

ALTERNATIVAS NUTRACÊUTICAS E FITOTERÁPICAS COM EFEITOS SIMILARES AOS DERIVADOS ANFETAMÍNICOS, LIBERADOS PARA PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ALTERNATIVES NUTRACEUTICALS AND PHYTOTHERAPIES WITH SIMILAR EFFECTS TO AMPHETAMINES DERIVATIVES, AUTHORIZED FOR PHARMACEUTICAL PRESCRIPTION – A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

JALHDELENE CARNEIRO TRINDADE **MADEIROS^{1*}**, KARINA FERNANDES **RUIZ²**, RAFAEL **FERREIRA³**

1. Farmacêutica-Bioquímica, Pós-Graduada em Citologia Clínica Pela Universidade Guarulhos, Pós-Graduada em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica pela Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Mestra pela Unicamp, Coordenadora e Docente do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica da Faculdade Ingá; 3. Farmacêutico, Mestre Pela Faculdade de Medicina do ABC, Docente do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica da Faculdade Ingá.

*Avenida Francisco Glicério, 2331, Vila Itapura, Campinas, São Paulo, Brasil. CEP: 13023-100 jalhdelene@hotmail.com

Recebido em 09/09/2015. Aceito para publicação em 18/09/2015

RESUMO

A obesidade é um transtorno metabólico de etiologia multifatorial. O manejo farmacológico no tratamento dessa doença deve ser apenas coadjuvante. O trabalho objetiva sumarizar nutracêuticos e fitoterápicos, com efeitos similares aos anorexígenos anfetamínicos (anfepramona, fenproporex e mazindol), passíveis de prescrição farmacêutica. Trata-se de uma revisão bibliográfica, cuja seleção de artigos foi feita, principalmente, nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scielo, dentre 8800 títulos com até 10 anos de publicação e, preferencialmente, ensaios clínicos em humanos. Os nutracêuticos e fitoterápicos estudados foram: Capsaicina, Cafeína, *Citrus aurantium*, Green tea, L-teanina, Piridoxal 5-fosfato, *Rhodiola rosea*, Sinetrol, Tirosina e Vitamina C; que direta ou indiretamente incrementam a atividade catecolaminérgica; são precursores ou imprescindíveis para que ocorra a biossíntese das monoaminas; são seguros e com pouca ou nenhuma restrição ao uso. Conclui-se que a prescrição de nutracêuticos e fitoterápicos similares aos derivados anfetamínicos é uma alternativa segura e eficaz, dentro da legalidade exigida, para ser realizada por farmacêuticos no manejo do paciente com sobrepeso e obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Anorexígenos, nutracêuticos, fitoterapia e obesidade.

ABSTRACT

Obesity is a metabolic disturb of multifactorial etiology. The pharmacological management treatment of this disease should only be coadjuvant. The paper aims to summarize nutraceuticals and phytotherapies, with similare effects to anorectics amphetamines (anfepramone, fenproporex and mazindol), passive to pharmaceutical prescription. This is a bibliographic

review, whose selection of articles was realized, mainly, in Pubmed database, Virtual Health Library and Scielo, among 8800 titles up to 10 years of publication and, preferentially, human clinical trials. The nutraceuticals and phytotherapies studied were: Capsaicin, Caffeine, *Citrus aurantium*, Green tea, L-theanine, Pyridoxal 5-phosphate, *Rhodiola rosea*, Sinetrol, Tyrosine, and Vitamin C; that directly or indirectly increment the activity catecholaminergic; are precursors or essential for the occurrence of biosynthesis of monoamines; are safes and with little or no restriction on use. It is concluded that the prescription of nutraceuticals and phytotherapies similar to derivatives amphetamine is a safe and effective alternative, within the required legality, to be used by pharmacists in the management of patients with overweight and obesity.

KEYWORDS: Anorectic, nutraceuticals, phytotherapy and obesity.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade resulta de um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético, levando a um acúmulo excessivo de tecido adiposo, que armazena o excesso de energia proveniente dos alimentos e expande-se, secretando substâncias bioativas - as adipocitocinas, que contribuem para o desenvolvimento de doenças metabólicas, relacionadas com a obesidade¹. Essa doença atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo, contribuindo com pelo menos 2,8 milhões de mortes a cada ano. Nesse cenário, o continente americano é o que possui maior incidência do problema, com 26% de adultos obesos, enquanto o sudeste asiático, no extremo oposto, apresenta a menor taxa, com apenas 3% de obesos²; sendo 12% a população mundial considerada obe-

sa³. No Brasil, o excesso de peso atingiu cerca de metade de homens e mulheres adultas (50,8%)^{4,5}; 17,5% são obesos (cerca de 18 milhões), que se somados aos indivíduos acima do peso, o resultado chega a 70 milhões de pessoas^{5,6}.

Atualmente, o tratamento da obesidade baseia-se em terapias comportamentais específicas, destinadas a mudar os hábitos alimentares e aumentar o gasto de energia. “O manejo farmacológico é visto como ferramenta adicional para esta terapia básica”, já que o cumprimento da mesma é limitado, e só se justifica quando combinado com dieta e mudança de estilo de vida⁷. Sua recomendação se dá quando o índice de massa corporal (IMC) é superior a 30 kg/m², ou quando existem morbidades associadas ao excesso de peso (IMC acima de 25 kg/m²); quando a dieta, atividade física e mudanças comportamentais são ineficazes, devendo ser mantido apenas quando considerado seguro e eficaz para o doente, pelo menor tempo possível; não sendo recomendado o uso de anorexígenos em tratamentos que ultrapassem 8 a 12 semanas, devido ao seu alto potencial para causar dependência^{7,8}.

O trabalho tem como objetivo geral, sumarizar algumas das principais substâncias nutracêuticas e fitoterápicas, passíveis de prescrição farmacêutica, com efeitos similares aos dos derivados anfetamínicos (anfeparamona, femproporex e mazindol), no tratamento de pacientes sobrepesados e obesos. Especificamente, pretende-se analisar as substâncias, no que diz respeito ao mecanismo de ação, posologia, efeitos adversos e contra-indicações; e ainda contextualizar legalmente a prescrição farmacêutica.

