

## SINETROL<sup>®</sup>

A obesidade se tornou uma epidemia mundial. Os últimos dados divulgados pela ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica) sobre a prevalência no Brasil são de 2015, onde as pessoas com excesso de peso representavam quase 60% da população.

Além de uma dieta equilibrada e a prática de atividade física regularmente, se faz necessário adotar mais uma estratégia para auxiliar no controle do peso: o uso de substâncias antioxidantes para combater a inflamação gerada pelo excesso de tecido adiposo.

A obesidade é considerada uma inflamação crônica de baixo grau, pois o tecido adiposo é capaz de liberar substâncias inflamatórias como citocinas (TNF $\alpha$ ) e interleucinas (IL6, IL8, IL1 $\beta$ ). Sendo assim, os antioxidantes atuam reduzindo o estresse oxidativo promovido por esta inflamação.

A categoria de antioxidantes mais importante são os flavonoides, que por sua vez se dividem em antocianinas (presente nas frutas vermelhas), flavanonas (presente nas frutas cítricas), flavonóis (encontrados no chá verde, maçã, vinho tinto, cebola, brócolis). Estas substâncias bioativas são extremamente benéficas para a saúde, atuando na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias, neurodegenerativas e câncer, assim como no tratamento da obesidade, tendo em vista o seu caráter inflamatório.

Alguns tipos de antioxidantes ainda são capazes de contribuir para a lipólise, processo de quebra da gordura, facilitando o gerenciamento de peso. Dentre estes, destaca-se a naringina, presente nos mais variados tipos de laranja, sendo capaz de inibir a AMPc fosfodiesterase (PDE-AMPc), enzima que degrada AMPc (fator de transcrição responsável pela expressão de genes que participam do metabolismo lipídico) e também aumenta a expressão de proteínas desacopladoras (UCPs) responsáveis pelo aumento da termogênese do organismo.

**Sinetrol<sup>®</sup>** é composto de frutas cítricas: toranja (laranja vermelha) (*Citrus paradisi*), laranja (*Citrus sinensis*) e guaraná (*Paullinia cupana*), padronizado em naringina. **Sinetrol<sup>®</sup>** contém também hesperidina (outro tipo de flavanona), cafeína (presente naturalmente) e ainda cianidina-3-glicosídeo (C3G), um tipo de antocianina. Sua atividade antioxidante e lipolítica é comprovada por estudos através da sinergia dos seus ativos, proporcionando melhores resultados quando comparado com seus ativos de forma isolada.

### Dose

450mg, 2x ao dia, sendo antes do café da manhã e antes do almoço ou treino.

### Informações Farmacotécnicas

**Sinetrol<sup>®</sup>** apresenta-se na forma de pó fino, de coloração bege podendo variar até a cor marrom. Moderadamente solúvel em água.

### Ações

- ✓ Efeito lipolítico;
- ✓ Termogênico;
- ✓ Antioxidante;
- ✓ Gerenciamento de peso;
- ✓ Redução da gordura na região abdominal;
- ✓ Redução de medidas de circunferência da cintura e quadril.

### Vantagens

- ✓ Comprovadamente seguro;
- ✓ Sem efeitos colaterais;
- ✓ Certificado Halal (certificação comunidade islâmica), BSE/TSE-free e Non-GMO (não geneticamente modificado).

### Precauções

Pessoas hipertensas e com hipersensibilidade à cafeína.

Interação medicamentosa com medicamentos da classe dos peptídeos cíclicos inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), em que pode ocorrer inibição da ação de Sinetrol<sup>®</sup>.

### Mecanismo de ação

Existem 3 tipos de células que estocam gordura no organismo, cada qual com suas características:

#### **Tecido Adiposo Branco (em inglês *White Adipose Tissue* – WAT)**

Este é o tipo mais comum das células, contém gotículas lipídicas grandes e baixa densidade mitocondrial. Atua estocando a gordura e está presente, principalmente, em áreas subcutâneas na região do tronco.

