

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO

Lucas dos Santos Silva

EFEITO DA CAFEÍNA NA MOBILIZAÇÃO E OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ARMAZENADOS E SUA APLICAÇÃO NOS SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS

Rio de Janeiro

2013

Lucas dos Santos Silva

EFEITO DA CAFEÍNA NA MOBILIZAÇÃO E OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ARMAZENADOS E SUA APLICAÇÃO NOS SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS

Trabalho de conclusão de curso pela instituição de ensino Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Ensino técnico: Análises Clínicas.

Orientadora: Mônica Caminha Mendes Murito

Co-orientadora: Emanuele Amorim Alves

Rio de Janeiro - Dezembro de 2013

Lucas dos Santos Silva

EFEITO DA CAFEÍNA NA MOBILIZAÇÃO E OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ARMAZENADOS E SUA APLICAÇÃO NOS SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

(Mestre Flávio Henrique Marcolino da Paixão – EPSJV/FIOCRUZ)

(Doutora Tania de Oliveira Camel – EPSJV/FIOCRUZ)

(Mestre Virgínia de Lourdes Mendes Finete – EPSJV/FIOCRUZ)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus, à minha mãe Josiane Souza dos Santos e meu pai José Carlos de Souza Silva por todo carinho, paciência e apoio que me deram sempre.

Agradeço à minha namorada Ana Beatriz Leiroz por todo o apoio durante a elaboração da monografia, com o ajuste das referências, com formatação de texto, com todas as coisas que sempre que eu precisei, ela se prestou a ajudar.

Agradeço aos meus amigos e companheiros de curso que me deram apoio ao longo desses 3 anos e me ajudaram não só na elaboração dessa monografia, mas também em muitas outras situações.

Agradeço aos profissionais do Laboratório de Toxinologia, em especial ao Dr. Jonas Perales, à Dra. Surza Lúcia, à Dra. Monique Trugilho e à Mestre Luciana Girão pela ajuda com a preparação da apresentação de defesa e por prestigiarem minha apresentação na Reunião Anual de Iniciação Científica da Fiocruz (RAIC).

Gostaria de agradecer também todos os professores da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio que atuaram na minha formação de nível médio e técnico, principalmente às professoras Emanuele Amorim Alves e Monica Caminha Mendes Murito que aceitaram me orientar na elaboração do trabalho; aos professores Flávio Paixão e Daniel Souza e às professoras Flávia Coelho, Tania Camel e Virgínia de Lourdes Finete por toda ajuda no processo de construção da monografia.

Agradeço, também, ao CNPQ pelo apoio financeiro ao meu trabalho.

RESUMO

A cafeína é a droga psicoativa mais consumida no mundo e tem a capacidade de desencadear diversos efeitos fisiológicos no organismo humano, entre eles a estimulação do sistema nervoso central (SNC), a vasodilatação dos vasos sanguíneos periféricos e a lipólise, isto é, a mobilização de ácidos graxos armazenados. É uma substância que está presente sob diversas formas de exposição, como o café, o chá, o cacau, os refrigerantes e frequentemente vem sendo aplicada em suplementos alimentares termogênicos e ergogênicos por sua capacidade de auxiliar na perda de peso e melhorar o rendimento em exercícios físicos, respectivamente. Porém, nesses produtos, a cafeína muitas vezes está acompanhada de outras substâncias, sendo algumas dessas ilegais. O presente trabalho pretendeu, através de revisão bibliográfica, estudar o efeito da cafeína na indução da lipólise em seres humanos e relacionar esse efeito com a aplicação da cafeína nos suplementos termogênicos.

Palavras-Chave: Cafeína. Metabolismo de ácidos graxos. Suplementos termogênicos.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Ilustração 1	Estrutura química das principais metilxantinas, entre elas a cafeína.....	11
Ilustração 2	Conteúdo de cafeína em alguns alimentos e bebidas.....	14
Ilustração 3	(a) Estrutura de um ácido graxo de cadeia saturada, (b) Estrutura de um ácido graxo de cadeia insaturada.....	19
Ilustração 4	Reação de esterificação de ácidos graxos com glicerina (glicerol), formando glicerídeos (triacilgliceróis).....	20
Ilustração 5	Quilomícron.....	22
Ilustração 6	Corte histológico do tecido adiposo unilocular de um mamífero.....	24
Ilustração 7	Esquema geral da reação de conversão do ácido graxo à Acil-CoA graxo.....	26
Ilustração 8	Transporte do acil-CoA graxo do espaço intermembranoso da mitocondrial para a matriz mitocondrial.....	27
Ilustração 9	Reações da β -oxidação de um ácido graxo saturado e com número par de carbonos na cadeia.....	29
Ilustração 10	Esquema do ciclo de Krebs.....	32
Ilustração 11	Esquema da fosforilação oxidativa.....	33
Ilustração 12	Metabolismo da cafeína em humanos.....	35
Ilustração 13	Estruturas moleculares da cafeína e da adenosina.....	36
Ilustração 14	Ação da cafeína sobre a mobilização de ácidos graxos armazenados....	40
Ilustração 15	Principais motivos citados por adolescentes para o uso de suplementos alimentares.....	45
Ilustração 16	Gráfico da variação do gasto energético em repouso médio.....	49
Ilustração 17	Gráfico da variação da frequência cardíaca média.....	50
Ilustração 18	Gráfico da variação do alerta médio.....	50
Ilustração 19	Gráfico da variação da concentração média.....	51
Ilustração 20	Gráfico da variação da fadiga média.....	51

LISTA DE SIGLAS

a.C- Antes de Cristo

ADP – Adenosina difosfato

AFMU – 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila

AMP – Adenosina monofosfato

AMPC – Adenosina monofosfato cíclico

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Apo C-II – Apolipoproteína C-II

Apo C-III – Apolipoproteína C-III

ATP – Adenosina trifosfato

Ca⁺² – íon cálcio

CH₃ – Radical metila

CO₂ – Gás carbônico

COI – Comitê Olímpico Internacional

COOH – Carboxila

CYP 1A2 – Citocromo P450 1A2

CYP 2E1 – Citocromo P450 2E1

CYP 3A3 – Citocromo P450 3A3

DMAA – 4-metilhexan-2-amina

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

FABP – Proteína ligadora de ácidos graxos

FADH – Dinucleotídeo de flavina e adenina oxidada

FADH₂ – Dinucleotídeo de flavina e adenina reduzida

FATP – Proteína transportadora de ácidos graxos

GER – Gasto energético em repouso

GH – Hormônio do crescimento

GTP – Guanosina trifosfato

H⁺ – Íon hidrogênio

H₂O – Água

HDL – Lipoproteína de densidade alta

JAMA – Jornal da Associação Médica Americana

LHS – Lipase hormônio sensível

LPL – Lipase lipoprotéica

NAD⁺ – Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina oxidada
NADH – Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzida
NAT2 – N-acetiltransferase-2
O₂ – Gás oxigênio
OH – Hidroxila
SH – Sulfidril
SNC – Sistema Nervoso Central
UTI – Unidade de terapia intensiva
VHDL – Lipoproteína de densidade muito alta
VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa
WADA- Agência Internacional Antidoping
XO – Xantina oxidase

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO:.....	10
1.1- OBJETIVOS:	16
1.1.1- Objetivo geral:.....	16
1.1.2 - Objetivos específicos:	16
1.2 – JUSTIFICATIVA:	16
1.3 – METODOLOGIA:	17
CAPÍTULO 1: METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS	18
1.1- Ácidos Graxos e Triacilgliceróis:.....	18
1.2- Digestão, Absorção e Armazenamento de Ácidos Graxos.....	21
1.3- Mobilização (ativação) dos Ácidos Graxos Armazenados no Tecido Adiposo	24
1.4- Oxidação dos Ácidos Graxos (β -oxidação, ciclo de krebs e fosforilação oxidativa)....	26
1.4.1- β -oxidação	28
1.4.2- Ciclo de Krebs.....	31
1.4.2 – Fosforilação oxidativa	32
CAPÍTULO 2: FARMACOLOGIA DA CAFEÍNA	34
2.1- Farmacocinética da Cafeína	34
2.2- Principais Ações Celulares e Fisiológicas da Cafeína	36
2.3 – Efeito Lipolítico da Cafeína	39
2.4 – Tolerância, Dependência e Síndrome de Abstinência.....	40
CAPÍTULO 3: SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS E CAFEÍNA	44
3.1- Uso de Suplementos Alimentares e seus Objetivos	44
3.2- Composição Química dos Suplementos.....	45
3.3- Suplementos Alimentares Proibidos e Liberados pela ANVISA.....	46
3.4- Cafeína em Suplementos Termogênicos	48
3.5- Riscos Associados aos Termogênicos.....	52
CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS	56

1- INTRODUÇÃO:

A cafeína é a droga psicoativa mais difundida e consumida no mundo inteiro. Cerca de 80% da população mundial consome essa substância diariamente na dieta. Está disponível em numerosas fontes de exposição, entre elas, o café, o chá, o mate, os refrigerantes, o cacau e seus derivados; bebidas energéticas, diversos medicamentos e alguns produtos denominados suplementos alimentares (FELIPE *et. al.*, 2005).

Acredita-se que a cafeína tenha sido descoberta na era paleolítica através das diversas plantas. Depois disso, o homem passou a ingeri-la por meio de bebidas (ALTIMARI *et. al.*, 2000).

A história da cafeína está praticamente toda escrita através da história das bebidas, das plantas, das sementes e dos alimentos que a contém. O café, por exemplo, segundo relatos históricos, foi descoberto na Absínia (atual Etiópia) por um pastor de ovelhas chamado Kaldi. Ele observou que suas ovelhas ficavam agitadas e saltitantes quando ingeriam uma semente de um arbusto que havia em seus campos. Ele levou as sementes a um monge da região, que os provou e percebeu que conseguia ficar acordado, por uma noite inteira, em oração no monastério (OLIVEIRA, 2012). No século X, o médico e astrônomo islâmico, Abu Bakr Muhammad ibn Zakharia, foi o primeiro a comprovar que o café é realmente estimulante (SARMATZ, 2002).

Muito antes dessa descoberta, por volta de 2737 a.C, o chá já havia sido descoberto na China, pelo lendário Imperador Shen Nung, o primeiro a notificar as propriedades estimulantes e medicinais do chá. Por volta do século VII o chá espalhou-se para o Japão e mais tarde, no século XVII, a bebida chegou a Europa através de comerciantes holandeses. (SPILLER, 1998).

O cacau era cultivado pelos Maias e pelos Aztecas desde os anos de 460-480 a.C. Acredita-se também que já em 1500 a.C, os olmecas- uma civilização pré-colombiana- já cultivava o cacau e o utilizava para produzir chocolate. Durante a colonização espanhola na América, os espanhóis aprenderam a realizar a plantação do cacau e a produzir o chocolate. Nessa época o cacau fora introduzido na Europa. Em 1876, na Suíça, M. D. Peter desenvolveu o chocolate ao leite (SPILLER, 1998). Em 1819, o alemão Friedlib Ferdinand Runge foi o primeiro cientista a isolar a cafeína através de sementes do café (SARMATZ, 2002).

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é uma metilxantina, derivada da xantina. Também fazem parte do grupo das metilxantinas a teofilina (1,3-dimetilxantina) e a teobromina (3,7-dimetilxantina) (ALTIMARI *et. al.*, 2006). As metilxantinas são substâncias químicas

orgânicas, derivadas de vegetais, que possuem função amina (SALDANHA, 2012). A figura 1 mostra a estrutura molecular da cafeína e de outras metilxantinas relacionadas.

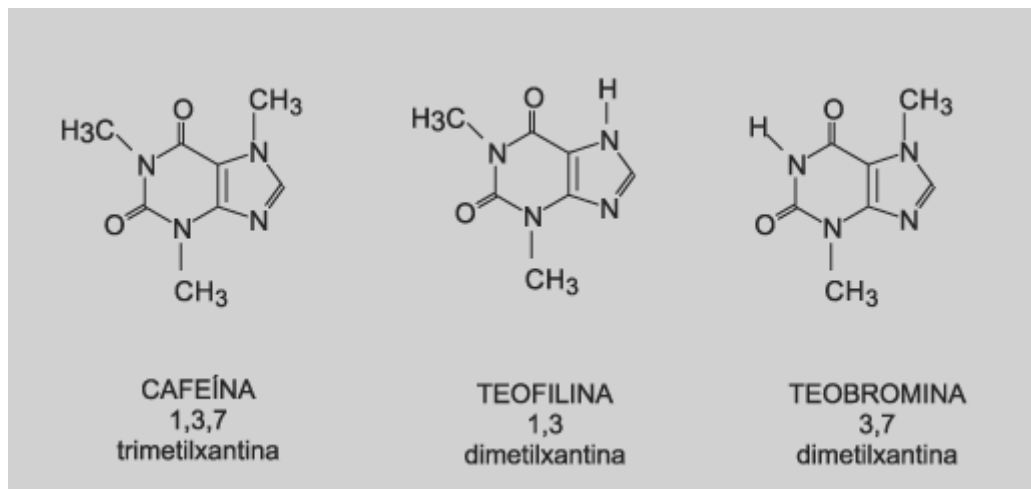


Figura 1 – Estrutura química das principais metilxantinas, entre elas a cafeína (1,3,7-trimetilxantina).

Fonte: ALTIMARI, 2006. p. 18.

A fórmula molecular da cafeína é $C_8H_{10}N_4O_2$ e sua massa molar é de $194,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Caracteriza-se por ser um pó branco, cristalino, com sabor amargo, aspecto brilhante e inodor. É solúvel em água, embora apresente certa hidrofobicidade¹ que lhe permite atravessar as membranas biológicas (DOMENICO, 2010). É uma substância de caráter básico e estruturalmente relacionada também com as purinas, apresentando, portanto, nitrogênio em sua estrutura molecular (OGA, 2008). A cafeína não possui valor nutricional e é classificada como um alcalóide farmacologicamente ativo, estimulante do sistema nervoso central (SNC) (ALTIMARI *et. al.*, 2000).

A cafeína está presente em mais de 60 espécies de plantas, distribuídas pelo mundo inteiro (VIEIRA, 2008). Desses vegetais – sejam das folhas ou das sementes- obtêm-se a cafeína presente em diversos produtos cotidianos (OLIVEIRA, 2009). A cafeína pode ser isolada desses vegetais e também obtida através de síntese química em laboratório. O resultado é um pó branco utilizado nas indústrias alimentícias e farmacêuticas (OGA, 2008).

O café é a principal fonte de cafeína existente. É a bebida mais consumida no mundo, sendo o segundo produto mais comercializado mundialmente, perdendo apenas para o petróleo (SALDANHA, 2012). Estima-se que um copo de café com 240 mL contenha 100 mg de cafeína. O café é feito a partir de duas principais espécies de vegetais, mais comumente utilizadas comercialmente: a *Coffea canephora*, de menor concentração de cafeína com cerca de 1%; e a *Coffea arabica* – principal espécie comercializada no mundo, em razão do seu

¹ Característica de um composto de não se solubilizar em água.

gosto agradável – com uma concentração maior entre 3 e 4% de teor de cafeína. (OLIVEIRA, 2009).

A segunda fonte mais comum de cafeína é o chá. A cafeína é obtida das folhas de *Camelia sinensis* que apresentam teores de cafeína em média de 3% (OGA, 2008). Quanto menor é a folha de chá, maior a quantidade de cafeína presente nela. Quanto maior o tempo de infusão em água do chá verde ou preto, maior a concentração de cafeína (PRIETSCH, 2011). Uma xícara de chá natural preparado com 150 mL os valores podem variar entre 20mg e 110mg a depender do modo de preparo (ALTIMARI *et. al.*, 2005).

Outra fonte de cafeína é o cacau, advindo da *Theobroma cacao*. A partir do cacau são produzidos diversos alimentos e bebidas à base de chocolate. Os teores de cafeína nas sementes da *Theobroma cacao* variam de acordo com a origem da semente; por exemplo, a concentração de cafeína no cacau africano pode ser dez vezes menor que no cacau sul-americano, em que a concentração é, em média, 1,5% (OGA, 2008). Numa barra com 30g de chocolate amargo encontra-se cerca de 20mg de cafeína, enquanto em 30g de chocolate ao leite encontra-se apenas cerca de 8mg de cafeína (ALTIMARI *et. al.*, 2005).

O mate é produzido a partir das folhas da *Ilex paraguariensis*. O mate contém cafeína e; para um grupo de pessoas da Argentina, Brasil, Uruguai, Paraguai e Chile constituem a principal fonte de ingestão de metilxantinas na dieta. A produção mundial de mate alcança 200.000 toneladas (SPILLER, 1998). É consumido geralmente como chá através da torrefação da erva mate, sem passar por fermentação, como chimarrão (bebida popular na região dos pampas) e como tererê (bebida popular no Paraguai) (SALDANHA, 2012). O conteúdo de cafeína nas folhas da *Ilex paraguariensis* é em média de 1,2% (OGA, 2008).

Os refrigerantes são fontes muito comuns de cafeína e tem obtido uma grande popularização no mundo todo, chegando a ser a principal fonte de ingestão de cafeína pelas crianças. Refrigerantes com sabor cola eram preparados a partir de um xarope com alto índice de cafeína extraído das nozes de cola, principalmente dos arbustos *Cola acuminata* e *Cola nitida*. Atualmente, os refrigerantes são fabricados utilizando um xarope sintético com adição de cafeína. Além do consumo de refrigerantes de cola, existem os refrigerantes à base de guaraná. As sementes da *Paulinia cupana* são usadas no preparo de extrato, guaraná em pó ou em barras. As sementes contêm cerca de 4,0% de cafeína nas amêndoas e 2,3% nos tegumentos (OGA, 2008).

