perda de peso corporal (17,19,38). Contudo, o mecanismo de ação da sinefrina na perda de peso ainda não se encontra muito bem explicado (13). Em termos quantitativos, os suplementos alimentares disponíveis no mercado fornecem uma dose diária de sinefrina proveniente do *Citrus aurantium* que varia entre 6 a 40 mg e geralmente não excedem as 100 mg (14,27). Neste estudo, as quantidades de sinefrina por dose diária, variaram entre 0,6 e 60 mg, dois suplementos contêm menos de 6 mg, nomeadamente o número 25 e o 37, e nenhum dos suplementos analisados contém 100 mg por dose diária. De realçar que, a *Evodia Rutaecarpa* é também fonte de sinefrina, assim, nos suplementos número 19 e 33, a quantidade de sinefrina presente poderá ser superior. Os suplementos podem ainda conter extratos padronizados de *Citrus aurantium* para o seu conteúdo em sinefrina, que normalmente varia entre 4%, 6%, 10% e 30% de sinefrina, mas também se encontram no mercado alguns suplementos com concentrações de 95% de sinefrina (15,17,27). Nos suplementos analisados, encontraram-se padronizações do conteúdo de sinefrina de 3%, 6%, 50% e 95%. Em termos quantitativos, segundo a EFSA, os suplementos alimentares disponíveis no mercado fornecem uma dose diária de *Citrus*

aurantium entre 100 e 200 mg (27). Os suplementos analisados contêm quantidades de *Citrus aurantium* por dose diária que variam entre 6 e 840 mg. Os suplementos 5, 6, 7, 9, 13, 18, 22, 23, 24, 25 e 33 fornecem menos de 100 mg, os suplementos 2, 8, 10, 11, 12, 21, 26, 30, 31 e 36 fornecem entre 100 mg a 200 mg e os suplementos 1, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 20, 27, 28, 29, 32, 34, 35 fornecem mais de 200 mg de *Citrus aurantium* por dose diária.

A sinefrina é considerada um composto simpatomimético direto e na periferia imita os efeitos da estimulação do SNC pelas catecolaminas ao nível dos recetores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 -adrenérgicos (23,33). O efeito das aminas biogénicas tem sido estudado uma vez que poderá afetar o comportamento alimentar, o balanço energético e o controlo de peso. A ingestão de alimentos pode ser estimulada ou inibida dependendo do tipo de recetores adrenérgicos que são afetados no cérebro, uma vez que a ativação da noradrenalina nos recetores α_1 -adrenérgicos leva a uma diminuição da ingestão alimentar, enquanto que a ativação dos recetores α_2 -adrenérgicos estimula a ingestão alimentar, no entanto, os antagonistas específicos dos recetores α_2 -adrenérgicos não têm demonstrado efeitos significativos ou consistentes no peso corporal. A estimulação da noradrenalina nos recetores β_2 -adrenérgicos também poderá levar a uma diminuição da ingestão alimentar (15). Os recetores β_3 -adrenérgicos encontram-se nos adipócitos do tecido adiposo castanho onde controlam o metabolismo energético e no tecido branco onde controlam a lipólise, e a sua ativação poderá levar a um aumento da termogénese e da lipólise. Também atuam aumentando a sensibilidade dos recetores β_2 -adrenérgicos para a estimulação da noradrenalina (7,13,15). Contudo, o efeito lipolítico dos agonistas dos recetores β_3 -adrenérgicos parece não persistir nos humanos, ou porque o tecido adiposo não responde devido à falta de recrutamento de recetores β_3 -adrenérgicos ativos e/ou porque há uma diminuição dos recetores à superfície da célula (15). Estudos apontam que os recetores β_3 -adrenérgicos também podem estar localizados no músculo esquelético e a sua estimulação poderá influenciar a força e a potência muscular (7,39).

Além do descrito, os recetores α_1 -adrenérgicos controlam a contração do músculo liso arterial, os recetores α_2 -adrenérgicos controlam a pressão arterial, a estimulação dos recetores α_1 e α_2 -adrenérgicos nos vasos sanguíneos poderá levar à vasoconstrição, os recetores β_1 -adrenérgicos regulam o tropismo cardíaco e a sua estimulação poderá aumentar a contratilidade cardiovascular e a frequência cardíaca. Os recetores β_2 -adrenérgicos também se localizam no músculo liso dos vasos sanguíneos, nos brônquios

e no útero, e sua estimulação provoca o relaxamento, e regulam o tropismo vascular e brônquico (14,17).

Segundo Stohs, a sinefrina atua principalmente sobre os recetores β_3 -adrenérgicos, o que provoca um aumento da termogénese e da lipólise, levando a uma redução do peso, mas sem influenciar a pressão arterial ou a frequência cardíaca (16). Segundo Kaats et al. a ativação dos recetores β_3 -adrenérgicos está relacionada com o aumento da lipólise, controlo glicémico, termogénese e controlo do apetite, sem efeitos cardiovasculares significantes (40). Contudo, segundo outros autores, a sinefrina tem mostrado estimular os recetores α_1 -adrenérgicos resultando em vasoconstrição e aumento da pressão arterial (7,26,28,35,41).

A adulteração de suplementos alimentares com *m*-sinefrina foi muitas vezes reconhecida, logo a discussão sobre o efeito deste isómero é relevante, permitindo avaliar a segurança dos suplementos alimentares com *Citrus aurantium*, uma vez que ambos os isómeros ativam vários tipos de recetores adrenérgicos (7,21,24,26). Com a presente análise não é possível saber se os suplementos descritos possuem algum nível de adulteração. A *p*-sinefrina e a *m*-sinefrina são agonistas α -adrenérgicos, com alguma propriedade β -adrenérgica (16,26). Contudo, a *p*-sinefrina parece apresentar baixa afinidade de ligação aos recetores α , β_1 e β_2 -adrenérgicos, mas alta aos recetores β_3 -adrenérgicos, podendo resultar num aumento da termogénese e da lipólise e melhorar o rendimento desportivo (19,38). A ingestão de 0,5 mg/kg/dia de *p*-sinefrina tem sido descrita como eficaz no aumento do metabolismo basal e da lipólise em repouso, tal como a ingestão de 3 mg/kg/dia tem sido descrita como capaz de aumentar a oxidação de gordura durante o exercício, sem alterar o gasto energético ou a pressão arterial (38,42). Por outro lado, a *m*-sinefrina é considerada maioritariamente um agonista dos recetores α_1 -adrenérgicos, com baixo efeito nos recetores β -adrenérgicos, quando administrada por via entérica, provoca o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, uma ligeira diminuição no débito cardíaco e um aumento da resistência periférica, constrição dos vasos pulmonares e conseqüente aumento da pressão arterial pulmonar (30).

Na literatura encontram-se descritos alguns estudos que avaliam a segurança da sinefrina. Min et al. realizaram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado pela administração de placebo, *crossover*, com um período de descanso de pelo menos 7 dias. Participaram no estudo 18 adultos saudáveis (9 homens e 9 mulheres, idade: 24,9±4,4 anos, peso: 68,0±12,7 kg) que foram separados em dois grupos, um recebeu placebo e o outro uma dose única de suplemento com 450 mg de extrato de *Citrus*

aurantium (contendo 6% de sinefrina, equivalente a 27 mg). Investigaram os efeitos na duração do intervalo QT no eletrocardiograma e na pressão arterial às 0, 1, 3, 5 e 8 horas após a administração. Os resultados demonstraram que, comparativamente ao placebo, o intervalo QT e a pressão arterial sistólica e diastólica não diferiram significativamente nos dois grupos, e nenhum outro efeito indesejado foi observado. Os autores afirmam que são necessários mais estudos para verificar a segurança destes produtos (43).

Bui et al. efetuaram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado pela administração de placebo, *crossover*, com um período de descanso de uma semana. Participaram 15 adultos normotensivos (10 homens e 5 mulheres, idade: 26 ± 2 anos e Índice de massa corporal (IMC): $23,7 \pm 2,3$ kg/m²) que foram separados em 2 grupos, um grupo recebeu placebo e o outro uma dose única de 900 mg de extrato de *Citrus aurantium* (contendo 6% de sinefrina, equivalente a 54 mg). Foram realizadas medições durante as 6 horas após a administração. Entre as 1-5 horas foi registado um aumento pressão arterial sistólica no grupo testado com uma diferença máxima média de $7,3 \pm 4,6$ mmHg. Entre as 4-5 horas a pressão arterial diastólica foi significativamente superior no grupo testado com uma diferença máxima de $2,6 \pm 3,8$ mmHg. Entre as 2-5 horas, a frequência cardíaca foi significativamente superior no grupo testado com uma diferença máxima de $4,3 \pm 4,5$ batimentos por minuto (btm). Os autores concluíram que a pressão arterial sistólica e diastólica, e a frequência cardíaca foram superiores durante 5 horas no grupo tratado com *Citrus aurantium* (44).

A avaliação do efeito da sinefrina por um maior período de tempo, foi conduzida por Kaats et al. num estudo duplamente cego, randomizado, controlado pela administração de placebo, onde participaram 75 indivíduos (15 homens e 60 mulheres, idade média: 51,3 anos e IMC médio: 30,8 kg/m²), durante 60 dias. Os indivíduos foram separados em 3 grupos, um grupo recebeu extrato de *Citrus aurantium* com 98 mg/dia de *p*-sinefrina, outro recebeu uma mistura com *Citrus aurantium* com 98 mg/dia de *p*-sinefrina, 200 mg/dia de hesperidina e 1152 mg/dia de naringina, e o outro recebeu placebo. Os parâmetros avaliados foram medidos antes do início do estudo e 60 dias após o início do estudo. Nas medições efetuadas após 60 dias, foi encontrada uma pequena diferença na frequência cardíaca nos grupos mistura e extrato face ao placebo (mistura: $73,1 \pm 9,7$ btm vs. extrato: $71,3 \pm 12,9$ btm vs. placebo: $65,5 \pm 8,9$ btm). Os autores consideraram que estas diferenças não tinham relevância clínica e a ingestão de 98 mg/dia de *p*-sinefrina durante 60 dias não conduzia a efeitos secundários (29).