#### **Tecido Adiposo Marrom (em inglês *Brown Adipose Tissue* – BAT)**

Células compostas por pequenas gotículas lipídicas e alta densidade mitocondrial devido ao aumento na expressão de proteínas desacopladoras (UCPs), responsáveis por queimar o excesso de gordura liberado do tecido adiposo branco, gerando um aumento do gasto energético em repouso e calor para o organismo.

#### **Tecido Adiposo Bege (em inglês *Brown in White* – BRITE)**

É um tipo celular transitório em que há a transformação do tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom, com média densidade mitocondrial, ou seja, expressão moderada de UCPs, configurando elevação do gasto energético pelo organismo. Este processo é chamado de efeito *browning* (em inglês) ou begeificação do tecido adiposo.

Os polifenóis cítricos presentes em **Sinetrol<sup>®</sup>** atuam facilitando a lipólise, através de dois mecanismos:

#### **1 - Inibição da enzima fosfodiesterase (PDE)**

**Sinetrol<sup>®</sup>** tem a capacidade de inibir até 97% de PDE, enzima responsável por catalisar a hidrólise de adenosina monofosfato cíclico (AMPC). Níveis mais altos de AMPC levam ao aumento na atividade da enzima lipase hormônio sensível (LHS), causando o aumento da liberação de ácidos graxos livres que, posteriormente serão utilizados como substrato para a produção de energia.

#### **2 – Aumento na expressão de proteínas desacopladoras (UCPs)**

As UCPs são proteínas especializadas, presentes no tecido adiposo marrom, localizadas na membrana das mitocôndrias, que são responsáveis por transformar a gordura em energia, aumentando desta forma o gasto energético do organismo, assim como a geração de calor, a chamada termogênese. Este processo de aumento das UCPs é conhecido como efeito *browning* ou biogênese mitocondrial e é extremamente benéfico para o controle da gordura corporal.

Estes dois mecanismos de ação são complementares, de modo a promover a begeificação do tecido adiposo, ou seja, o tecido adiposo passa de uma característica de armazenamento (tecido adiposo branco) para oxidação de gordura (tecido adiposo marrom), o que é essencial para evitar um reestocamento de gordura no tecido adiposo.

Apesar do aumento de AGL no sangue promovido por **Sinetrol**<sup>®</sup>, os estudos comprovaram que não há aumento no perfil lipídico dos pacientes. Esse equilíbrio é atribuído ao aumento de ApoA1, componente do HDL, que garante a remoção do excesso de LDL do plasma. Este processo ocorre, principalmente, pelo composto bioativo naringina, que é agonista de PPAR, aumentando sua transcrição e, portanto, regula e controla de forma mais eficaz a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico, promovendo o controle dos lipídios séricos.

Outra ação de **Sinetrol**<sup>®</sup> é o seu poder antioxidante, que ocorre através do flavonóide hesperidina, importante na redução do estresse oxidativo através da modulação de TNF $\alpha$ , assim como reduzir MDA (malondialdeído), que é um subproduto típico da peroxidação lipídica.

## Estudos de eficácia e segurança

### 1. 1º Estudo clínico - Atividade lipolítica e gerenciamento de peso

Inicialmente foi realizado um estudo com **Sinetrol**<sup>®</sup>, randomizado, placebo, duplo-cego com 20 voluntários, de ambos os sexos, com IMC entre 27 e 33kg/m<sup>2</sup> (portanto sobrepeso e obesidade grau I), foram divididos em 2 grupos de 10 pessoas cada, e avaliados por 12 semanas.

O grupo **Sinetrol**<sup>®</sup> recebeu um total de 1,4g de **Sinetrol**<sup>®</sup>/dia, divididos em 4 cápsulas de 350mg cada. Enquanto o grupo placebo recebeu 1,4g de maltodextrina, também divididos em 4 cápsulas por dia.

Os voluntários receberam recomendações para manter seu padrão alimentar, assim como seus hábitos de atividade física.

Os resultados comprovaram sua ação lipolítica, através da inibição de PDE-AMPC.