As bebidas energéticas tiveram grande crescimento internacional depois de seu lançamento no mercado em 1987 e contém cerca de 80 mg de cafeína por 250 mL do produto, havendo alguns com teores mais elevados de cafeína (OGA, 2008). Além da cafeína, as

bebidas energéticas possuem também outras substâncias como a taurina, o guaraná, a glucoronolactona, além de poderem conter vitaminas (CARVALHO *et. al.*, 2006).

Na indústria farmacêutica a cafeína é empregada em muitos medicamentos com diversas indicações terapêuticas. Nesses medicamentos, a cafeína pode ser empregada isolada ou associada a outros fármacos (OGA, 2008). A cafeína tem sido utilizada no tratamento da apneia ², no tratamento da acne e de algumas outras desordens da pele (CARVALHO *et. al.*, 2006). É encontrada também em diversos medicamentos analgésicos, estando associada às substâncias analgésicas clássicas como o paracetamol ou aos antiinflamatórios não esteroidais (GODOY *et. al.*, 2012). Além disso, a cafeína é empregada em medicamentos indicados para asma brônquica, dores de cabeça (cefaleia), enxaqueca, congestão nasal, atuando ainda como diurético, como antialérgico e como adjuvante no tratamento da obesidade (OGA, 2008).

A cafeína também é constituinte de outros produtos denominados suplementos termogênicos, indicados para aumentar o desempenho em exercícios e/ou eliminar o excesso lipídico do corpo. Assim, o uso desses termogênicos tem se tornado bem comum no meio atlético e em academias, por ter se mostrado eficiente tanto para retardar o aparecimento da fadiga quanto para aumentar o poder de contração dos músculos esqueléticos e/ou cardíacos, melhorando a performance em exercícios (ALTIMARI *et. al.*, 2006).

A figura 2 apresenta a quantidade de cafeína presente em alguns produtos comuns na dieta de muitas pessoas.

² Parada respiratória durante o sono, com duração mínima de 10 segundos.

Café (xícara de 150 ml)	Cafeína (mg)	Produtos com Chá	Cafeína (mg)
De máquina	110-150	Chá instantâneo	12-28
De coador	64-124	(xícara de 150 ml)	
Instantâneo	40-108	Chá gelado	22-36
Descafeinado instantâneo	2-5	(xícara de 350 ml)	
Descafeinado	2		
Chá (Granel ou Saquinhos - xícara de 150 ml)		Chocolate	
Infusão de um minuto	9-33	Feito a partir de mistura	6
Infusão de três minutos	20-46	Chocolate ao leite (28g)	6
Infusão de cinco minutos	20-50	Chocolate de conf. (28g)	35
	Cafeína mg/350 ml	Energéticos	Cafeína mg/250 ml
Refrigerantes			
Coca-Cola	46	Flash Power	80
Diet Coke	46	Flying Horse	80
Pepsi Cola	38,4	Dynamite	80
Diet Pepsi	36	Red Bull	80
Pepsi Light	36	On Line	80
Melo Yello	36	Blue Energy Xtreme	80

FIGURA 2 – Conteúdo de cafeína em alguns alimentos e bebidas.

Fonte: ALTIMARI, 2001. p. 58.

Mesmo não havendo evidências claras de que doses moderadas de cafeína (300mg/dia) sejam um fator prejudicial à saúde, há interesse no meio científico no estudo da relação do consumo de cafeína com o aparecimento de algumas doenças (CAMARGO; TOLEDO, 1998).

Há evidências de que a ingestão de cafeína entre 2 e 4 xícaras diárias de café (cerca de 200-400mg) aumentam o nível de pressão arterial, podendo comprometer o sistema cardiovascular (RUIZ, 2010). Os riscos em relação ao consumo de cafeína na gravidez são controversos, mas muitas avaliações epidemiológicas sugerem que a ingestão em doses abaixo de 300 mg/dia não é prejudicial (CARVALHO *et. al.*, 2006).

A cafeína possui diversas ações farmacológicas e de interesse terapêutico, sendo, assim, muito utilizadas em uma infinidade de fármacos. Ela é capaz de relaxar a musculatura lisa, principalmente a musculatura brônquica; estimula a musculatura cardíaca, age nos rins de maneira diurética e, por ser uma metilxantina, estimula o SNC (GOODMAN & GILMAN,

1996). Em outras palavras, a cafeína, em baixas doses, provoca aumento do estado de alerta, diminuição da sonolência, alívio da fadiga, aumento da frequência respiratória e cardíaca e liberação de catecolaminas na circulação. Por outro lado, em altas doses pode provocar insônia, nervosismo, tremores e taquicardia (BRAGA; ALVES, 2000).

Devido a utilização indiscriminada de cafeína por parte de atletas, no início da década de 1980, com o objetivo de melhorar a performance atlética, essa substância entrou para a lista de substâncias proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional (COI). O valor limite estabelecido tinha sido 15µg/mL de cafeína na urina para caso positivo de *doping*. Porém, em 1984, quando uma equipe americana declarou ter feito uso da droga como estimulante, durante as Olimpíadas de Los Angeles, o COI estipulou como valor limite 12µg/mL de cafeína na urina para caso positivo de *doping*. (ALTIMARI et. al.. 2010). Contudo, devido às dificuldades de se estabelecer um valor limite, desde o ano de 2004 a cafeína foi incluída junto com outras substâncias em um programa de monitoramento da Agência Mundial Anti-*Doping* (WADA- do termo em inglês World Anti-doping Agency), não sendo essa considerada uma substância proibida, condição esta que se estende até os dias atuais (ALTIMARI et. al., 2010).

Além do uso como ergogênico, a cafeína vem sendo utilizada na busca de aumentar a lipólise, ou seja, a mobilização e oxidação de ácidos graxos (SALDANHA, 2012). O estoque excessivo de lipídeos está associado a diversas doenças crônicas, como a hipertensão arterial, doenças arteriocoronarianas e *diabetes mellitus*. A preocupação com o sobrepeso e a obesidade vem aumentando muito nos últimos anos e são mundialmente reconhecidas como problema de Saúde Pública e uma epidemia mundial (OLIVEIRA, 2003).

1.1- OBJETIVOS:

1.1.1- Objetivo geral:

- Estudar os efeitos da cafeína na mobilização e oxidação de ácidos graxos armazenados e a aplicação prática desse efeito nos suplementos termogênicos.

1.1.2 - Objetivos específicos:

- Estudar os mecanismos de atuação da cafeína sobre o organismo humano;
- Compreender como se dá a armazenagem, mobilização e oxidação de ácidos graxos no organismo humano;
- Relacionar os efeitos da cafeína com a mobilização e oxidação dos ácidos graxos;
- Estudar a relação da cafeína e seus efeitos em sua aplicação nos suplementos termogênicos.

1.2 – JUSTIFICATIVA:

Devido à diversidade de produtos que possuem cafeína, ela é a substância psicoativa mais consumida no mundo (SALDANHA, 2012). A cafeína pode produzir efeitos prejudiciais à medida que as doses são aumentadas. Os efeitos perpassam por nervosismo, tremores, insônia, podendo gerar até taquicardia (OGA, 2008). Além disso, há interesse científico em estudar a relação do consumo de cafeína com o aparecimento de algumas doenças. (CAMARGO; TOLEDO, 1998). Por todos esses fatores, é importante que os efeitos da ingestão de cafeína sejam estudados, de modo a determinar em quais quantidades a cafeína podem ser ingeridas, sem que haja prejuízo do indivíduo.

O excesso de massa corporal e a obesidade são considerados mundialmente como problema de Saúde Pública, e encontram-se entre os cinco principais fatores de risco causadores de morte no mundo (SALDANHA, 2012). O excesso de lipídeos armazenados está associado a diversas doenças crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças arteriocoronarianas e diversos tipos de câncer (OLIVEIRA, 2003). Como a cafeína desempenha uma importante função de estimular a lipólise, vem sendo utilizada como

recurso para estimular o corpo eliminar o excesso de lipídeos. É interessante que se desenvolvam pesquisas relacionadas à esse efeito da cafeína, tendo em vista a formulação de terapias ou fármacos que possam auxiliam no tratamento de doenças caracterizadas pelo excesso lipídico.

O uso abusivo de suplementos termogênicos por atletas e praticantes de atividade física que buscam melhorar o desempenho físico e/ou eliminar o excesso de lipídeo do corpo tem representado um fator que deve ser estudado devido ao risco envolvido na utilização e na ilegalidade do comércio desses produtos (ANVISA, 2012).

1.3 – METODOLOGIA:

A metodologia deste trabalho consiste na revisão bibliográfica de livros, artigos, revistas e periódicos da literatura científica específica que possuam relação com o tema em questão. O seguinte trabalho será dividido em três capítulos. No capítulo 1 será explicado o metabolismo de lipídeos, abordando sua absorção, armazenamento, mobilização e oxidação. No capítulo 2 será abordada a farmacologia da cafeína, tratando de sua farmacocinética, suas principais ações celulares e fisiológicas, questões de tolerância, dependência e síndrome de abstinência e, por fim, da relação da cafeína com a mobilização e oxidação dos ácidos graxos armazenados. No capítulo 3 será tratada a questão dos suplementos alimentares termogênicos, sobre sua legalização e proibição pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), suas composições químicas, os riscos associados ao seu consumo e a questão da cafeína como suplemento termogênico.

CAPÍTULO 1: METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

1.1- ÁCIDOS GRAXOS E TRIACILGLICERÓIS:

De maneira geral, o termo lipídios engloba um grupo de biomoléculas, presentes na natureza, que apesar de diferirem quimicamente entre si, possuem como característica comum a insolubilidade em água. Em diversos organismos, os lipídios apresentam papéis fundamentais na sobrevivência, atuando como armazenadores de energia, constituintes de membrana plasmática, hormônios, co-fatores, mensageiros intra e extracelulares, além de desempenharem diversas outras funções (ALVES, 2013). Para os seres humanos, a principal forma de obtenção de lipídios é através da alimentação, onde se adquirem diferentes classes de lipídios. Em geral, os triacilgliceróis estão em maior quantidade, seguidos do colesterol e das vitaminas lipossolúveis (ALMEIDA, 2005).

O componente estrutural da maior parte dos lipídios são os ácidos graxos, biomoléculas que se caracterizam, estruturalmente, por possuírem uma cadeia de hidrocarbonetos e uma carboxila terminal (COOH). A característica apolar dessas biomoléculas é dada pela cadeia de hidrocarbonetos, que apresenta estrutura molecular bastante estável. Podem ser classificados de acordo com dois critérios. De acordo com o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos, os ácidos graxos podem ser classificados em ácidos graxos de cadeia curta, de cadeia média e de cadeia longa, podendo variar de 4 a 36 carbonos na cadeia de hidrocarbonetos. Os ácidos graxos ainda podem ser classificados pela presença de dupla ligação, sendo chamados de saturados os ácidos graxos que não possuem dupla ligação entre os carbonos e de insaturados os ácidos graxos que possuem a presença de duplas ligações entre os carbonos. Pode-se ainda subdividir os ácidos graxos insaturados em monoinsaturados (apenas uma dupla ligação) ou poliinsaturados (duas ou mais duplas ligações); havendo ainda a subdivisão entre os isômeros *cis* e *trans* (LEÃO, 2009; ALMEIDA, 2005). As estruturas dos ácidos graxos, em geral, podem ser observadas na figura 3:

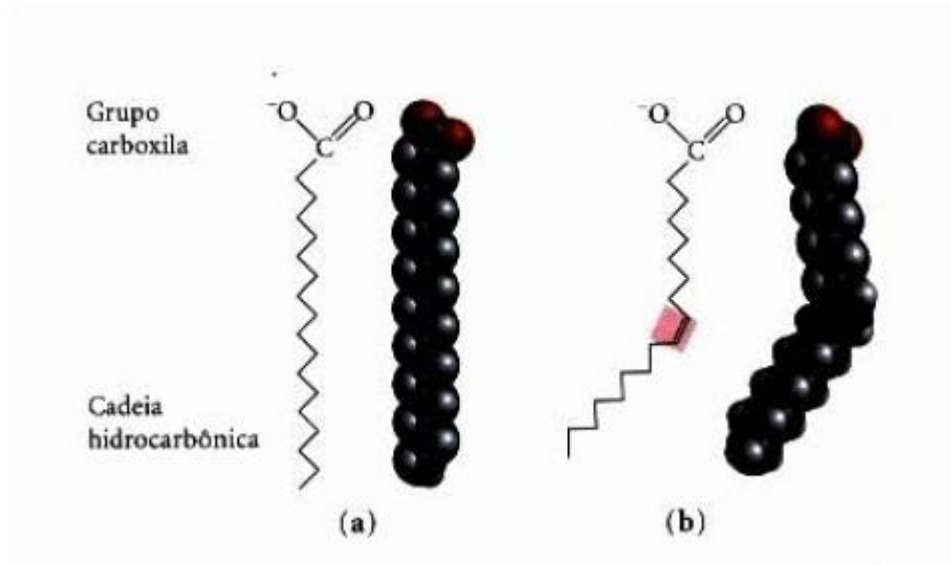


Figura 3 – (a) Estrutura de um ácido graxo de cadeia saturada, (b) Estrutura de um ácido graxo de cadeia insaturada. Essas duas formas apresentam diferenças significativas em relação às características físicas, como solubilidade, ponto de fusão, etc.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 281.

O tamanho da cadeia de hidrocarbonetos e o grau de insaturação influenciam fortemente nas características físico-químicas dos ácidos graxos. Como já foi dito, a cadeia de hidrocarbonetos confere uma característica apolar ao ácido graxo, porém, quanto maior o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos, menor a solubilidade em água. O ponto de fusão é influenciado pela insaturação, de modo que os ácidos graxos saturados apresentam ponto de fusão maior do que os insaturados. Em consequência disso, os ácidos graxos saturados, geralmente, se observam na forma sólida de ceras, enquanto os insaturados na forma de líquidos oleosos. A ausência de ligações duplas garante uma flexibilidade maior à molécula que pode assumir um arranjo espacial mais agregado, fato que não ocorre quando há presença de dupla ligação que confere rigidez à molécula, tornando-a, assim, líquida (NELSON & COX, 2002).

Segundo Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko e Lubert Stryer (2006, p. 619) os ácidos graxos têm quatro funções fisiológicas:

1. São moléculas fornecedoras de energia, podendo ser oxidadas gerando energia para um tecido ou célula necessitada de um organismo;
2. São constituintes de biomoléculas maiores chamadas fosfolípídeos e glicolípídeos, que são parte importante da membrana plasmática das células;

3. Muitas proteínas são modificadas com sua união com os ácidos graxos, o que direciona essas proteínas para locais específicos;
4. Derivados de ácidos graxos servem de hormônios e mensageiros intracelulares.

Os triacilgliceróis – comumente conhecidos como triglicerídeos – são biomoléculas formadas pela associação de três ácidos graxos com uma molécula de glicerol, um álcool orgânico. A reação de formação dos triacilgliceróis requer a perda da hidroxila (OH) na carboxila terminal dos três ácidos graxos e três hidrogênios das hidroxilas do glicerol, formando além do triacilglicerol, três moléculas de água. Analogamente, a quebra de um triacilglicerol em ácidos graxos e glicerol é realizada através de uma hidrólise, onde se adiciona água para repor as carboxilas terminais dos ácidos graxos e as hidroxilas do glicerol. (STRYER, 2008, LEÃO, 2009). O esquema da reação é representado na figura 4:

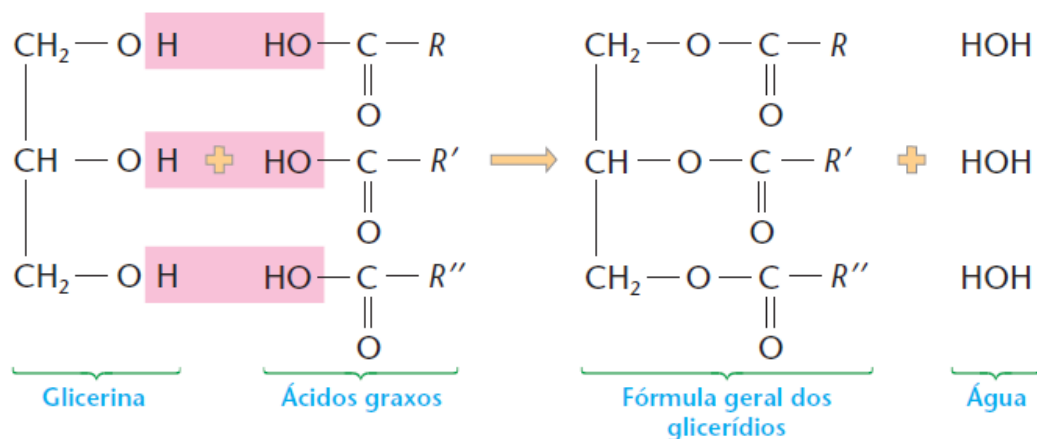


Figura 4 – Reação de esterificação de ácidos graxos com glicerina (glicerol), formando glicerídeos (triacilgliceróis). R, R' e R'' são as cadeias de hidrocarbonetos que podem variar, a depender do ácido graxo.