A justificativa para o levantamento desse tema está na necessidade de discutir opções seguras de tratamento farmacológico para pacientes sobrepesados e obesos, já que a obesidade constitui-se em um dos principais problemas de saúde no mundo, de acordo com o relatório “Estatísticas Mundiais de Saúde 2014”, da Organização Mundial de Saúde (OMS), que a inclui junto com sobrepeso na lista de fatores de risco associados com o aumento da mortalidade e da morbidade⁹. Opções, principalmente, ao uso conflitante de anorexígenos anfetamínicos no Brasil, que possam ser utilizadas por farmacêuticos, já que o mesmo adquiriu o direito de prescrever medicamentos isentos de prescrição médica (MIPS), de acordo com a Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, do Conselho Federal de Farmácia, que lhe conferiu a atribuição clínica de “Prescrever, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional”¹⁰.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho baseou-se numa pesquisa bibliográfica. A busca por artigos científicos foi realizada desde setembro de 2014 nas bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual

em Saúde e Scielo. Os buscadores usados para a mesma foram: obesidade, anorexígenos, amfepramone, capsaicin, cafeína, *Citrus aurantium*, sinefrina, green tea, l-theanine, pyridoxal 5 phosphate, dopamine noradrenaline, *Rhodiola rosea*, sinetrol nutraceutical e vitamin c. Foram disponibilizados 8800 artigos, dos quais foram utilizados 36. A publicação a partir do ano de 2004 foi o primeiro fator de inclusão; foi dada a preferência, quando disponíveis, a artigos baseados em ensaio clínico em seres humanos. Foi feita a leitura dos títulos, para a seleção daqueles com maior relação com o objetivo geral da pesquisa, para posterior leitura destes integralmente. Além desses, foram utilizados artigos da Revista de Ciências Médicas, indexada pela base de dados Lilacs, Cab Abstract and Global Health e Index Psi; da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, indexada pela Lilacs e Latindex; da Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva, incluída no sistema QUALIS da CAPES. Foram também utilizados dados relevantes de órgãos governamentais brasileiros: ANVISA, IBGE, e Ministério da Saúde; de associações e instituições não governamentais: ABESO, CFF, CFM e SBEM; e de organizações internacionais: OMS e UNODC.

3. DESENVOLVIMENTO

Obesidade

A obesidade é um transtorno metabólico, mas sobretudo, uma doença causada por muitos fatores, principalmente, por maus hábitos alimentares combinados com estilo de vida sedentário, bem como tem sido relacionada com a presença de mutações e polimorfismos em diferentes genes¹¹. “Menos comumente, a obesidade também pode ser induzida por drogas (por exemplo: glicocorticoides em altas doses, antipsicóticos, antidepressivos, antidiabéticos orais e antiepilépticos), ou ser secundária a diversas doenças neuroendócrinas, como a Síndrome de Cushing”¹². Estudos associam uma deficiência nutricional relativa (RND) relacionada às monoaminas (serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina) a diversas doenças, condições e disfunções orgânicas, incluindo a obesidade; e postulam que mais de 80% da população sofre com sintomas decorrentes das mesmas; atribuindo entre outras causas, o uso de anfetaminas na indução da RND, pelo sério potencial neurotóxico com danos em neurônios pós-sinápticos¹³.

A OMS define a obesidade e o sobrepeso como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura, que podem prejudicar a saúde”, sendo medida comumente em adultos, através do Índice de Massa Corporal (IMC) – relação entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (Kg/m²); definindo o sobrepeso, a medida igual ou superior a 25; e a obesidade, um índice igual ou superior a 30, como pode ser observado no quadro 1¹⁴.

Quadro 1. Classificação do IMC

Classificação	IMC(Kg/m ²)
Subpeso	<18,5
Intervalo normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	≥25
Pré-obeso	25,0 – 29,9
Obeso	≥30
Obeso Classe I	30 – 34,9
Obeso Classe II	35 – 39,9
Obeso Classe III	≥40

Fonte: ¹⁵

Não bastassem os transtornos decorrentes da própria doença, a obesidade pode acarretar inúmeras comorbidades, além das doenças cardiovasculares, tais como: resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças biliares, apneia do sono, osteoartrites e certos tipos de câncer ¹⁶. Entre as várias comorbidades relacionadas à obesidade, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2, representam riscos que conduzirão a uma situação economicamente insustentável nos próximos anos, o que justifica a importância do diagnóstico da Síndrome Metabólica ¹⁷. Segundo o Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII), o diagnóstico é feito quando três ou mais dos fatores de risco a seguir estão presentes: a) Circunferência abdominal > 102 cm em homens ou > 88 cm em mulheres; b) Triglicerídeos ≥ 150mg/dL; c) Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40mg/dL (homens) e < 50 mg/dL (mulheres); d) Pressão arterial ≥ 130/85mmHg; e e) Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ¹⁸.

A maior parte das doenças associadas à obesidade está relacionada à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, TNFα, hormônios sexuais, interleucina-6 e leptina, que atuam no metabolismo e controle de diversos sistemas ¹⁹.

Tratamento farmacológico da obesidade

Anorexígenos anfetamínicos

“Todos os medicamentos anorexígenos de ação central, exceto mazindol, são derivados de β-fenetilamina”, bem como os neurotransmissores dopamina, norepinefrina e epinefrina, resultado de alterações químicas na estrutura da anfetamina ⁷.

“Os anorexígenos anfepramona, mazindol e femproporex foram os primeiros fármacos aprovados para o tratamento da obesidade, introduzidos no mercado mundial há cerca de 50 anos”¹⁶. No Brasil, o consumo aumentou em 500% desde 1998, colocando-o como o maior consumidor mundial de anfetaminas com finalidade emagrecedora, segundo o Relatório Anual divulgado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE) em 2006 ^{8,20}, o qual também apontou erros relacionados à venda sem prescrições médicas, pela internet, em farmácias sem devida licença de funcionamento e desvio das substâncias dos locais de fiscalização

¹⁶.