Quanto aos índices antropométricos: redução de 15,6% de gordura corporal e perda de peso de 5,6kg. Enquanto o grupo placebo não teve alteração significativa na composição corporal e manteve seu peso estável do início ao final do acompanhamento.

*Observação: após a realização do primeiro estudo clínico com **Sinetrol**<sup>®</sup>, foi proposta uma versão melhorada do produto com maior concentração de flavonoides e conseqüentemente, numa dosagem menor de 900mg/dia. A partir desta nova formulação, foram desenvolvidos outros estudos para comprovar a eficácia de **Sinetrol**<sup>®</sup>, conforme segue abaixo.*

### 2. 2º Estudo clínico - Redução de medidas e melhora do perfil inflamatório

Estudo foi randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 95 indivíduos com sobrepeso (IMC 26-29,9kg/m<sup>2</sup>), acompanhados durante 12 semanas. Foram divididos em 2 grupos: placebo e **Sinetrol**<sup>®</sup>. O grupo **Sinetrol**<sup>®</sup> recebeu 900mg por dia do ativo, divididos em 2 tomadas (de 450mg cada), sendo 1 cápsula no café da manhã e 1 cápsula no almoço.

Ambos os grupos foram orientados ao consumo de uma dieta normocalórica e a praticar 30 minutos de atividade física diariamente.

Os resultados evidenciaram redução dos seguintes parâmetros: peso, medidas de circunferência da cintura e quadril, gordura corporal, além de melhoras no perfil inflamatório e oxidativo, e redução da glicemia.

A atividade lipolítica de **Sinetrol**<sup>®</sup> foi mensurada através de ácidos graxos livres, em que o valor foi significativamente maior quando comparado ao placebo, 330% e 33%, respectivamente. A lipólise, assim como no estudo anterior, também ocorreu pela inibição da PDE-AMPC através dos polifenóis de **Sinetrol**<sup>®</sup>. O estudo ressalta que não foram encontradas alterações no perfil lipídico desses indivíduos.

Também foram avaliados marcadores inflamatórios presentes nas doenças crônicas não degenerativas, como a obesidade: Proteína C Reativa (PCR) e fibrinogênio, em que houve redução de 22,8% e 23%, respectivamente, no grupo **Sinetrol**<sup>®</sup>, enquanto o grupo placebo teve aumento de 61,7% de PCR e se manteve sem alteração nos níveis de fibrinogênio. Ainda foi constatado aumento de 17% na enzima SOD (superóxido dismutase) e 5% na glutathiona peroxidase (Tabela 1).



Não houve alteração das enzimas hepáticas e função renal. Foi constatado um leve aumento na pressão arterial de alguns indivíduos, no entanto, os valores se mantiveram dentro da normalidade. Essa alteração foi atribuída à presença de cafeína, inerente aos ativos, sendo o equivalente a mesma quantidade de 3 xícaras de café.

Não foram observados efeitos colaterais, o que comprova a segurança de **Sinetrol<sup>®</sup>**.

**Tabela 1.** Comparativo entre grupo placebo e grupo **Sinetrol<sup>®</sup>** dos parâmetros analisados no estudo

	<b>Placebo</b>	<b>Sinetrol<sup>®</sup></b>
Peso	-1,60kg	-2,62kg
Circunferência cintura	-1,42cm	-5,15cm
Circunferência quadril	-1,43cm	-5,17cm
% Gordura corporal	-3,18%	-9,73%
AGL	+33%	+329%
PCR	+61,7%	-22,8%
Fibrinogênio	manteve-se	-23%
SOD	+2,19%	+17%
Glutaciona peroxidase	-2,36%	+5%
Glicose	+5,4%	-9,95%

