

SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA EMAGRECIMENTO CONTENDO SINEFRINA: RISCOS E TOXICIDADE

DIETARY SUPPLEMENTS FOR WEIGHT LOSS WITH SYNEPHRINE: RISKS AND TOXICITY

A.O.
ARTIGO ORIGINAL

Mariana Catarina Ribeiro Alves¹; João Paulo Capela^{1,2}

¹ Unidade de Investigação Universidade Fernando Pessoa em Energia, Ambiente e Saúde do Centro de Estudos em Biomedicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Praça 9 de Abril, n.º 349, 4249-004 Porto, Portugal

² UCIBIO/REQUIMTE (Rede de Química e Tecnologia), Laboratório de Toxicologia do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Rua D. Manuel II, Apartado 55142, 4051-401 Porto, Portugal

*Endereço para correspondência:

Mariana Catarina Ribeiro Alves
Rua de Quintão, casa 9, Abade de Neiva,
4750-013 – Barcelos, Portugal
marianalvesnutricao@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 15 de outubro de 2018
Aceite a 4 de março de 2019

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sinefrina é o principal composto ativo presente no *Citrus aurantium*. Encontra-se incorporada em muitos suplementos alimentares que advogam promover a perda de peso, isto apesar do efeito termogénico e a segurança da sinefrina carecerem de estudos que os comprovem. Diversas autoridades de segurança alimentar internacionais emitiram recomendações sobre níveis máximos de consumo diários.

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

METODOLOGIA: 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 e abril de 2018.

RESULTADOS: Reuniram-se 37 suplementos com sinefrina e/ou *Citrus aurantium* na sua composição, apenas sendo possível inferir sobre a quantidade de sinefrina presente em 16 suplementos. Aferiu-se que a dose diária de extrato de *Citrus aurantium* recomendada pelo produtor e/ou distribuidor corresponde a um valor mediano de 200 mg com valor mínimo de 6 mg e o valor máximo de 840 mg. A quantidade mediana de sinefrina diária recomendada é de 12 mg, com um valor mínimo de 0,6 mg e valor máximo de 60 mg. A cafeína anidra e a sinefrina encontram-se combinadas em 9 suplementos. Vários suplementos excedem os limites diários de sinefrina recomendados por autoridades de segurança alimentar, de destacar que 13 dos 16 suplementos, em que foi possível estimar o valor de sinefrina, excedem os limites preconizados pela autoridade alemã BfR.

CONCLUSÕES: Os níveis de sinefrina presentes em vários suplementos podem ser danosos para a saúde dos consumidores. O risco cardiovascular da sinefrina é aumentado na presença de cafeína. Os consumidores devem ser alertados para os níveis destes compostos presentes nos suplementos.

PALAVRAS-CHAVE

Cafeína, *Citrus aurantium*, Peso corporal, Sinefrina, Suplemento alimentar, Termogénese, Toxicidade cardiovascular

ABSTRACT

INTRODUCTION: Synephrine is the main active compound present in *Citrus aurantium*. It is found in many dietary supplements that advocate the promotion of weight loss, despite the limited availability of studies that prove the thermogenic effect and safety of synephrine. Several international food safety authorities issued recommendations on the maximum daily levels.

OBJECTIVES: Study the composition of dietary supplements containing synephrine and/or *Citrus aurantium* available in the Portuguese market and analyze the adverse effects associated with their synephrine daily doses.

METHODOLOGY: To find dietary supplements for weight loss with synephrine, it was carried out a research at local stores and internet websites, between March 2018 and April 2018.

RESULTS: 37 supplements containing synephrine and/or *Citrus aurantium* 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 and a maximum value of 840 mg. 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 were combined in 9 supplements. Several supplements exceed the daily dose limits of synephrine recommended by food safety authorities, of note that 13 of the 16 supplements, where it was possible to estimate the daily dose of synephrine, exceed the limits recommended by the German BfR authority.

CONCLUSIONS: Synephrine daily levels present in various supplements can be dangerous to health consumers. The cardiovascular risk of synephrine is increased in combination with caffeine. Consumers should be alerted to the levels of these compounds present in dietary supplements.

KEYWORDS

Citrus aurantium, Body weight, Synephrine, Dietary supplement, Thermogenesis, Cardiovascular toxicity

INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de alimentos e o estilo de vida sedentário promove sinergicamente o aumento de peso e o risco de obesidade (1). Dados de 2015-2016, revelam que em Portugal, a prevalência de pré-obesidade e obesidade é de 34,8% e 22,3%, respetivamente (2). Existem diversas estratégias adequadas para o tratamento destas patologias, desde a alteração de comportamentos alimentares e do estilo de vida, terapias farmacológicas até procedimentos cirúrgicos (3, 4).