Shara et al. elaboraram um estudo duplamente cego, controlado pela administração de placebo e *crossover* com uma semana de descanso. Participaram 18 indivíduos saudáveis, 9 homens (idade: 25,0±4,1 anos; IMC: 26,7±2,1 kg/m²) e 9 mulheres (idade: 25,1±4,0 anos; IMC: 25,5±2,7 kg/m²), que foram separados aleatoriamente em dois grupos, um grupo recebeu placebo e o outro extrato de *Citrus aurantium* com 49 mg de *p*-sinefrina. A pressão arterial, frequência cardíaca e o eletrocardiograma foram determinados aos 30, 60, 90 minutos e 2, 4, 6, 8 horas após a administração do produto. Não foram encontradas diferenças significativas nos eletrocardiogramas ou na pressão arterial sistólica. Contudo, ocorreu uma pequena diminuição da pressão arterial diastólica de 4,5 mmHg no grupo extrato, 60 minutos após a administração que os autores consideraram sem significado clínico (19).

O *Citrus aurantium* contém também furanocumarinas, nomeadamente bergapteno, bergamoteno e 6',7'-DHB (6',7'-dihidroxi-bergamoteno). As furanocumarinas exercem o seu efeito interagindo e inibindo o sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 3A4 presente no fígado e no intestino, sendo que o bergapteno é a principal furanocumarina presente no *Citrus aurantium* (45). Num estudo, onde 12 indivíduos saudáveis (6 homens e 6 mulheres, idade: 25±3,0 anos e peso: 71,9±14,4 kg), foram submetidos a uma ingestão de 30,6 mg de *p*-sinefrina durante 28 dias, não se encontraram alterações nas enzimas responsáveis pela metabolização da maioria dos fármacos, nomeadamente, CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 (46).

O fato da efedrina ter sido interdita nos suplementos alimentares, aumentou a integração da sinefrina ou da sua combinação com cafeína nestes produtos, tornando-se os seus maiores substitutos (15,26,29). A cafeína é um alcaloide natural que apresenta uma estrutura semelhante à adenosina, atua como um antagonista não seletivo do seu recetor, promovendo ainda o bloqueio da atividade pré-sináptica da adenosina que conduz à libertação de catecolaminas, que atuam nos recetores adrenérgicos, estimulando o SNC (15,38,47). Segundo a EFSA, a ingestão de 200 mg/dia de cafeína a partir de todas as fontes não levará a preocupações de segurança nos consumidores adultos saudáveis não habituais e para consumidores habituais adultos saudáveis, as recomendações apontam para uma dose máxima de até 400 mg/dia que não levará a efeitos adversos relacionados com toxicidade aguda, saúde óssea, doença cardiovascular, risco de cancro e redução da fertilidade nos homens (48). Os suplementos 6, 8, 9, 14, 18, 19 atingem e ultrapassam esta recomendação máxima, sendo que os suplementos 9, 14, 18 e 19 fornecem 440 mg, 450 mg, 700 mg e 750 mg diárias de cafeína, respetivamente.

A co-ingestão de sinefrina e cafeína poderá aumentar o efeito termogénico do suplemento uma vez que cada composto tem um mecanismo de ação distinto, contudo, efeitos secundários como arritmias, hipertensão e ataque cardíaco são alguns dos efeitos associados ao seu consumo, tal como acontecia com a combinação de efedrina com cafeína (13). Assim, a ingestão concomitante de sinefrina e cafeína ou outros estimulantes, conduz a efeitos secundários cardiovasculares, que geralmente não são observados quando a sinefrina é administrada isoladamente (13,27,49).

Haller et al. realizaram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado pela administração de placebo e *crossover*, com descanso de uma semana. Participaram 10 indivíduos normotensivos (5 homens e 5 mulheres, idade média: 27 (19-42) anos e peso médio: 70,3 (51,2-84,7) kg, que foram separados aleatoriamente em 3 grupos. Um grupo recebeu um suplemento com *Citrus aurantium*, contendo 46,9 mg de sinefrina, outro recebeu um suplemento composto por *Citrus aurantium* contendo 5,5 mg de sinefrina, 5,7 mg de octopamina, 239,2 mg de cafeína e outros ingredientes, e o outro grupo recebeu placebo. Após a administração, foram realizadas medições durante 12 horas. Comparando ao placebo, o suplemento mistura aumentou a pressão arterial sistólica (diferença máxima: 9,6±6,2 mmHg) e diastólica (diferença máxima: 9,1±7,8 mmHg). A frequência cardíaca aumentou a partir das 6 horas em ambos os suplementos de mistura e extrato, com uma diferença máxima relativa ao placebo de 16,7 btm e 11,4 btm, respetivamente. Os autores concluíram que estes suplementos têm efeitos cardiovasculares significativos. Contudo, provavelmente não serão causados pela administração de *Citrus aurantium*, uma vez que uma dose superior de sinefrina não teve influência na pressão arterial, mas sim devido à presença de cafeína e de outros estimulantes (49).

Hoffman et al. elaboraram um estudo duplamente cego e randomizado. Participaram 10 indivíduos saudáveis (8 homens e 2 mulheres, idade: 20,9±1,7 anos, estatura: 178,1±10,4 cm e peso: 71,8±12,1 kg). Os indivíduos foram separados em 2 grupos, um recebeu 354 ml de uma bebida de café preparada com 15,6 g de café e 532 ml de água e o outro um suplemento com 360 mg de *Citrus aurantium* com 6% de sinefrina (21,6 mg de *p*-sinefrina), 450 mg de cafeína e 225 µg de picolinato de crómio. Os parâmetros foram avaliados durante 3 horas após a administração. A média da pressão arterial sistólica foi superior no grupo do suplemento (118±7 mmHg) face à da bebida de café (115±8 mmHg). Não foram encontradas diferenças na frequência cardíaca e pressão arterial diastólica (41).

“*Ripped Freak*” do produtor “*PharmaFreak*”, um dos suplementos alimentares presentes na Tabela 1, alega atuar como agente termogénico através do aumento da taxa metabólica, do consumo de oxigénio e da oxidação de ácidos gordos. Num estudo duplamente cego, randomizado, *crossover* e controlado pela administração de placebo, elaborado por Vaughan et al. onde administraram o suplemento em questão a 10 homens saudáveis (idade: $26,7 \pm 3,86$ anos e IMC: $25,34 \pm 2,65$ kg/m²). Foram administrados placebo e uma dose do suplemento que contém 60 mg de *Citrus aurantium* e 700 mg de cafeína anidra entre outros ingredientes. Os parâmetros foram avaliados durante 3 horas após a administração. O suplemento aumentou o gasto energético ponderado em repouso em $159,7 \pm 89,7$ kcal/dia e a pressão arterial sistólica sem alterar utilização de substrato (50).

Além dos indivíduos com excesso de peso ou obesidade, aqueles que praticam exercício físico e que desejam perder gordura corporal, especialmente em desportos estéticos ou onde o peso e a composição corporal afetam a *performance*, também são a população-alvo para o consumo dos suplementos que contêm sinefrina e cafeína (38). A prevalência da utilização de suplementação alimentar em atletas ronda os 65-99% e nos atletas de elite os 55-99% (51). Durante o exercício a pressão arterial sistólica e diastólica aumentam naturalmente, e após diminuem. As consequências decorrentes do consumo de suplementos que combinam cafeína e sinefrina durante e após o exercício tem sido alvo de estudo.

Para determinar a eficácia da ingestão de *p*-sinefrina no gasto energético e na oxidação da gordura em repouso e durante o exercício, Guitiérrez-Hellín e Coso realizaram um estudo experimental duplamente cego e randomizado, com a participação de 18 indivíduos saudáveis ($26,0 \pm 7,2$ anos e IMC: $22,2 \pm 1,9$ kg/m²). Os participantes ingeriram 3 mg/kg de *p*-sinefrina ou placebo e foram submetidos a um esquema de exercício. O gasto energético e a oxidação da gordura foram medidos por calorimetria indireta. A ingestão de *p*-sinefrina aumentou a oxidação da gordura sem alterar o gasto energético durante o exercício, aumentou a taxa de oxidação máxima durante o exercício ($0,29 \pm 0,15$ vs. $0,40 \pm 0,18$ g/minuto), sem afetar a intensidade do exercício com que foi alcançada ($55,8 \pm 7,7$ vs. $56,7 \pm 8,2$ % VO_{2pico}) (42).

Haller et al. conduziram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado pela administração de placebo e *crossover*. Participaram 10 adultos normotensivos (3 mulheres e 7 homens, com idade média: 24,3 (20–31) anos e IMC: $23,6 \pm 2,1$ kg/m²). Os participantes receberam placebo ou um suplemento contendo 21 mg de sinefrina do *Citrus*

aurantium, 304 mg de cafeína oriunda de cafeína anidra, chá verde e guaraná, e outros ingredientes. Os participantes foram randomizados para os seguintes grupos: produto teste + exercício de intensidade moderada ou produto teste + descanso ou placebo+ exercício. Após a administração, foram realizadas medições durante 12 horas. Os resultados demonstraram um aumento da pressão arterial diastólica no grupo produto teste + exercício, com $71,17 \pm 8,7$ mmHg comparativamente ao grupo placebo+ exercício, com $63,0 \pm 4,9$ mmHg. A glicose pós-prandial plasmática aumentou no grupo produto teste + exercício com $121,0 \pm 31,6$ mg/dl comparativamente ao grupo placebo + exercício com $103,7 \pm 25,5$ mg/dl. A elevação da pressão arterial e da glicose plasmática são parâmetros a ter em consideração especialmente em indivíduos com patologias cardiovascular e no metabolismo da glicose quando ingerem estes suplementos (52).

