

**SINEFRINA OBTIDA DE PRODUTOS NATURAIS:  
BENEFÍCIOS NA PERDA DE PESO *VERSUS* POTÊNÇAL CARDIOTÓXICO**

**SYNEPHRINE OBTAINED FROM NATURAL PRODUCTS:  
BENEFITS IN WEIGHT LOSS *VERSUS* CARDIOTOXIC POTENTIAL**

<sup>1</sup>JORGE, F. C.; <sup>2</sup>CORREA, G. M.; <sup>3</sup>ROSOLEN, K. I.; <sup>4</sup>LIMA, S. M.; <sup>5</sup>MOMESSO, L. S.

<sup>1, 2,3,4e5</sup>Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

**RESUMO**

Atualmente é grande a busca por produtos naturais emagrecedores, uma vez que os compostos sintéticos são submetidos a um rigoroso controle na comercialização. Dessa forma, tem-se aumentado o consumo de produtos contendo *Citrus aurantium*, vegetal popularmente conhecido como laranja-amarga, que produz sinefrina, um derivado anfetamínico com os mesmos efeitos dos demais compostos dessa classe. Este estudo tem como objetivo um levantamento bibliográfico sobre a utilização da sinefrina, ilustrando seus possíveis efeitos na perda de peso mas, também seu potencial cardiotoxíco.

Palavras-chave: *Citrus aurantium*, sinefrina, perda de peso

**ABSTRACT**

Today is great the search for natural weight loss products, since the synthetic compounds are subjected to restrict sales control. Thus, we have increased the consumption of products containing *Citrus aurantium*, a plant popularly known as laranja-amarga, which produces synephrine, an amphetamine derivative with the same effects of other compounds in this class. This study aims to show the use of synephrine, illustrating its potential effects on weight loss but also its cardiotoxic potential.

Keywords: *Citrus aurantium*, synephrine, weight loss

**INTRODUÇÃO**

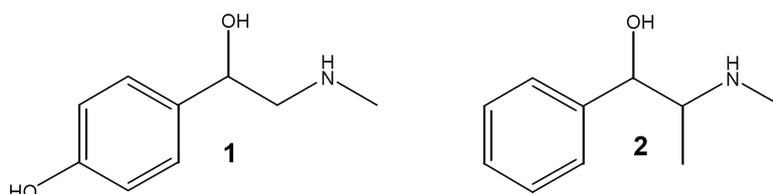
Hoje em dia, com uma visão muitas vezes equivocada sobre beleza e saúde, as pessoas desejam corpos magros, buscando diversas maneiras de emagrecer e uma das maneiras mais procuradas atualmente são os produtos naturais emagrecedores.

A efedrina (1), isolada de *Ephedra* sp., foi muito utilizada como agente emagrecedor, porém por apresentar sérios efeitos colaterais, como hipertensão, ataques cardíacos, derrames cerebrais, problemas psiquiátricos e podendo até levar o indivíduo a óbito, em 2004 foi proibida sua

comercialização, pela “Food and Drug Administration”. Esta vem sendo substituída por um composto quimicamente similar, a sinefrina, obtida de *Citrus aurantium* (ARBO, 2008), que por se tratar também de um produto natural, passa a falsa idéia de não ser prejudicial a saúde (ROSSATO, 2009).

*C. aurantium* é popularmente conhecida como laranja-amarga e possui outras sinonímias populares como laranja-azedo ou laranja-da-terra. Pertence a subespécie *amara* Linné, da família botânica Rutaceae, onde a parte utilizada para obtenção de sinefrina é o pericarpo do fruto. Seu sabor amargo e odor forte são característicos (OLIVEIRA et al., 2005). Arbo (2008) relata que além do pericarpo, a sinefrina (2) está presente em outras partes do fruto e também folhas e flores de *C. aurantium*.

A figura 1 exibe as estruturas químicas dessas anfetaminas.



**Figura 1.** Estrutura química da efedrina (1) e sinefrina (2).

O efeito emagrecedor da sinefrina é atribuído ao aumento da lipólise através da promoção da termogênese e às suas propriedades estimulantes (agonismo adrenérgico). A substância pode possuir três diferentes isômeros posicionais (*orto*, *meta* e *para*) com atividades farmacológicas diferentes (ROSSATO, 2009).

O interesse por produtos contendo sinefrina deve-se a sua similaridade estrutural química com a efedrina, por possivelmente apresentar os mesmos efeitos, principalmente no sistema cardiovascular. Essa preocupação já levou a *World Anti-Doping Agency* a submeter à sinefrina em sua lista de substâncias sujeitas a vigilância em 2009 (ROSSATO, 2009) e a *Health Canada* a suspender seu uso em produtos dietéticos (JORDAN et al., 2004).