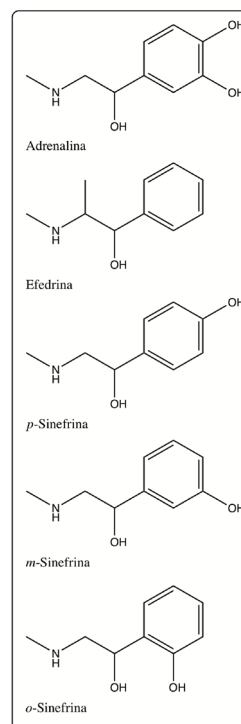
Vários suplementos alimentares (SA) disponíveis no mercado que advogam a rápida promoção da perda de peso, através do aumento do metabolismo energético e/ou lipídico, indução da lipólise durante o exercício, supressão do apetite, diminuição da absorção de lípidos, prevenção de ganho ponderal após perda de peso, e até melhorar a performance desportiva (3, 5–7). O estigma social da obesidade, o seu fácil acesso, a publicidade massiva, a alegada ausência de efeitos adversos propagandeada pelos produtores, a crença num produto milagroso para a perda de peso sem exigências de alterações do estilo de vida, a não necessidade de prescrição médica ou orientação por um nutricionista, são alguns dos motivos que levam ao uso dos SA (8). Os SA termogénicos podem ser constituídos por um único composto ou por um conjunto de compostos, cada um com o seu mecanismo de ação distinto (6, 13, 14). Dada a grande falta de estudos que avaliam a sua eficácia e segurança, os seus possíveis efeitos secundários ou reações adversas constituem uma preocupação para a saúde pública (3). São muitos os SA disponíveis no mercado que alegam ter efeitos termogénicos, alguns dos quais contêm sinefrina e/ou *Citrus aurantium*. A sinefrina é o principal composto ativo presente no *Citrus aurantium*, a principal fonte natural para a produção de SA contendo sinefrina (9–11). 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* ou *Kijitsu* (4, 12). A sinefrina encontra-se também presente noutras espécies de Citrus assim como na *Evodia rutaecarpa* (9, 11, 13). E está distribuída pela natureza e é consumida frequentemente em vários alimentos e sumos derivados de citrinos (14). É utilizada há mais de 20 anos em SA termogénicos, devido à sua suposta capacidade de ligação a receptores β_3 -adrenérgicos e conseqüente aumento do metabolismo basal e da lipólise, supressão do apetite e aumento da resistência em desportistas (5, 10, 14–18). O Programa de Monitorização em Competições da Agência Mundial Antidopagem (WADA) concluiu que a sinefrina não é proibida, no entanto monitoriza esta substância de forma a detetar padrões de uso ilegítimo no desporto (19).

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 (9, 11, 18, 20). A *o*-sinefrina não é obtida a partir de extratos naturais, nem é usada na perda de peso (18). No que respeita à forma isomérica presente no *Citrus aurantium* não existe consenso, no entanto a maioria dos estudos indicam que este apenas contém *p*-sinefrina (9, 14, 15, 17, 18, 20, 21). A *p*-sinefrina também designada de sinefrina e oxedrina, é um derivado de feniletanolamina, constitui mais de 85% de todos os protoalcalóides presentes no *Citrus aurantium*, e é considerada uma amina simpaticomimética (15–17, 21, 22). A *m*-sinefrina também designada de fenilefrina ou Neo-sinefrina, é um fármaco simpatomimético usado como descongestionante nasal, miotático e cardiotónico (23) (Figura 1).

A segurança e eficácia da sinefrina são muitas vezes questionadas devido à sua semelhança estrutural com os agonistas dos receptores adrenérgicos simpatomiméticos, que possuem efeitos estimulantes ao nível do sistema nervoso central, cardiovascular e cerebrovascular,

Figura 1

Estrutura química da sinefrina e seus isómeros, assim como de compostos estruturalmente aparentados



A *p*-sinefrina e a sinefrina e são considerados sinónimos. De realçar a similitude estrutural entre a adrenalina e a sinefrina, o que explica o efeito simpaticomimético desta última.

pelo seu efeito no aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e na vasoconstrição (9, 15–17, 21, 24, 25). Sendo que estes efeitos são exacerbados quando combinada com outros compostos que ativam outros receptores, como a cafeína (26). Outros derivados sintéticos de sinefrina como metilsinefrina (oxilofrina, *p*-hidroxiefedrina), isopropilnorsinefrina e *t*-butil-norsinefrina, foram proibidos em SA, pois promovem um aumento significativo da frequência cardíaca e da pressão arterial (16, 27). Diversas autoridades de segurança internacionais preocupadas com o consumo de suplementos contendo sinefrina, incluindo a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), emitiram recomendações acerca do seu consumo, incluindo níveis máximos de consumo diários. Estas recomendações encontram-se resumidas na Tabela 1.

Dada a recente preocupação com os níveis de sinefrina presentes nos SA por várias autoridades de segurança alimentar, torna-se importante perceber qual a dosagem de sinefrina e associações de compostos presentes nos suplementos. No presente trabalho, foi estudada a composição dos SA para emagrecimento contendo sinefrina e/ou *Citrus aurantium* disponíveis no mercado português, assim como, as doses diárias de sinefrina que apresentam, de forma a avaliar a segurança dos consumidores que consomem estes produtos.

METODOLOGIA

Para a pesquisa de SA 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),

Tabela 1

Recomendações de autoridades de segurança para o consumo de sinefrina

ANO	PAÍS	INSTITUIÇÃO	DOCUMENTO	RECOMENDAÇÕES	REFERÊNCIA
2003	Austrália	Governo Australiano: Departamento da Saúde	"National Drugs and Poisons Schedule Committee – Therapeutic Goods Administration"	Recomenda dose máxima de 30 mg/dia de sinefrina.	(40)
2003	Nova Zelândia	Autoridade de Segurança de Medicina e Aconselhamento Médico da Nova Zelândia (MedSafe)	Committees "Minutes of the 30th meeting of the Medicines Classification Committee - 26 November 2003"	Recomenda dose máxima de 30 mg/dia de sinefrina.	(41)
2009	Europa	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA)	"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"	- 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.	(28)
2010	Canadá	Health Canada	"Guidelines for the use of Synephrine in Natural Health Products"	- Dose máxima de 30 mg/dia. - Não é permitida a presença de cafeína em produtos que contêm sinefrina.	(42)
2011	Canadá	Health Canada	"Synephrine, Octopamine and Caffeine, Health Risk Assessment (HRA) Report"	- Doses 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.	(13)
2012	Alemanha	Instituto Federal Alemão de Avaliação de Riscos (BfR)	Opinião "Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine"	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 na população alemã).	(26)
2014	Europa	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA)	"Scientific Opinion on the application of the Qualified Presumption of Safety approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations"	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.	(43)
2014	França	Agência Nacional Francesa da Segurança Sanitária, da Alimentação, do Ambiente e do Trabalho (ANSES)	"OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety"	- 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.	(11)
2015	Europa	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA)	"Scientific Opinion on the safety of caffeine"	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.	(35)