Para avaliar a pressão arterial e a atividade simpatomimética na resposta a uma sessão de exercício após a toma de um suplemento fornecendo 20 mg de sinefrina, 200 mg de cafeína, 120 mg de feniletilamina, 4 mg de yohimbine e 100 µg de uma mistura de diiodotiroaminas. Magalhães et al. conduziram um estudo randomizado e controlado pela administração de placebo. Participaram 17 atletas, 10 no grupo do suplemento (idade: $26 \pm 5,3$ anos e IMC: $23,6 \pm 1,9$ kg/m²) e 7 no grupo placebo (idade: $22 \pm 2,8$ anos e IMC: $23,7 \pm 4,2$ kg/m²). Os produtos foram administrados 30 minutos antes da submissão a uma sessão de exercício com a duração de 40 minutos. 30 minutos após o exercício, o grupo do suplemento apresentou um aumento da pressão arterial diastólica, com uma diferença de +4,2 mmHg, e uma diminuição da pressão arterial sistólica, com uma diferença de -0,3 mmHg, comparando aos valores determinados antes da suplementação, enquanto que no grupo placebo ocorreu uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, com uma diferença de -6,3 e -0,5 mmHg, respetivamente. Os autores afirmam que este suplemento diminui a hipotensão pós-exercício, sendo considerado um efeito benéfico num contexto de exercício (51). Contudo, segundo a ANSES a *p*-sinefrina pode modificar a tolerância da pressão arterial ao exercício, e portanto, aumentar o risco cardiovascular agudo (14).

Num estudo duplamente cego, *crossover*, randomizado, onde participaram 12 homens (idade: 20-26 anos, estatura: $179,5 \pm 7,8$ cm e peso: $81,3 \pm 9,2$ kg), Ratamess et al. estudaram o efeito metabólico, lipolítico e cardiovascular de um suplemento durante o exercício que foi distribuído por grupos da seguinte forma: 100 mg de *p*-sinefrina ou 100 mg de *p*-sinefrina+100 mg de cafeína ou placebo, administrados 45 minutos antes do início do exercício. Os parâmetros avaliados foram medidos imediatamente antes e 45

minutos depois administração e, 15 e 30 minutos após exercício de resistência. Foi detectado um aumento do glicerol antes do exercício e a glicose plasmática foi significativamente superior no grupo *p*-sinefrina+cafeína em todas as medições. A VO_2 e o gasto energético foram superiores no grupo *p*-sinefrina e *p*-sinefrina+cafeína, 30 minutos após o exercício. As taxas de oxidação da gordura também foram superiores nestes grupos entre os 25 e 30 minutos após o exercício. A média da pressão arterial e o gasto energético foi significativamente superior no grupo *p*-sinefrina+cafeína. Os autores concluíram que a suplementação com *p*-sinefrina ou *p*-sinefrina+cafeína aumenta a lipólise, a VO_2 , o gasto energético e a oxidação da gordura após o exercício. Os efeitos na pressão arterial só foram observados quando a combinação de *p*-sinefrina+cafeína é administrada (39).

Gutiérrez-Hellín et al. num estudo randomizado duplamente cego, avaliaram o efeito no metabolismo basal e taxa de oxidação lipídica após a ingestão de placebo ou 3 mg/kg de *p*-sinefrina ou 3 mg/kg de cafeína ou sinefrina+cafeína (3+3 mg/kg) em 18 adultos saudáveis (16 homens e 2 mulheres, idade: $25,0 \pm 7,0$ anos e IMC: $21,5 \pm 2,7$ Kg/m²), fisicamente ativos e com baixo consumo de cafeína (<50 mg/dia), através de calorimetria indireta durante a prática de exercício físico a 30-90% do VO_{2max} . A *p*-sinefrina aumentou a taxa de oxidação lipídica durante o exercício sem alterar o gasto energético e aumentou a taxa de oxidação máxima de gordura. A ingestão isolada de cafeína aumentou a pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, não alterou a frequência cardíaca nem o gasto energético durante o exercício, mas aumentou a taxa de oxidação de gordura durante o exercício. A combinação de *p*-sinefrina e cafeína levou ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso, mas não alterou o gasto energético nem a frequência cardíaca durante o exercício, contudo, aumentou a taxa de oxidação da gordura e a taxa máxima de oxidação durante o exercício. Os autores concluíram que a combinação destes compostos não atua de forma sinérgica, isto é, os efeitos observados não foram superiores à ingestão isolada de *p*-sinefrina ou de cafeína durante o exercício, sendo que a *p*-sinefrina é um composto com capacidade de aumentar a taxa de oxidação da gordura e a taxa de oxidação máxima durante o exercício, com efeitos mínimos na frequência cardíaca em repouso e em exercício (38).

Muitos suplementos termogénicos analisados neste estudo apresentam uma combinação de vários compostos ativos pois podem potenciar a ação da sinefrina, podendo afetar o estado fisiológico e mental, e ter impacto na perda de peso e no comportamento dos indivíduos. Estudos realizados chegaram à conclusão que muitos dos

produtos contendo *Citrus aurantium* relatados em casos clínicos como associados a vários efeitos secundários eram poliherbais, polialcalóides e continham elevadas doses de cafeína (16,19,53). Stohs reviu os 22 relatórios de reações adversas recebidas pela FDA de 2004 a 2009 e outros 10 casos clínicos disponíveis na literatura que envolviam efeitos adversos associados ao consumo de produtos com extrato de *Citrus aurantium* ou *p*-sinefrina. Os efeitos adversos relatados incluíam enfarte agudo parede lateral do miocárdio, síncope induzida por exercício associada ao prolongamento do intervalo QT, acidente vascular cerebral isquémico, angina variante, colite isquémica, espasmo coronário e trombose, acidente vascular cerebral e vasoespasma e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, fibrilação ventricular, um possível mascarar de bradicardia e hipotensão num indivíduo com anorexia nervosa (53). A ANSES identificou 18 relatos de reações adversas associadas ao consumo suplementos contendo *Citrus aurantium*, entre 2009 e 2013. A hiperfosfatémia, hepatite citolítica e pericardite, síndrome da ansiedade aguda, distúrbios gastrointestinais, agitação, insónia, palpitações, hematoma e enfarte do miocárdio foram as reações adversas mais associadas ao consumo destes suplementos. No entanto, a hiperfosfatémia foi a reação identificada com maior associação ao consumo de suplementos contendo *Citrus aurantium*, e ocorreu num indivíduo do género feminino de 61 anos, sem antecedentes clínicos, que consumiu dois suplementos alimentares, um termogénico contendo *Citrus aurantium* e outro não identificado, durante 4 meses. Exames clínicos sanguíneos, realizados nesta paciente, revelaram hiperfosfatémia associada a um défice de Vitamina D, num contexto assintomático, ou seja, funcionamento normal dos rins, tiroide e paratiroide. Após retirada a toma dos suplementos, e passados 4 meses, novos exames revelaram fosfato sérico normal (14).

As principais limitações na análise dos estudos experimentais e dos casos clínicos são que estes não permitem concluir de forma sólida que os extratos de *Citrus aurantium* e a *p*-sinefrina são os responsáveis diretos pelos efeitos adversos descritos, ou pela falta deles, uma vez que há vários fatores que podem contribuir para os efeitos descritos. Por exemplo, a presença de vários ingredientes ativos além da sinefrina, a escassez de informações relacionadas com a farmacocinética da sinefrina, propriedades ligação aos recetores adrenérgicos e o conhecimento da relação dose-resposta (14,15,53). Outras limitações são que os suplementos são caracterizados de forma inadequada no que respeita à sua composição química e possíveis contaminações, não são avaliados do ponto de vista toxicológico ou clínico e os dados relativos à análise quantitativa dos

componentes presentes no *Citrus aurantium*, caso existam, são apenas para o seu principal ingrediente ativo, quando também contém outros ingredientes que poderão causar efeitos adversos (17). Nos estudos, também são apontadas as limitações de baixo número de participantes, baixas doses de administração (muitas vezes uma dose única), o tempo de duração que normalmente é curto, não permitindo inferir sobre os efeitos de exposições a longo prazo, e ainda, muitos estudos avaliam os efeitos ao nível cardiovascular, mas poucos avaliam os efeitos cerebrovasculares que são descritos nos casos clínicos.