Fonte: FELTRE, 2005. p. 339.

Os triacilgliceróis são excelentes reservas de energia metabólica, visto que a oxidação completa de ácidos graxos produz em torno de 9,3 Kcal/g, enquanto a oxidação do glicogênio – a outra principal fonte de armazenamento de energia- gera cerca de 4,1 Kcal/g (SOUZA, 2010; STRYER, 2008). Essa diferença ocorre, pois os átomos de carbono nos ácidos graxos estão mais reduzidos do que nos açúcares. Outra vantagem de armazenamento é que os triacilgliceróis são hidrofóbicos, podendo ser armazenados de forma quase anidra, enquanto os açúcares são hidrofílicos e necessitam de água para armazenagem (2g de água para 1g de

glicogênio). Assim, os carboidratos são fonte importante para suprir necessidades metabólicas por um dia, enquanto os triacilgliceróis permitem ao indivíduo sobreviver por várias semanas (NELSON & COX, 2002; STRYER, 2008).

1.2- DIGESTÃO, ABSORÇÃO E ARMAZENAMENTO DE ÁCIDOS GRAXOS

A alimentação é o principal processo de fornecimento de ácidos graxos para as células de um tecido carente de energia. É através da alimentação que os seres humanos ingerem triacilgliceróis que, dependendo da necessidade, podem ser armazenados ou direcionados diretamente para o tecido necessitado (NELSON & COX, 2002).

Os triacilgliceróis ingeridos na alimentação precisam ser convertidos em ácidos graxos e glicerol para serem absorvidos pelo epitélio intestinal para que possam alcançar os demais tecidos. Como os triacilgliceróis são insolúveis em água, teoricamente, as enzimas (presentes em solução aquosa no organismo) não conseguiriam convertê-los em ácidos graxos e glicerol. Para que as lipases - as enzimas responsáveis por degradar triacilgliceróis - possam atuar, os triacilgliceróis têm de ser arranjados espacialmente em pacotes solúveis chamados de micelas. Para que esse processo ocorra, o fígado produz a bile, um líquido constituído de sais biliares, como o ácido taurocólico e o glicocolato, que faz com que os triacilgliceróis sejam organizados em micelas, onde a parte das cadeias de hidrocarbonetos fica voltada para o interior e o glicerol na superfície. Com isso, os triacilgliceróis ficam mais suscetíveis à ação das lipases, que atuam formando ácidos graxos e glicerol, mas também, monoacilgliceróis e diacilgliceróis, visto que a hidrólise promovida por essas enzimas pode ser parcial ou completa (WHITE, 1976; STRYER, 2008).

Os produtos da hidrólise dos triacilgliceróis são absorvidos pelo epitélio intestinal. Durante a passagem, esses ácidos graxos, monoacilgliceróis e diacilgliceróis entram em reação com o glicerol formando triacilgliceróis novamente. Esses triacilgliceróis são agrupados com o colesterol da dieta, com fosfolipídios e com proteínas específicas, formando, assim, os quilomícrons (GARCIA *et. al.*, 2006).

As proteínas específicas que constituem os quilomícrons são as apolipoproteínas, uma classe de proteínas que têm diversas funções no metabolismo lipídico, seja ativando enzimas seja inibindo-as, por exemplo. Essas proteínas podem se combinar com lipídios de modo que a parte hidrofóbica dos lipídios fique voltada para o interior e as cadeias laterais hidrofílicas da proteína fiquem voltadas para o exterior. A partir dessa combinação podem ser formadas

lipoproteínas de diferentes densidades como os quilomícrons, o VLDL³, o HDL⁴ e o VHDL⁵. Nos quilomícrons a apolipoproteína B-48 é a principal proteína estrutural (NELSON & COX, 2002; FERNANDES, 2009).

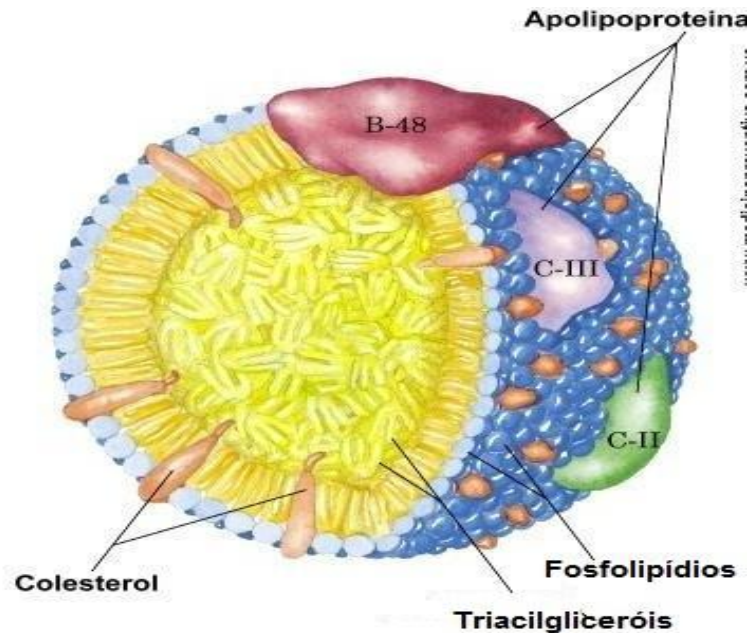


Figura 5 – Quilomícron. A superfície é composta da parte polar de fosfolípidios, assim como há a presença de diversas apolipoproteínas que servem de sinais de captação dos quilomícrons. No interior encontra-se o colesterol e os triacilgliceróis.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 467.

Os quilomícrons são transportados da mucosa intestinal para o sistema linfático, partindo assim para a corrente sanguínea, de onde se encaminham para o tecido muscular ou para o tecido adiposo. Ao atravessarem a mucosa intestinal, os quilomícrons adquirem a apoC-II, a apoC-III que são possuem papel no metabolismo de ácidos graxos (GOMES; CARMO, 2006).

Cerca de 1 hora após uma refeição rica em lipídios, os quilomícrons constituem de 1 a 2% do plasma sanguíneo total, possuindo meia-vida no sangue de cerca de 60 minutos, de modo que, durante esse tempo, os quilomícrons estão sujeitos à ação lipase lipoproteica. Essa enzima está fortemente presente nos capilares do tecido adiposo, muscular e hepático e é ativada a partir da apo C-II presente nos próprios quilomícrons. Assim, quando os

³ VLDL, do inglês “very low density lipoprotein”, que significa lipoproteína de densidade muito baixa.

⁴ HDL, do inglês “high density lipoprotein”, que significa lipoproteína de densidade alta.

⁵ VHDL, do inglês “very high density lipoprotein”, que significa lipoproteína de densidade muito alta.

quilomícrons passam próximo aos capilares desses tecidos, a lipase lipoproteica (LPL) promove uma hidrólise dos triacilgliceróis, formando ácidos graxos e glicerol. Fosfolipídios também podem ser hidrolisados liberando ácidos graxos. Esses ácidos graxos atravessam a membrana dos tecidos em questão, onde podem ser armazenados ou oxidados (GUYTON & HALL, 2002; NELSON & COX, 2002).

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo que apresenta diversas funções, sendo a principal delas o armazenamento de energia na forma de triacilgliceróis. Além de sua função de armazenamento, o tecido adiposo atua na proteção contra choques mecânicos, isolamento térmico e, como observado nos últimos anos, no controle do metabolismo a partir da secreção de algumas moléculas, como, por exemplo, a leptina e a adiponectina (FONSECA-ALANIZ, 2006).

As células do tecido adiposo são chamadas adipócitos. Os adipócitos são células especializadas em armazenar lipídios, na forma de triacilgliceróis, em seu citoplasma. Podem se diferenciar em dois tipos, os adipócitos uniloculares ou multiloculares. Os adipócitos uniloculares armazenam os triacilgliceróis em uma única gota lipídica que ocupa de 80 a 90% do citoplasma. Assim, todo o conteúdo celular restante (núcleo, proteínas, água, etc) é empurrado para um pólo da célula. Os adipócitos multiloculares possuem numerosas gotas lipídicas, de tamanho menor, e um grande número de mitocôndrias no citoplasma. Esse tipo de célula é presente em fetos e recém-nascidos, porém, como não se multiplica de forma significativa, essa variedade é praticamente ausente em seres humanos adultos. Assim, o tecido adiposo unilocular é o principal destino dos ácidos graxos após a hidrólise dos triacilgliceróis dos quilomícrons, de modo que quando entram nos adipócitos, os ácidos graxos são novamente reesteficados com glicerol, formando triacilgliceróis que são armazenados. A figura 6 mostra um corte histológico do tecido adiposo unilocular (JUNQUEIRA, 2004; CARVALHO, 2005).

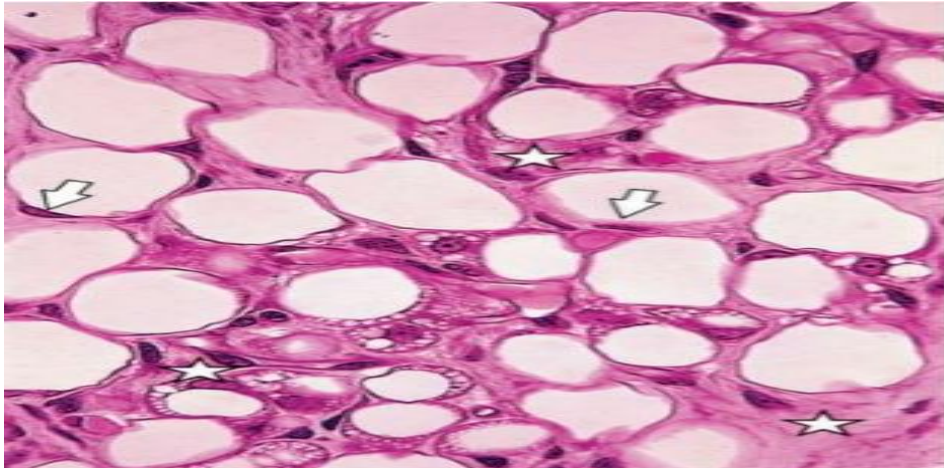


Figura 6 – Corte histológico do tecido adiposo unilocular de um mamífero. As setas indicam os núcleos dos adipócitos comprimidos contra a membrana plasmática pela pressão da gota lipídica.

Fonte: FONSECA-ALANIZ, 2006. p. 126.

1.3- MOBILIZAÇÃO (ATIVAÇÃO) DOS ÁCIDOS GRAXOS ARMAZENADOS NO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo possui toda maquinaria necessária para armazenar, sintetizar e mobilizar os triacilgliceróis para a oxidação. Esse sistema é regulado por meio de sinais neurais ou hormonais. Toda a regulação da atividade interna dos adipócitos depende da necessidade energética do indivíduo; por exemplo, a lipólise é geralmente induzida durante uma atividade física, onde a demanda de energia é alta (FONSECA-ALANIZ, 2007; SOUZA, 2010).

Fisiologicamente, existem diversas ocasiões onde a mobilização dos ácidos graxos armazenados é estimulada. Uma delas é a realização de atividade física, onde a demanda de energia é mais alta do que o habitual e diretamente proporcional à duração e a intensidade do exercício. Nesse caso, além da energia proveniente da degradação da glicose (glicólise+ciclo de Krebs+fosforilação oxidativa) os tecidos utilizam a energia da oxidação dos ácidos graxos, que produz uma quantidade muito maior de ATP (adenosina trifosfato). Outra situação onde a mobilização de ácidos graxos é estimulada é o jejum. Em um organismo em jejum, os níveis de glicose presente no sangue são baixos. Como necessita produzir energia de alguma forma, os ácidos graxos armazenados no tecido adiposo são mobilizados para os tecidos para que possam ser oxidados (FONSECA-ALANIZ, 2006; NELSON & COX, 2002).

À nível celular e molecular, o que realmente acontece é que durante essas ocasiões há a liberação de alguns hormônios e neurotransmissores que agem sobre o adipócito de modo a induzir a lipólise. Existem muitos hormônios e neurotransmissores que agem dessa forma, sendo os principais as catecolaminas- em especial a epinefrina e a norepinefrina-, o glucagon, o GH (hormônio do crescimento), os hormônios da tireóide T₃ e T₄, a leptina e o cortisol. Além de essas substâncias serem secretadas em determinadas ocasiões, sua secreção pode ser estimulada pela ingestão de outras substâncias (SALDANHA, 2012; FONSECA-ALANIZ, 2007).

O processo de mobilização começa quando esses hormônios e neurotransmissores interagem com receptores específicos presentes na membrana plasmática dos adipócitos. Essa interação promove a ativação da adenilato ciclase, uma proteína também presente na membrana plasmática. A adenilato ciclase promove a clivagem do ATP à AMPc, ou seja, quando esse proteína é ativada, a concentração de AMPc no adipócito aumenta. Em decorrência desse aumento, há a ativação da proteína cinase A, que promove a fosforilação de duas proteínas importantes: a perilipina A e a enzima lipase hormônio sensível (LHS). A perilipina A torna o conteúdo de triacilglicerol acessível à LHS, criando um caminho entre o citosol e a gota lipídica. Por sua vez, a LHS hidrolisa os triacilgliceróis à ácidos graxos livres e glicerol. Os ácidos graxos livres se ligam à proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) e são levados até a membrana plasmática onde são transportados para a corrente sanguínea pela proteína transportadora de ácidos graxos (FATP). Já o glicerol é transportado para o sangue através de transportadores presentes na membrana plasmática dos adipócitos chamados aquagliceroporinas. Quando chega em algum tecido é fosforilado através da enzima glicerol cinase formando glicerol-3-fosfato, que é oxidado à diidroxiacetona fosfato e, posteriormente, transformado em seu isômero gliceraldeído-3-fosfato por ação da triose fosfato isomerase; entrando, assim, na via metabólica da glicose (FONSECA-ALANIZ, 2007; NELSON & COX, 2002; STRYER, 2008).

Como os ácidos graxos não são solúveis no sangue, é preciso que eles se liguem à proteína transportadora soroalbumina – ou albumina-, uma proteína altamente presente no plasma sanguíneo. Dessa forma os ácidos graxos são transportados para os tecidos como o músculo esquelético, o coração e o córtex renal. Quando chegam aos capilares dos tecidos, a ligação entre os ácidos graxos e a soroalbumina é desfeita e os ácidos graxos são transportados para o interior das células através da FATP (NELSON & COX, 2002; STRYER, 2008).

1.4- OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS (β-OXIDAÇÃO, CICLO DE KREBS E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA)

O destino principal dos ácidos graxos livres após a entrada na célula é a matriz mitocondrial. Contudo, a mitocôndria é uma organela que possui duas membranas, uma externa e outra interna, e os ácidos graxos só são capazes de atravessar a membrana externa. Para conseguirem atravessar a membrana interna e alcançarem a matriz mitocondrial faz-se necessário a ocorrência de um conjunto de três reações que ocorrem na região das membranas da mitocôndria (ALVES *et. al.*, 2013).

A primeira reação é a conversão do ácido graxo em acil-CoA que ocorre na membrana externa. Essa conversão ocorre quando o ácido graxo reage com uma molécula de coenzima A. Durante a reação, a carboxila terminal do ácido graxo (COO⁻) reage com um grupo sulfidríla (SH) presente na coenzima A, estabelecendo uma ligação chamada de tioéster- assim chamada, pois o grupo sulfidríla pode ser chamado também de grupo tiol. Essa reação necessita de uma molécula de ATP para ocorrer e tem como produto, além do acil-CoA, uma molécula de AMP (adenosina monofosfato) e de pirofosfato. A reação é catalisada por uma família de enzimas presentes na membrana externa da mitocôndria chamadas acil-CoA sintetases. A figura 7 mostra um esquema da equação geral da conversão de um ácido graxo à acil-CoA graxo (NELSON & COX, 2002).

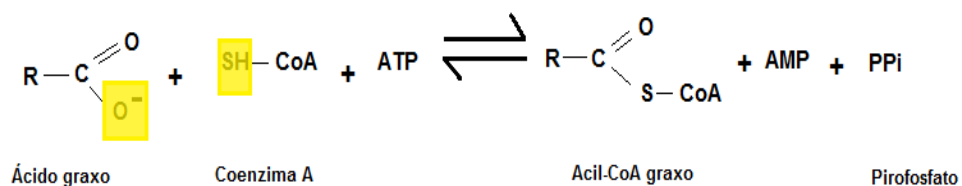


Figura 7 – Esquema geral da reação de conversão do ácido graxo à Acil-CoA graxo. A reação necessita de ATP para ocorrer e gera como produto AMP, pirofosfato e o acil-CoA graxo.

Fonte: O autor.

A segunda reação ocorre na membrana interna com o auxílio de uma enzima chamada carnitina aciltransferase I. Essa enzima, ligada à face externa da membrana interna da mitocôndria, catalisa a reação que retira a coenzima A do acil-CoA graxo e coloca a carnitina

no lugar, formando assim a acil-carnitina. Essa molécula atravessa a membrana interna através de uma translocase chamada transportador acil-carnitina/carnitina (STRYER, 2008; YAMASHITA *et. al.*, 2008).