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, incluindo 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 aqueles que não continham a composição e/ou as quantidades de todos os ingredientes, tanto no rótulo ou na sua descrição nos sítios da internet. 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 depois do

ano 2000, de forma a incluir apenas os estudos mais recentes sobre a temática.

RESULTADOS

Os ingredientes e respetivas quantidades referidas no rótulo, ou na sua descrição nos sítios da internet, elaborados pelos produtores e/ou distribuidores dos SA contendo sinefrina, encontram-se descritos nas Tabela 2 e 3. Devido ao elevado número de ingredientes distintos obtidos, cerca de 100, e para tornar a interpretação das tabelas 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* e "fontes de cafeína". A Tabela 3 é constituída pelo grupo dos "complexos vegetais", "aminoácidos e derivados", "vitaminas", "minerais" e "outros ingredientes". De realçar que os valores presentes na Tabela 2 encontram-se expressos por dose única e por dose total diária recomendada, enquanto que os valores presentes na Tabela 3 encontram-se expressos por dose total diária recomendada pelo responsável pelo suplemento. O valor energético e de macronutrientes destes suplementos é por norma reduzido e não foram incluídos pela sua irrelevância para o objetivo do estudo.

Tabela 2

Comparação do teor de componentes contendo sinefrina e fontes cafeína de diferentes suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis em Portugal

SUPLEMENTO	DOSE (total diário recomendado) (Fabricante)	SINEFRINA	LARANJA AMARGA (<i>Citrus aurantium</i>)	EVODIA RUTAEACRPA	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	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	250 mg/cápsula (total diário 500 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 30 mg)	-	-	-	-	-	-	-
2	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	50 mg/cápsula (total diário 200 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 12 mg)	-	-	-	-	-	-	-
3	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	82,5 mg/cápsula (total diário 330 mg)	-	-	-	-	-	-	-
4	2 cápsulas (3 vezes ao dia)	-	35mg/cápsula (total diário 210 mg)	-	-	35 mg/cápsula (total diário 210 mg) (com 25% de ácido clorogénico)	-	35 mg/cápsula (total diário 210 mg) (com 22% de cafeína)	-	-
5	3 cápsulas/dia	-	21,7 mg/cápsula (total diário 65 mg)	-	100 mg/cápsula (total diário 300 mg)	-	-	8,3 mg/cápsula (total diário 25 mg)	-	-
6	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	16,3 mg/cápsula (total diário 65 mg)	-	100 mg/cápsula (total diário 400 mg)	56,25 mg/cápsula (total diário 225 mg)	-	6,25 mg/cápsula (total diário 25 mg)	-	-
7	2 cápsulas/dia	-	50 mg/cápsula (total diário 100 mg)	-	75mg/cápsula (total diário 150 mg)	6mg/cápsula (total diário 12 mg)	9 mg/cápsula (total diário 18 mg)	-	-	-
8	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	60 mg/cápsula (total diário 120 mg)	-	200 mg/cápsula (total diário 400 mg)	-	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-
9	3 cápsula (2 vezes ao dia)	-	13,3 mg/cápsula (total diário 80mg) (conteúdo de p-sinefrina de 50%, equivalente a 40mg)	-	73,3 mg/cápsula (total diário 440 mg)	-	-	-	-	-
10	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg) (conteúdo de sinefrina de 12 mg)	-	152,5 mg/cápsula (total diário 305 mg)	50 mg/cápsula (total diário 100 mg)	-	-	200 mg/dia (com 8% de cafeína)	-
11	1 ampola de 15ml/dia	-	200 mg/dia (conteúdo de sinefrina de 12 mg)	-	-	-	-	-	-	-
12	Doseador de 40 ml/dia	-	200 mg/dia (conteúdo de sinefrina de 16,8 mg)	-	-	240 mg/dia (semente) (com 24 mg de ácido clorogénico)	280 mg/dia (folha) (com 14 mg de cafeína)	-	-	-
13	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	2 mg/cápsula (total diário de 6 mg)	-	34,3 mg/cápsula (total diário 102 mg)	-	-	-	50 mg/cápsula (total diário 150 mg)	-
14	2 cápsula (2 vezes ao dia)	-	210 mg/cápsula (total diário de 840 mg)	-	112,5 mg/cápsula (total diário 450 mg)	5 mg/cápsula (total diário 20 mg)	250 mg/cápsula (total diário 1000 mg)	-	-	-
15	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário de 300 mg)	-	66,6 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-	-	-	-
16	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	167,5 mg/cápsula (total diário 670mg)	-	78 mg/cápsula (total diário 312 mg)	-	111,5 mg/cápsula (total diário 446 mg) (com 200 mg de EGCG)	100 mg/cápsula (total diário 400 mg)	-	-
17	1 cápsula (3 vezes ao dia)	-	100 mg/cápsula (total diário 300 mg)	-	66,7 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	66,7 mg/cápsula (total diário 200 mg) (com 90 mg de EGCG)	-	-	-
18	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	30 mg/cápsula (total diário 60 mg)	-	350 mg/cápsula (total diário 700 mg)	-	100 mg (folha) + 70 mg de GTC + 45 mg de EGCG/cápsula (total diário 200 mg (folha) + 140 mg de GTC + 90 mg de EGCG)	-	-	-