No país, o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), em seu relatório para o exercício de 2009, apontou dados relevantes como o fato de ter um pediatra entre os maiores prescritores de mazindol, além da constatação da associação de anfetamínicos com benzodiazepínicos, diuréticos, laxantes, hormônios tireoidianos e até antidepressivos, contrariando a Resolução 1477 do Conselho Federal de Medicina (CFM) ^{20,21}.

A ANVISA decidiu, por meio da Resolução RDC Nº 52 de 06 de outubro de 2011, proibir o uso de anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários ²², mas em setembro de 2014 o Congresso Nacional aprovou o Decreto Legislativo 273/2014 invalidando-a; e a ANVISA, através da Resolução RDC Nº 50 de 25 de setembro do mesmo ano, normatizou o Decreto, dispondo sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação daqueles medicamentos; exigindo nova requisição de registro pelas empresas interessadas em comercializá-los, mediante a apresentação de dados, que comprovem a sua eficácia e segurança ^{23,24}.

Anfepramona

A anfepramona ou dietilpropiona é um pró-fármaco da etilpropiona, um agente simpaticomimético de ação indireta, que atua pela liberação de noradrenalina (NA) e dopamina (DA) a partir de vesículas pré-sinápticas no hipotálamo lateral. O aumento da concentração de NA dentro da fenda sináptica, resulta na estimulação de β receptores 2-adrenérgicos e uma inibição do apetite ^{25,2627}.

Enquanto medicamento β-fenetilamínico, apresenta efeito termogênico em estudos com animais. Estimula o consumo de oxigênio ⁷.

De acordo com a RDC Nº 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 120 mg/dia ²⁴.

Boca seca e insônia foram os efeitos adversos mais comuns observados em estudo, mas não diferentes do grupo placebo, após três meses de tratamento; e menos significativo estatisticamente: constipação, dor de cabeça, tontura, irritabilidade e tremor ²⁸. Aumento da atividade locomotora, euforia, nervosismo, irritabilidade, insônia e hipercinesia são efeitos típicos associados ao seu uso; podendo induzir, ao ser administrado em doses elevadas ou por tempo prolongado, à psicose e esquizofrenia ²⁵. Pode aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de causar palpitação ²⁶. Pode causar ainda arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, hipertensão pulmonar primária, agranulocitose, leucemia, depressão, caquexia e ginecomastia, além de levar à dependência ³⁰.

A anfepramona deve ser contra-indicada em pacientes com hipertensão de moderada a grave, glaucoma,

hipertireoidismo, histórico de abuso de drogas, com hipersensibilidade a aminas simpatomiméticas, naqueles que tenham usado um inibidor de monoamina oxidase nos últimos 14 dias, com anorexia, insônia, estado de agitação, Síndrome de Gilles de La Tourette e doenças relacionadas, e Diabetes mellitus^{28, 29}; e deve ser utilizada com precaução ou evitada por pacientes com doença cardiovascular grave, e ainda, quando for evidenciado transtorno psiquiátrico em qualquer momento³⁰.

Femproporex

Sintetizado a partir de modificações na estrutura química da anfetamina, resultando em um derivado β -fenetilamínico²⁹.

Age diretamente nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores e inibindo a recaptação de dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo lateral. Inibe a recaptação de serotonina e pode inibir a enzima monoamina oxidase, resultando em síndrome adrenérgica. Age ainda como agonista direto em receptores de 5-hidroxitriptamina em nível central, causando estimulação cortical e do sistema ativador reticular; e pode manter ou aumentar o transporte de leptina ao cérebro, inibindo a ingestão alimentar²⁹.

De acordo com a RDC N° 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 50 mg/dia²⁴.

Inquietude, nervosismo, irritabilidade, insônia, agressividade, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade, pânico, constipação, artralgia, polifagia, disúria, cólica, diaforese, visão borrada, acne, vulvovaginite, tremor distal, herpes, transtorno do sabor, gastrite, equimose, alterações cardiovasculares, hipertensão pulmonar primária, escleroderma, hemorragia subaracnóide são os efeitos adversos já relatados. Além disso, são esperadas: síndrome de abstinência, tolerância e dependência²⁹.

Mazindol

Apresenta molécula diferente, estruturalmente, dos anfetamínicos, não sendo um fármaco fenetilamínico, mas sim um imidazoisindol²⁹.

O mazindol bloqueia a recaptação de NA e DA pelos neurônios pré-sinápticos, aumentando a sua concentração dentro da fenda sináptica, resultando na estimulação de β receptores 2-adrenérgicos e uma inibição do apetite²⁷. Inibe também a recaptação de serotonina e atividade neuronal sensitiva à glicose no hipotálamo lateral, reduzindo a sua absorção²⁹. Estimula o consumo de oxigênio e aumenta a estimulação noradrenérgica na gordura marrom⁷.

De acordo com a RDC N° 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 3,00 mg/dia²⁴.

Podem ocorrer as seguintes reações adversas: xerostomia, insônia, constipação, nervosismo, tontura, cefaléia, arrepios, náuseas, efeitos cardiovasculares como

palpitações, taquicardia e hipertensão arterial; vertigem, fraqueza, boca seca, desconforto gástrico, suor excessivo, dor testicular, impotência sexual, disúria, dificuldade de micção e secreção seminal; depressão e mania; erupções cutâneas e reações acneiformes, além de agitação, psicose, excitabilidade, alucinação e convulsão. Leva à tolerância²⁹.

Seu uso é contraindicado em casos de pacientes com estado de agitação, naqueles que tenham feito uso de inibidores da monoamina-oxidase nos últimos 14 dias, devido ao risco de crises hipertensivas, pacientes com glaucoma, história de abuso de medicamentos, hipersensibilidade ao mazindol e doença cardiovascular sintomática; e com precaução em pacientes com Diabetes mellitus²⁹.