Muitas autoridades de segurança internacionais conduziram avaliações do risco e/ou emitiram alertas para a administração de produtos com sinefrina, tal como a sua combinação com cafeína. As primeiras recomendações foram da Nova Zelândia e da Austrália, que, tendo em consideração o efeito simpaticomimético da sinefrina, o seu potencial cardiotoxico mesmo em baixas quantidades, a falta de estudos que permitam avaliar o seu efeito a longo prazo e a preocupação com a saúde pública, colocaram como limite máximo diário de sinefrina nos suplementos alimentares de 30 mg (31,54). Dos suplementos analisados neste estudo, o 9 e o 19 ultrapassam esta dose máxima. Posteriormente, seguiram-se as recomendações da EFSA relativas à administração de sinefrina, com e sem cafeína, onde reforçam ao longo das várias recomendações que são necessários mais estudos para avaliar a segurança da administração de produtos contendo *Citrus aurantium* e/ou sinefrina (27,48,55). O *Health Canada* estabeleceu uma primeira recomendação, e no ano seguinte, após uma revisão da farmacocinética da sinefrina, ligação aos recetores em estudos *in vitro*, em animais e humanos, resumos e relatos de casos clínicos, redefiniu as suas diretrizes permitindo a presença de até 50 mg de *p*-sinefrina por dose diária ou a presença de até 40 mg de *p*-sinefrina em combinação com um máximo de 320 mg de cafeína por dose diária em adultos saudáveis, que provavelmente não levará a consequências adversas na saúde, exceto nos casos em são necessárias outras precauções. Ou seja, esta substância é contraindicada em crianças, grávidas e lactentes, não combinar com medicamentos para pressão arterial (hipertensivos ou anti-hipertensivos), medicamentos para a tiroide, simpatomiméticos ou inibidores da MAO pois poderá levar a sérias reações adversas (15,56). Neste estudo, dos 16 suplementos que fornecem a quantidade de sinefrina, os suplementos 1, 2, 11, 12, 24 e o 37 não estão combinados com cafeína anidra, sendo a dose máxima encontrada de 30 mg/dose diária. Por outro lado, os suplementos 9, 10, 19, 21, 25, 27, 30, 31, 32 e o 33 encontram-se combinados com cafeína anidra, sendo que ultrapassam as recomendações

do *Health Canada* para adultos saudáveis o 9 que apresenta 40 mg de sinefrina e 440 mg de cafeína por dose diária e o 19 que apresenta 60 mg de sinefrina e 750 mg de cafeína por dose diária. Em 2004, esta autoridade notificou e imitiu um aviso de saúde pública sobre o uso do Thermonex, o suplemento 19, como fator de risco para a saúde, uma vez que era o suplemento alimentar disponível no mercado que fornecia as maiores doses de sinefrina em combinação com cafeína (15). Embora atualmente forneça doses menores de todos os ingredientes do que as descritas pelo *Health Canada*, continua a ser o suplemento identificado disponível para venda em Portugal que fornece as maiores quantidades de sinefrina e cafeína.

O BfR fez uma revisão de estudos em humanos que investigaram os efeitos agudos da *p*-sinefrina isolada e em combinação com cafeína na pressão arterial e na frequência cardíaca, onde concluíram que doses diárias de *p*-sinefrina superiores a 27 mg podem levar ao aumento da pressão arterial, e que estes efeitos podem ser observados com doses mais baixas de *p*-sinefrina, cerca de 5 mg, quando é administrada com cafeína. Assim, esta autoridade considerou a dose máxima diária de 6,7 mg de sinefrina nos suplementos alimentares parece ser segura, pressupondo que a ingestão diária total de sinefrina a partir dos alimentos convencionais e dos suplementos alimentares permanece abaixo das 25,7 mg (percentil 95 da ingestão diária dos consumidores habituais de alimentos convencionais com sinefrina), não referindo recomendações relativas à presença de sinefrina e cafeína (17). Neste estudo apenas os suplementos 25, 33, 37, que apresentam 0,6 mg, 5 mg e 6 mg, respetivamente, de sinefrina por dose diária e respeitam esta recomendação.

A ANSES baseada na literatura e em casos clínicos associados ao consumo de sinefrina, emitiu recomendações de que produtos contendo *p*-sinefrina não devem ultrapassar as 20 mg de dose diária, e que aos 50 mg provoca efeitos na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica e diastólica, e que a cafeína, preparações que a contenham ou outros compostos com efeitos cardiovasculares semelhantes à cafeína, não devem ser combinados, pois poderão potencializar os efeitos adversos da sinefrina (14). Recomenda ainda, que em populações de alto risco, como indivíduos com terapia medicamentosa crónica, principalmente para a hipertensão, doenças coronárias ou depressão, não devem fazer uso destes suplementos, tal como, as grávidas, lactentes, crianças e adolescentes, devido aos seus efeitos adversos. Neste estudo, os suplementos 2, 11, 12, 24, 36 e 37 fornecem menos de 20 mg de sinefrina por dose diária e não estão combinados com cafeína, respeitando as recomendações da ANSES.

De realçar que o *Health Canada* e a ANSES, tendo em conta a segurança da sinefrina, não recomendam que as crianças e os adolescentes façam uso de suplementos contendo este composto, contudo, alguns dos suplementos mencionavam: “Este produto é contraindicado para crianças com idade inferior a 12 anos”. Realça-se também que 19 suplementos não continham indicações acerca da dose de sinefrina proveniente do *Citrus aurantium*, e dado que estes extratos podem estar padronizados para diferentes concentrações de sinefrina, não permitem inferir sobre os seus potenciais efeitos adversos. Assim, destaca-se a importância de uma regulamentação e fiscalização adequadas, uma vez que a lista de ingredientes pormenorizada com as respetivas quantidades de todos os constituintes fornece informações acerca da composição do suplemento e as advertências corretamente elaboradas permitem informar os consumidores acerca dos efeitos adversos e evitar complicações de saúde.

A segurança e eficácia destes suplementos em indivíduos saudáveis carece de estudos que as comprove. Os efeitos secundários ao seu consumo são vários, maioritariamente ao nível cardiovascular, sendo que estes poderão ser ainda mais prejudiciais nos indivíduos com antecedentes clínicos ou terapia farmacológica.

Conclusão

Os suplementos alimentares termogénicos são comumente utilizados por aqueles que anseiam uma perda de peso e/ou de gordura rápida, mas também nos desportistas. Contudo, a sua utilização poderá incorrer em graves consequências para a saúde.

A sinefrina é um composto utilizado nos suplementos alimentares devido à sua afinidade de ligação aos recetores β_3 -adrenérgicos e consequente aumento do metabolismo e da lipólise. Estes suplementos apresentam muitas vezes a sinefrina combinada com cafeína com o intuito de aumentar o efeito termogénico, contudo esta combinação poderá acarretar maiores riscos, em particular a nível cardiovascular. Existem alguns estudos que comprovam o efeito termogénico da sinefrina e da sinefrina em combinação com cafeína, tal como existem estudos que comprovam os efeitos adversos cardiovasculares devido à estimulação de recetores adrenérgicos. Contudo, poucos estudos avaliam a segurança da utilização destes suplementos a longo prazo, sendo necessários novos estudos neste sentido.

Os consumidores destes suplementos devem estar informados acerca dos riscos para a saúde associados ao consumo da sinefrina, pelo que devem contactar um

profissional de saúde antes de iniciar a sua toma. Este profissional, deve procurar informar estes consumidores que alterações no estilo de vida, associados a uma alimentação saudável e a prática de exercício físico, são o melhor método para uma perda de peso saudável, sustentável e duradoura.

Referências Bibliográficas:

1. Vaughan RA, Conn CA, Mermier CM. Effects of Commercially Available Dietary Supplements on Resting Energy Expenditure: A Brief Report. *ISRN Nutr.* 2014;2014:1–7.
2. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física. *DGS.* 2017;104.
3. Sun NN, Wu TY, Chau CF. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment. *Molecules.* 2016;21(10):1–15.
4. Moro CO, Basile G. Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia.* 2000;71:73–82.
5. Dwyer JT, Allison DB, Coates PM. Dietary Supplements in Weight Reduction. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:80–6.
6. Costa M, Marques A, Resendes I, Santos I, Lima A, Rosário N, et al. Estudos de suplementos alimentares à base de plantas no mercado português. In: ASAE, editor. *Riscos e Alimentos.* 2012. p. 11–8.
7. Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos ML, Remião F. Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(1):8–16.
8. Campos SD, Oliveira MBPP. Suplementos alimentares para perda de peso: serão eficazes e seguros? In: ASAE, editor. *Riscos e Alimentos.* 2012. p. 27–9.
9. Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho. Aproximação das legislações dos Estados Membros respeitantes aos suplementos alimentares. *Diário Da República — I Série-a.* 2003;3724–8.
10. Jeukendrup AE, Randell R. Fat burners: Nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obes Rev.* 2011;12(10):841–51.

11. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common Dietary Supplements for Weight Loss. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1731–8.
12. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New Dietary Supplements for Obesity : What We Currently Know. *Curr Obes Rep*. 2016;5:262–70.
13. Kubo K, Kisyose C, Ogino S, Saito M. Suppressive Effect of Citrus aurantium against Body Fat Accumulation and Its Safety. *J Clin Biochem Nutr*. 2005;36(1):11–7.
14. French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety. Opinion on the risks associated with the presence in food supplements of p-synephrine or ingredients obtained from Citrus spp. fruits containing this substance. 2014.
15. Marles R. Synephrine, Octopamine and Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report. Health Canada. 2011.
16. Stohs SJ. Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding Citrus aurantium (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine. *Phyther Res*. 2017;31:1463–74.
17. German Federal Institute for Risk Assessment. Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. 2012.
18. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A Review of the Receptor-Binding Properties of p-Synephrine as Related to Its Pharmacological Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:1–9.
19. Shara M, Stohs SJ, Mukattash TL. Cardiovascular Safety of Oral p -Synephrine (Bitter Orange) in Healthy Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial. *Phyther Res*. 2016;30(5):842–7.
20. Shan Y. Extraction Process of Synephrine from Citrus Peel. In: Editor-in-Chief, editor. *Comprehensive Utilization of Citrus By-Products*. 2016. p. 53–4.
21. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving citrus aurantium (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):527–38.
22. WADA. The 2014 Prohibited List Internacional Standard [Internet]. 2014 [cited