SUPLEMENTO	DOSE (total diário recomendado) (Fabricante)	SINEFRINA	LARANJA AMARGA (<i>Citrus aurantium</i>)	EVODIA RUTAEACARPA	CAFEINA 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
19	3 cápsulas/dia	20 mg/cápsula (total diário de 60 mg)	-	200 mg/cápsula (total diário 600 mg) (fornecendo 120 mg de Evodiamina)	250 mg/cápsula (total diário 750 mg)	-	375 mg/cápsula (total diário 1125 mg) (com 729 mg de catequinas e 336 mg de EGCG)	-	200 mg/cápsula (total diário 600 mg) (com 20% de xantinas)	-
20	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	110 mg/cápsula (total diário 220 mg)	-	-	-	55 mg/cápsula (total diário 110 mg)	-	-	40 mg/cápsula (total diário 80 mg)
21	1 cápsula (2 vezes ao dia)	6 mg/cápsula (total diário de 12 mg)	100 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	3 mg/cápsula (total diário 6 mg)	-	5 mg/cápsula (total diário 10 mg) (com 6% de cafeína)	-	-	-
22	2 cápsulas/dia	-	5 mg/cápsula (total diário 10 mg)	-	80 mg/cápsula (total diário 160 mg)	-	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-
23	2 cápsulas/dia	-	5 mg/cápsula (total diário 10 mg)	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	4 mg/cápsula (total diário 80 mg) (com 45% de polifenóis, 30% de catequinas, 10% EGCG)	2 mg/cápsula (total diário 4 mg) (com 22% de cafeína)	-	-
24	1 cápsula/dia	-	11 mg/dia (conteúdo de sinefrina 95%, equivalente a 10,45 mg)	-	-	-	100 mg/dia	250 mg/dia (com 22% de cafeína)	-	-
25	Doseador de 300ml/dia	-	10mg/dia (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 0,6 mg)	-	200 mg/dia	-	8 mg/dia (com 98% de polifenóis)	4 mg/dia (com 20% de cafeína)	-	-
26	3 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	33,3mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-	-	100 mg/cápsula (total diário 600 mg)	-	-	166,7 mg/cápsula (total diário 1000 mg)
27	1 cápsula (2 vezes ao dia)	-	150 mg/cápsula (total diário 300 mg) (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 18 mg)	-	40 mg/cápsula (total diário 80 mg)	-	-	100 mg/cápsula (total diário 200 mg) (com 10% de cafeína)	-	-
28	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	83 mg/cápsula (total diário 332 mg)	-	10 mg/cápsula (total diário 40 mg)	-	100 mg/cápsula (total diário 400 mg)	80 mg/cápsula (total diário 750 mg)	-	-
29	2 cápsulas (2 vezes ao dia)	-	83mg/cápsula (total diário 332 mg)	-	14 mg/cápsula (total diário 56 mg)	-	29 mg/cápsula (total diário 116 mg)	29 mg/cápsula (total diário 116 mg)	29 mg/cápsula (total diário 116 mg)	-
30	6 cápsulas/dia	-	33,3 mg/cápsula (total diário 200 mg)	-	-	-	-	66,7 mg/cápsula (total diário 400 mg)	-	20 mg/cápsula (total diário 100 mg) (extrato)
31	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	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	3 cápsulas/dia	-	133,3 mg/cápsula (total diário 400 mg)	-	200 mg	-	100 mg	60 mg	-	-
35	3 cápsulas/dia	-	200 mg/cápsula (total diário 600 mg)	-	250 mg	-	100 mg	-	-	-
36	Doseador de 10 ml/dia	-	200 mg (conteúdo de sinefrina 6%, equivalente a 12 mg)	-	-	600 mg	-	-	-	-
37	Doseador de 15 ml/dia	5 mg	-	-	-	-	-	-	-	-

p-sinefrina: para-sinefrina
EGCG: epigallocatequina galato
GTC: catequinas do chá verde

Nota: Os valores presentes na tabela encontram-se expressos por dose única e por dose total diária recomendada.

Tabela 3

Comparação do teor de complexos vegetais, aminoácidos, vitaminas, minerais e outros compostos de diferentes suplementos alimentares para emagrecimento contendo sinefrina disponíveis em Portugal