Nutracêuticos e Fitoterápicos

Capsaicina

Um dos cinco capsaicinóides naturais - ativo da pimenta vermelha. Age por estimulação β -adrenérgica (aumenta as catecolaminas: adrenalina, noradrenalina e dopamina) e redução do quociente respiratório, que leva a uma mudança de substrato para a oxidação - de hidrato de carbono para gordura. Aumenta a saciedade, reduz o apetite e ingestão alimentar e possui efeito termogênico^{31,32}.

A dose estudada foi de 2,56mg junto com a refeição, três vezes ao dia, totalizando uma dose diária de 7,68mg. Essa dose foi considerada adequada, em relação aos estudos anteriores e ao padrão alimentar caucasiano, diferente dos asiáticos, que toleram de 25 a 200mg/dia³².

Não foram reportados efeitos adversos, sendo a dose bem tolerada, não alterando a pressão arterial; mas o uso a longo prazo pode ser limitado, devido à pungência^{31,32}.

Cafeína

A cafeína é um alcalóide, derivado da xantina, que age aumentando a produção das catecolaminas na circulação (em particular a epinefrina) e antagonizando os receptores A1 e A2 de adenosina - um importante regulador do metabolismo lipídico - levando ao aumento da oxidação de gordura e redução da oxidação de carboidrato; e ainda melhorando a sensibilidade à insulina^{33,34}. Aumenta o gasto energético e a termogênese²⁶.

A dose recomendada é de 3 a 6mg/Kg de peso. Os efeitos adversos estão vinculados à suscetibilidade e a dose, podendo surgir: agitação, trepidez e tremor dos membros superiores, insônia em doses frequentes e sono em doses excessivas, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, náuseas, desconforto gastrointestinal, aumento da frequência cardíaca e hipertensão^{33,34}. Pode inclusive levar a uma intoxicação ou morte nos casos mais graves. A frequência do uso pode causar dependência, desenvolver tolerância e ao tentar parar o abuso, desencadear sintomas de abstinência, como a dor de cabeça, sonolên-

cia, irritabilidade, náusea e vômito³⁴.

O uso deve ser feito com cautela em pacientes com gastrite e úlcera, pois ocorre aumento na produção de ácido clorídrico, aumentando a gravidade dos sintomas; com enterite e colite, por aumentar a motilidade gastrintestinal; na dismenorréia, devido ao aumento da rigidez muscular. Bem como o uso é considerado imprudente durante a gravidez, já que a cafeína atravessa a barreira placentária-fetal e pode levar à prematuridade, baixo peso ao nascer ou mesmo levar ao aborto espontâneo. Na amamentação, em excesso, pode causar insônia e irritabilidade nas crianças. Outras contra-indicações estão na infância, por inibir o apetite e em crianças hiperativas, principalmente, por agravar a condição³³.

Citrus aurantium L.

Planta conhecida como laranja amarga, laranjeira-amarga e laranjeira-cavalo; é caracterizada quimicamente pela presença de óleos voláteis, flavonóides (hesperetina e naringenina e seus glicosídeos hesperidina e naringina), furanocumarinas e aminas, especialmente p-sinefrina – amina adrenérgica semelhante à efedrina, derivada da feniletilamina; além de octopamina e tiramina, alcalóides semelhantes à adrenalina e norepinefrina, com efeitos simpaticomiméticos^{35,36,45}.

A p-sinefrina tem atividades termogênicas e lipolíticas, aumentando o metabolismo energético, devido à estimulação específica em receptores β_3 -adrenérgicos^{35,36}. A hesperidina e a naringina melhoram a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, evitam o acúmulo de triglicerídeos, inibem a biossíntese do colesterol, atuam como anti-oxidantes e anti-inflamatórios, além de serem hepatoprotetores e neuroprotetores. A sinergia entre a p-sinefrina, hesperidina e naringina, aumenta a termogênese, por uma melhora na expressão de adiponectina, importante para o metabolismo dos lipídeos e carboidratos e pela ativação de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama) o principal regulador da diferenciação de adipócitos. A naringina ativa, significativamente, a PPAR α , que regula o metabolismo dos lipídeos³⁶.

O uso de um produto com 50mg de p-sinefrina, 100mg de hesperidina e 600mg de naringina, componentes do *Citrus aurantium*, 2 vezes ao dia, conforme estudo foi o que mostrou melhores resultados na gestão de peso³⁶.

Em geral, não foram relatados efeitos adversos com o uso de *Citrus aurantium*. A maioria dos estudos não mostra alteração na pressão arterial e frequência cardíaca, mas por possuir p-sinefrina, que atua farmacologicamente semelhante à efedrina, os efeitos adversos provocados por esta podem surgir com o uso daquela: taquicardia, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, síncope e isquemia cerebral. Estudo com roedores já demonstrou alterações cardiovasculares^{35,36,37,45}.

Green tea

Produzido a partir da planta *Camelia sinensis*, constituído por compostos polifenólicos – as catequinas, principalmente: epicatequina, epicatequina galato, epigallocatequina e epigallocatequina galato; proantocianidina, ácido gálico, l-teanina e cafeína^{38,39,40}. As catequinas formam complexos com lipídeos e enzimas lipolíticas, interferindo com processos luminiais de emulsificação, hidrólise, solubilização micelar e absorção dos lipídeos no trato digestivo. A epigallocatequina-3-galato melhora a sensibilidade à insulina. Os compostos agem sinergicamente contribuindo para a sua função antioxidante, melhorando características da síndrome metabólica e os riscos subsequentes para o diabetes e suas complicações³⁹. O consumo de chá verde aumenta a saciedade e plenitude, após as refeições, aumenta o gasto de energia e oxidação de gordura, através da inibição da catecol-o-metil-transferase – enzima que degrada a norepinefrina, ou seja, prolonga a ação desta, incrementando a ação simpática na mobilização de gordura, reduzindo seu acúmulo na porção mesentérica e hepática; e suprime a elevação da relação cintura-quadril^{38,39,41}.

Foram bem toleradas doses de 500 a 714mg de polifenóis do chá verde por dia, correspondendo à três xícaras da bebida, não ocasionando qualquer efeito adverso sobre as funções hepática e renal, bem como para os principais sistemas do corpo^{39,41}.