- 2018 Apr 14]. Available from: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-Revised-2014-Prohibited-List-EN.PDF>
23. PUBCHEM-Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Oxedrine. [cited 2018 Apr 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7172>
 24. Allison DB, Cutter G, Poehlman ET, Barnes S. Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain? *Int J Obes*. 2005;29(4):443–6.
 25. Penzak SR, Jann MW, Cold JA, Hon YY, Desai HD, Gurley BJ. Seville (sour) Orange juice: Synephrine Content and Cardiovascular Effects in Normotensive Adults. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(10):1059–63.
 26. Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, Limdi N, Perumean-Chaney S, Allison DB. *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Hum Stud*. 2006;7(1):79–88.
 27. EFSA Scientific Cooperation Working Group on Botanicals and Botanical Preparations. Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies on request of EFSA. EFSA. 2009;7(9):1–104.
 28. Pellati F, Cannazza G, Benvenuti S. Study on the racemization of synephrine by off-column chiral high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 2010;1217(21):3503–10.
 29. Kaats GR, Miller H, Preuss HG, Stohs SJ. A 60 day double-blind, placebo-controlled safety study involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol*. 2013;55:358–62.
 30. PUBCHEM-Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Phenylephrine. [cited 2018 Apr 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6041#section=Top>
 31. Australian Government Department of Health. National Drugs and Poisons Schedule Committee: Record of the Reasons Meeting 37. 2003.
 32. Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Thermogenic ingredients and body weight

- regulation. *Int J Obes.* 2010;34(4):659–69.
33. Ma G, Bavadekar SA, Schaneberg BT, Khan IA, Feller DR. Effects of Synephrine and β -Phenethylamine on Human α -Adrenoceptor Subtypes. *Planta Med.* 2010;76:981–6.
 34. National Institutes of Health. FDA Prohibits Sales of Dietary Supplements Containing Ephedra [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 12]. Available from: https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Ephedra.aspx
 35. Bakhiya N, Ziegenhagen R, Hirsch-Ernst KI, Dusemund B, Richter K, Schultrich K, et al. Phytochemical compounds in sport nutrition: Synephrine and hydroxycitric acid (HCA) as examples for evaluation of possible health risks. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(6):1–17.
 36. FDA. Methylnephrine in Dietary Supplements. 2016.
 37. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. The Safety of Citrus aurantium (Bitter Orange) and its Primary Protoalkaloid p-Synephrine. *Phyther Res.* 2011;25(10):1421–8.
 38. Gutiérrez-Hellín J, Coso JD. Effects of p-Synephrine and Caffeine Ingestion on Substrate Oxidation during Exercise. *J Am Coll Sport Med.* 2018;1–30.
 39. Ratamess NA, Bush JA, Kang J, Kraemer WJ, Stohs SJ, Facn CNS, et al. The Effects of Supplementation with p-Synephrine Alone and in Combination with Caffeine on Metabolic, Lipolytic, and Cardiovascular Responses during Resistance Exercise. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(8):657–69.
 40. Kaats GR, Leckie RB, Mrvichin N, Stohs SJ. Increased eating control and energy levels associated with consumption of bitter orange (p-synephrine) extract: a randomized placebo-controlled study. *Nutr Diet Suppl.* 2017;9:29–35.
 41. Hoffman JR, Kang J, Ratamess NA, Jennings PF, Mangine G, Avery D. Thermogenic Effect from Nutritionally Enriched Coffee Consumption. *J Int Soc Sport Nutr.* 2006;3(1):35–41.
 42. Juan C, Coso D, José C, Alarcon CC De, Castillo V, Gutiérrez-hellín J, et al. Acute p-synephrine ingestion increases fat oxidation rate during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):362–8.

43. Min B, Pharm D, Cios D, Kluger J, White CM, Pharm D. Absence of QTc-Interval – Prolonging or Hemodynamic Effects of a Single Dose of Bitter-Orange Extract in Healthy Subjects. 2005;
44. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood Pressure and Heart Rate Effects Following a Single Dose of Bitter Orange. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):53–7.
45. Stohs SJ, Miller H, Romano F. Absence of furanocoumarins in advantra Z® (Citrus aurantium, Bitter Orange) Extracts. *J Diet Suppl*. 2014;11(3):288–93.
46. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus aurantium, Echinacea purpurea, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(5):428–40.
47. Lopes MDM, Capela JP. Study on the composition of thermogenic food supplements containing caffeine available in Portugal. *Acta Port Nutrição*. 2017;10:24–36.
48. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Physical Activity. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA*. 2015;1–112.
49. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med*. 2005;118(9):998–1003.
50. Vaughan RA, White AC, Beam JR, Gannon NP, Garcia-Smith R, Salgado RM, et al. Effect of novel dietary supplement on metabolism in vitro and in vivo. *J Tradit Complement Med*. 2017;7(1):1–8.
51. Magalhães LM, Oliveira CVC, Gonçalves M da CR, Souza AA, Silva AS. Single dose of dietary supplement Nutrex Lipo-6 Black® limits the post exercise hypotension induced by aerobic exercise in young adults. *J Pharm Nutr Sci*. 2013;3(2):127–33.
52. Haller CA, Duan M, Jacob P, Benowitz N. Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):833–40.
53. Stohs SJ. Assessment of the adverse event reports associated with Citrus aurantium (bitter orange) from April 2004 to October 2009. *J Funct Foods*. 2010;2(4):235–8.

54. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Minutes of the 30th meeting of the Medicines Classification Committee. 2003.
55. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. EFSA. 2014;12(3):1–38.
56. Health Canada. Notice-Guidelines for the Use of Synephrine in Natural Health Products. 2010.
57. PUBCHEM- Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Tabela 1. Recomendações de autoridades de segurança para o consumo de sinefrina.

Ano	País	Instituição	Documento	Recomendações	Referência
2003	Austrália	<i>Australian Government: Department of Health</i>	<i>“National Drugs and Poisons Schedule Committee – Therapeutic Goods Administration”</i>	Recomenda dose máxima de 30 mg/dia de sinefrina.	(31)
2003	Nova Zelândia	<i>New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (MedSafe)</i>	<i>Committees “Minutes of the 30th meeting of the Medicines Classification Committee - 26 November 2003”</i>	Recomenda dose máxima de 30 mg/dia de sinefrina.	(54)
2009	Europa	<i>European Food Safety Authority (EFSA)</i>	<i>“Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies”</i>	- Exposições a doses presentes naturalmente nos alimentos não apresentam risco; - Novos dados são necessários para determinar a segurança de produtos com <i>Citrus aurantium</i> com mais de 6% de <i>p</i> -sinefrina; - Produtos com <i>Citrus aurantium</i> , contendo doses de <i>p</i> -sinefrina superiores a 20 mg/dia, necessitam de novos estudos que comprovem a sua segurança.	(27)
2010	Canadá	<i>Health Canada</i>	<i>“Guidelines for the use of Synephrine in Natural Health Products”</i>	- Dose máxima de 30 mg/dia; - Não é permitida a presença de cafeína em produtos que contêm sinefrina.	(56)
2011	Canadá	<i>Health Canada</i>	<i>“Synephrine, Octopamine and Caffeine, Health Risk Assessment (HRA) Report”</i>	- Dose máxima de 50 mg/dia de <i>p</i> -sinefrina; - Dose máxima de 40 mg de <i>p</i> -sinefrina em combinação com dose máxima de 320 mg/dia de cafeína em adultos saudáveis, não levarão a consequências adversas à saúde.	(15)
2012	Alemanha	<i>German Federal Institute of Risk Assessment (BfR)</i>	Opinião <i>“Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine”</i>	Máximo de 6,7 mg/dia nos suplementos alimentares, garantindo que em conjunto com a ingestão de alimentos que contêm sinefrina, não ultrapassa as 25,7 mg/dia (percentil 95 dos consumidores habituais de alimentos que contêm sinefrina).	(17)
2014	Europa	<i>European Food Safety Authority (EFSA)</i>	<i>“Scientific Opinion on the application of the Qualified Presumption of Safety approach for the safety assessment Of botanicals and botanical preparations”</i>	- O uso de <i>Citrus aurantium</i> em suplementos alimentares deverá restringir-se a níveis onde não se espere nenhum aumento significativo de exposição à sinefrina relativamente à história dos níveis de ingestão com alimentos tradicionais.	(55)
2014	França	<i>French agency for food, environmental and occupational health & safety (ANSES)</i>	<i>“OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety”</i>	- O consumo de sinefrina dos suplementos alimentares deve ser inferior a 20 mg/dia (percentil 95 do consumo de alimentos com sinefrina na população francesa); - Não consumir sinefrina em conjunto com cafeína ou outras substâncias com efeitos cardiovasculares semelhantes; - Evitar consumir produtos com sinefrina durante o exercício físico.	(14)
2015	Europa	<i>European Food Safety Authority (EFSA)</i>	<i>“Scientific Opinion on the safety of caffeine”</i>	A partir da informação disponível até ao momento, não podem ser retiradas conclusões sobre se o consumo de sinefrina em combinação com cafeína modula os efeitos na pressão arterial, como ocorre e a que doses.	(48)

Legenda: *p*-sinefrina – *para*-sinefrina.

Tabela 2. Comparação de diferentes suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis em Portugal.