A terceira e última reação ocorre assim que a acil-carnitina atravessa a translocase. Ligada à face interna da membrana interna da mitocôndria, a enzima acil-transferase II catalisa a reação em que a carnitina é retirada da acil-carnitina e, em seu lugar é introduzido uma molécula de coenzima A, regenerando o acil-CoA graxo que é liberado na matriz mitocondrial. Na figura 8 está representada a entrada do acil-CoA graxo na matriz mitocondrial (ALVES *et. al.*, 2013; NELSON & COX, 2002).

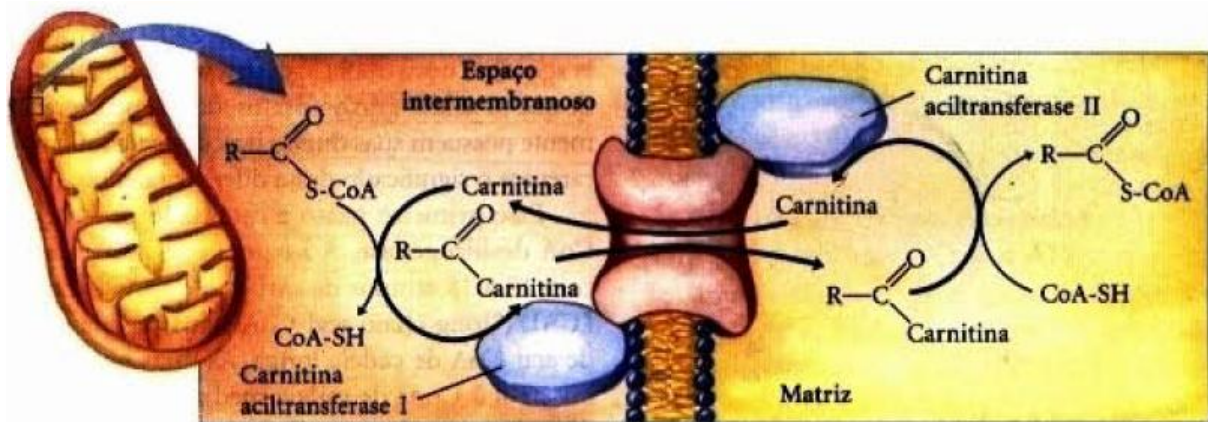


Figura 8 – Transporte do acil-CoA graxo do espaço intermembranoso da mitocondrial para a matriz mitocondrial, possibilitado pela ação das enzimas carnitina aciltransferase I e carnitina aciltransferase II e do transportador acil-carnitina/carnitina.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 469.

Com o acil-CoA graxo na matriz mitocondrial a oxidação dos ácidos graxos pode começar. A oxidação se dá em três etapas: a β -oxidação, o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa. De maneira geral, na primeira etapa ocorrem repetidas vezes, a retirada de dois carbonos da cadeia de acil-CoA graxo na forma de acetil-CoA. Em outras palavras, a cada dois carbonos da cadeia do acil-CoA graxo uma molécula de acetil-CoA é formada. A esse processo dá-se o nome de β -oxidação. Na segunda etapa, as moléculas de acetil-CoA entram no ciclo de Krebs e são oxidados até CO_2 . Por fim, na terceira etapa, os transportadores de elétrons reduzidos NADH e FADH_2 transferem os elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial, para, no final, gerar várias moléculas de ATP, molécula que conserva a energia liberada pela oxidação dos ácidos graxos (NELSON & COX, 2002).

1.4.1- β -oxidação

A β -oxidação é o primeiro conjunto de reações que ocorrem com o ácido graxo que alcança a matriz mitocondrial. Nessa etapa da oxidação, os ácidos graxos são submetidos a sucessivas retiradas de dois em dois carbonos da cadeia na forma de acetil-CoA. Seu objetivo é que no fim de todas as reações, moléculas de acetil-CoA sejam produzidas e enviadas para o ciclo de Krebs. Entretanto, observa-se ainda a formação de outros produtos que são encaminhados para a fosforilação oxidativa e que tem papel fundamental na produção de ATP, são eles o NADH e o FADH₂ (NELSON & COX, 2002).

A β -oxidação é um processo complexo- apesar de ser composto de poucas reações- justamente por ser dependente das características do ácido graxo que será oxidado. Como os ácidos graxos podem variar de acordo com o tamanho da cadeia (longa, curta ou média; ímpar ou par) ou de sua saturação (saturada ou insaturada; mono-insaturada ou poliinsaturada; insaturada-*cis* ou insaturada-*trans*), a oxidação de cada um deles será diferente, seja em duração, em número de moléculas de acetil-CoA produzidas no total ou em número de reações necessárias para produzir uma molécula de acetil-CoA (STRYER, 2008; NELSON & COX, 2002).

Para os ácidos graxos saturados e com número par de carbonos na cadeia, a β -oxidação ocorre em 4 reações, catalisadas por 4 enzimas diferentes. A primeira reação é a desidrogenação do acil-CoA graxo, produzindo uma dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 (α e β), sendo o carbono 1 o que está ligado à coenzima A. O produto formado é chamado de *trans*- Δ^2 -enoil-CoA. O *trans*- Δ^2 indica que há uma dupla ligação do tipo *trans* no carbono 2. Essa reação é catalisada pela enzima acil-CoA desidrogenase que tem como grupo prostético o FADH (dinucleótido de flavina e adenina). Os hidrogênios retirados dos carbonos 2 e 3 são enviados para o FADH, gerando FADH₂ (ALVES *et. al.*, 2013).

A segunda reação é a hidratação do *trans*- Δ^2 -enoil-CoA, ou seja, a adição de uma molécula de H₂O, que é colocada na dupla ligação entre o carbono 2 e 3. O produto formado é o 3-hidroxiacil-CoA (também chamado de L- β -hidroxiacil-CoA) que possui uma hidroxila (OH) no carbono 3. A reação é catalisada pela enzima enoil-CoA hidratase (ALVES *et. al.*, 2013).

Na terceira reação, o 3-hidroxiacil-CoA é desidrogenado formando o β -cetoacil-CoA pela ação da enzima 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase que possui o NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) como grupo prostético. Um dos hidrogênios liberado na

desidrogenação é captado pelo NAD^+ , formando o NADH , enquanto o outro é liberado na forma de H^+ (ALVES *et. al.*, 2013).

Na última reação, o β -cetoacil-CoA reage com uma molécula de coenzima A, rompendo a ligação dos dois primeiros carbonos da cadeia, formando uma molécula de acetil-CoA e um novo acil-CoA graxo com dois carbonos a menos em sua cadeia. A enzima responsável pela catálise da reação é a acil-CoA acetiltransferase, comumente chamada de tiolase. Na figura 9, as reações da β -oxidação são apresentadas juntamente com a estrutura das moléculas derivadas do acil-CoA graxo e o nome das enzimas envolvidas (ALVES *et. al.*, 2013).

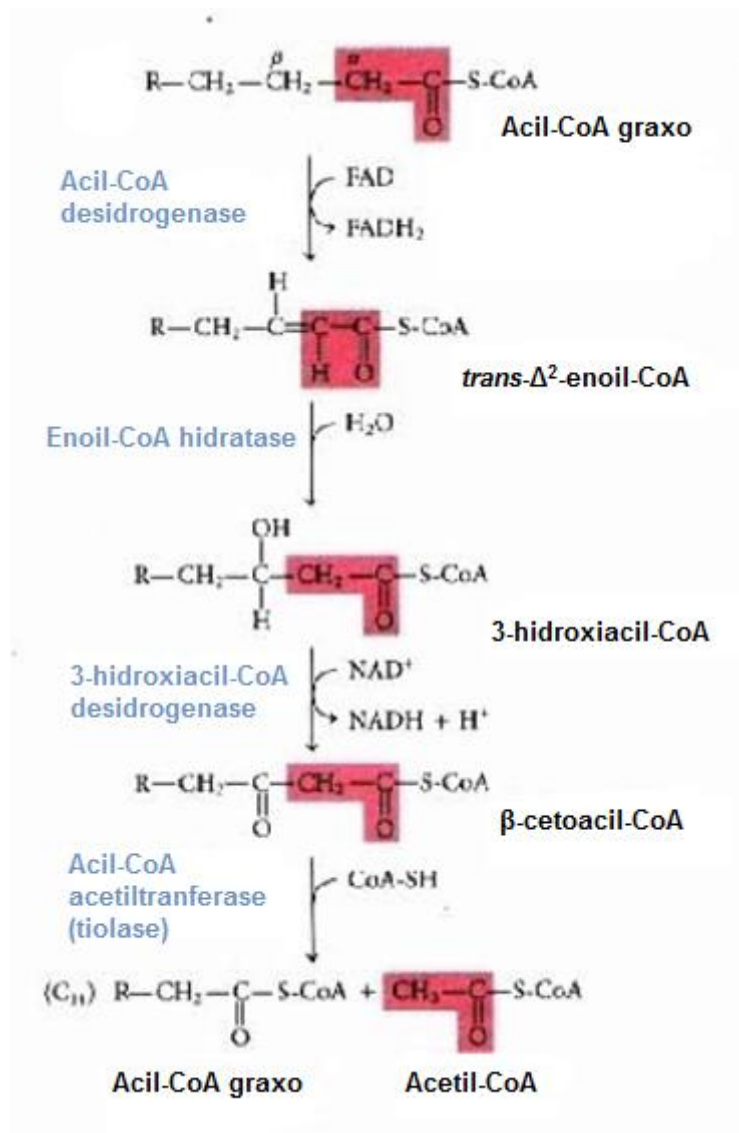


Figura 9 – Reações da β -oxidação de um ácido graxo saturado e com número par de carbonos na cadeia.

O R representa o resto da cadeia de hidrocarbonetos de modo que ela tenha número de carbonos par.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 471.

Ao final dessas 4 reações os produtos gerados são uma molécula de acetil-CoA, um FADH₂, um NADH, um H⁺ e uma nova molécula de acil-CoA graxo com dois carbonos a menos. Esse novo acil-CoA graxo com dois carbonos a menos sofrerá os mesmos 4 passos (se a cadeia continuar saturada), gerando novamente os mesmo produtos e uma nova molécula de acil-CoA graxo, até que os carbonos da cadeia acabem e o ácido graxo seja, assim, oxidado por completo (NELSON & COX, 2002).

Essas etapas de reação mencionadas ocorrem em ácidos graxos de cadeia par e saturada, no entanto, a maioria dos ácidos graxos que aparecem na natureza está na forma insaturada, possuindo uma dupla ligação entre carbonos (monoinsaturados) ou mais (poliinsaturados), todas na configuração *cis*. Como a enzima enoil-CoA hidratase só atua em ligações duplas de configuração *trans* é necessário que as células possuam a maquinaria enzimática para converter a configuração da dupla ligação nos ácidos graxos (NELSON & COX, 2002).

Em relação aos ácidos graxos monoinsaturados, a β -oxidação possui um passo a mais para a produção de uma molécula de acetil-CoA. Na parte da molécula de acil-CoA graxo que está saturada a β -oxidação ocorre normalmente, até o momento em que a insaturação aparece. É nesse momento em que a enoil-CoA isomerase atua promovendo a troca da configuração da dupla ligação de *cis* para *trans*. Com essa conversão, a enoil-CoA hidratase consegue atuar e a β -oxidação continua normalmente. Já nos ácidos graxos poliinsaturados há ainda a ação da enzima 2-4-dienoil-CoA redutase conjunta à enoil-CoA isomerase. A ação dessas duas enzimas permite a mudança da configuração *cis* para *trans*, dando continuação na β -oxidação (ALVES *et. al.*, 2013).

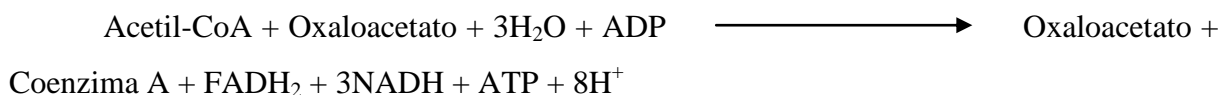
Apesar de os ácidos graxos de cadeia par serem muito mais comuns, os ácidos graxos com cadeia ímpar ocorrem na natureza, principalmente em organismos vegetais e animais marinhos. Para a oxidação desse tipo de ácido graxo são necessárias 3 reações adicionais. O início da oxidação ocorre normalmente até que a molécula de acil-CoA graxo apresente apenas 5 carbonos. Quando esse acil-CoA graxo é clivado, libera acetil-CoA e propionil-CoA. Como o propionil-CoA não pode ser oxidado pelo ciclo de Krebs, ele necessita de uma via própria de oxidação. Essa via converte o propionil-CoA em succinil-CoA, molécula que pode entrar no ciclo de Krebs. A conversão se dá por meio de três reações (ALVES *et. al.*, 2013; STRYER, 2008).

A primeira reação é a carboxilação do propionil-CoA formando o D-metilmalonil-CoA, catalisada pela propionil-CoA carboxilase. O D-metilmalonil-CoA é epimerizado em L-metilmalonil-CoA pela metilmalonil-CoA epimerase. E por fim, o L-metilmalonil-CoA é

convertida à succinil-CoA pela ação da metilmalonil-CoA mutase, que possui a coenzima B12 como cofator (NELSON & COX, 2002).

1.4.2- Ciclo de Krebs

O ciclo de Krebs- ou ciclo do ácido cítrico- é uma sequência de reações de oxidação de moléculas com carbono, onde são liberados elétrons que serão utilizados na fosforilação oxidativa para produção de ATP. As reações que começam com a entrada de acetil-CoA no ciclo. O acetil-CoA combina-se com o oxaloacetato, formando o citrato, através da ação da enzima citrato sintase. O citrato sofre ação da enzima aconitase e é isomerizado à isocitrato. O isocitrato é descarboxilado, gerando α -cetoglutarato e CO_2 , com catálise da isocitrato desidrogenase. Nessa reação, também é formado um NADH. O α -cetoglutarato sofre descarboxilação, gerando succinil-CoA e CO_2 , através da enzima α -cetoglutarato desidrogenase, enzima que possui NAD^+ que é transformado em NADH. É no próximo ponto do ciclo que ocorre a primeira formação significativa de energia, pois com a quebra do succinil-CoA forma-se uma molécula de GTP que pode transferir um fósforo inorgânico (Pi) para o ADP (adenosina difosfato), formando assim uma molécula de ATP. O succinil-CoA é transformado então em succinato, pela succinato sintetase. O succinato é oxidado à fumarato pela succinato desidrogenase, enzima que possui FADH que é convertido a FADH_2 . Em seguida, a fumarase catalisa a hidratação do fumarato em L-malato, que por fim, é oxidado em oxaloacetato, fechando o ciclo. A enzima L-malato desidrogenase catalisa essa reação e possui NAD^+ , que é convertido em NADH e H^+ . Para cada molécula de acetil-CoA que entra no ciclo são formados, após uma volta, 3NADH, 1 FADH_2 , um GTP (que se converte em ATP), 2 CO_2 e oxaloacetato é resintetizado, além dos elétrons e dos H^+ que também são formados. Assim, a reação geral é dada por (ALVES *et. al.*, 2013; NELSON & COX, 2002; GUYTON & HALL, 2002):



E na figura 10 é mostrado um esquema do ciclo de Krebs (NELSON & COX, 2002).

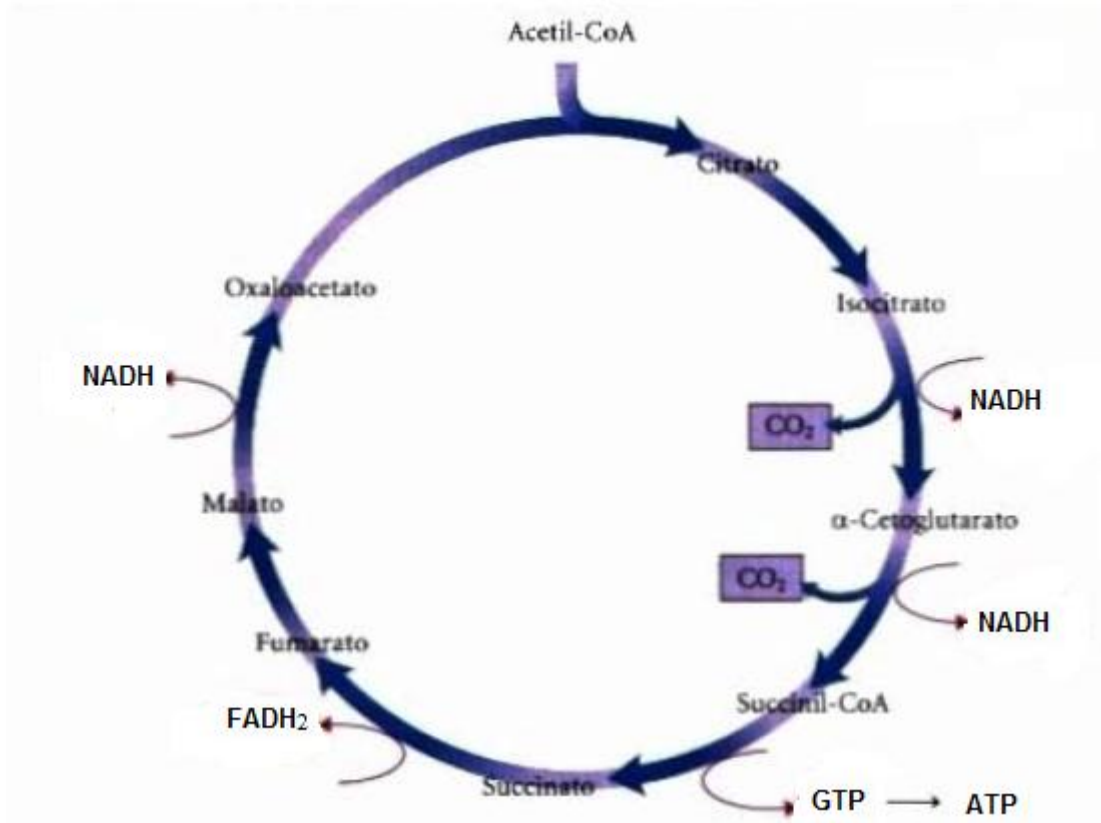


FIGURA 10 – Esquema do ciclo de Krebs com os produtos formados a partir da oxidação do acetil-CoA. No esquema, o ciclo se dá apenas para um lado, mas é importante ressaltar que todas as reações são reversíveis.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 452.