SUPLEMENTO	GARCINIA CAMBOGIA		PIMENTA-PRETA (<i>Piper nigrum</i>)		COMPLEXOS VEGETAIS		AMINOÁCIDOS E DERIVADOS		VITAMINAS		MINERAIS		OUTROS INGREDIENTES	
					CAIENA	OUTROS COMPLEXOS VEGETAIS					ZINCO	CRÓMIO		
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	600 mg de Alcachofra (<i>Cynara cardunculus</i>), 500 mg de Caralluma fimbriata, 240 mg de Aloé Vera	-	-	-	-	-	40 µg	-	82,5 µg de Colina
4	-	-	-	-	-	12 mg de Curcuma longa	-	-	-	-	-	40 µg	-	3 g de Glucomanano
5	-	-	5 mg (fruto)	-	100 mg (<i>Capsicum annuum</i>)	200 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com <i>forskolina</i>), 100 mg de <i>Urtica dioica</i> (semente), 250 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com <i>forskolina</i>), 150 mg de <i>Dente de leão</i> (<i>Taraxacum officinale</i>) (raiz), 150 mg de <i>Uva ursina</i> (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) (folha) (com 30% de <i>Arbutina</i>), 120 mg de <i>Urtica dioica</i> (semente), 100 mg de <i>Coptis teeta</i> (rizoma) (com 8% de <i>berberina</i>), 50 mg de <i>Escutelária</i> (<i>Scutellaria baicalensis</i>) (raiz), 50 mg de <i>Sálvia vermelha</i> (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) (raiz), 25 mg de 5-HTP (5-hidroxitriptofano) (<i>Griffonia simplicifolia</i>) (semente), 25 mg de <i>Ophiopogon japonicus</i> (raiz), 2,70 mg de <i>Ginkgo Biloba</i> (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-Tartrato	
6	-	-	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 <i>forskolina</i>), 150 mg de <i>Dente de leão</i> (<i>Taraxacum officinale</i>) (raiz), 150 mg de <i>Uva ursina</i> (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) (folha) (com 30% de <i>Arbutina</i>), 120 mg de <i>Urtica dioica</i> (semente), 100 mg de <i>Coptis teeta</i> (rizoma) (com 8% de <i>berberina</i>), 50 mg de <i>Escutelária</i> (<i>Scutellaria baicalensis</i>) (raiz), 50 mg de <i>Sálvia vermelha</i> (<i>Salvia miltiorrhiza</i>) (raiz), 25 mg de <i>Ophiopogon japonicus</i> (raiz), 5 mg de <i>Ginkgo Biloba</i> (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-Tartrato	
7	-	-	-	-	-	18 mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (rizoma)	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	5 mg (fruto)	-	-	100 mg de <i>Capsicum annuum</i> (fruta)	220 mg de N-Acetil L-Tirosina	-	-	-	-	200 µg (Picolinato de Crómio)	-	-
9	-	-	-	-	-	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	84 mg	-	-	-	100 mg (<i>Capsicum frutescens</i>) (fruto)	184 mg de Extrato de Cacao (<i>Theobroma cacao</i> (semente)), 80 mg de <i>Fucus vesiculosus</i> (com 0,2% de iodo), 40 mg de <i>Coleus forskohlii</i> (raiz) (com <i>forskolina</i>)	-	-	80 mg de Vitamina C, 12 mg de Vitamina E	-	-	-	-	100 mg de Ácido alfa lipoico (ALA)
11	200 mg (com 120 mg de ácido hidroxicitrico) (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 <i>Ruscogenina</i>), 7,5 mg de <i>Undaria pinnatifida</i> (com 10% de <i>Fucoxantina</i>)	-	-	-	-	-	-	-	200 mg de Maltodextrina de Bétula alba, 5 mg de Hiperosídeo
12	-	-	-	-	-	160 mg de Extrato de <i>Griffonia simplicifolia</i> (com 40 mg de 5-hidroxitriptofano (5-HTP))	-	-	-	-	-	-	-	-

SUPLEMENTO	COMPLEXOS VEGETAIS			AMINOCÁCIDOS E DERIVADOS			VITAMINAS			MINERAIS		OUTROS INGREDIENTES
	GARCINIA CAMBOGIA	PIMENTA-PRETA (<i>Piper nigrum</i>)	CAIENA	OUTROS COMPLEXOS VEGETAIS				ZINCO	CRÓMIO			
13	-	6 mg (fruto)	-	300 mg de Extrato de Feijão Branco (<i>Phaseolus vulgaris</i>), 150 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</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	-	-	400 mg	-	50 mg de L-Fenilalanina	-	-	-	-	-		
15	-	-	-	-	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-aspartico)		
16	334 mg (extrato) (com 200 mg de ácido hidroxil-trico)	10,60 mg (com 10 mg de piperina) (extrato)	200 mg (com 0,60 mg de capsaicina)	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 lodo)	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), 2,80 mg de Vitamina B2 (Riboflavina), 2,80 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 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 (Frutooligosacarídeos), 400 mg de Inulina, 400 mg de Quitosana, 200 mg de Ácido alfa lipoico (ALA), 100 mg de Inositol			
17	150 mg (com 90 mg de ácido hidroxil-trico)	5 mg (com 4,70 mg de piperina) (extrato)	100 mg (com 0,30 mg de capsaicina)	-	300 mg de L-Carnitina, 100 mg de L-Tirosina	-	-	40 µg	-	-		
18	-	-	200mg (extrato) (Capsium annuum)	60 mg de <i>Olea europaea</i> (folha)	900 mg de L-Tirosina	80 mg de Vitamina C, 1,40 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 5,0 µg de Vitamina D	-	-	-	600 mg de Octapamia HCL, 50 mg de Naringina, 100 µg de Diiodotiroina, 100 µg de Iodotirosina		
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
20	-	-	-	-	-	1,4 mg de Vitamina B6 (Piridoxina), 6 mg de Vitamina B5 (Ácido Pantoténico)	-	-	-	-		
21	-	-	-	460 mg de Catonas de Framboesa, 160 mg de Extrato de Acerola (<i>Malpighia emarginata</i>)	-	80 mg de Vitamina C	-	-	-	-		
22	-	5 mg (com 95% de piperina)	-	5 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba</i> L.)	-	-	-	-	-	250 mg de Colina, 250 mg de Lipídios de Guggul		
23	-	5 mg (com 95% de piperina)	-	60 mg de Extrato de Capsicum, 20 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba</i> L.) (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-Triptofano	4,3 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	-	-	530 mg de Ácido linoleico conjugado (CLA)		
24	-	-	-	200 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix Alba</i> L.) (com 15% de Salicina), 50 mg de Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) (com 5% de gingeroles), 50 mg de Extrato de Citrico Naringina	-	-	-	-	-	-		
25	250 mg (extrato) (com 50% de ácido hidroxil-trico)	-	-	60 mg de Extrato de Capsicum, 20 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba</i> L.) (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-Triptofano,	4,3 mg de Vitamina B6 (Piridoxina)	-	-	-	550 mg de Colina Bitartrato, 550 mg de Inositol, 250 mg de Betaina HCL		
26	-	5 mg	-	200 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba</i> L.)	-	50 mg de Vitamina B3 (Niacina)	-	-	-	100 mg de Colina Bitartrato, 15 mg de Inositol, 10 mg de Inositol		
27	300 mg (com 60% de ácido hidroxil-trico)	-	-	200 mg Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba</i> L.), 120 mg Extrato de Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)	40 mg de Acetil L-Carnitina	-	-	-	-	-		