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Dose (total diário recomendado) (Fabricante)	Componente contendo sinefrina			Fontes de cafeína					
			Sinefrina	Laranja Amarga (<i>Citrus aurantium</i>)	<i>Evodia Rutaecarpa</i>	Cafeína Anidra	Café verde (<i>Coffea canephora Robusta/ Coffea arabica</i>)	Extrato de chá verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Extrato de guaraná (<i>Paullinia Cupana</i>)	Erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Noz- Cola
1	Laranja-amarga (HANA balance your life)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	250 mg/cápsula (total diário 500 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 30 mg)	-	-	-	-	-	-	-
2	Laranja amarga (Arkocápsulas)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	50 mg/cápsula (total diário 200 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 12 mg)	-	-	-	-	-	-	-
3	Depuralina Gorduras (TheraLab)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	82,5 mg/cápsula (total diário 330 mg)	-	-	-	-	-	-	-
4	Depuralina Fogo (Theralab)	2 cápsulas (3 vezes ao dia)	-	35mg/cápsula (total diário 210 mg)	-	-	210 mg (com 25% de ácido clorogénico)	-	210 mg (com 22% de cafeína)	-	-
5	XCESS XT (Xcore)	3 cápsulas/dia	-	21,7 mg/cápsula (total diário 65 mg)	-	300mg	-	-	25 mg	-	-
6	XCESS Day-Burn (Xcore)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	16,3 mg/cápsula (total diário 65 mg)	-	400 mg	225 mg	-	25 mg	-	-
7	PhaserTech – BurNext (Prozis)	2 cápsulas/dia	-	50 mg/cápsula (total diário 100 mg)	-	150 mg	12 mg	18 mg	-	-	-
8	Lipo-6 Black Ultra Concentrate (Nutrex)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	60 mg/cápsula (total diário 120 mg)	-	400 mg	-	-	200 mg	-	-
9	Lipo 6 Black Hers Extreme Potency (Nutrex)	3 cápsula (2 vezes ao dia)	-	13,3 mg/cápsula (total diário 80mg) (conteúdo de <i>p</i> -sinefrina de 50%, equivalente a 40mg)	-	440 mg	-	-	-	-	-
10	Stack Fire (+Watt)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg) (conteúdo de sinefrina de 12 mg)	-	305 mg	100 mg	-	-	-	-
11	Reduxdren (FGM04)	1 ampola de 15ml/dia	-	200 mg/dia (conteúdo de sinefrina de 12 mg)	-	-	-	-	200 mg (com 8% de cafeína)	-	-
12	Thermo4Action Liquid (FGM04)	Doseador de 40 ml/dia	-	200 mg/doseador (conteúdo de sinefrina de 16,8 mg)	-	-	240 mg (semente) (com 24 mg de ácido clorogénico)	280 mg (folha) (com 14 mg de cafeína)	-	-	-
13	Cutgenic for Men (Bodyraise)	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	2 mg/cápsula (total diário de 6 mg)	-	102 mg	-	-	-	150 mg	-
14	Thermo Detonator (Grenade®)	2 cápsula (2 vezes ao dia)	-	210 mg/cápsula (total diário de 840 mg)	-	450 mg	20 mg	1000 mg	-	-	-
15	Thermo Shape Man (Activlab)	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário de 300 mg)	-	200 mg	-	-	-	-	-
16	Machine Man Burner (Activlab)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	167,5 mg/cápsula (total diário 670mg)	-	312 mg	-	446 mg (com 200 mg de EGCG)	400 mg	-	-

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Dose (total diário recomendado) (Fabricante)	Componente contendo sinefrina			Fontes de cafeína (total diário)					
			Sinefrina	Laranja Amarga (<i>Citrus aurantium</i>)	<i>Evodia Rutaecarpa</i>	Cafeína Anidra	Café verde (<i>Coffea canephora Robusta/ Coffea arabica</i>)	Extrato de chá verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Extrato de guaraná (<i>Paullinia Cupana</i>)	Erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Noz-Cola
17	Thermo Shape 2.0 (Activlab)	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário 300 mg)	-	200 mg	-	200 mg (com 90 mg de EGCG)	-	-	-
18	Ripped Freak (PharmaFreak)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	30 mg/cápsula (total diário 60 mg)	-	700 mg	-	200 mg (folha) + 140 mg de GTC+ 90 mg de EGCG	-	-	-
19	Thermonex (BSN's)	3 cápsulas/dia	20 mg/cápsula (total diário de 60 mg)	-	600 mg (fornecendo 120 mg de Evodiamina)	750 mg	-	1125 mg (com 729 mg de catequinas e 336 mg de EGCG)	-	600 mg (com 20% de xantinas)	-
20	Citrus Aurantium Quemagrasas (Biform)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	110 mg/cápsula (total diário 220 mg)	-	-	-	110mg	-	-	80 mg
21	Citrus + Cetonas de frambuesa (Biform)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	6 mg/cápsula (total diário de 12 mg)	100 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	6 mg	-	10 mg (com 6% de cafeína)	-	-	-
22	Thermocore Professional (Amix)	2 cápsulas/dia	-	5 mg/cápsula (total diário 10 mg)	-	160 mg	-	-	200 mg	-	-
23	Lipolean (Amix)	2 cápsulas/dia	-	5 mg/cápsula (total diário 10 mg)	-	200 mg	-	8 mg (com 45% de polifenóis, 30% de catequinas. 10% EGCG)	4 mg (com 22% de cafeína)	-	-
24	SyneMax (Amix)	1 cápsula/dia	-	11 mg/dia (conteúdo de sinefrina 95%, equivalente a 10,45 mg)	-	-	-	100mg	250 mg (com 22% de cafeína)	-	-
25	Lipolean Men Cut (Amix)	Doseador de 300ml/dia	-	10mg/doseador (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 0,6 mg)	-	200 mg	-	8 mg (com 98% de polifenóis)	4 mg (com 20% de cafeína)	-	-
26	Brutal Blade (Biotech USA)	3 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	33,3mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-	-	600mg	-	-	1000 mg
27	Termotec series (Termotec series) (Nutrytec)	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	150 mg/cápsula (total diário 300 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 18 mg)	-	80 mg	-	-	200 mg (com 10% de cafeína)	-	-
28	Metacel 3600 (Termotec series) (Nutrytec)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	83 mg/cápsula (total diário 332 mg)	-	40 mg	-	400 mg	300 mg	-	-
29	Thermo Xplode 2.0 Gold Series (Nutrytec)	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	83mg/cápsula (total diário 332 mg)	-	56 mg	-	116 mg	116 mg	116 mg	-
30	Thermo caps (NutriSport)	6 cápsulas/dia	-	33,3 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-	-	-	400 mg	-	100 mg (extrato)

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Dose (total diário recomendado) (Fabricante)	Componente contendo sinefrina			Fontes de cafeína (total diário)					
			Sinefrina	Laranja Amarga (<i>Citrus aurantium</i>)	<i>Evodia Rutaecarpa</i>	Cafeína Anidra	Café verde (<i>Coffea canephora Robusta/ Coffea arabica</i>)	Extrato de chá verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Extrato de guaraná (<i>Paullinia Cupana</i>)	Erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Noz- Cola
31	Control Day Queimagorduras (NutriSport)	Doseador de 4g/ dia	-	167 mg (conteúdo de sinefrina de 10 mg)	-	50 mg	400 mg (com 180 mg de Ácido Clorogénico) (extrato)	200 mg (com 10 mg de cafeína)	-	-	-
33	Lipo Tone UP Évolution (EU Nutrition)	3 cápsulas/dia	-	33,3 mg/cápsula (total diário 100 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 6 mg)	100 mg (extrato)	200 mg	-	200 mg (com 50% de EGCG)	100 mg	-	-
34	Lipo Tone UP Super Woman (EU Nutrition)	3 cápsulas/dia	-	133,3 mg/cápsula (total diário 400 mg)	-	200 mg	-	100 mg	60 mg	-	-
35	Lipo Tone UP Men Power (EU Nutrition)	3 cápsulas/dia	-	200 mg/cápsula (total diário 600 mg)	-	250 mg	-	100 mg	-	-	-
36	Fórmula Brasil Burn (CHI)	Doseador de 10ml/dia	-	200 mg (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 12 mg)	-	-	600 mg	-	-	-	-
37	Delgativ+Sinefrina (Farmoplex)	Doseador de 15ml/dia	5 mg	-	-	-	-	-	-	-	-