**Legenda:**

AGL = ácidos graxos livres

PCR = Proteína C Reativa

SOD = superóxido dismutase

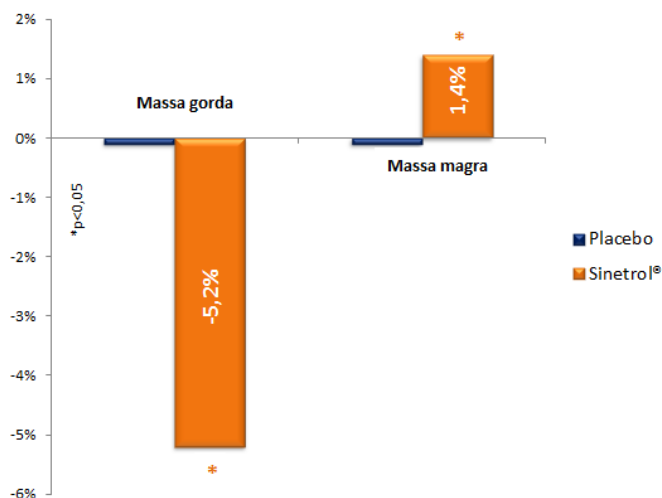
### 3. 3º Estudo clínico – Redução de peso, lipólise e segurança

Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 77 indivíduos com sobrepeso e obesidade, acompanhados por 16 semanas. Foram divididos em 2 grupos: placebo e **Sinetrol<sup>®</sup>**. O grupo **Sinetrol<sup>®</sup>** recebeu 900mg por dia do ativo, divididos em 2 tomadas (450mg cada), sendo 1 cápsula no café da manhã e 1 cápsula no almoço, e o grupo placebo recebeu maltodextrina na mesma quantidade. Ambos os grupos foram orientados ao consumo de uma dieta normocalórica, sem praticar atividade física.

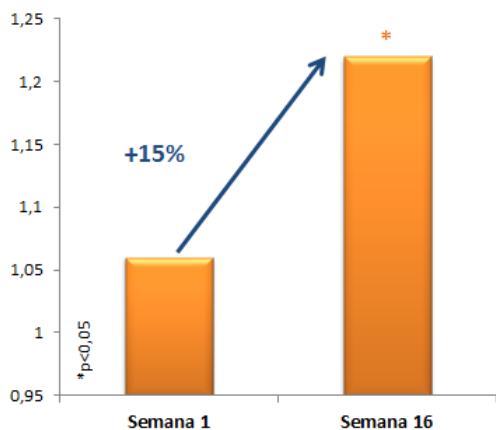
No grupo **Sinetrol<sup>®</sup>** houve redução de todos os parâmetros antropométricos: % de gordura corporal, circunferência de cintura e quadril, manutenção da massa magra, sendo que este último resultado está relacionado com a modulação da inflamação através dos componentes anti-inflamatórios e antioxidantes de **Sinetrol<sup>®</sup>**. Os resultados se mostraram benéficos na redução de fibrinogênio (marcador inflamatório) e aumento do gasto calórico basal em cerca de 10%.

Não foram observados efeitos adversos, assim como não houve alteração de funções hepáticas, renais e cardíacas, se mostrando um produto seguro para consumo.

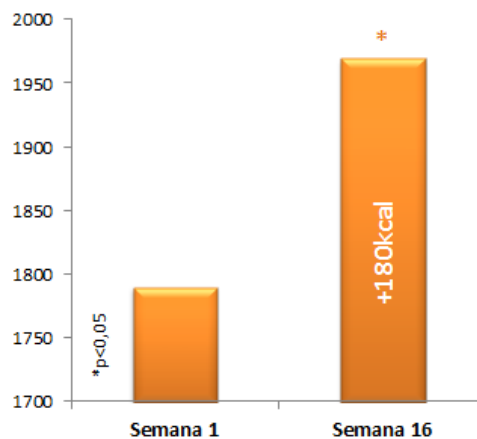
### Gordura corporal e massa magra (%) ΔS1-S16