1.4.2 – Fosforilação oxidativa

No fim do processo de produção de energia na forma de ATP, os elétrons advindos do ciclo de Krebs e da β -oxidação carregados pelo NADH e pelo FADH₂ são transportados ao longo de uma cadeia respiratória até um receptor dos elétrons, o O₂ (oxigênio), gerando H₂O e uma força eletromotriz responsável pela síntese de ATP. A esse processo é dado o nome de fosforilação oxidativa ou cadeia respiratória (ALVES *et. al.*, 2013).

A fosforilação ocorre na membrana interna da mitocôndria que possui complexos protéicos responsáveis pela transferência de elétrons até o O₂. Existem quatro complexos protéicos e dois carreadores. Os complexos são o NADH-coenzima Q oxirredutase (Complexo I), o succinato-coenzima Q oxirredutase (Complexo II), coenzima Q-citocromo c oxirredutase (Complexo III) e citocromo c oxidase (Complexo IV). Os carreadores são a

ubiquinona e o citocromo c. Ainda há o complexo V, onde se dá a síntese de ATP (ALVES *et. al.*,2013).

À medida que os elétrons vão sendo transportados através desses complexos, há liberação de H^+ para o espaço intermembranoso, tornando o meio ácido e formando-se um gradiente de concentração dentro da mitocôndria e o no espaço intermembranoso. No fim do processo, o O_2 é reduzido a H_2O e libera mais H^+ no espaço entre as membranas mitocondriais. O gradiente formado é responsável direto pela síntese de ATP, pois atravessa o canal da porção F_0 do complexo V (F_0F_1 ATPase) e gera uma força eletromotriz que permite a rotação da porção F_1 . Com essa rotação, as moléculas de ADP vão sendo fosforiladas e o ATP vai sendo sintetizado. A figura 11 mostra o fluxo dos elétrons pelos complexos protéicos e o fluxo dos H^+ no complexo V (ALVES *et. al.*, 2013).

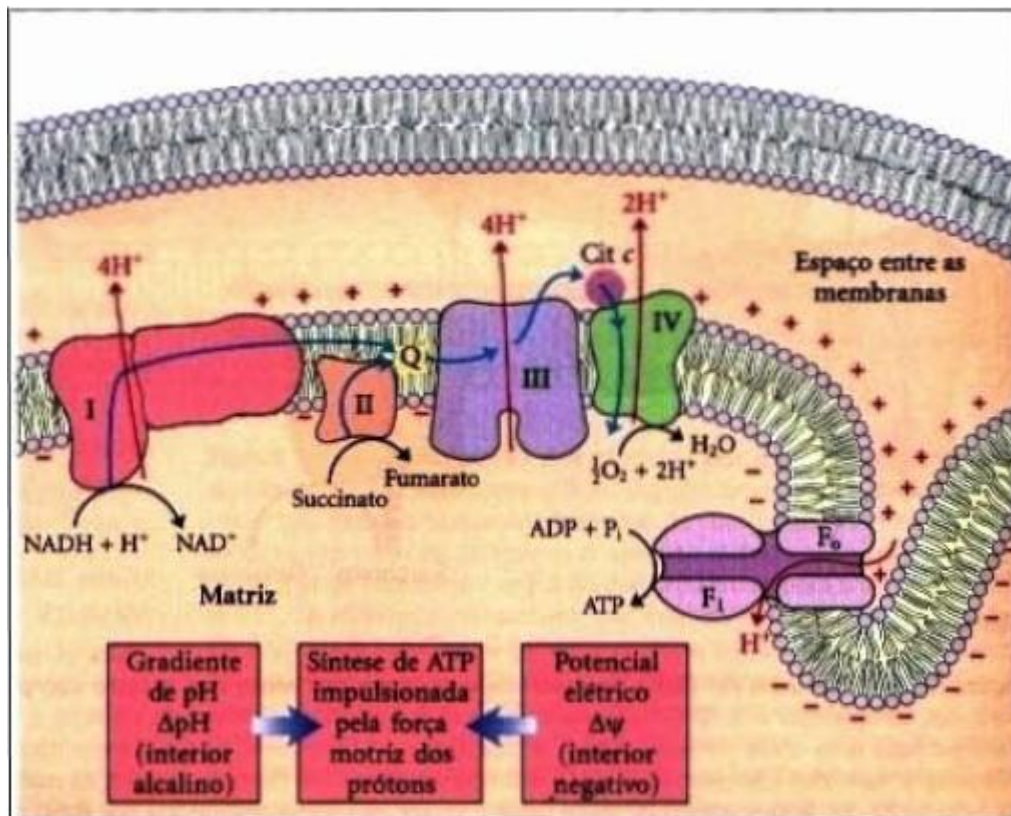


Figura 11 – Fluxo dos elétrons através dos complexos I, II, III e IV até o receptor final O_2 , gerando um gradiente de pH com íons H^+ sendo liberados para o espaço intermembranoso e no complexo V atravessando para a matriz mitocondrial através da porção F_0 e promovendo uma força eletromotriz responsável pela síntese de ATP.

Fonte: NELSON & COX, 2002. p. 526.

CAPÍTULO 2: FARMACOLOGIA DA CAFEÍNA

2.1- FARMACOCINÉTICA DA CAFEÍNA

A farmacocinética de uma substância corresponde aos processos de absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção dessa substância. Para uma droga desempenhar seus determinados efeitos ela precisa se encontrar com concentrações apropriadas nos seus locais de ação, logo, torna-se importante o estudo da farmacocinética da cafeína (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A administração de cafeína pode se dar através da via oral, intraperitoneal, via subcutânea ou intramuscular, ou aplicação de supositórios (via retal), sendo a administração oral a forma mais comum. Após a administração oral, a cafeína é absorvida de forma rápida e eficiente pelo trato gastrointestinal, apresentando 100% de biodisponibilidade (ALTIMARI *et. al.*, 2006).

A cafeína alcança sua concentração plasmática máxima entre 15 minutos e 2 horas, podendo haver variações nesse período quando há ingestão de alimentos. Pouca parte consegue se ligar às proteínas plasmáticas, como a albumina, o que significa que estará mais presente no sangue e, conseqüentemente, nos locais de ação (TAVARES; SAKATA, 2012). Apresenta um volume de distribuição entre 0,4 e 0,6 L/kg, distribuindo-se para todo o organismo, devido à sua facilidade em transpor membranas celulares, inclusive a barreira hematoencefálica e a placentária (OGA, 2008).

O metabolismo da cafeína ocorre, principalmente, no fígado, mas pode acontecer também em diversos outros locais do corpo, como o cérebro, os músculos e os rins. Até agora foram descritos 25 metabólitos derivados da cafeína. Essa metabolização ocorre principalmente por desmetilação (retirada dos radicais metila – CH₃) da cafeína através da enzima citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (TAVARES; SAKATA, 2012). Essa desmetilação promove a formação de três dimetilxantinas: a paraxantina (1,7- dimetilxantina) em maior proporção (85%), a teobromina (3,7- dimetilxantina) em proporção intermediária (10%) e a teofilina (1,3- dimetilxantina) em menor proporção (5%) (OGA, 2008). As dimetilxantinas são novamente desmetiladas formando monometilxantinas, sendo a mais importante o 1-metilxantina. Também ocorre a formação de 3-metilxantina e a 7-metilxantina.

Além da CYP 1A2, a xantina oxidase e a NAT2 (N-acetiltransferase-2) possuem papel relevante no metabolismo da cafeína. A xantina-oxidase atua transformando o 1-metilxantina

em 1-metilurato (um ácido metilúrico, derivado do ácido úrico). Há ainda a formação de derivados uracila-substituídos. A enzima responsável por esse processo é a NAT2, que catalisa a transformação de paraxantina em AFMU (5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila). (ALTIMARI *et. al.* 2006). Outras enzimas participam em menor parte como a CYP 2E1 e a CYP 3A3 (TAVARES; SAKATA, 2012). Na figura 12 é descrito o metabolismo da cafeína com as principais enzimas participantes e os principais metabólitos.

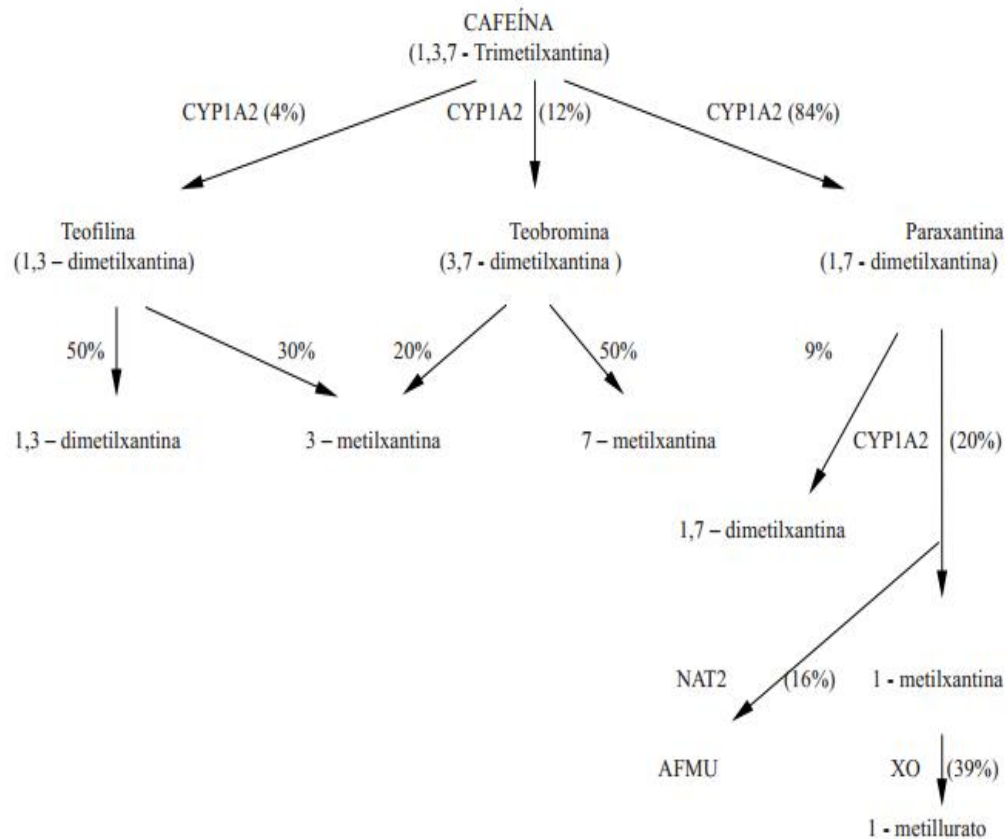


Figura 12 – Metabolismo da cafeína em humanos. CYP1A2 = citocromo P450 1A2; XO= xantina oxidase; NAT2= N-acetiltransferase-2; AFMU= 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila.

Fonte: ALTIMARI, 2008. p. 232.

A excreção da cafeína começa a ocorrer após a biotransformação da cafeína em dimetilxantinas. A quantidade de cafeína sem alteração na composição química é relativamente pequena, sendo de 1 a 3% da dose administrada. Em indivíduos adultos, sua meia vida varia entre 3-5 horas, após isso começa a ser excretada na urina juntamente com seus metabólitos. Em recém-nascidos, o metabolismo basal é bem menor e só alcança níveis metabólicos iguais ao de adultos na faixa dos 6 anos de idade. Antes dessa idade, a meia vida

da cafeína pode chegar até 100 horas (TAVARES; SAKATA, 2012). Muitos outros fatores ainda influenciam no metabolismo e, conseqüentemente, em sua eliminação, como tabagismo, interações com outros medicamentos, uso de contraceptivos orais, fatores genéticos, o peso corporal, consumo de uma dose alta, dieta, o consumo habitual ou não (tolerância) e o estado de hidratação. Em fumantes, por exemplo, a meia vida é duas vezes menor; em mulheres que fazem uso de hormônios não esteroidais a meia vida da cafeína é de 5 a 10 horas. Diante de doses bastante altas em um indivíduo adulto, a meia vida da cafeína é, em média, de 50 horas, podendo chegar até a 120 horas a depender da dose. Estudos da genética também mostram que existem genes que controlam a velocidade do metabolismo da cafeína (OGA, 2008).

2.2- PRINCIPAIS AÇÕES CELULARES E FISIOLÓGICAS DA CAFEÍNA

Existem três ações celulares principais da cafeína que levam à maioria das ações fisiológicas conhecidas. São elas: antagonismo de receptores de adenosina, inibição da enzima fosfodiesterase e translocações de cálcio intracelular (BARBOSA *et. al.*, 2008).

A molécula de cafeína é estruturalmente semelhante à de adenosina, portanto, ela pode ligar-se aos receptores de adenosina, impedindo que essa se ligue e exerça seus efeitos. A figura 13 mostra as estruturas moleculares da cafeína e da adenosina. A adenosina diminui a atividade cerebral, reduz a atividade dos neurônios, entre outras ações, desenvolvendo uma série de atividades inversas às da cafeína (OGA, 2008).

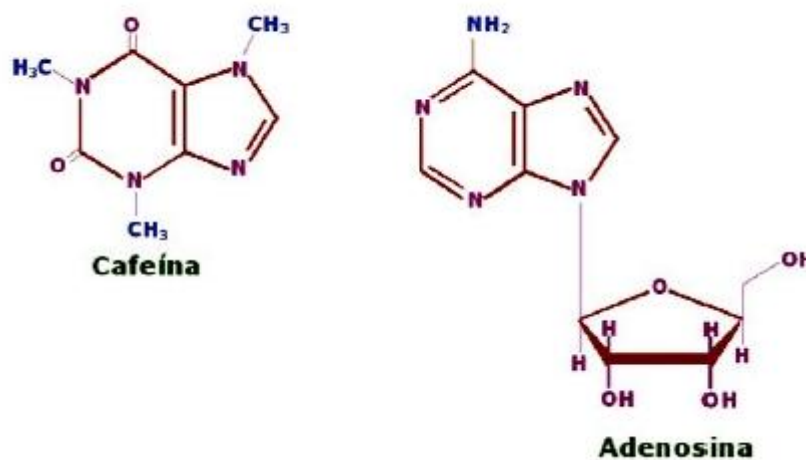


Figura 13 – Estruturas moleculares da cafeína e da adenosina.

Fonte: VALENZUELA, 2010. p. 516.

Como todas as metilxantinas, ela também possui a capacidade de inibir a enzima fosfodiesterase. A fosfodiesterase é a enzima responsável pela degradação do AMP cíclico (AMPC) na célula. Com a cafeína inibindo a atuação da fosfodiesterase, a concentração de AMPC na célula aumenta, desencadeando alguns efeitos fisiológicos, dentre eles o aumento da lipólise é o principal (RODRIGUES *et. al.*, 2004).

Em relação às tranlocações de cálcio, a cafeína atua aumentando a permeabilidade do retículo sarcoplasmático⁶ aos íons cálcio (Ca^{+2}). O íon cálcio está relacionado com a contração muscular e esse aumento da permeabilidade faz com que o cálcio possa ser mais armazenado. Sendo mais armazenado, poderá ser mais liberado pelo retículo sarcoplasmático, havendo uma intensificação na contração muscular (ALTERMANN *et. al.*, 2008; GUERRA *et. al.*, 2000).

A principal ação fisiológica da cafeína é a estimulação do sistema nervoso central (SNC). A partir dessa estimulação, ocorre um aumento do estado de alerta, facilitação da expressão e associação de ideias, além de atuar sobre a atividade motora, porém não em movimentos que requerem certa precisão e coordenação refinada (VALETTE, 1996) A cafeína ainda diminui a vontade de dormir e a fadiga tanto psíquica quanto física, dando uma sensação de conforto (SOLLMANN, 1948).

Os efeitos estimulantes da cafeína no SNC podem ser notados com apenas 100mg administrados por via oral e intensificados com o aumento da dose até, em média, 300mg. Em doses altas ou moderadas, geralmente acima de 400mg a cafeína pode levar a efeitos negativos como ansiedade, tremores; podendo em doses mais altas levar até à taquicardia (OGA, 2008).

No SNC, o principal mecanismo de atuação da cafeína é como antagonista dos receptores de adenosina. Como a adenosina não consegue ligar-se aos receptores há um aumento da atividade dos neurônios, o que resulta no aumento da liberação de alguns neurotransmissores como a dopamina, serotonina, adrenalina, epinefrina e norepinefrina; sendo a dopamina e a adrenalina as que mais atuam como estimulantes (OGA, 2008).