		Complexos Vegetais				Aminoácidos e derivados	Vitaminas	Minerais		Outros Ingredientes
N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Garcinia Cambogia	Pimenta-preta (<i>Piper nigrum</i>)	Caiena	Outros complexos vegetais			Zinco	Crômio	
1	Laranja-amarga (HANA balance your life)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Laranja amarga (Arkocápsulas)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Depuralina Gorduras (TheraLab)	-	-	-	600 mg de Alcachofra (<i>Cynara cardunculus</i>), 500 mg de <i>Caralluma fimbriata</i> , 240 mg de Aloé Vera	-	-	-	40 µg	82,5 µg de Colina
4	Depuralina Fogo (Theralab)	-	-	-	12 mg de <i>Curcuma longa</i>	-	-	-	40 µg	3 g de Glucomanano
5	XCESS XT (Xcore)	-	5 mg (fruto)	100 mg (<i>Capsicum annuum</i>)	200 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com forskolina), 100 mg de Urtiga (<i>Urtica dioica</i>), 75 mg de <i>Coptis teeta</i> (rizoma) (com 8% de berberina), 50 mg de Escutelária (<i>Scutellaria baicalensis</i>) (raiz), 50 mg de Sálvia vermelha (<i>Sálvia mitorrhiza</i>) (raiz), 25 mg de 5-HTP (5-hidroxitriptofano) (<i>Griffonia simplicifolia</i>) (semente), 25 mg de <i>Ophiopogon japonicus</i> (raiz), 2,7 0 mg de Ginkgo Biloba (folha)	50 mg de L-Tirosina, 25 mg de L-Metionina	10 mg de Vitamina B3 (Niacina), 5 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 1 µg de Vitamina B12 (Cianocobalamina)	5 mg	18 µg	100 mg de L-Carnitina L-Tartarato
6	XCESS Day-Burn (Xcore)	-	5 mg (fruto)	25 mg (<i>Capsicum frutescens</i>) (fruto)	600 mg de Feijão Branco (<i>Phaseolus vulgaris</i>) (semente), 250 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com forskolina), 150 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>) (raiz), 150 mg de Uva ursina (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) (folha) (com 30% de Arbutina), 120 mg de Urtiga (<i>Urtica dioica</i>), 100 mg de <i>Coptis teeta</i> (rizoma) (com 8% de Berberina), 50 mg de Escutelária (<i>Scutellaria baicalensis</i>) (raiz), 50 mg de Sálvia vermelha (<i>Sálvia mitorrhiza</i>) (raiz), 25 mg de <i>Ophiopogon japonicus</i> (raiz), 5 mg de Ginkgo Biloba (folha)	-	10 mg de Vitamina B3 (Niacina), 5 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 1 µg de Vitamina B12 (Cianocobalamina)	5 mg	-	100 mg de L-Carnitina L-Tartarato
7	PhaserTech – BurNext (Prozis)	-	-	-	18 mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (rizoma)	-	-	-	-	-
8	Lipo-6 Black Ultra Concentrate (Nutrex)	-	5 mg (fruto)	-	100 mg de <i>Capsium Annuum</i> (fruta)	220 mg de N-Acetil L-Tirosina	-	-	200 µg (Picolinato de Crômio)	-
9	Lipo 6 Black Hers Extreme Potency (Nutrex)	-	-	-	500 mg de Extrato de <i>Bacopa Monnieri</i>	-	200 µg de Vitamina B9 (Ácido Fólico) (Folato), 3,0 µg de Vitamina B12 (Cianocobalamina), 200 UI Vitamina D (Colecalciferol),	-	-	20 mg de Vinpocetina, 20 mg de Zingerone, 9 mg de Yohimbine HCl
10	Stack Fire (+Watt)	84 mg	-	100 mg (<i>Capsicum frutescens</i>) (fruto)	184 mg de Extrato de Cacau (<i>Theobroma Cacao</i> (semente), 60 mg de <i>Fucus Vesiculosus</i> (com 0,2% de Iodo), 40 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com forskolina)	-	80 mg de Vitamina C, 12 mg de Vitamina E	-	-	100 mg de Ácido alfa lipoico (ALA)

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Complexos Vegetais				Aminoácidos e derivados	Vitaminas	Minerais		Outros Ingredientes
		Garcinia Cambogia	Pimenta-preta (<i>Piper Negrume</i>)	Caiena	Outros complexos vegetais			Zinco	Crômio	
11	Reduxdren (FGM04)	200 mg (com 120 mg de ácido hidroxicítrico) (fruto)	-	-	200 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>) (extrato de raiz seca) (com 4 mg de Inulina), 50 mg de <i>Ruscus Aculeatus</i> (rizoma) (com 5% de Ruscogenina), 7,5 mg de <i>Undaria Pinnatifida</i> (com 10% de Fucoxantina)	-	-	-	-	200 mg de Maltodextrina de Bétula alba, 5 mg de Hiperósido.
12	Thermo4Action Liquid (FGM04)	-	-	-	160 mg de Extrato de <i>Griffonia simplicifolia</i> (com 40 mg de 5-hidroxitriptofano (5-HTP))	-	-	-	-	-
13	Cutgenic for Men (Bodyraise)	-	6 mg (fruto)	-	300 mg de Extrato de Feijão Branco (<i>Phaseolus vulgaris</i>), 150 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinal</i>)	498 mg de Acetil L-Carnitina, 100 mg de L-Tirosina	5,70 mg de Vitamina B5 (Ácido Pantoténico)	-	93 µg	99 mg de Beta-sitosterol (de soja), 24,90 mg de Resveratrol
14	Thermo Detonator (Grenade®)	-	-	400 mg	-	50 mg de L-Fenilalanina	-	-	-	-
15	Thermo Shape Man (Activlab)	-	-	-	-	500 mg de L-Tirosina	18 mg de Vitamina B5 (Ácido Pantoténico), 4,20 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 15 µg de Vitamina D	30 mg	-	1500 mg de D-aspartato de sódio (com 1150 mg de ácido D-aspártico)
16	Machine Man Burner (Activlab)	334 mg (extrato) (com 200 mg de ácido hidroxicítrico)	10,60 mg (com 10 mg de piperina) (extrato)	200 mg (com 0,60 mg de capsáicina)	300 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>), 300 mg de Extrato de Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>) (planta inteira), 300 mg de <i>Fucus Vesiculosus</i> (extrato) (com 300 µg de Iodo)	1000 mg de L-Carnitina, 1000 mg de Taurina, 400 mg de L-Tirosina, 300 mg de L-Triptofano, 200 mg de L-Fenilalanina	32 mg de Vitamina B3 (Niacina), 12 mg de Vitamina B5 (Ácido Pantoténico), 2,80mg de Vitamina B2 (Riboflavina), 2,80 mg Vitamina B6 (Piridoxina), 2,20 mg de Vitamina B1 (Tiamina), 400 µg de Vitamina B9 (Ácido Fólico), 100 µg de Vitamina B7 (Biotina), 5 µg de Vitamina B12 (Cianocobalamina)	-	400 µg	400 mg de FOS (Frutooligossacarídeos), 400 mg de Inulina, 400 mg de Quitosana, 200 mg de Ácido alfa lipoico (ALA), 100 mg de Inositol
17	Thermo Shape 2.0 (Activlab)	150 mg (com 90 mg de ácido hidroxicítrico)	5 mg (com 4,70 mg de piperina) (extrato)	100 mg (com 0,30 mg de capsáicina)	-	300 mg de L-Carnitina, 100 mg de L-Tirosina	-	-	40 µg	-
18	Ripped Freak (PharmaFreak)	-	-	200mg (extrato) (<i>Capsium Annuum</i>)	60 mg de <i>Olea europaea</i> (folha)	-	80 mg de Vitamina C, 1,40 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 5,0 µg de Vitamina D	-	-	-

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Complexos Vegetais				Aminoácidos e derivados	Vitaminas	Minerais		Outros Ingredientes
		Garcinia Cambogia	Pimenta- preta (<i>Piper Negrume</i>)	Caiena	Outros complexos vegetais			Zinco	Crómio	
19	Thermonex (BSN's)	-	-	-	-	900 mg de L- Tirosina	-	-	-	600 mg de Octapamia HCL, 50 mg de Naringina, 100 µg de Diiodotiroina, 100 µg de Iodotirosina
20	Citrus Aurantium Quemagrasas (Biform)	-	-	-	-	-	1,4 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 6 mg de Vitamina B5 (Ácido Pantoténico)	-	-	-
21	Citrus + Cetonas de frambuesa (Biform)	-	-	-	460 mg de Cetonas de Framboesa, 160 mg de Extrato de Acerola (<i>Malpighia emarginata</i>)	-	80 mg de Vitamina C	-	-	-
22	Thermocore Professional (Amix)	-	5 mg (com 95% de piperina)	-	5 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba l.</i>)	-	-	-	-	250 mg de Colina, 250 mg de Lípidos de Guggul
23	Lipolean (Amix)	-	5 mg (com 95% de piperina)	-	60 mg de Extrato de <i>Capsicum</i> , 20 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba l.</i>) (casca) (com 15% de Salicina), 6 mg Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (raiz) (com 20% de gingeroles)	50 mg de Taurina, 54 mg de L-Carnitina, 10 mg de L- Tryptofano	4,3 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	-	530 mg de Ácido linoleico conjugado (CLA)
24	SyneMax (Amix)	-	-	-	200 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba l.</i>) (com 15% de Salicina), 50 mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (com 5% de gingeroles), 50 mg de Extrato de Cítrico Naringina	-	-	-	-	-
25	Lipolean Men Cut (Amix)	250 mg (extrato) (com 50% de ácido hidroxicí- trico)	-	-	60 mg de Extrato de <i>Capsicum</i> , 20 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba l.</i>) (com 15% de Salicina), 6mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (com 20% de gingeroles)	604 mg de L- Carnitina, 550 mg de Taurina, 100 mg de L-Metionina, 10 mg de L- Tryptofano,	4,3 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	-	550 mg de Colina Bitartarato, 550 mg de Inositol, 250 mg de Betaína HCL
26	Brutal Blade (Biotech USA)	-	5 mg	-	200 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba l.</i>)	-	50 mg de Vitamina B3 (Niacina)	-	-	100 mg de Colina Bitartarato, 15 mg de Inositol, 10 mg de Inositol
27	Termotec series (Termotec series) (Nutrytec)	300 mg (com 60% de ácido hidroxicí- trico)	-	-	200 mg Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba L.</i>), 120 mg Extrato de Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)	40 mg de Acetil L-Carnitina	-	-	-	-
28	Metacel 3600 (Termotec series) (Nutrytec)	-	-	40 mg	320 mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>), 200 mg Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba L.</i>)	200 mg de L- Tirosina	-	-	-	480 mg de L-Carnitina L-Tartarato