**Gráfico 1:** Comparativo de gordura corporal e massa magra após 16 semanas de suplementação.



**Gráfico 2:** Ácidos graxos livres (em mmol/L) na semana 1 e na semana 16 de suplementação com **Sinetrol®**



**Gráfico 3:** Gasto energético basal após 16 semanas de suplementação com **Sinetrol®**

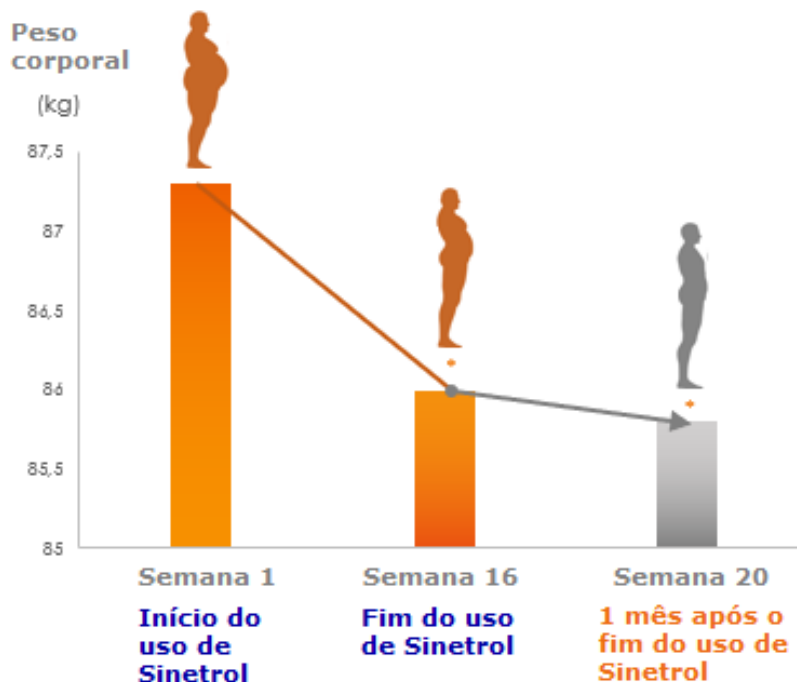
#### 4. 3º Estudo clínico – Continuação após pausa na suplementação

Com o objetivo de monitorar o peso e composição corporal dos participantes após pausa na suplementação com Sinetrol®, os pesquisadores deram continuidade ao 3º estudo clínico.

Dos 77 indivíduos da fase inicial do estudo, 47 participaram desta segunda etapa, sendo 31 do grupo **Sinetrol®** e 16 do grupo placebo, que foram acompanhados por 4 semanas após o término da suplementação. Ambos os grupos foram orientados a consumir uma dieta normocalórica e não praticar atividade física.

A composição corporal dos voluntários do grupo **Sinetrol**<sup>®</sup> continuou a melhorar com redução adicional do peso corporal (média de  $-1,5 \pm 3,3$ ) e redução do percentual de gordura corporal ( $-2,8 \pm 3,9$ ), e também redução de peso de gordura (2,5kg) enquanto os voluntários do grupo placebo não apresentaram melhorias sustentáveis.

O efeito de **Sinetrol**<sup>®</sup> persistiu após o período de suplementação e potencializou a queima de massa gorda, garantindo benefícios duradouros sem efeito rebote.



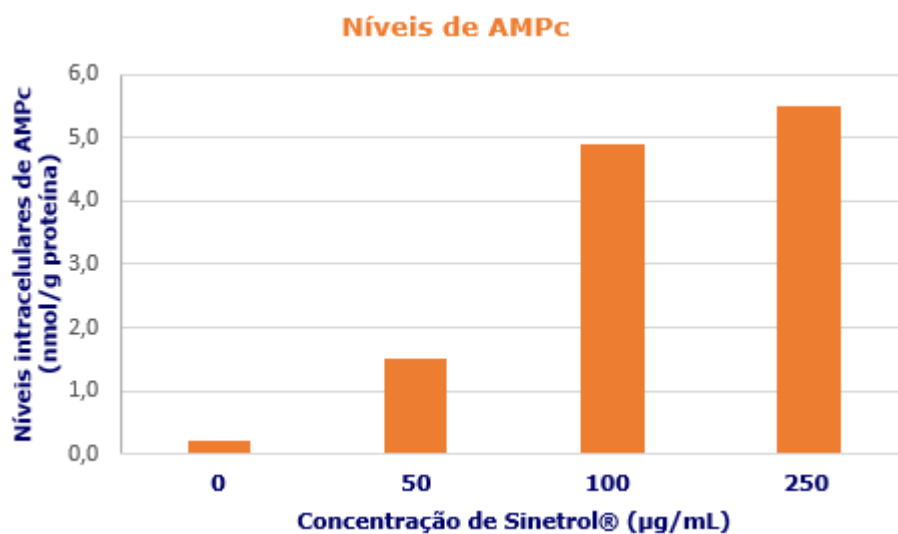
**Gráfico 4:** O grupo **Sinetrol**<sup>®</sup> continuou a perder peso após 4 semanas do término da suplementação, atingindo uma composição corporal mais saudável.