Baseando-se nos seus prováveis benefícios emagrecedores e seus possíveis efeitos cardiotóxicos, o presente estudo tem como objetivo uma revisão de dados publicados na literatura científica sobre a sinefrina, avaliando seu uso indiscriminado em formulações comercializadas sem o devido controle.

## DESENVOLVIMENTO

### A busca pelo emagrecimento

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2002-2003, feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com o Ministério da Saúde, o excesso de peso afeta 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres adultas do país. Dessa forma, cerca de 38,6 milhões de pessoas estão com o peso acima do recomendado, o equivalente a 40,6% da população adulta. Deste total, 10,5 milhões são obesos (IBGE, 2004).

Além do excesso de peso e a obesidade, considerados problema de saúde pública, também existe o apelo da sociedade e da mídia ao culto à magreza que levam as pessoas a procurarem maneiras de emagrecer. Com isso algumas substâncias são utilizadas como adjuvantes da perda de peso (ROSSATO, 2009).

### Substâncias adjuvantes na perda de peso

A maioria das substâncias utilizadas na perda de peso são derivados anfetamínicos, como femproporex (3) e a anfepramona (4) e seu mecanismo de ação envolve a indução da liberação da serotonina e das catecolaminas que ativam os respectivos receptores, resultando na exacerbação da estimulação simpática e também promovendo alterações nos centros de saciedade da fome por um mecanismo mediado pelo hipotálamo lateral. Dessa forma ocorre um efeito anoréxico, porém podendo levar ao abuso e à dependência. Esse efeito resultou na retirada dessas substâncias dos mercados legais como agentes promotores de emagrecimento em muitos países.

Outra substância alternativa ao uso das anfetaminas é o cloridrato de sibutramina (5), que inibe a recaptção das catecolaminas, promovendo o emagrecimento através do aumento a saciedade e da termogênese, porém não é recomendada a pessoas com históricos de doenças cardio e/ou cérebro - vasculares. (ROSSATO, 2009).

O orlistato (6) reduz a absorção intestinal de gorduras afetando o sistema gastrointestinal, já o rimonabanto (7) é um antagonista dos receptores canabinóides, que produz um estímulo anorético a nível de sistema nervoso

central, porém sua utilização pode estar associada ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (ROSSATO, 2009).

Com base nos efeitos adversos causados pelas diversas substâncias adjuvantes no emagrecimento, os produtos naturais vêm sendo cada vez mais procurados, na ilusão de que não fazem mal a saúde, por serem produtos a base de plantas e a grande preocupação quanto a esses tipos de produtos é que na sua maioria não há estudos a longo prazo avaliando os seus efeitos, mesmo assim, são amplamente utilizados pela população (ROSSATO, 2009).

Os principais produtos de origem natural mais utilizados como adjuvantes no emagrecimento são à base de *Ephedra sp.*, os quais contêm efedrina como principal componente ativo (ANDRADE, 2008).

Dentre os alcalóides obtidos das espécies *E. sinica*, *E. intermedia* e *E. equisetina*, os quais variam numa concentração entre 0,5 a 2,5%, cerca de 30 a 90% equivalem à efedrina (SONI, *et al.*, 2004). Esta substância é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e portanto, de exercer forte efeito estimulante sobre o sistema nervoso central (CRAIG;STITZEL, 2005). É solúvel em água, álcool, clorofórmio, éter e éter de petróleo, que ficará turva se a efedrina não estiver seca (ROBBERS, *et al.*, 1997).

A efedrina atua no sistema nervoso simpático e são utilizados em produtos descongestionantes nasais no tratamento de rinites, sinusites e gripes, como agente broncodilatador no tratamento de asma e também como promotores do emagrecimento, atuando devido à liberação de catecolaminas, estimulação dos receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos no tecido adiposo e conseqüentemente tem efeito termogênico (KRISTEL *et al.*, 2007).

É um potente simpatomimético que estimula os receptores adrenérgicos  $\alpha$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Os efeitos  $\beta$ -adrenérgicos são resultantes da estimulação da produção de 3',5'-monofosfato por ativação da adenilciclase, ao passo que os efeitos  $\alpha$ -adrenérgicos resultam na inibição da adenilciclase. A efedrina por estimular os receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , relaxa os músculos lisos cardíacos e brônquicos, quando administrada por via parenteral ou oral, e sobre os receptores adrenérgicos  $\beta_1$  do coração, produzindo efeito inotrópico positivo. E seu efeito sobre os receptores adrenérgicos alfa provocam vasodilatação da pele e da mucosa (ROBBERS, *et al.*, 1997).