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Complexos Vegetais				Aminoácidos e derivados	Vitaminas	Minerais		Outros Ingredientes
		Garcinia Cambogia	Pimenta- preta (<i>Piper Negrume</i>)	Caiena	Outros complexos vegetais			Zinco	Crómio	
29	Thermo Xplode 2.0 Gold Series (Nutrytec)	-	-	-	600 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba L.</i>), 300 mg de Extrato Rainha dos Prados (<i>Filipendula Ulmaria</i>), 300 mg de Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>), 300 mg de Extrato de Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>), 200 mg de <i>Fucus Vesiculosus</i> (em pó), 200 mg de <i>Coleus Forshkoli</i> , 30 mg de <i>Capsicum frutescens</i> (em pó)	400 mg de N Acetil L-Tirosina, 200 mg de Acetil L-Carnitina,	0,84 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	24,8 µg	-
30	Thermo caps (NutriSport)	500 mg (com 100 mg de ácido hidroxicíclico)	-	-	200 mg de Extrato de Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>), 100 mg Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba L.</i>)	250 mg de L-Tirosina	0,70 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	20 µg	-
31	Control Day Queimagorduras (NutriSport)	-	-	-	200 mg de Extrato de Chá Vermelho	-	1,0 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	100 µg	-
32	Restyle (Scitec Nutrition)	214 mg (com 60% de ácido hidroxicíclico)	-	6,6 mg (extrato)	-	300 mg de L-Tirosina, 250 mg de L-Carnitina	-	-	60 µg (Picolinato de Crómio)	110 mg de L-Carnitina L-Tartarato (com 75 mg de L-Carnitina), 81 mg de Ácido linoleico conjugado (CLA), 66 mg de Ácido alfa lipoico (ALA)
33	Lipo Tone UP Évolution (EU Nutrition)	40 mg	9 mg	-	150 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba L.</i>), 100 mg de Bitter Melon (<i>Momordica charantia</i>), 36 mg de Extrato de <i>Cnidium Monnieri</i> (semente), 21 mg de Extrato de <i>Codonopsis Pilosula</i> (raiz), 21 mg de Extrato de Baunilha (<i>Bauhinia Purpúrea</i>)	200 mg de L-Carnitina, 100 mg de L-Tirosina	-	-	25 µg + 200 mg de Picolinato de Crómio	16 mg de Inositol
34	Lipo Tone UP Super Woman (EU Nutrition)	-	6 mg (em pó)	6 mg (em pó)	100 mg de Extrato de Cacau (<i>Theobroma Cacao</i>), 100 mg de Extrato de Maca (<i>Lepidium meyenii walpers</i>), 60 mg de Extrato de Giseng (<i>Panax giseng Camey</i>), 51 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>) (extrato), 21 mg de Canela (<i>Cinnamomum verum J. Presl</i>) (em pó)	400mg de Acetil L-Carnitina, 100mg de L-Arginina	100mg de Vitamina B1 (Tiamina), 21mg de Vitamina C, 0,9mg de Vitamina B6 (Piridoxina),	-	200 µg	100 mg de colagénio, 45 mg de coenzima Q10
35	Lipo Tone UP Men Power (EU Nutrition)	-	6 mg (em pó)	6 mg (em pó)	150 mg de Extrato de Tribulus (<i>Tribulus terrestris</i>) (com 90% de saponinas), 100 mg de Extrato de Maca (<i>Lepidium meyenii walpers</i>), 100 mg de Extrato de Fenogregó (<i>Trogonella foenum-grama</i>), 100 mg de Extrato de Cacau (<i>Theobroma Cacao</i>), 21 mg de Canela (<i>Cinnamomum verum J. Presl</i>) (em pó), 51 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>) (extrato)	400 mg de Acetil L-Carnitina, 100 mg de L-Arginina	100 mg de Vitamina B1 (Tiamina), 21 mg de Vitamina C, 0,9 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	67 µg	-

N	Suplemento (produtor/responsável comercial)	Complexos Vegetais				Aminoácidos e derivados	Vitaminas	Minerais		Outros Ingredientes
		Garcinia Cambogia	Pimenta- preta (<i>Piper Negrume</i>)	Caiena	Outros complexos vegetais			Zinco	Crómio	
36	Fórmula Brasil Burn (CHI)	-	-	-	100 mg de Extrato de Cacau (<i>Theobroma Cacao</i>)	50 mg de L-Tirosina	150 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 16 mg de Vitamina B3 (Niacina), 2,5 µg Vitamina B12 (Cianocobalamina)	-	40 µg	-
37	Delgativ+Sinefrina (Farmoplex)	-	-	-	100 mg de Alcachofra (<i>Cynara scolymusi</i>), 100 mg de Funcho (<i>Foeniculum vulgare</i>), 100 mg de Hortelã- Pimenta (<i>Mentha piperita</i>), 93,8 mg de Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>), 75 mg de Angélica (<i>Angelica archangelica</i>), 75 mg de Anis verde (<i>Pimpinella anisum</i>), 75 mg de Rosmaninho (<i>Lavandula stoechas</i>), 75 mg de Taraxaco (<i>Taraxacum officinale</i>), 75 mg de Ulmaria (<i>Filipendula ulmária</i>), 75 mg de Verbena (<i>Verbena officinalis</i>)	-	-	-	-	-

Legenda: *p*-sinefrina – *para*-sinefrina; EGCG – epigallocatequina galato; GTC – catequinas do chá verde.

Nota: os valores presentes na tabela encontram-se expressos por dose total diária recomendada à exceção do *Citrus aurantium*, que se encontra expresso por dose única e por dose total diária recomendado.

Tabela 3. Análise estatística da quantidade de *Citrus aurantium* e/ou sinefrina e cafeína anidra contidos nos 37 suplementos analisados.

Composto	n	%	Mediana (P25;P75)	IC95% limite inferior	IC95% limite superior	Valor mínimo	Valor máximo
<i>Citrus aurantium</i>	35	95					
Por dose única			83 (30;150) mg	66 mg	116 mg	2 mg	250 mg
Por dose total diária			200 (80;300) mg	162 mg	294 mg	6 mg	840 mg
Conteúdo em sinefrina	16	43					
Por dose total diária			12 (10;18) mg	9 mg	25 mg	0,6 mg	60 mg
Conteúdo em cafeína anidra	25	68					
Por total diário			200 (91;356) mg	170 mg	328 mg	6 mg	750 mg

Legenda: *P* – percentil; IC95% – Intervalo de confiança da mediana a 95%.

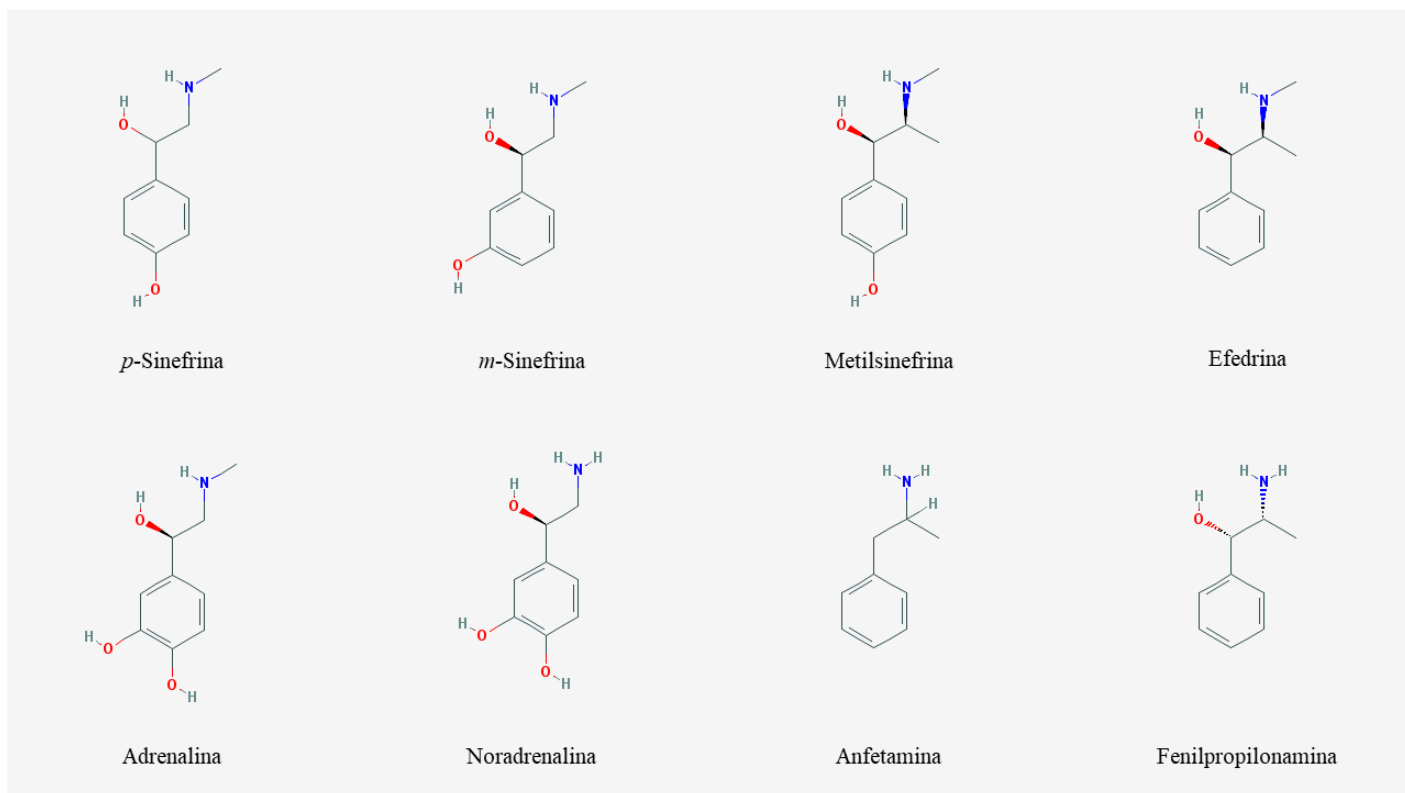


Figura 1. Estrutura química de compostos relacionados estruturalmente com a sinefrina.

Fonte: PUBCHEM (57).