L-teanina

Aminoácido presente, principalmente, em folhas de chá verde (*Camelia sinensis*) e em cogumelos (*Xerocomus badius*), age bloqueando a ligação do ácido l-glutâmico aos receptores de glutamato no cérebro, incrementando as concentrações de dopamina e serotonina cerebrais, com subjacente efeito ansiolítico, além de aumentar a atividade de ondas cerebrais alfa, promovendo um relaxamento e estado de alerta; e um efeito anti-stress, por inibir a excitação do neurônio cortical^{40,42}.

A dose estudada varia de 25 a 400mg por dia, sem relatos de efeitos adversos e contra-indicações. Uma porção de chá verde (250ml) fornece 40 mg de l-teanina^{40,42}.

Piridoxal 5-fosfato (P5P)

O P5P é a forma ativa da vitamina B6 (piridoxina), uma coenzima para mais de 140 enzimas no metabolismo humano. Entre as mais variadas funções, está envolvida no catabolismo e interconversão da maioria dos aminoácidos, cofator requerido para a síntese de dopamina e serotonina; formação de vários ácidos orgânicos, como algumas espécies envolvidas no Ciclo do TCA e gliconeogênese; síntese do heme; metabolismo do carbono; reduz o armazenamento de lipídeos nos adipócitos, atenuando a sinalização de Ca²⁺, que é um regulador do

metabolismo lipídico (aumenta a síntese de ácidos graxos, regula a lipogênese e inibe a lipólise); também é possível que esteja envolvido na redução de marcadores do estresse oxidativo e na melhoria da sensibilidade à insulina^{13,43,44}.

Uma dose de 30mg/dia gera benefícios na gestão do excesso de peso e tratamento de obeso, quando associado a Leucina. Essa dose encontra-se acima da RDA que é de 1,3mg/dia para adultos jovens, sendo a LOAEL de 500mg/dia, NOEL 200mg/dia e a UL de 100mg/dia; sem relatos de efeitos adversos, nem contra-indicações⁴⁴.

Rhodiola rosea

Também conhecida como “raiz de ouro”, composta ativamente por rosavins e salidroside, inibe a ação enzimática da monoamina oxidase em humanos, que regula a degradação de norepinefrina e dopamina⁴⁵.

Na dose de 20mg/Kg, associado ao extrato de *Citrus aurantium* (5,6mg/Kg), reduziu a gordura visceral e níveis de leptina em roedores. Seu uso isolado reduziu a compulsão alimentar relacionada à dieta yo-yo e ao estresse; e os níveis de corticosterona. Com a associação, houve redução da taquicardia induzida pelo *Citrus*, redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina, aumento dos níveis de norepinefrina no hipotálamo, que influencia o peso corporal e a ingestão de alimentos; e de dopamina no córtex frontal⁴⁵. Alguns estudos atribuem à *Rhodiola* a capacidade adaptogênica e ergogênica, com melhora de desempenho, redução de fadiga e alívio dos sintomas da depressão. A melhora no desempenho físico e mental foi considerada ainda contraditória e inconclusiva em revisão sistemática⁴⁶.

A dose recomendada varia de 50 a 660mg/cápsula, até no máximo 1500mg/dia⁴⁶.

Os efeitos adversos relatados foram de natureza leve, além de pouco incidentes: dor de cabeça de menor gravidade, insônia e hipersalivação. Não foram reportadas contra-indicações, mas nenhum estudo incluiu populações pediátricas, gestantes e lactantes, sendo recomendado a não utilização pelas mesmas, bem como uma cautela em pacientes usuários de outras substâncias estimulantes, por possível interação aditiva⁴⁶.

Sinnetrol

Extraído de frutas cítricas – laranja vermelha (*Citrus sinensis* L. Osbeck), laranja doce (*Citrus aurantium* L. var. *sinensis*), laranja amarga (*Citrus aurantium* L. var. *amara*), grapefruit (paraíso citrus) e guaraná (*Paulinia cupanna*). É uma mistura de polifenóis de flavonóides, tais como antocianinas e flavanonas (principalmente naringina e cianidina, além de outras como naringenina, isonaringin, narirutin, hesperidina); e a “cafeína (presente em 3,6% em SINETROL)”⁴⁷.

Os compostos flavonóides conferem-lhe atividade antioxidante, mas além disso vários estudos demonstra-

ram sua atividade lipolítica através da inibição da cAMP-fosfodiesterase, a exemplo do estudo duplo-cego randomizado utilizando 1,4g/dia de Sinetrol, dividido em 4 cápsulas de 350mg, que resultou em redução do IMC dos participantes, podendo ajudar a reduzir o peso e gordura corporal⁴⁷.

Tirosina (L-Tirosina)

Componente normal de alimentos ricos em proteínas – aminoácido - precursor de dopamina, norepinefrina e epinefrina (figura 1); e hormônio da tireóide. “Em humanos, L-tirosina é metabolizada a tiramina, L-dopa, dopaquinona, e 3-iodo-L-tirosina”^{13,48}.

Existem 1962 alimentos listados pelo Departamento de Agricultura de banco de dados de nutrientes dos Estados Unidos (USDA) que têm mais de 500mg de L-tirosina por porção. Uma refeição a base de proteínas, em média, oferece mais de 1500mg de L-tirosina⁴⁸.

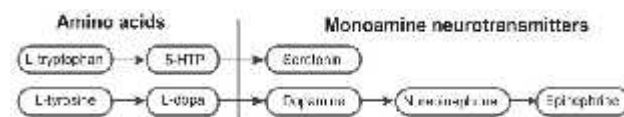


Figura 1. Síntese das monoaminas. Fonte:¹³.