Entre os principais efeitos fisiológicos da cafeína sobre o sistema cardiovascular encontra-se a estimulação e o aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, vasodilatação com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo nos tecidos, exceto no tecido cerebral, onde há vasoconstrição⁷. Essa vasoconstrição cerebral é a principal causa para o uso

⁶ Retículo endoplasmático das células musculares, especializado em armazenagem de Ca^{+2} .

⁷ Diminuição do calibre do vaso sanguíneo.

da cafeína no tratamento de enxaquecas, sendo esta utilizada em doses terapêuticas, visto que em altas doses a cafeína pode levar a dores de cabeça (DOMENICO, 2010; SPILLER, 1998).

A dose administrada influencia na aparição dos efeitos. Em doses altas, a cafeína pode induzir a taquicardia, arritmias cardíacas⁸ sérias e extra-sístoles⁹ (CARVALHO *et. al.*, 2006).

Os efeitos são mais evidentes em consumidores não-habituais, que com 250mg-350mg de cafeína apresentam aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Em consumidores habituais, esses efeitos não são tão evidentes e ocorrem apenas com doses maiores. Isso ocorre devido ao fenômeno da tolerância, já que os efeitos sobre o sistema cardiovascular são mediados a partir do antagonismo aos receptores de adenosina (RODRIGUES; LIVRARI, 2004 ; SPILLER, 1998).

Em relação à respiração, a cafeína estimula os neurônios do centro respiratório, levando a um aumento da frequência, da intensidade e da velocidade da respiração. Por ser uma metilxantina, a cafeína atua relaxando a musculatura lisa dos brônquios, sendo classificada como uma substância broncodilatadora (CARVALHO *et. al.* 2006). Esse efeito é mediado pelo antagonismo de adenosina e pela inibição da fosfodiesterase (GOODMAN & GILMAN, 1998).

A cafeína também produz um efeito diurético, através da inibição da ação da adenosina, que provoca uma constrição das arteríolas aferentes dos glomérulos. A cafeína, por sua vez, induz uma vasodilatação das arteríolas aferentes¹⁰ dos glomérulos, aumentando o fluxo renal e a taxa de filtração glomerular. Em suma, enquanto a adenosina diminui a taxa de produção de urina, a cafeína induz a produção de mais urina. Esse efeito é observado com a ingestão de uma dose maior ou igual a 250 mg de cafeína, porém, a ocorrência de tolerância pode inibir a diurese provocada pela cafeína (OGA, 2008).

Ocorre também estimulação da produção de secreção gástrica (ácido clorídrico e pepsina) em um indivíduo submetido à uma dose a partir de 80mg à 250mg de cafeína. Altas concentrações podem causar úlceras gástricas e refluxos, sendo 40% dos consumidores de cafeína propensos a desenvolverem úlceras. O mecanismo de ação nesse tipo de ação fisiológica é a inibição da atividade da enzima fosfodiesterase presente nas células da mucosa estomacal (ELLENHORN, 1998; OGA, 2008; SOLLMANN, 1948).

⁸ Alterações na frequência e no ritmo do batimento cardíaco.

⁹ Batimentos cardíacos precoces desregulados.

¹⁰ Canal por onde chega o sangue para ser filtrado nos rins.

2.3 – EFEITO LIPOLÍTICO DA CAFEÍNA

A cafeína é capaz, como já foi mencionado, de induzir a lipólise, ou seja, aumentar a mobilização dos ácidos graxos presentes nas reservas adiposas. Existem duas principais ações da cafeína que podem explicar a indução da lipólise no organismo humano: o aumento das catecolaminas na corrente sanguínea e a inibição da enzima fosfodiesterase (ALTERMANN *et. al.*, 2008).

Através da inibição da enzima fosfodiesterase, há um aumento da concentração de AMPc, molécula que possui papel fundamental para a mobilização de triacilgliceróis armazenados nos adipócitos (ALTERMANN *et. al.*, 2008). Diante desse aumento da concentração intracelular do AMPc, a sequência de reações dentro do adipócito (descrita no capítulo anterior) ocorre e a LHS atua sobre os triacilgliceróis, formando ácidos graxos livres e glicerol (OLIVEIRA *et. al.*, 2009).

Por outro lado, a cafeína pode ainda aumentar a liberação de catecolaminas na corrente sanguínea. Dessa forma, as catecolaminas podem se ligar aos receptores presentes na membrana dos adipócitos, ativar a adenilato ciclase e, conseqüentemente, aumentar a concentração de AMPc intracelular, formando ao final de todo o processo ácidos graxos livres e glicerol. A figura 14 representa as duas ações da cafeína na mobilização de ácidos graxos armazenados no tecido adiposo (FERREIRA, 2004).

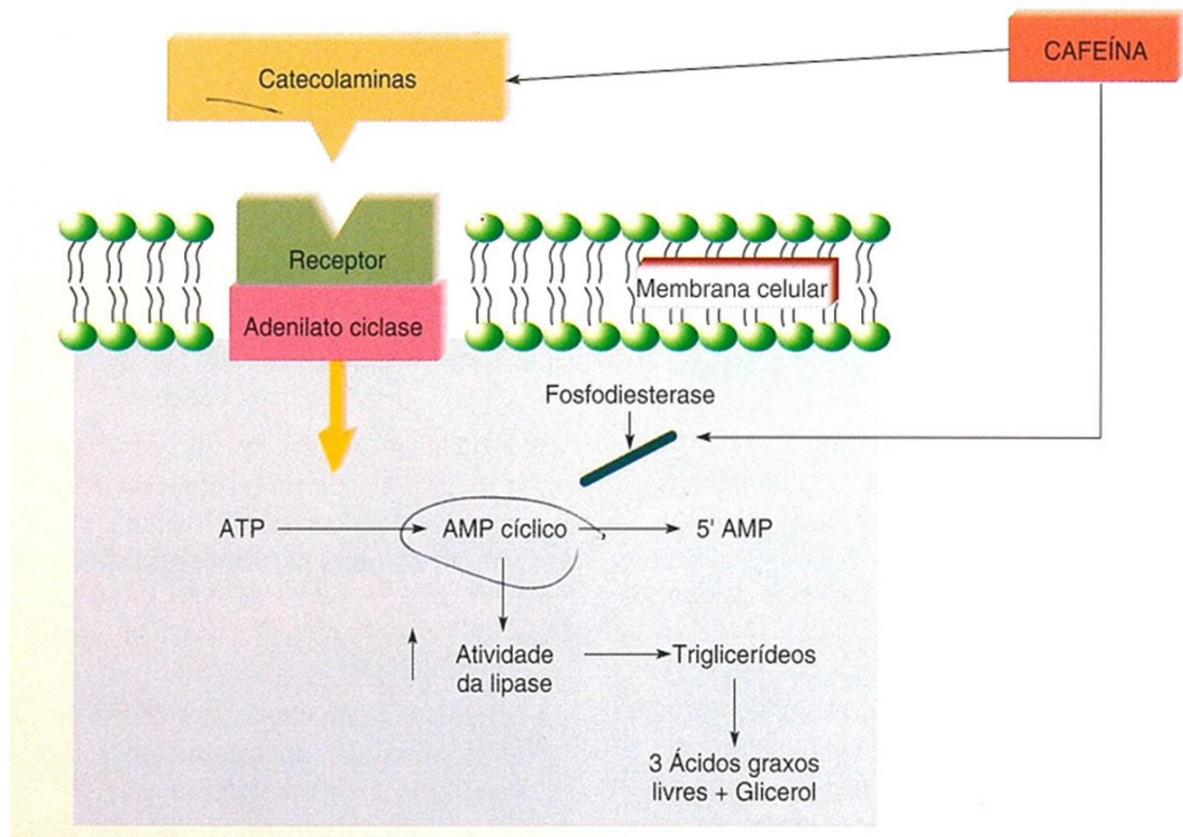


Figura 14 – Ação da cafeína sobre a mobilização de ácidos graxos armazenados. Essa ação é mediada via inibição da fosfodiesterase ou liberação de catecolaminas na corrente sanguínea.

Fonte: ALTERMANN, 2008. p. 233.

2.4 – TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

A tolerância é definida como a necessidade de consumir doses cada vez maiores de uma substância para alcançar os mesmos efeitos de uma dose inicial menor (LOZANO *et. al.*, 2007). Tornar-se tolerante a cafeína significa dizer que o organismo em questão está acostumado à presença constante dessa droga e com os efeitos que ela provoca. Assim, o fenômeno da tolerância tem relação direta com o consumo habitual de cafeína. Os efeitos provocados podem ser diferentes ou possuírem intensidade diferentes em indivíduos consumidores habituais de cafeína e nos indivíduos eventuais (não habituais). Por exemplo, consumidores habituais de cafeína, após administração da droga, apresentam uma menor alteração na concentração de ácidos graxos livres no sangue do que consumidores eventuais (OGA, 2008). Por outro lado, a tolerância à cafeína pode neutralizar os efeitos sobre o organismo, assim como seu metabolismo (ALTIMARI *et. al.*, 2001).

Dessa maneira, há a necessidade de tratar-se de dois tipos de tolerância: a completa e a incompleta. Ambos os fenômenos são dependentes da dose ingerida. A administração de doses altas diárias, entre 750 e 1200 mg, pode gerar tolerância completa, neutralizando muitos efeitos da cafeína. Com doses pequenas ou moderadas diariamente, a tolerância gerada poder ser do tipo incompleta, onde alguns efeitos permanecem sem alteração aparente (OGA, 2008). Nos casos de tolerância desse tipo, alguns efeitos alcançados antes com uma dose pequena ou moderada podem ser novamente alcançados aumentando a dose administrada (TAVARES; SAKATA, 2012).

A tolerância pode ser ainda dividida em tolerância de natureza farmacocinética e de natureza farmacodinâmica. A primeira ocorre quando o uso contínuo da droga ativa mais as enzimas que a metabolizam. Como consequência a quantidade da droga nos locais de ação diminui e os efeitos são menos alcançados. Já na tolerância de natureza farmacodinâmica, à medida que o organismo entra em contato com a droga, ocorrem mudanças neurofisiológicas adaptativas, que acabam por diminuir os efeitos da substância (SILVA, 2006). No caso da cafeína, em indivíduos que fazem uso contínuo dessa substância, as células nervosas se adaptam a sua presença contínua e há um aumento no número de receptores de adenosina, principal sítio de ação da cafeína. O aumento do número de receptores de adenosina faz com que os efeitos estimulantes sejam reduzidos, provocando, assim, tolerância de natureza farmacodinâmica (OGA, 2008).

Em seres humanos, foi demonstrada a ocorrência de tolerância aos efeitos da cafeína sobre a pressão arterial, sobre a frequência cardíaca, sobre a diurese, sobre a liberação de catecolaminas no plasma – principalmente a adrenalina e a noradrenalina- e sobre o sono (TAVARES; SAKATA, 2012).

A dependência pode ser definida como o consumo compulsivo de uma determinada substância, podendo gerar síndrome de abstinência se o consumo for completamente interrompido. A dependência está, portanto, relacionada ao consumo habitual de cafeína, assim como com o fenômeno da tolerância (RANG & DALE, 2007).

Segundo a Sociedade Americana de Psiquiatria, existem 8 critérios que determinam a dependência de uma droga (SILVA, 2006).

1. Uso da droga com maior frequência e em quantidades mais elevadas que o pretendido;
2. Falhas ao tentar abandonar ou reduzir o uso;
3. Longo tempo gasto para adquirir, usar a droga e recuperar-se de seus efeitos;
4. Intoxicação frequente ou sintomas de abstinência, quando interrompido o uso;

5. Abandono de compromissos e atividades sociais em decorrência do uso da droga;
6. Uso contínuo, apesar dos prejuízos físicos e psicológicos;
7. Tolerância evidente;
8. Uso frequente da droga para aliviar os sintomas da crise de abstinência.

Para ser considerado dependente, o indivíduo deve estar inserido em três destes critérios. Nos EUA, uma parcela grande da população preenche os critérios da dependência à cafeína. Um levantamento aponta que 30% dos consumidores de cafeína se encaixam em pelo menos três critérios avaliadores de dependência. Mais da metade dos entrevistados relatou que sentem desejo persistente de consumir cafeína e que não possuem êxito nas tentativas de diminuir o consumo (OGA, 2008).

A principal causa da dependência da cafeína é o efeito gratificante que ela produz, chamado de reforço positivo (RANG & DALE, 2007). A cafeína aumenta o estado de alerta, diminui o aparecimento da fadiga e causa uma sensação de bem-estar, podendo ser esses os fatores relacionados ao reforço positivo da cafeína (TAVARES; SAKATA, 2012).

Há divergências sobre a cafeína ser uma droga causadora de dependência. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a existência da dependência de cafeína. Já Associação Americana de Psiquiatria, através do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) não reconhece a existência da dependência de cafeína, classificando-a como droga de abuso (LOZANO *et. al.*, 2007).

A síndrome de abstinência pode ser vista como uma causa da dependência de cafeína, pelo fato dos indivíduos procurarem consumir cafeína antes que os sintomas de abstinência apareçam. A síndrome de abstinência é o conjunto dos fenômenos adversos ocorridos com o indivíduo quando é interrompido o uso de determinada substância psicoativa (RANG; DALE, 2007). Muitas pessoas não percebem a ocorrência da dependência de cafeína, pois consomem doses de cafeína antes do aparecimento dos sintomas (OGA, 2008).

Os sintomas de abstinência da cafeína mais comuns são as dores de cabeça (cefaleia), fadiga, diminuição do estado de alerta, sonolência, ansiedade e perda da concentração. Irritabilidade e desmotivação para o trabalho costumam acontecer e mais dificilmente ocorrem casos de humor depressivo. Em situações mais graves da síndrome, podem aparecer sintomas como taquicardia, tremores, diminuição da pressão arterial e da excreção de adrenalina na urina (TAVARES; SAKATA, 2012).

A síndrome segue um padrão de aparecimento em função do tempo. Os sintomas mais comuns costumam aparecer de 12 a 24 horas após o consumo da última dose de cafeína,

podendo, às vezes, se iniciar 36 horas após. Em indivíduos que costumam consumir doses maiores de 600 mg/dia os sintomas podem aparecer 6 horas após a última ingestão de cafeína. Os sintomas mais intensos aparecem entre 20 e 48 horas e duram cerca de 36 horas, podendo permanecer mais tempo, dependendo do nível de dependência alcançado pelo indivíduo, chegando até a uma semana ou mais. Em estudos realizados com consumidores de cafeína que interromperam o consumo por 24 horas, mais de 50% apresentou dores de cabeça (OGA, 2008).

Os indivíduos tolerantes à cafeína desenvolvem mais receptores de adenosina, e quanto maior a presença desses receptores, maior será a intensidade e a rapidez de surgimento dos sintomas de abstinência (OGA, 2008).

CAPÍTULO 3: SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS E CAFEÍNA

3.1- USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E SEUS OBJETIVOS

Pode-se definir, de maneira ampla, os suplementos alimentares como qualquer produto apresentado na forma de cápsula, pó ou comprimidos que seja indicado para complementar alguma deficiência na dieta, aumentar o desempenho físico ou eliminar o excesso lipídico. Assim, eles são divididos em três tipos: suplementos ergogênicos, termogênicos e nutricionais. Os ergogênicos são aqueles utilizados com o objetivo de melhorar o desempenho em atividades físicas, treinos e competições. Os termogênicos são aqueles utilizados com fim de eliminar o excesso lipídico do corpo e ajudar na perda de peso. Por fim, os nutricionais são indicados para uso quando há carência de determinado nutriente na dieta de um indivíduo, sejam carboidratos, proteínas, vitaminas, etc. Essas definições são cumulativas, de modo que, um suplemento ergogênico pode ser também, classificado como suplemento termogênico e/ou nutricional, ou vice-versa (OGA, 2008; KUBOTANI, 2012).

Atualmente, há uma grande polêmica em relação ao uso dos suplementos alimentares, que envolve sua utilização cada vez maior por adolescentes praticantes de exercícios físicos. A disseminação de estereótipos de padrões de beleza, como baixo volume lipídico e volume muscular elevado, pela ação da mídia e pressão social, aliados à facilidade de aquisição desses produtos –vendidos sem receita- são possíveis motivos para a crescente popularidade dos suplementos entre os jovens, sendo os principais os ergogênicos e termogênicos (ANDRADE E BRAGA, 2012; KUBOTANI, 2012). Como exemplo da atuação da mídia na disseminação dos suplementos alimentares, em 2001, a indústria de suplementos gastou cerca de US\$ 46 bilhões em propaganda. A figura 15 mostra um quadro das principais razões citadas por adolescentes para o uso dos suplementos (ALVES E LIMA, 2009).

Ganhar massa muscular
Melhorar o desempenho competitivo
Aumentar a performance física
Retardar o surgimento da fadiga
Compensar dieta inadequada
Ultrapassar o platô de condicionamento físico obtido apenas com a alimentação
"Norma" cultural em alguns esportes
Recomendação de amigos, colegas e técnicos
Conhecimento de que potenciais competidores fazem uso de suplementos
Disponibilidade dos suplementos em farmácias e lojas especializadas
Propaganda de que eles são seguros, "naturais", isentos de efeitos adversos e que podem aumentar a força e a resistência muscular
Imitar atletas de elite que supostamente fizeram uso desses suplementos
Prevenir doenças
Melhorar a imunidade

FIGURA 15 – Principais motivos citados por adolescentes para o uso de suplementos alimentares.