Essa atividade simpaticomimética é inespecífica, exercendo efeitos sobre o débito cardíaco e assim aumenta a pressão arterial. Com base nesses estudos a *Food and Drug Administration* em 2004, proibiu a comercialização da efedrina, devido aos riscos associados ao seu uso (ROSSATO, 2009).

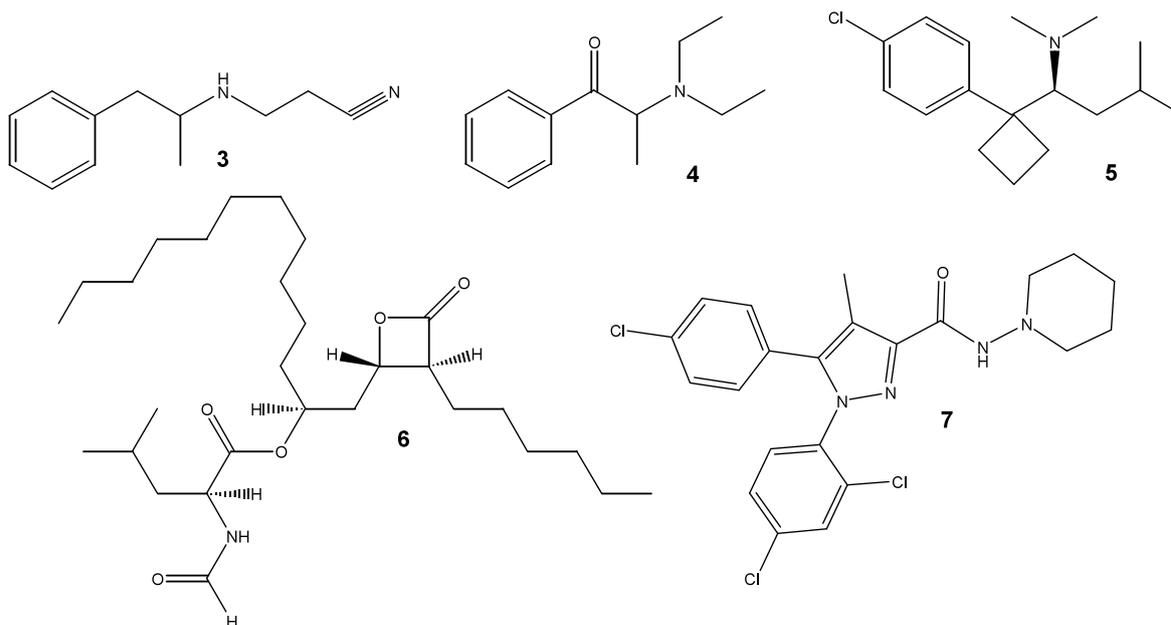
Como se trata de uma fenilisopropilamina não-catecólica, a efedrina possui alta biodisponibilidade e duração de ação relativamente longa (de várias horas), porém uma fração significativa da droga é excretada na sua forma inalterada na urina e por ser uma base fraca, a sua excreção pode ser acelerada mediante acidificação da urina (KATZUNG, 2005).

Os fármacos adrenomiméticos sem substituição no anel benzênico, como é o caso da efedrina, não são metabolizados pelas enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT) ou monoamino oxidase (MAO), como ocorre com os outros fármacos. Isto se dá devido ao grupamento metila fixado ao carbono  $\alpha$ , que proporciona uma ação acentuadamente prolongada (CRAIG; STITZEL, 2005).

A superdosagem da efedrina está relacionada, principalmente a efeitos cardíacos e sobre o sistema nervoso central (SNC), podendo verificar o desenvolvimento de taquicardia, sístoles prematuras e distúrbios emocionais (CRAIG; STITZEL, 2005). A efedrina pode também provocar hipertensão, cefaléia, tontura, vômitos, nervosismo e insônia por estimular o SNC (ROBBERS, 1997).

Após os produtos contendo efedrina serem retirados do comércio norte-americano, a indústria buscou alternativas para substituí-la. Foi quando os produtos à base de sinefrina ganharam grandes proporções a partir de 2004, deixando de ser uma planta medicinal não muito explorada para se tornar de uso popular como adjuvante no emagrecimento (ROSSATO, 2009). Porém, na antiguidade, na região do Mediterrâneo foi utilizada como estimulante cardíaco e vascular, digestivo, estomáquico, sedativo, tranqüilizante e tônico geral (ARIAS; RAMON, 2005).