Nos Estados Unidos é usado como suplementação dietética, principalmente para a perda de peso em doses que chegam a 17000mg, divididos em 2, 3 ou 4 vezes ao dia⁴⁹. A dose requerida para controlar um estado de RND relacionada à monoaminas seria de 14000mg/dia, tendo sido requerido até 20000mg/dia em pacientes em tratamento da doença de Parkinson, para reduzir flutuações significativas de dopamina urinária induzidas pela L-dopa. O mesmo estudo que estabeleceu essa dose sugere que o uso de precursores, como a L-tirosina, não deve ser feito de maneira isolada, mas associado a precursores de serotonina, restabelecendo-se o sistema como um todo, para alcançar melhores resultados, garantindo equilíbrio e evitando efeitos colaterais desnecessários ao paciente^{13,50}. Assim, foi conduzido um protocolo de suplementação de L-cisteína 4500mg, L-tirosina 3000mg, 1000mg de vitamina C, L-lisina a 500mg, 5-HTP 300mg, citrato de cálcio 220mg, vitamina B6 75mg, 400ug de folato, e 400ug de selênio¹³. A legislação brasileira não estabelece valores de referência para aminoácidos (IDR, níveis máximos) e a Food and Drug Administration considera a L-tirosina segura^{48,51}; não tendo sido relatados efeitos adversos, nem contra-indicações ao seu uso.

Vitamina C (Ácido ascórbico)

Age como uma coenzima de dopamina-β-hidroxilase - a enzima responsável pela biossíntese de noradrenalina, a partir de dopamina; e em última análise conduzindo à formação de adrenalina. Apesar de ser requerido para a síntese das catecolaminas, sua deficiência não induz de maneira intensa a redução da atividade da enzima^{13,52}. Por outro lado, sua deficiência está relacionada à maio-

res índices de IMC, circunferência abdominal e concentrações de leptina. Suplementação de vitamina C reduz a secreção de leptina e a expressão gênica de apelinina – uma adipocina relacionada com a resistência à insulina, obesidade e inflamação⁵³.

Um ensaio controlado por placebo duplamente cego entre obesas demonstrou que a suplementação com 3g de ácido ascórbico por dia melhora a perda de peso, durante 6 semanas. Uma possível explicação para este fato é que o ácido ascórbico trata-se de um cofator na biossíntese de carnitina, um metabólito necessário para a oxidação de ácidos gordos. No entanto, estudo considerando a ingestão de vitamina C, proveniente da dieta, em quantidades superiores a 100mg/dia, não demonstrou alteração estatisticamente significativa no peso corporal e na circunferência da cintura⁵⁴.

A legislação brasileira permite que seja usada, com segurança, em medicamentos a dose de até 1.000mg (dose diária para adultos); 25mg/kg peso corporal até o limite de 300 mg para lactentes e para uso pediátrico 25 mg/kg até o limite de 1000 mg⁵⁵.

Prescrição farmacêutica

O CFF, com a Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, conferiu ao farmacêutico a atribuição clínica de “Prescrever, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional” e regulamentou a prescrição farmacêutica com a Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013, segundo a qual “o farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais (alopáticos ou dinamizados), plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico”^{10,56}.

A isenção de prescrição médica para determinados medicamentos é determinada por dois regimentos: a Portaria nº 40/1998 e a RDC nº138/2003. O medicamento deve ter posologia diária máxima abaixo do estabelecido pela primeira; porém, nos casos em que não há limites estabelecidos na mesma, a RDC nº 24/2011, descreve que podem ser aplicados níveis máximos de segurança estabelecidos em outros países, desde que tenham sido regulamentados através de códigos oficiais. O medicamento deve ainda ter indicação prevista pela RDC nº138/2003, devendo ser enquadrado na categoria correta e seguir conforme Art. 1º desta legislação: “Todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas estão descritos no Anexo: Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), respeitadas as restrições textuais e de outras normas legais e regulamentares pertinentes, são de venda sem prescrição médica, a exceção daqueles administrados por via pa-

renteral que são de venda sob prescrição médica”^{51,57}.

4. DISCUSSÃO

A terapia com anorexígenos anfetamínicos não pode ser feita por mais de 12 semanas, devido ao risco de causar dependência, além de inúmeros efeitos adversos – alguns de alta gravidade, como a psicose, aumento da pressão arterial e hipertensão pulmonar, alterações cardiovasculares, depressão e convulsão; além de levar à tolerância e abstinência; sendo-lhe atribuída importantes contra-indicações. A revisão não encontrou na base de dados pesquisada referências de contra-indicações para o femproporex, o que não o isenta das mesmas, por se tratar de um fármaco fenetilamínico. São poucos os estudos dedicados para esse fármaco, um dos fatos que levou a ANVISA a exigir a apresentação de dados, que comprovem a sua eficácia e segurança, bem como da anfepramona e mazindol, para as empresas que pretendem comercializá-los²⁴.

Como alternativa aos anorexígenos anfetamínicos, os nutracêuticos e fitoterápicos estudados incrementam a atividade catecolaminérgica – capsaicina, cafeína, *Citrus aurantium*, green tea, L-teanina, *Rhodiola rósea* e Sine-trol, ou são imprescindíveis para que ocorra a biossíntese das monoaminas, como é o caso da vitamina C e do P5P.

Drogas não aumentam o número total de monoaminas no cérebro, apenas agem melhorando a sua circulação pelo corpo. A única forma de fazê-lo é administrando aminoácidos precursores, que atravessam a barreira sangue-cérebro para sintetizar novas moléculas de monoaminas – como a L-tirosina¹³.

Os estudos não fizeram relatos sobre efeitos adversos e contra-indicações para a grande maioria dos nutracêuticos e fitoterápicos. Vale ressaltar apenas o caso da cafeína, que pode elevar a pressão arterial e a frequência cardíaca, dentre outros eventos, além de potencial risco de dependência, tolerância e abstinência; e o *Citrus aurantium*, por possuir p-sinefrina, que atua farmacologicamente semelhante à efedrina, os efeitos adversos provocados por esta podem surgir com o uso daquela: taquicardia, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, síncope e isquemia cerebral^{33,34,35}.