Fonte: ALVES E LIMA, 2009. p. 288.

Em paralelo ao uso crescente por adolescentes, atletas vêm tendo contato cada vez maior com os suplementos alimentares com o objetivo de intensificar a potência do treinamento e o rendimento físico em competições (TIRAPEGUI E GOMES, 2000).

Contudo, o que se observa é que, muitas vezes, a utilização desses suplementos é feita sem orientação correta de algum nutricionista ou endocrinologista. A recomendação é, geralmente, dada por outros consumidores, treinadores, sites na internet ou revistas (ALVES E LIMA, 2009).

3.2- COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS SUPLEMENTOS

A composição química dos suplementos varia de acordo com o objetivo de consumo e dos fabricantes, tão como a eficiência as substâncias em suas determinadas funções. Os principais constituintes de suplementos são proteínas, aminoácidos, creatina, carnitina, vitaminas, microelementos, β -hidroximetilbutirano, bicarbonato e cafeína (ALVES & LIMA, 2009). É comum que algumas dessas substâncias estejam associadas em um mesmo suplemento e, ainda, que outras substâncias sejam adicionadas à esses produtos, como é o caso do DMAA (4-metilhexan-2-amina), da efedrina e do ácido acetilsalicílico (OGA, 2008).

3.3- SUPLEMENTOS ALIMENTARES PROIBIDOS E LIBERADOS PELA ANVISA

A legislação sanitária brasileira não prevê a categoria “suplemento alimentar”. Dessa forma, os produtos apresentados sob forma de cápsulas, pó ou comprimidos fabricados no Brasil ou importados devem ser regularizados sob as denominações de medicamentos ou alimentos, dependendo da finalidade de uso e da composição do produto. Se classificados como alimentos, esses produtos devem ser obrigatoriamente registrados junto à ANVISA e, a partir disso, ser enquadrado em uma das duas subcategorias: novos alimentos ou alimentos com alegações de propriedade funcional e/ou de saúde (ANVISA, 2012).

Segunda a ANVISA e o Departamento de Proteção e Defesa do Consumidor (2012, p.2), os novos alimentos

São os alimentos ou substâncias sem histórico de consumo no País, ou alimentos com substâncias que já são consumidas, que, entretanto, venham a ser adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados nos alimentos utilizados na dieta regular.

Os mesmos órgãos definem os alimentos com alegações de propriedade funcional e/ou de saúde como

São os alimentos que apresentam em seus dizeres de rotulagem e/ ou material publicitário a alegação de propriedade funcional relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano, ou alegação de saúde, aquela que afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde (ANVISA e Departamento de Proteção e Defesa do Consumidor, 2012).

A ANVISA (2012) determina que alimentos não podem ter propriedades terapêuticas e/ou medicamentosas (a menos que possuam alegações de propriedades funcional e/ou de saúde), conforme determina o artigo 56 do Decreto-Lei n.986/1969. Assim, a primeira ilegalidade para os suplementos alimentares ocorre quando eles são registrados como alimentos e em seus rótulos e propagandas constam indicações para:

- Prevenção ou tratamento de doenças ou sintomas;
- Emagrecimento;
- Redução de excesso lipídico;
- Ganho de massa muscular;

- Aceleração do metabolismo;
- Melhora no desempenho sexual

Os suplementos alimentares podem ser enquadrados ainda em duas outras categorias: suplementos vitamínicos ou minerais ou alimentos para atletas. Para as duas categorias há isenção de obrigatoriedade de registro junto à ANVISA. No entanto, essa isenção não dispensa ao produto cumprir as normas e os requisitos que dizem respeito à composição química. Os suplementos vitamínicos e minerais são os produtos compostos exclusivamente desses nutrientes e visam a complementação da dieta, não podendo haver nenhum outro nutriente ou não-nutriente. Já os alimentos para atletas são produtos com propósito de atender necessidades nutricionais de atletas, além de ajudar no desempenho dos atletas em exercícios físicos. Nesses produtos não podem ser adicionadas substâncias estimulantes, hormônios e nenhuma outra substância que seja considerada “doping” pela Agência Internacional Antidoping (WADA) (ANVISA, 2012).

Os alimentos para atletas são regulamentados pela ANVISA de acordo com a Resolução-RDC n.18/2010 e podem ser classificados como:

- Suplemento hidroeletrólítico: produto destinado a auxiliar a hidratação;
- Suplemento energético: produto destinado a complementar as necessidades energéticas;
- Suplemento protéico: produto destinado a complementar as necessidades protéicas;
- Suplemento para substituição parcial de refeição: produto destinado a complementar as refeições de atletas em situações nas quais o acesso a alimentos que compõem a alimentação habitual seja restrito;
- Suplemento de creatina: produto destinado a complementar os estoques endógenos de creatina;
- Suplemento de cafeína: produto destinado a aumentar a resistência aeróbia em exercícios físicos de longa duração.

A Resolução ainda determina requisitos específicos para que esses alimentos para atletas possam ser regulamentados. Por exemplo, suplementos de cafeína têm de ter, obrigatoriamente, entre 210mg a 420 mg de cafeína e não ser adicionada de nenhum outro nutriente ou não-nutriente (ANVISA, 2010).

Portanto, de maneira geral, os suplementos alimentares, independentes da categoria a qual estão registrados e regulamentados, não podem conter adições de nenhuma outra

substância daquelas previamente determinadas, ou acima de concentrações previamente determinadas pela ANVISA. Porém, o que tem se observado é justamente a adição cada vez maior de substâncias não permitidas aos suplementos alimentares. Um caso claro desses acontecimentos foi a recente proibição da distribuição, divulgação, comércio e uso de três famosos suplementos alimentares termogênicos pela ANVISA. Os produtos das marcas Jack3D[®], Oxy Elite Pro[®], Lipo-6 Black[®] foram banidos por apresentar a substância DMAA, uma das substâncias que consta na lista de substâncias de uso proscrito no Brasil elaborada pela ANVISA na Resolução-RDC n.37 de julho de 2012 (ANVISA, 2012).

3.4- CAFEÍNA EM SUPLEMENTOS TERMOGÊNICOS

A eliminação do excesso lipídico e, conseqüentemente, a perda de peso são características que fazem os consumidores adquirirem cada vez mais os suplementos termogênicos. Além disso, muitos desses suplementos atuam também na melhora do desempenho físico, à medida que proporcionam aumento no tempo de chegada da fadiga, aumento no estado de alerta e concentração e potencializa as contrações musculares (OUTLAW et. al., 2013).

A maioria desses produtos possui em sua composição cafeína sintética, guaraná, erva-mate, extrato de chá verde e outras substâncias que, assim como a carnitina, a capsaicina e as catequinas, auxiliam na função principal do suplemento. Dessas substâncias, a cafeína é a mais pesquisada e além do seu efeito indutor de lipólise, atua principalmente como recurso ergogênico, facilitando a realização de exercícios físicos de alta intensidade e curta duração, proporcionando os efeitos no desempenho físico citados anteriormente (OGA, 2008; OUTLAW et. al., 2013).

Um estudo realizado por Outlaw et. al. (2013) submeteu 6 homens e 6 mulheres fisicamente ativos e consumidores habituais não-dependentes de cafeína (>200mg/dia) a ingestão de duas cápsulas de suplemento termogênico contendo 340mg de cafeína, além de extrato de chá-verde, extrato de erva mate, L-carnitina L-tartarato e outros ingredientes ou de duas cápsulas de placebo. Depois foram medidas de hora em hora, durante 4 horas, medidas como a frequência cardíaca, gasto energético em repouso, relação de troca respiratória¹¹, estado de alerta, concentração e fadiga.

¹¹ Relação entre a quantidade de CO₂ produzido e o O₂ consumido em um ciclo de respiração e expiração.

O estudo mostrou que não houve alteração significativa na frequência cardíaca nem na relação de troca respiratória tanto para a cápsula de suplemento quanto para o placebo. No entanto, houve aumento do estado de alerta, da concentração e do gasto energético em repouso, tão como a diminuição da fadiga. Para essas últimas alterações, os indivíduos do grupo que ingeriu as cápsulas do suplemento apresentaram um efeito muito mais intenso do que os indivíduos que ingeriram a cápsula de placebo. As figuras 16, 17, 18, 19 e 20 mostram, respectivamente, as alterações no gasto energético em repouso (GER), na frequência cardíaca, no estado de alerta, na concentração e na fadiga (OUTLAW et. al., 2013).

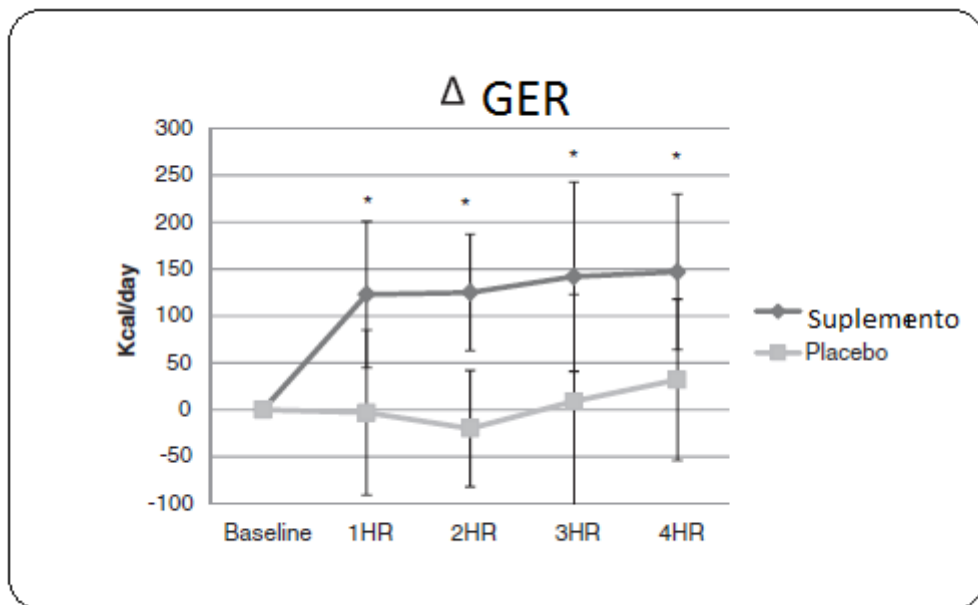


FIGURA 16 – Variação do gasto energético em repouso médio medido nos indivíduos submetidos a duas cápsulas do suplemento e nos indivíduos submetidos a duas cápsulas de placebo. Os índices foram medidos em Kcal/dia a partir de uma linha de base e verificado a cada hora, durante 4 horas.

Fonte: OUTLAW *et. al.*, 2013. p.4. Adaptada.

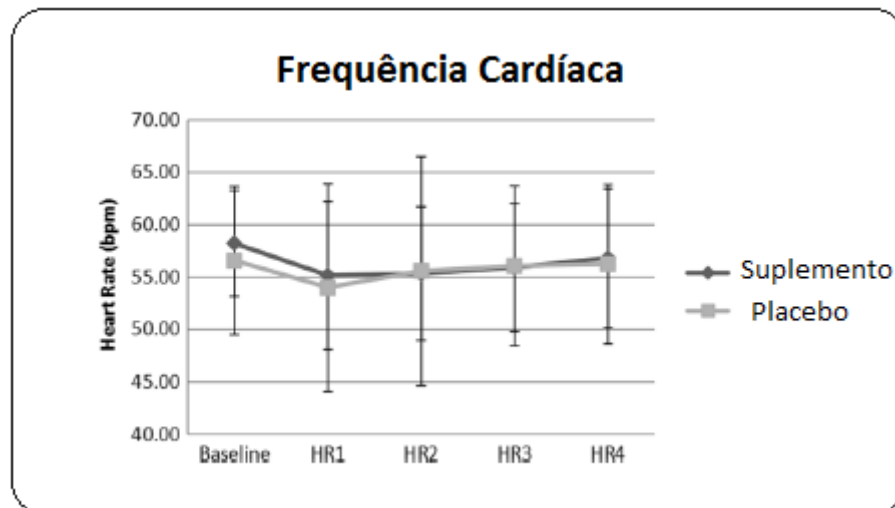


FIGURA 17 – Variação da frequência cardíaca média medida nos indivíduos submetidos a duas cápsulas do suplemento e nos indivíduos submetidos a duas cápsulas de placebo. Os índices foram medidos em bpm (batimentos por minuto) a partir de uma linha de base e verificados a cada hora, durante 4 horas.

Fonte: OUTLAW *et. al.*, 2013. p.5. Adaptada.

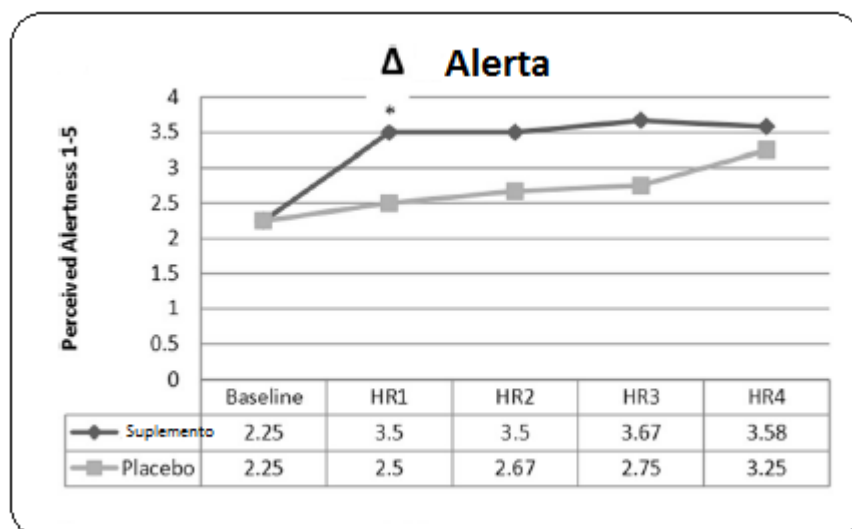


FIGURA 18 – Variação do estado de alerta médio medido nos indivíduos submetidos a duas cápsulas do suplemento e nos indivíduos submetidos a duas cápsulas de placebo. Os índices foram medidos em alerta percebido através de um questionário realizado a cada hora, durante 4 horas, a partir de uma linha de base.

Fonte: OUTLAW *et. al.*, 2013. p.6. Adaptada.

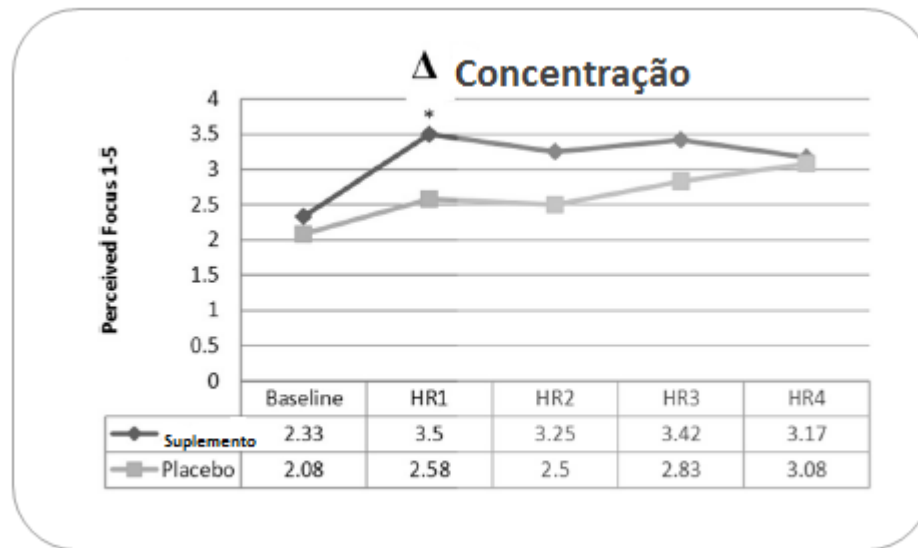


FIGURA 19 – Variação da concentração média medida nos indivíduos submetidos a duas cápsulas do suplemento e nos indivíduos submetidos a duas cápsulas de placebo. Os índices foram medidos em concentração percebida através de um questionário realizado a cada hora, durante 4 horas, a partir de uma linha de base.

Fonte: OUTLAW *et. al.*, 2013. p.6. Adaptada.

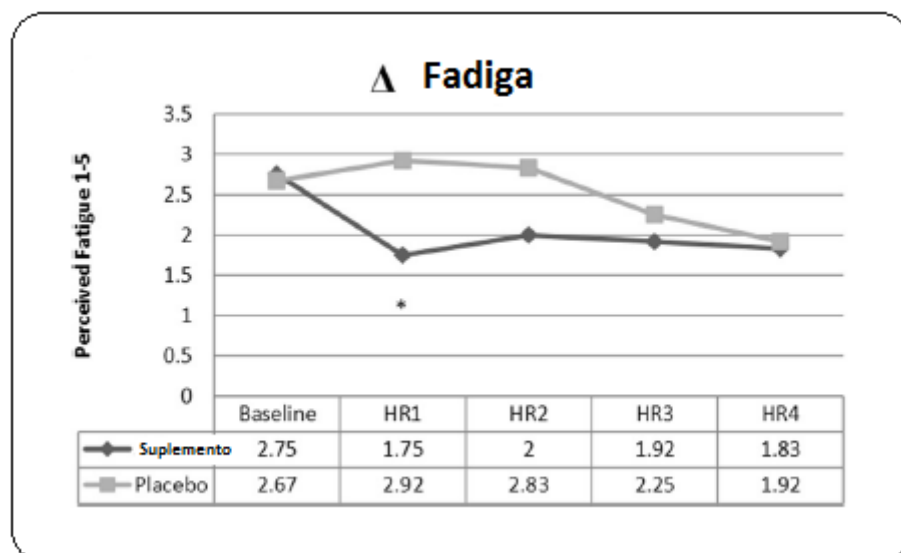


FIGURA 20 – Variação da fadiga média medida nos indivíduos submetidos a duas cápsulas do suplemento e nos indivíduos submetidos a duas cápsulas de placebo. Os índices foram medidos em fadiga percebida através de um questionário realizado a cada hora, durante 4 horas, a partir de uma linha de base.