SUPLEMENTO	GARCINIA CAMBOGIA		PIMENTA-PRETA (<i>piper nigrum</i>)		COMPLEXOS VEGETAIS		AMINOÁCIDOS E DERIVADOS		VITAMINAS		MINERAIS		OUTROS INGREDIENTES	
					CAIENA	OUTROS COMPLEXOS VEGETAIS			ZINCO	CRÔMIO				
28	-	-	-	-	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-tartrato
29	-	-	-	-	-	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 Alcaçofra (<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 forskohlii</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 (Pridoxina)	-	24,8 µg	-	-	-	-
30	500 mg (com 100 mg de ácido hidroxici-trico)	-	-	-	-	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 (Pridoxina)	-	20 µg	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	200 mg de Extrato de Chá Vermelho	-	1,0 mg de Vitamina B6 (Pridoxina)	-	100 µg	-	-	-	-
32	214 mg (com 60% de ácido hidroxici-trico)	-	-	-	6,6 mg (extrato)	150 mg de Extrato de Salgueiro Branco (<i>Salix alba L.</i>), 100 mg de Bitter Melon (Momordica charantia), 36 mg de Extrato de Cnidium monnieri (semente), 21 mg de Extrato de Codonopsis pilosula (raiz), 21 mg de Extrato de Baunilha (<i>Bauhinia purpurea</i>)	300 mg de L-Tirosina, 250 mg de L-Carnitina	-	-	60 µg (Picolina-to de Crômio)	-	-	-	110 mg de L-Carnitina L-tartrato (com 75 mg de L-Carnitina), 81 mg de Ácido Inoleico conjugado (CLA), 66 mg de Ácido alfa lipóico (ALA)
33	40 mg	-	9 mg	-	-	150 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 Ginseng (Panax ginseng carne), 51 mg de Dente de leão (<i>Taraxacum officinale</i>) (extrato), 21 mg de Canela (<i>Cinnamomum verum j. presl</i>) (em pó)	200 mg de L-Carnitina, 100 mg de L-Tirosina	-	-	25 µg + 200 mg de Picolina-to de Crômio	-	-	-	16 mg de Inositol
34	-	-	6 mg (em pó)	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 Fenogreco (<i>Foeniculum 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)	400mg de Acetil L-Carnitina, 100mg de L-Arginina	100mg de Vitamina B1 (Tiamina), 21mg de Vitamina C, 0,9mg de Vitamina B6 (Pridoxina).	-	200 µg	-	-	-	100 mg de colágeno, 45 mg de coenzima Q10
35	-	-	6 mg (em pó)	6 mg (em pó)	6 mg (em pó)	100 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 Fenogreco (<i>Foeniculum 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 (Pridoxina)	-	67 µg	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	100 mg de Extrato de Cacau (<i>Theobroma cacao</i>)	50 mg de L-Tirosina	150 mg de Vitamina B6 (Pridoxina), 16 mg de Vitamina B3 (Niacina), 2,5 µg Vitamina B12 (Cianocobalamina)	-	40 µg	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	100 mg de Alcaçofra (<i>Cynara scolymus</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 stoeschas</i>), 75 mg de Taraxaco (<i>Taraxacum officinale</i>), 75 mg de Ulmaria (<i>Filipendula ulmaria</i>), 75 mg de Verbena (<i>Verbena officinalis</i>)	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: Os valores presentes na tabela encontram-se expressos por dose total diária recomendada.

A partir da análise dos rótulos dos 37 SA contendo sinefrina e/ou *Citrus aurantium* verificou-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, permitindo o cálculo da quantidade de sinefrina presente. De entre os suplementos que continham sinefrina na composição, somente dois se caracterizaram pela ausência de *Citrus aurantium*, nomeadamente os suplementos 19 e 37.

Relativamente à dose total diária de *Citrus aurantium*, 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. No diz respeito à quantidade de sinefrina presente nos suplementos, o valor mínimo de 0,6 mg, corresponde ao suplemento 25 e valor máximo de 60 mg ao suplemento 19. De realçar que os suplementos número 19 e 33, também possuem *Evodia rutaecarpa*, uma fonte de sinefrina, assim a quantidade de sinefrina neles presente será superior.

A cafeína, sob a forma de cafeína anidra, está presente em 25 (68%) suplementos, e destes, 9 encontram-se combinados com sinefrina. A cafeína anidra constitui a única fonte de cafeína na qual é possível quantificar a quantidade de cafeína presente. Assim, de acordo com a Tabela 4, o valor mínimo de cafeína é de 6 mg, presente no suplemento 21 e valor máximo é de 750 mg, presente no 19. Além da cafeína anidra, surgem nos suplementos, por vezes em combinação, outras fontes de cafeína que farão aumentar o conteúdo total deste composto, em particular o café verde, extrato de chá verde, extrato de guaraná, erva-mate e noz-cola.