A figura 2 representa as estruturas químicas dos fármacos utilizados como redutores do peso corporal.



**Figura 2.** Estruturas químicas dos fármacos, Femproporex (3), Anfepramona (4), Cloridrato de sibutramina (5), Orlistato (6), Rimonabanto (7)

### A sinefrina como adjuvante na perda de peso

A sinefrina possui atividade específica sob receptores  $\beta_3$ -adrenérgico exercendo menores efeitos sobre o SNC e sistema cardiovascular do que a efedrina. Devido a sua similaridade estrutural com a efedrina, os produtos que contêm essa substância podem causar os mesmos efeitos adversos, assim devem ser submetidos às mesmas medidas restritivas (ANDRADE, 2008).

Devido aos elevados efeitos adversos o consumo do extrato de *C. aurantium* vem causando preocupação, principalmente no que diz respeito ao aumento da pressão arterial, causando alterações no sistema cardiovascular. A literatura também alerta para o perigo do uso deste produto por pacientes com distúrbios alimentares, pois estes podem mascarar sinais de hipotensão e bradicardia (ARBO, 2008).

Além da isomeria posicional, a sinefrina é um composto que apresenta um carbono quiral na cadeia lateral (ROSSATO, 2009). As substituições que ocorrem na posição 4 do anel aromático, no carbono  $\beta$  e na amina da cadeia lateral, fazem com que a sinefrina seja um potente agonista  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgico, com a introdução de grupos hidroxila, no carbono  $\beta$  e na posição 4 do anel aromático, diminuindo provavelmente a capacidade de penetração no sistema

nervoso central, uma vez que aumentam a polaridade da molécula. A hidroxilação do anel aromático somente em uma posição faz com que a sinefrina não seja metabolizada pela CONT. Aumentando assim a sua eficácia e duração de ação (ANDRADE, 2008).

A sinefrina é uma amina adrenérgica, de ação indireta que potencializa a liberação de noradrenalina. Tem ação moderada sob os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, e sendo mais potente sob os receptores  $\alpha$ -1 do que  $\alpha$ -2, atuam também sob os receptores  $\beta$ -3. Tem ação parcial sobre a lipólise em adipócitos de mamíferos, incluído o homem, e a oxidação da gordura se dá através da termogênese (ANDRADE, 2008). Assim como em produtos contendo efedrina, os produtos derivados da sinefrina possuem efeitos metabólicos que incluem o aumento da concentração de glicose sanguínea pós-prandial não influenciada pelo exercício físico (ROSSATO, 2009).

Estudos em ratos, utilizando *C. aurantium* comprovaram a eficácia deste produto em inibir o apetite, mas também um aumento na mortalidade destes. Pesquisas têm relatado vários efeitos toxicológicos relacionados ao uso contínuo da sinefrina, como problemas cardiovasculares, isquemia cerebral e em associação com outros produtos estimulantes pode causar taquicardia e arritmia, mesmo em casos nas quais o paciente não apresentou nenhuma história prévia de doença cardiovascular, nem outros fatores de riscos (ARBO, 2008). Porém Bent e colaboradores *apud* Rossato (2009), após uma revisão sistemática de estudos em humanos concluíram que não há provas suficientes que comprovem sua eficácia para fins emagrecedores.

### **Efeitos cardiotoxicos de *C. aurantium***

Considerando que a *C. aurantium* produz muitas outras substâncias além da sinefrina, fica difícil estabelecer uma relação direta sobre os possíveis efeitos adversos (ROSSATO, 2009).

Alguns casos sobre reações adversas relacionados a problemas cardíacos foram relatados pelo uso de *C. aurantium*, porém sempre atribuídos à associação a outros estimulantes (ANDRADE, 2008).

Um fator importante a ser considerado sobre os efeitos causados pelo uso de *C. aurantium* é que as pessoas que buscam o efeito emagrecedor geralmente estão acima do peso ou até mesmo obesos, o que os deixam mais

suscetíveis a apresentarem problemas cardiovasculares. Outro fator é o uso prolongado dessa substância (ROSSATO, 2009).

O coração é considerado um órgão vital, pois promove a circulação sanguínea através do sistema vascular, transportando hormônios, sistemas de defesa, entre outros, contribuindo para a regulação da temperatura e do pH, o que é fundamental para homeostasia do organismo. Quem mantém a regulação da frequência cardíaca de forma a adaptá-la a diferentes necessidades do organismo é o sistema nervoso autônomo. Visto essas informações, os estudos *in vivo* são importantes no sentido de esclarecer os mecanismos de ação, de indução, de toxicidade, para assim prever efeitos no sistema cardiovascular (ROSSATO, 2009).