## 5. Estudo *in vivo* e *ex vivo* – elucidação mecanismo de ação

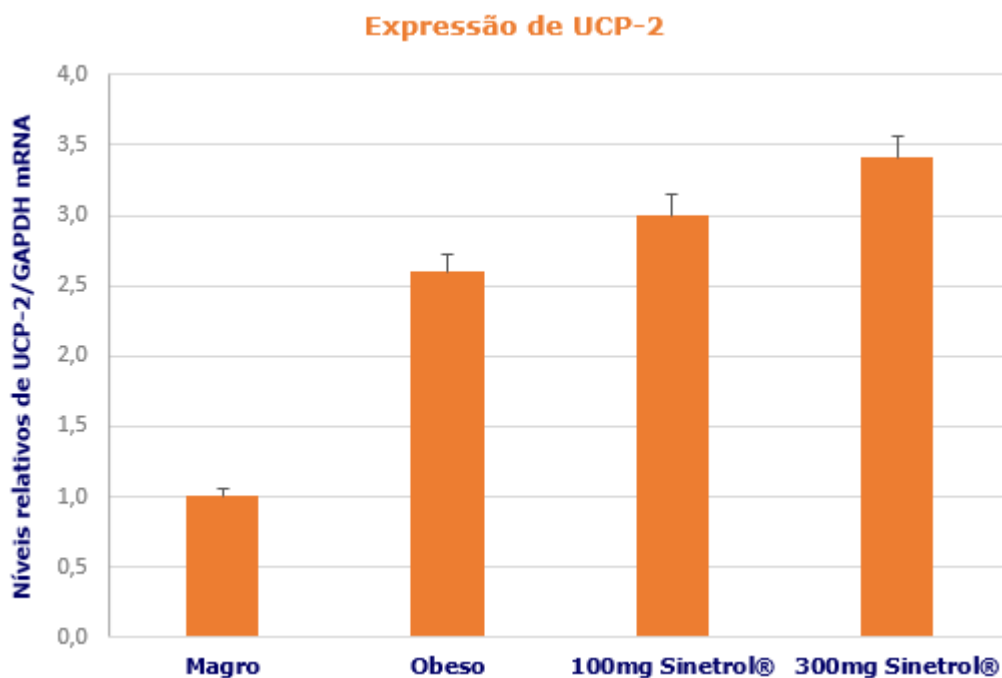
A investigação referente ao *upregulation* de UCP-2 foi realizada em células de pré-adipócitos 3T3-L1 de camundongos e em camundongos obesos com deficiência de leptina, que foram tratados com duas doses diferentes, 100mg e 300mg de **Sinetrol**<sup>®</sup> por kg de peso corporal, por 7 semanas.

Os camundongos obesos tratados com ambas as doses de **Sinetrol**<sup>®</sup>, reduziram significativamente o ganho de peso corporal em comparação com os ratos obesos do grupo controle. Além disso, o tecido adiposo branco foi reduzido em 30,96% nos grupos com maiores doses suplementadas. Resultados positivos também foram demonstrados nos lipídios séricos com redução do colesterol total e triglicerídeos em 20,02% e 30,96%, respectivamente e, ainda promoveu o aumento do HDL em 171,49%.