Para além das informações nutricionais, no rótulo, ou na sua descrição nos sítios da internet, alguns dos SA contêm por vezes as seguintes advertências: “Os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado, bem como de um estilo de vida saudável”, “ 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 cólon, do foro psiquiátrico ou diabetes”, “Recomenda-se aconselhamento médico ou nutricional”, “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 menores de 18 anos”.

DISCUSSÃO

Neste estudo verificou-se que as quantidades de sinefrina por dose diária, variaram entre 0,6 e 60 mg, sendo que 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 (13, 26, 28). Nos suplementos analisados, encontraram-se padronizações do conteúdo de sinefrina de 3%, 6%, 50% e 95%. Em termos quantitativos os SA disponíveis no mercado, segundo a EFSA, fornecem uma dose diária de *Citrus aurantium* entre 100 e 200 mg (28). Os suplementos analisados contêm quantidades de *Citrus aurantium* que variam entre 6 e 840 mg. Assim, 11 suplementos fornecem menos de 100 mg, 10 fornecem entre 100 mg a 200 mg e 14 suplementos fornecem mais de 200 mg de *Citrus aurantium* por dose diária.

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. Apesar dos valores limite diários serem distintos entre estas organizações, a título de exemplo o Instituto federal Alemão de Avaliação de Riscos (BfR) considerou a dose máxima diária de 6,7 mg de sinefrina nos SA como segura (26). Neste estudo, dos 16 suplementos que fornecem as doses diárias de sinefrina, apenas 3 suplementos (número 25, 33, 37) respeitam esta recomendação. Ou seja 81%, excedem os limites preconizados por esta organização, colocando-se possivelmente em risco de saúde os utilizadores destes produtos.

O efeito das aminas biogénicas tem sido estudado uma vez que poderá afetar o comportamento alimentar, o balanço energético e o controlo de peso (13). 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 (22, 24). Alguns autores referem que a sinefrina atua principalmente nos recetores β_3 -adrenérgicos, o que provoca um aumento da termogénese e da lipólise, controlo glicémico e do apetite, levando a uma redução do peso sem efeitos cardiovasculares significantes (16, 29). Por outro lado, a sinefrina parece estimular os recetores α_1 -adrenérgicos resultando em vasoconstrição e aumento da pressão arterial (9, 17, 25, 30, 31), o que não é alheio ao facto de a sinefrina apresentar similitude estrutural com os neurotransmissores endógenos da família das catecolaminas. Na literatura encontram-se descritos alguns estudos que avaliam os efeitos a nível cardiovascular da sinefrina. Bui e colaboradores conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a alteração de parâmetros cardiovasculares durante 6 horas após a administração, no qual participaram 15 adultos

Tabela 4

Análise estatística da quantidade de *Citrus aurantium*, sinefrina e cafeína anidra contidos nos 37 suplementos analisados

COMPOSTO	N	%	MEDIANA	IC95%	IC95%	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 por total diário	25	68	200 (91;356) mg	170 mg	328 mg	6 mg	750 mg
Combinação de sinefrina com cafeína por total diário	9	36					
Sinefrina			12 (8;29) mg	4 mg	33 mg	0,6 mg	60 mg
Cafeína			200 (65;373) mg	52 mg	417 mg	6 mg	750 mg

P: Percentil

IC95%: Intervalo de confiança da mediana a 95%

normotensivos de peso normal, que receberam placebo ou uma dose única de 900 mg de extrato de *Citrus aurantium* (contendo 6% de sinefrina, equivalente a 54 mg). Entre as 1-5 horas foi registado um aumento pressão arterial sistólica no extrato 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 extrato com uma diferença máxima de $2,6 \pm 3,8$ mmHg. Entre as 2-5 horas, a frequência cardíaca foi significativamente superior no extrato com uma diferença máxima de $4,3 \pm 4,5$ batimentos por minuto (bpm). 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* (32). A interdição da efedrina em suplementos alimentares, aumentou a integração da sinefrina ou da sua combinação com cafeína nestes produtos, tornando-se os seus maiores substitutos (13, 17, 21). A cafeína é um alcaloide natural estruturalmente semelhante à adenosina, atuando como um antagonista não seletivo do seu recetor, promovendo o bloqueio da atividade pré-sináptica da adenosina que conduz à libertação de catecolaminas, que atuam nos recetores adrenérgicos (13, 33, 34). Segundo a EFSA, a ingestão de 200 mg/dia de cafeína a partir de todas as fontes em consumidores adultos saudáveis não habituais, e de 400 mg/dia consumidores habituais, não levarão a preocupações de segurança (35). 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 de dose diária 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 podem ser potenciados na combinação de efedrina e cafeína (10). Deste modo, a ingestão concomitante de sinefrina com outros estimulantes, pode conduzir a efeitos adversos cardiovasculares, que podem não ser observados quando a sinefrina é administrada isoladamente (10, 28, 36). Haller e colaboradores realizaram um estudo para avaliar a segurança de um suplemento contendo sinefrina e cafeína durante 12 horas após a administração (36). Participaram 10 indivíduos normotensivos, separados em 3 grupos, um recebeu um suplemento com *Citrus aurantium*, contendo 46,9 mg de sinefrina, outro 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 último um placebo. Os autores concluíram que estes suplementos têm efeitos cardiovasculares significativos, mas 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 (36). Noutro estudo, Haller e colaboradores conduziram um estudo onde participaram 10 adultos, que 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 (37). 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 também aumentou no grupo produto teste + exercício. 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 (37). Num outro estudo Ratames e colaboradores estudaram o efeito

metabólico, lipolítico e cardiovascular de um suplemento durante o exercício, em que 12 homens foram distribuídos 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. Foi detetado um aumento do glicolise antes do exercício e a glicose plasmática foi significativamente superior no grupo *p*-sinefrina+cafeína em todas as medições. O 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 (calculadas tendo por base os parâmetros VO_2 e VCO_2) 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, o VO_2 , o gasto energético e a oxidação da gordura após o exercício. De salientar que foram verificados aumentos na frequência cardíaca apenas na combinação de *p*-sinefrina+cafeína (38).