Através da estimulação central, a ação dos agentes simpatomiméticos como a sinefrina, inclui o aumento do débito cardíaco, e seu uso indiscriminado e sem o conhecimento médico pode levar ao desenvolvimento de efeitos adversos graves e ainda a associação com outros estimulantes pode agravar ainda mais o risco de cardiotoxicidade da sinefrina (ROSSATO, 2009).

### **Legislação**

A ANVISA realizou ensaio da droga de acordo com a Portaria n° 233, de 25 de março de 1998; RDC n° 303, de 07/11/2002 e a *C. aurantium* pode ser consumida em forma de chá preparado com água quente ou fria. É indicado o uso da planta padronizada com máximo de 10% (p/p), porém não se tem nenhuma restrição para o uso indiscriminado deste produto.

São comercializadas apenas preparações contendo extrato de *C. aurantium*, considerados medicamentos fitoterápicos no Brasil, não existindo medicamentos industrializados contendo sinefrina e estes devem atender critérios de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos em legislação específica (BRASIL, 2002). A ANVISA continua que atualmente não existem fitoterápicos registrados contendo extratos da planta destinados a perda de peso.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Baseado no levantamento bibliográfico pode-se ressaltar a importância do controle rígido na comercialização de produtos contendo sinefrina, mesmo

como medicamento fitoterápico de origem natural, pois estes também apresentam vários efeitos adversos, mostrando a necessidade de novos estudos que comprovem sua ação como adjuvante emagrecedor e seus efeitos cardiotoxicos, pois tratam-se de medicamentos com potencial tóxico elevado.

Vale ressaltar a semelhança estrutural da sinefrina com a efedrina, cujo controle pelos órgãos fiscalizadores é bastante rígido. Ambas são substâncias que, além dos efeitos adversos causados, podem acarretar dependência física e psíquica devido ao fato de agirem diretamente sobre o sistema nervoso central.

Qualquer substância com atividade farmacológica deve ser utilizada com cautela, mediante prescrição médica e ainda sob orientação de um profissional farmacêutico.

Desta forma não é aconselhável o uso de produtos à base de *C. aurantium*, principalmente por conterem sinefrina, um derivado anfetamínico que apesar de ser de origem natural é potencialmente tóxico ao organismo humano.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. S. **Estabelecimento e validação de metodologia para quantificação de p-sinefrina em produtos derivados de *Citrus aurantium* por cromatografia a gás.** Porto Alegre, 2008. 121 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- ARBO, A. D. **Avaliação Toxicológica de p-sinefrina e extrato de *Citrus aurantium* L (Rutaceae).** Porto Alegre, 2008. 101p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- ARIAS, B. A.; RAMON, L. L. Pharmacological properties of citrus and heir ancient and medieval uses in the Mediterranean region. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 97, p.89 – 95, 2005.
- BENT, S.; PADULA, A.; NEUHAUS, J. Safety and Efficacy of *C. aurantium* for weigth loss. The American Journal of Cardiology. v. 94, p. 61 – 1359, 2004, *apud* ROSSATO, L. G. **A sinefrina e o seu potencial cardiotoxico: O uso no emagrecimento e metodologias analíticas para detectar a sinefrina.** Porto, 2009. 74p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forence)

– Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Analítica Clínica e Forense, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2009.

BRASIL. ANVISA- Agência nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 303, 7 de novembro de 2002.** Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade para composto de erva-mate. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>, acesso em: 18 de set. de 2010.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 815p.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Excesso de peso e obesidade são diferentes entre homens e mulheres e nos meios urbanos e rurais.** 2004. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> , acesso em: 18 set. 2010.

JORDAN, S.; MURTY, M.; PILON, K. Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. **Canadian Medical Association Journal.** v. 171, n. 8, p. 4 – 57, 2004.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 991p.

KRISTEL, D.; WESTERTEP, K. R.; WESTERTEP, M. S. P. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin and green tea. **American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.** v. 292, p. 77 – 85, 2007.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia.** São Paulo: Atheneu, 2005. 412p.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia e Farmacobiotecnologia.** São Paulo: Editorial Premier, 1997. 372p.

ROSSATO, L. G. **A sinefrina e o seu potencial cardiotoxico: O uso no emagrecimento e metodologias analíticas para detectar a sinefrina.** Porto, 2009. 74p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forense) – Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Analítica Clínica e Forense, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2009.

SONI, G. M.; CARABIN, I. G.; GRIFFITHS, J. C.; BURDOCK, G. A. Safety of ephedra: lessons learned. **Toxicology Letters.** v. 150, p. 97 – 110, 2004.