Os nutracêuticos e fitoterápicos sumarizados atendem aos requisitos de medicamentos isentos de prescrição, conforme a Portaria nº 40/1998 e a RDC nº138/2003, portanto passíveis de prescrição farmacêutica

5. CONCLUSÃO

A prescrição de nutracêuticos e fitoterápicos, com efeitos similares aos derivados anfetamínicos é uma alternativa segura e eficaz, dentro da legalidade exigida, para ser realizada por farmacêuticos no manejo do paciente com sobrepeso e obesidade. Baseando-se no meca-

nismo de ação dos mesmos, os estudos demonstram que, direta ou indiretamente, eles conseguem incrementar o aporte de monoaminas; apresentando pouco ou nenhum efeito adverso importante, nem contra-indicações ao uso. Além de atuarem na gestão do peso, promoverem saciedade, ação lipolítica e termogênese, outros benefícios são alcançados com seu uso, como a proteção antioxidante, ação anti-inflamatória, a melhora da sensibilidade à insulina, tolerância à glicose e melhora dos sintomas da depressão.

REFERÊNCIAS

- [1] Jung, UJ, Choi MM-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.*, [S.l.]. 2014; 15(4): 6184-223. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013623/>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [2] OMS. Organização Mundial de Saúde. 10 fatos sobre obesidade. Maio 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [3] ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. OMS: Obesidade mata 2,8 milhões por ano. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/lenoticia/876/oms:+obesidade+mata+28+milhoes+por+ano.shtml>>. Acesso em 17 Set. 2014.
- [4] Brasil. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2008-2009 Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao_devida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em 17 set. 2014.
- [5] Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de riscos e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2013. Brasília, 30 de ab. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>. Acesso em 17 set. 2014.
- [6] SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Obesidade. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/obesidade/>>. Acesso em 17 set. 2014.
- [7] Mancini MMC, Halpern A. Pharmacological treatment of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo. 2006; 50(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200024&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 10 set. 2014.
- [8] Carneiro MFG, Guerra Junior AA, Acurcio FA. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(8). Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000800005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 set. 2014.
- [9] OMS. Organização Mundial de Saúde. World Health Statistics 2012. p. 38, França, 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf?ua=1&ua=1>. Acesso em 17 set. 2014.
- [10] Conselho Federal de Farmácia. Resolução N° 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [11] Mosquera-Heredia MI, De Armas-Daza LM, Ospino-Fernandez LFJ. Estudio de asociación del polimorfismo -866 G/A del gen UCP2 con obesidad en una población de Valledupar. *Rev. Cienc. Salud*, Bogotá. 2014; 12(2). Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732014000200003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 set. 2014.
- [12] Delaet D, Schauer D. Obesity in adults. *Clin Evid (Online)*, [S.l.]. 2011; Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217730/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [13] Hinz M, Stein A, Uncini T. Relative nutritional deficiencies associated with centrally acting monoamines. *Int J Gen Med*. 2012; 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355850/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [14] OMS. Organização Mundial De Saúde. Obesidade. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [15] _____. 10 fatos sobre obesidade. 2014. Disponível em <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [16] Moreira APA, Júnior EBN. Anorexígenos: controle rígido ou proibição de seu uso?. Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva, [Belo Horizonte], ed. 2012; 5. Disponível em <<http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2013/04/PDF-E5-S32.pdf>>. Acesso em 12 set 2014.
- [17] Ferreira ALAF, Correa CR, Freire CMM; Moreira PL, Berchieri-Ronchi CB, Reis RAS, Nogueira CR. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Rev Brás. Clin. Méd.* São Paulo. 2011; 9(1):54.
- [18] Fernandes M, Paes C, Nogueira C, Souza G, Aquino L, Borges F, Ramalho A. Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*. 2007; 16(4-6):211.
- [19] Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr., Campinas*. 2006; 19(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000100009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 dez. 2014.
- [20] _____. Resultados 2009 Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. p. 4, 5, 18, 43 e 47, Brasília, 2010. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/relatorio_2009.pdf>. Acesso em 15 jan. 2015.
- [21] Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 1477 de 11 de julho de 1997. Resolve vedar aos médicos a prescrição simultânea de drogas tipo anfetaminas, com outros fármacos. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm>. Acesso em 15 jan. 2015.
- [22] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 52, 06 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medi-

- camentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd91710048acfddab5b2b7e2d0c98834/RDC_52_2011_10_de_outubro_de_2011.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 17 set. 2014.
- [23] _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova novo regulamento técnico para anorexígenos. Brasília, 24 set. 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2014+noticias/anvisa+aprova+novo+regulamento+tecnico+para+anorexigenos>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [24] _____. Resolução RDC Nº 50, 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 de setembro de 2014. nº186, seção 1, p.66. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/09/2014&jornal=1&pagina=66&totalArquivos=240>>. Acesso 16 jan. 2015.
- [25] Carvalho LM, Nascimento PC, Bohrer DC, Correia D, Bairos AV, Pomblum VJ, Pomblum SG. Voltammetric behavior of amfepramone (diethylpropion) at the hanging mercury drop electrode and its analytical determination in pharmaceutical formulations. J. Braz. Chem. Soc. São Paulo. 2007; 18(4). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532007000400018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [26] Cheung BMY, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. Ther Adv drug Saf, [Adelaide]. 2013; 4(4):171-81. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125319/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [27] Ioannides-Demos LL, Piccenna LM, John J. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. Journal of Obesity, [New York]. 2010; 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006492/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [28] Wilbert B, Mohundro BL, Shaw VAA. Appetite suppressants as adjuncts for weight loss. Am Fam Physician, [Leawood], 83(7), abril 2011. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2011/0401/od1.pdf>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [29] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Nota_Tecnica_Anoxigenos.pdf>. Acesso em 03 jan.2015.
- [30] Cercato C, Roinzenblatt VA, Leança CC, Segal A, Filho AP, Lopes MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. International Journal of Obesity, [S.l.]. 2009; 33:857-65. Disponível em: <<http://www.nature.com/ijo/journal/v33/n8/full/ijo2009124a.html>>. Acesso em 16 jan. 2015.
- [31] Smeets AJ, Janssens PLHR, Westerterp-Plantenga MS. Addition of capsaicin and exchange of carbohydrate with protein counteract energy intake restriction effects on fullness and energy expenditure. J. Nutr. [S.l.], 2013; 143(4). Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/content/143/4/442.long>>. Acesso em 03 fev. 2015.
- [32] Janssens PLHR, Hursel Rick, Martens EAP, Westerterp-Plantenga MS. Acute effects of capsaicin on energy expenditure and fat oxidation in negative energy balance. PLoS One. [S.l.]. 2013; 8(7). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844093>>. Acesso em 03 fev. 2015.
- [33] Ramirez P, Dianna M. Café, Cafeína Vs. Salud Revisión De Los Efectos Del Consumo De Café En La Salud. Rev Univ. salud. Pasto. 2010; 12(1). Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072010000100017&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [34] Altamari LMJ, Trindade M, Tirapegui J, Cyrino E. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. Revista Portuguesa de Ciências do desporto. [S.l.], 2005; 5(1). Disponível em: <<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/rpcd/v5n1/v5n1a10.pdf>>. Acesso em 07 fev. 2015.
- [35] ARBO, Marcelo Dutra *et al.* Presence of p-syneprhine in teas commercialized in Porto Alegre (RS/Brazil). Braz. J. Pharm. Sci., São Paulo. 2009; 45(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502009000200012&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [36] Stohs SJ, Preuss Harry G, Keith Samuel C, Keith PL, Miller H, Kaats GR. Effects of p-syneprhine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. Int J Med Sci. [S.l.]. 2011; 8(4). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085176/?tool=pubmed>>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [37] Akhlaghi M, Shabani G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M. *Citrus aurantium* blossom e ansiedade pré-operatória. Ver Brás Anestesiol.[S.l.]. 2011; 61(6). Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709411700794?via=ihub>>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [38] Josic J, Olsson AT, Wickeberg J, Lindstedt S, Hlebowicz J. Does green tea affect postprandial glucose, insulin and satiety in healthy subjects: a randomized controlled trial. Nutr J. 2010; 9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002911/#>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [39] Toolsee NA, Aruoma OI, Gunness TK, *et al.* Effectiveness of Green Tea in a Randomized Human Cohort: Relevance to Diabetes and Its Complications. Biomed Res Int. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786468/#>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [40] Yoto A, Motoki M, Murao S, Yokogoshi H. Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses. J Physiol Anthropol. 2012; 31(1):28. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518171/>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [41] Maki KC, Reeves MS, Farmer M, *et al.* Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. J Nutr. 2009; 139(2). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074207>>. Acesso em 08 abril 2015.

- [42] Scheid L, Ellinger S, Altheld B, *et al.* Kinetics of L-theanine uptake and metabolism in healthy participants are comparable after ingestion of L-theanine via capsules and green tea. *J Nutr.* 2012; 142(12). 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=green+tea+obesity>>. Acesso em 08 abril 2015.
- [43] Gregory Jf3rd, Park Y, Lamers Y, *et al.* Metabolomic analysis reveals extended metabolic consequences of marginal vitamin B-6 deficiency in healthy human subjects. *PLoS One.* 2013; 8(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679127/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [44] Zemel MBB. Effects of a leucine and pyridoxine-containing nutraceutical on fat oxidation, and oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Nutrients.* 2012; 4(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397351/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [45] Verpeut J, Walters AL, Bello NT. Citrus aurantium and *Rhodiola rosea* in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity. *Nutr Res.* 2013; 33(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808124/>>. Acesso em 13 abril 2015.
- [46] Ishaque S, Shamseer L, Bukutu Cecília VS. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2012; 12:70. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541197/>>. Acesso 13 abril 2015.
- [47] Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard F-X. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). *Phytomedicine.* 2008; 15(10):783-92. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711308001049>>. Acesso em 15 abril 2015.
- [48] Hinz M, Stein A, Cole T, Ryan P. Administration of supplemental L-tyrosine with phenelzine: a clinical literature review. *Clin Pharmacol.* 2014; 6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112771/#b1-cpaa-6-107>>. Acesso 18 abril 2015.
- [49] Trachte GJ, Uncini T, Hinz M. Both stimulatory and inhibitory effects of dietary 5-hydroxytryptophan and tyrosine are found on urinary excretion of serotonin and dopamine in a large human population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695216/>>. Acesso 18 abril 2015.
- [50] Hinz M, Stein A, Uncini T. Amino acid management of parkinson's disease: a case study. *Int J Gen Med.* 2011; 4. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068871/>>. Acesso em 16 abril 2015.
- [51] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamentação brasileira relacionada ao uso de aminoácidos em alimentos e medicamentos. Brasília, 21 de agosto de 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ba62d580453e5ef39df6dda9df5525b/2-Regulamenta%C3%A7%C3%A3o+de+amino%C3%A1cidos.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 18 abril 2015.
- [52] Rahman MK, Choudhary MI, Arif M, Morshed MM. Dopamine- β -Hydroxylase Activity and Levels of Its Cofactors and Other Biochemical Parameters in the Serum of Arsenicosis Patients of Bangladesh. *Int J Biomed Sci.* 2014; 10(1). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976448/>>. Acesso em 22 abril 2015.
- [53] García OP, Ronquillo D, Caamaño M Del C, *et al.* Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406981/>>. Acesso 22 abril 2015.
- [54] Larsen SC, Ångquist L, Ahluwalia TS, *et al.* Dietary ascorbic acid and subsequent change in body weight and waist circumference: associations may depend on genetic predisposition to obesity - a prospective study of three independent cohorts. *Nutr J.* 2014; 13. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024624/>>. Acesso em 22 abril 2015.
- [55] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PORTARIA Nº 40, DE 13 DE JANEIRO DE 1998. Estabelece normas para Níveis de dosagens diárias de vitaminas e minerais em medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de jan de 1998, nº11, seção 1, pág 11.
- [56] Conselho Federal de Farmácia. Resolução Nº 586 de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.pdf>. Acesso 22 abril 2015.
- [57] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/33%20-%20BRASIL_%20MIN-IST%C3%89RIO%20DA%20SA%C3%9ADE%202003%20RDC_138_2003_ANVISA.pdf>. Acesso 22 abril 2015.