Muitos suplementos termogénicos analisados neste estudo apresentam uma combinação de vários compostos ativos. Na verdade os SA contendo *Citrus aurantium* relatados em casos clínicos associados a vários efeitos adversos eram politerbais, contendo polialcalóides e elevadas doses de cafeína (16, 39). Stohs (39) após a revisão dos 22 relatórios de reações adversas recebidas pela Agência dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA) de 2004 a 2009 e outros 10 casos clínicos disponíveis na literatura relacionados com os efeitos adversos associados ao consumo de produtos contendo várias ervas e componentes entre as quais *Citrus aurantium* ou *p*-sinefrina, concluiu que estes 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, enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, fibrilação ventricular, um possível mascarar de bradicardia e hipotensão num indivíduo com anorexia nervosa (39). A Agência Nacional Francesa da Segurança Sanitária, da Alimentação, do Ambiente e do Trabalho (ANSES) identificou 18 relatos de reações adversas associadas ao consumo suplementos contendo *Citrus aurantium*, entre 2009 e 2013, sendo a hiperfosfatémia a reação adversa mais reportada (11).

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 desconhecimento da relação dose-resposta (11, 13, 39). Nos ensaios clínicos com humanos, são apontadas limitações do 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, faltando avaliar os efeitos cerebrovasculares referidos anteriormente.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Uma delas prende-se com o facto de apenas serem analisados SA disponíveis no mercado português, excluindo produtos de outros mercados estrangeiros facilmente acessíveis aos consumidores através da compra em sítios da internet. Além disso, procedeu-se a uma análise descritiva do conteúdo de compostos presentes nos suplementos de acordo com a informação veiculada pelo fabricante, não foi efetuada confirmação da dosagem de sinefrina ou de outros componentes por nenhum método analítico.

CONCLUSÕES

Nos suplementos termogénicos analisados neste estudo a *p*-sinefrina apresenta-se combinada com vários outros componentes, o que significa que os efeitos do consumo se devem à mistura e não apenas à *p*-sinefrina isoladamente. De destacar a combinação de *p*-sinefrina com cafeína, que é responsável pela potenciação dos efeitos adversos cardiovasculares. Dos 37 suplementos analisados apenas em 16 foi possível calcular a quantidade de *p*-sinefrina contida no suplemento, dificultando a análise da segurança das doses recomendadas pelo fabricante. Os consumidores devem ser ativamente alertados para os níveis dos compostos presentes nestes suplementos, que por vezes excedem os níveis recomendados por várias autoridades de segurança alimentar.

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. Jeukendrup AE, Randell R. Fat burners: Nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obes Rev*. 2011;12(10):841-51.
8. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common Dietary Supplements for Weight Loss. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1731-8.
9. 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.
10. Kubo K, Kiyose C, Ogino S, Saito M. Suppressive Effect of Citrus aurantium against Body Fat Accumulation and Its Safety. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;36(1):11-7.
11. 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.
12. Campos SD, Oliveira MBPP. Suplementos alimentares para perda de peso: serão eficazes e seguros? In: ASAE, editor. *Riscos e Alimentos*. 2012. p. 27-9.
13. Marles R. Synephrine, Octopamine and Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report. Health Canada. 2011.
14. 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.
15. 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.
16. Stohs SJ. Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding Citrus aurantium (Bitter Orange) Extract and *p*-Synephrine. *Phyther Res*. 2017;31:1463-74.
17. 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.
18. 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.
19. WADA. The 2019 Monitoring Program. 2018.
20. 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.

21. 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.
22. PUBCHEM-Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information. Oxedrine.
23. PUBCHEM-Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information. Phenylephrine.
24. 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.
25. 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.
26. German Federal Institute for Risk Assessment. Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. 2012.
27. FDA. Methylsynephrine in Dietary Supplements. 2016.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Lopes MDM, Capela JP. Study on the composition of thermogenic food supplements containing caffeine available in Portugal. *Acta Port Nutrição*. 2017;10:24-36.
35. EFSA Panel on Dietetic Products N and A. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA*. 2015;1-112.
36. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med*. 2005;118(9):998-1003.
37. 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.
38. Ratamess NA, Bush JA, Kang J, Kraemer WJ, Stohs SJ, Nocera VG, 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 Nov 16;35(8):657-69.
39. Stohs SJ. Assessment of the adverse event reports associated with Citrus aurantium (bitter orange) from April 2004 to October 2009. Vol. 2, *Journal of Functional Foods*. Elsevier Ltd; 2010. p. 235-8.
40. Australian Government Department of Health. National Drugs and Poisons Schedule Committee: Record of the Reasons Meeting 37. 2003.
41. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Minutes of the 30th meeting of the Medicines Classification Committee. 2003.
42. Health Canada. Notice-Guidelines for the Use of Synephrine in Natural Health Products. 2010.
43. 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.