Quanto à expressão de fatores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico, houve redução significativa da enzima ácido graxo sintase (FAS) e aumento da expressão de UCP-2. **Sinetrol**<sup>®</sup>, por sua ação na inibição da PDE, foi capaz de promover o aumento dos níveis de AMPc em pré-adipócitos 3T3-L1 (gráfico 5), ativando a lipólise e a beigeificação do tecido adiposo (gráfico 6). Como consequência fisiológica, melhora a liberação de AGL, que por sua vez são queimados durante a termogênese, aumentando assim o gasto de energia em repouso de adipócitos.



**Gráfico 5:** Níveis de AMPc intracelular em células de pré-adipócitos 3T3-L1. **Sinetrol<sup>®</sup>** mostrou aumentar os níveis de AMPc de forma dose-dependente. Diferenças são consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .



**Gráfico 6:** Expressão de UCP-2 sobre o gene GAPDH de ratos obesos. **Sinetrol<sup>®</sup>** mostrou aumentar a expressão gênica de UCP-2 de forma significativa na maior dosagem testada. Diferenças são consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

#### 6. Piloto estudo clínico – parâmetros antropométricos

Teste piloto, randomizado, duplo-cego, por 12 semanas com 25 homens com sobrepeso, em que o grupo **Sinetrol**<sup>®</sup> recebeu 900mg por dia do ativo, divididos em 2 tomadas (450mg cada).

Ambos os grupos, **Sinetrol**<sup>®</sup> e placebo, foram orientados a consumir uma dieta normocalórica e praticar 30 min de atividade física por dia.

Resultados: redução significativa de medidas (circunferência da cintura e quadril, 7,5% e 5,3%, respectivamente) em 12 semanas; redução de gordura abdominal em 9,7%; redução da glicemia em 13,6%, sendo que este indicador pode estar intimamente relacionado com a redução da gordura na região abdominal; redução dos marcadores de inflamação (14,7% de fibrinogênio e 46,7% de PCR).

Quando comparada a perda de peso entre **Sinetrol**<sup>®</sup> e grupo placebo, o primeiro teve perda de 3,4kg contra 1,5kg do segundo.

**Sinetrol**<sup>®</sup> também se mostrou seguro ao analisar funções hepáticas e renais.

#### Referências Bibliográficas

1. Informações do fabricante.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Disponível em < <http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>>.
3. Bastos et al. *Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 53, n5, pág 646-656, 2009.
4. Geraldo et al. *Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica – evidências atuais*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n6, 2008.
5. Volp et al. *Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n3, 2008.
6. Leite et al. *Obesidade uma doença inflamatória*. Revista Ciência e Saúde, v. 2, n2, pag 85-95, 2009.
7. Dallas et al. *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, V. 15, pag 783-792, 2008.
8. Dallas et al. *Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of a Citrus Polyphenolic Extract of Red Orange, Grapefruit, and Orange (Sinetrol-XPur) on Weight Management and Metabolic Parameters in Healthy Overweight Individuals*. Phytotherapy Research, 2013.
9. Fytexia. *Double-blind randomized, placebo-controlled study to evaluate the benefit of a polyphenol-rich fruit and seed extract formulation in managing body-fat loss and in improving body composition in overweight and obese subjects*. Relatório Clínico Científico - Sinetrol<sup>®</sup>.
10. Cases et al. *A 12-week randomized double-blind parallel pilot trial of Sinetrol<sup>®</sup> XPur on body weight, abdominal fat, waist circumference, and muscle metabolism in overweight men*. International Journal of Food Science and Nutrition, 2015.
11. Yoo et al. *Effects of Sinetrol-XPur on Leptin-Deficient Obese Mice and Activation of cAMP-Dependent UCP-2*. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition, 45(4), p. 484-491, 2016.

Última atualização: 14/08/2018 CB  
23/08/2019 LM  
24/01/2020 CB