Fonte: OUTLAW *et. al.*, 2013. p.6. Adaptada.

A dose de cafeína presente nos suplementos termogênicos encontra-se entre 50mg e 200mg, podendo, em alguns produtos chegar a valores de 300 a 400 mg (OGA, 2008), sendo a dose indicada pela ANVISA entre 210mg e 420 mg de cafeína, porém com orientação de um nutricionista ou médico (ANVISA, 2010).

Entretanto, o efeito lipolítico da cafeína só ocorre com concentrações acima de 400mg sendo considerado fraco em relação ao efeito lipolítico de outras substâncias que atuam em concentrações bem menores. É por esse fato que os produtores dos suplementos termogênicos vêm tentando buscar novas substâncias que induzam melhor a lipólise e ainda substâncias que associadas à cafeína potencializem esse efeito e, conseqüentemente, a perda do excesso lipídico (URTADO, 2010). Exemplos de moléculas associadas com cafeína em suplementos termogênicos são o DMAA, a efedrina, o ácido acetilsalicílico e ainda hormônios da tireóide. A adição dessas substâncias não é permitida pela ANVISA e pode acarretar em riscos à saúde dos consumidores desses suplementos termogênicos (OGA, 2008).

3.5- RISCOS ASSOCIADOS AOS TERMOGÊNICOS

Os riscos envolvidos na utilização dos suplementos termogênicos estão relacionados às substâncias presentes nesses produtos. Assim, a presença de determinadas substâncias pode representar um risco para um consumidor. Muitos termogênicos contêm substâncias tóxicas para o consumo humano ou substâncias com propriedades terapêuticas que necessitam de acompanhamento médico (ANVISA, 2012). Entre os principais riscos encontram-se fatores como:

- Danos hepáticos;
- Disfunções metabólicas;
- Problemas cardiovasculares;
- Alterações no SNC;
- Morte (em alguns casos).

As principais substâncias que atualmente vêm sendo encontradas ilegalmente em suplementos termogênicos e que têm relação com aparecimento de algumas doenças são a DMAA e a efedrina (ANVISA, 2012; JAMA, 2003).

O DMAA (4-metilhexan-2-amina) é uma substância orgânica que foi incluída em 2012 na lista de substâncias de uso proscrito no Brasil pela ANVISA. É uma substância psicoativa (assim como a cafeína) e age como estimulante do SNC, podendo, então, gerar o fenômeno da dependência, sendo esse o primeiro risco envolvido à ingestão dessa substância. Além disso, tem sido observado que o DMAA tem provocado diversos outros efeitos adversos, sendo os principais: insuficiência renal, falência do fígado, alterações cardíacas e morte (ANVISA, 2012). Segundo a ANVISA (2013), nos Estados Unidos, 62 casos de hepatite aguda não viral foram observados em consumidores do suplemento termogênico Oxielite Pro®, que contém DMAA em sua composição.

Já a efedrina, segundo o *Journal of the American Medical Association*¹² (JAMA) (2003), é outro composto orgânico que possui usos terapêuticos, relacionados na maioria das vezes a sala de operações e unidades de terapia intensiva (UTI). A utilização de efedrina é segura se feita com acompanhamento médico, porém sem esse acompanhamento, a substância pode causar muitos efeitos adversos, entre eles: aumento da pressão sanguínea, dores de cabeça, agitação, epilepsia, crises cardíacas, acidentes vasculares cerebrais e mortes.

¹² Journal of the American Medical Association é o termo em inglês do Jornal da Associação Médica Americana.

CONCLUSÕES

A partir da análise dos dados das referências bibliográficas, é possível dizer que a cafeína possui diversos efeitos sobre o organismo humano, sendo o principal a estimulação do sistema nervoso central (SNC). Essa estimulação promove uma série de alterações fisiológicas, entre elas, o aumento do estado de alerta e de concentração, diminuição do sono e o aumento da liberação de catecolaminas na corrente sanguínea. Esses efeitos são bem aparentes para os consumidores dessa substância e representam quase sempre os principais motivos de ingestão.

O consumo de doses pequenas e moderadas (<500mg/dia) de cafeína aparentemente não representa grandes riscos, visto que a substância é consumida pela maioria da população mundial diariamente sem muitos problemas associados. Apesar de existirem pesquisas que buscam relacionar esse nível de consumo com o aparecimento de doenças a longo prazo, nada muito significativo foi comprovado.

Entretanto, o consumo de doses altas (>700mg/dia) pode representar o aparecimento de alguns efeitos indesejáveis como cefaleia, aumento da pressão arterial, insônia, irritabilidade, tremores, taquicardia e o desenvolvimento de dependência química (apesar de fraca). Determinados grupos, como grávidas e tabagistas, também devem atentar para o consumo de cafeína, já que a dinâmica da droga nesses organismos se processa de maneira diferente em alguns pontos.

Em relação ao efeito na mobilização e oxidação dos ácidos graxos, a cafeína apresenta potencial de induzir a lipólise, ou seja, mobilizar os ácidos graxos das reservas no tecido adiposo através da liberação de catecolaminas na corrente sanguínea e da inibição da enzima fosfodiesterase. No entanto, esse efeito só é alcançado com concentrações moderadas ou altas e ainda sim, é um efeito considerado fraco.

Os suplementos alimentares são produtos que tem apresentado crescente popularidade e alta de consumo, principalmente, entre adolescentes e atletas em academias e centros de treinamento, pois podem ajudar tanto na melhora do rendimento em exercícios físicos como na perda de peso. Alguns desses produtos utilizam a cafeína como recurso ergogênico, facilitando a realização de exercícios físicos, por promover o aumento da concentração e do estado de alerta, melhorar a contração dos músculos e aumentar o tempo de aparecimento da fadiga.

No que diz respeito aos termogênicos, a cafeína é um dos principais componentes da maioria desse tipo de suplemento, estando em concentrações que variam de 210mg a 420mg

por cápsula ou comprimido. Dentro dessa faixa de concentração a cafeína tem potencial de induzir a lipólise, porém de modo muito limitado. O mecanismo legal para a melhoria dos suplementos termogênicos é a adição de substâncias termogênicas legais, como a capsaicina (princípio ativo da pimenta). Porém, o que mais se observa atualmente é a adição de outras substâncias estimulantes do SNC, muito mais potentes que a cafeína em induzir a lipólise, porém nos demais efeitos também. Muitas dessas substâncias, como o DMAA (4-metilhexan-2-amina) tem o uso proibido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e sua adição em suplementos é uma prática ilegal no Brasil.

Apesar da ANVISA proibir o comércio, a distribuição, a divulgação e o uso de suplementos que contenham substâncias ilegais – principalmente o DMAA, que vem sendo o foco dos alertas da ANVISA nesses últimos dois anos –, a facilidade de compra desses produtos ilegais é extremamente grande, sendo eles vendidos em farmácias ou lojas online de suplementos.

Isso representa um risco muito grande para a população que adquire esses produtos, utilizando-os muita das vezes sem a consciência dos riscos do consumo desses suplementos ilegais, incentivadas pela pressão da mídia e da sociedade por um estereótipo de “corpo perfeito”. É dizer que a utilização da cafeína nos suplementos termogênicos aparentemente não representa risco algum para o consumidor (a não ser em casos específicos), já que a concentração de cafeína é previamente determinada. Os verdadeiros fatores de risco são as substâncias ilegais adicionadas.

Portanto, é necessário que a ANVISA promova uma maior fiscalização de lojas, sites, farmácias e até academias que vendem esse tipo de produto, além de tornar público e o mais acessível possível o acesso à informação sobre os riscos dos suplementos, a fim de evitar o comércio ilegal e o consumo perigoso desses produtos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Martha Elisa F. de. Metabolismo lipídico: lipídios dietários e saúde. Doxa. Minas Gerais: ICMG, v.7, n.1, 2005. p. 17-25.

ALTERMANN, A. M.; DIAS, C. S.; LUIZ, M. V.; A influência da cafeína como recurso ergogênico no exercício físico: sua ação e seus efeitos colaterais. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo v. 2, n. 10, 2008, p. 225-239.

ALTIMARI, L. R. *et. al.*. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. São Paulo: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.42, n.1, 2006. p. 17-27.

____. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. São Paulo: Revista Portuguesa de Ciências do Desporto, v. 5. n. 1, 2005. p. 87-101.

____. Efeitos Ergogênicos da Cafeína sobre o Desempenho Físico. São Paulo: Revista Paulistade Educação Física, v.14, n.2, 2000. p.141-58.

____. Ingestão de cafeína como estratégia ergogênica no esporte: substância proibida ou permitida? Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v.16, n.4, 2010.

____. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v.9, n.3, 2001. p. 57-64.

ALVES, Crésio e LIMA, Renata Villas Boas. Uso de suplementos alimentares por adolescentes. Rio de Janeiro: Jornal de Pediatria, v.85, n.4, 2009. p. 287-294.

ANDRADE, Letícia de A. e BRAZ, Vivian G. *et. al.*. Consumo de suplementos alimentares por clientes de uma clínica de nutrição esportiva de São Paulo. São Paulo: Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v.20, n.3, 2012. p.27-36.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta aos consumidores: fique atento com os “suplementos alimentares”! 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3091b2804beca59091d0d9bc0f9d5b29/Alerta+aos+Consumidores_Suplementos_pos+Infosan.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 19 nov. 2013.

____. Agência Nacional de Saúde Pública. OMS reforça alerta sobre suplemento ilegal.

Disponível em: <

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2013+noticias/oms+reforca+alerta+sobre+suplemento+ilegal> > Acesso em: 21 nov. 2013.

____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa alerta para risco de consumo de suplemento alimentar. 2012. Disponível em: <

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca/!ut/p/c5/jZDJboNADIafhQeIxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHSf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPXX7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kde0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehvw6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Sala%20de%20Imprensa/Assunto%20de%20Interesse/Noticias/Anvisa%20alerta%20para%20risco%20de%20consumo%20de%20suplemento%20alimentar> Acesso em: 19 nov. 2013.

____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n.37/2012.

Disponível

em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8873c0004bd84010bc4ffdbc0f9d5b29/Resolucao_RDC_n_37_Atualizacao_35_das_Listas.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 19 nov. 2013.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n.18/2010. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/52bee2804745886b91ffd53fbc4c6735/RDC_18_2010.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 19 nov. 2013.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suspensão suplemento alimentar Oxielite Pro. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADlafhQeIxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHSf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPXF7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kdte0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehvw6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Sala%20de%20Imprensa/Assunto%20de%20Interesse/Noticias/Suspensao%20suplemento%20alimentar%20Oxielite%20Pro> Acesso em: 19 nov. 2013.

BARBOSA, Diego J. N. *et. al.*. Efeito da Cafeína na Performance e Variáveis Hemodinâmicas do RAST–Estudo Placebo Controlado. São Paulo: Movimento e Percepção, Espírito Santo do Pinhal, v.9, n.13, 2008.

BERG, J.M.; STRYER, L.; TYMOCZKO, J. L. Bioquímica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap 22, p. 619-647.

BRAGA, L.C.; ALVES, M.P. A cafeína como recurso ergogênico nos exercícios de *endurance*. Brasília: Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v.8, n.3, 2000. p.33-37.

CAMARGO, M.C.R.; TOLEDO, M.C.F. Teor de cafeína em cafés brasileiros. Campinas: Ciência e Tecnologia de Alimentos, v.18, n. 4, 1998.

CARVALHO, J.M. *et. al.*. Perfil dos principais componentes em bebidas energéticas: cafeína, taurina, guaraná e glucoronolactona. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v.65, n.2, 2006. p.78-85.

DOMENICO, G. D.; Verificação da quantidade de cafeína em refrigerantes de cola e bebidas energéticas. Santa Catarina: Faculdade de Farmácia, Universidade Comunitária Regional do Chapecó – UNOCHAPECÓ, 2010.

ELLENHORN, Matthew J.; BARCELOUX, Donald G. Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. 2. ed. New York: Elsevier, 1998. Cap.22, p. 508-513.

FELIPE, Lilianet. *al.*. Avaliação do efeito da cafeína no teste vestibular. Belo Horizonte: Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, v.71, n.6, 2005. p. 758-762.

FELTRE, R.; Química. 3. ed. São Paulo: Moderna, 2004. Cap 15, p. 339.

FERREIRA, Gardênia M.H. Ação da cafeína sobre o rendimento esportivo de ciclistas em condições de calor e umidade. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), 2004.

FINKEL, Richard. Farmacologia ilustrada. Tradução de Augusto Langeloh. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. Cap 10, p.118-119.

FONSECA-ALANIZ, Miriam H.; TAKADA, Julie; ALONSO-VALE, Maria Isabel C. and LIMA, Fabio Bessa. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. 2006, vol.50, n.2, pp. 216-229. ISSN 0004-2730.

GODOY, H. R. V. *et. al.*. Associação de cafeína ao paracetamol no tratamento da dor. Brasília: Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v.1, n.3, 2012. p. 169-173.

GOODMAN & GILMAN. Bases farmacológicas da terapêutica. Tradução de Carla de Mello Vorsatz. 10. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 1996.

GUERRA, R. O.; BERNARDO, G. C.; GUTIÉRREZ, C. V. Cafeína e esporte. Tradução de José Kawazoe Lazzoli. Granada: Revista Brasileira de Medicina e Esporte, v.6, n.2, 2000. p. 60-62

JAMA. Ephedra e Ephedrine. Journal of the American Medical Association, v.289, n.12, 2003. p.1590

KUBOTANI, Gilvania Kiyomi. Consumo de suplementos alimentares por adolescentes e adultos praticantes de exercícios físicos de uma academia de Porto Velho-RO. Porto Velho: Departamento de Educação Física (UNIR), 2012.

LEÃO, Luana Silva. Estudo empírico e cinético da esterificação de ácidos graxos saturados sobre o ácido nióico. Rio de Janeiro: Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos – UFRJ. 2009.

LOZANO, Ricardo Pardo *et. al.*. Cafeína: um nutriente, um fármaco, o uma droga de abuso. Barcelona: Revista ADICCIONES, v.19, n.3, 2007. p. 225-238.

MOLINARO, Etelcia M.; ALVES, Emanuele A. *et. al.*. Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. v.3. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2013. Cap. 1, p. 45.

____; SOUZA, Daniel S *et. al.*. Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. v.2. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2010. Cap. 2, p. 59-60.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. Tradução de Arnaldo Antônio Simões, Wilson Roberto Navega Lodi. 3. ed. São Paulo: 2002. Cap 17, p. 465-482.

NOSCHANG, C. G.; Caféina e estresse: influência sobre o comportamento e sobre parâmetros bioquímicos avaliando estresse oxidativo no sistema nervoso central. Mestrado. 2009. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, 2009.

OGA, Seize; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUTO, J.A.O. Fundamentos de toxicologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

OLIVEIRA, I. P.; OLIVEIRA, L. C.; MOURA, C.S. F. T.; Cultura de café: histórico, classificação botânica e fases de crescimento. Revista Faculdade Montes Belos, v. 5, n. 4, Agosto 2012. p. 18-31.

OLIVEIRA, Roseane M. E. Alterações no peso e no nível de glicose, com ingestão de caféina, em ratos Wistar. Lavras: VI Simpósio de Pesquisa dos Cafés do Brasil. 2009.

OUTLAW, Jordan *et. al.*. Effects of ingestion of a commercially available thermogenic dietary supplement on resting energy expenditure, mood state and cardiovascular measures. Texas: Journal of the International Society of Sports Nutrition, v.10, n.25, 2013.

PRIETSCH, R. da Fonseca; LOPES, Marina R. Soares. Detecção de cafeína em cápsulas de chá verde através de cromatografia em camada delgada. Curitiba: Revista Átomo n.11-SINQFAR, 2011. p. 1-11.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 284-285.

____. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap 42-43, p. 615-620.

RODRIGUES, A. D. S.; LIVRARI, M.B.; Avaliação do consumo de alimentos contendo aditivos alimentares com possíveis propriedades mutagênicas pelos acadêmicos do curso de nutrição do centro universitário de Maringá-PR. CESUMAR, v. 6, n.2, jul.dez. 2004. p. 126 – 137.

RUIZ, R. Efeito da ingestão crônica de cafeína e do treinamento físico sobre respostas cardiovasculares, 2010. 55f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Educação Física e Esporte. Universidade de Londrina. Londrina, 2010.

SALDANHA, L. A.; Efeitos da ingestão de cafeína, café (*Coffea arabica*) e chá-mate (*Ilex paraguariensis*) sobre a atividade lipolítica do tecido adiposo e parâmetros metabólicos em ratos submetidos ao exercício físico. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, USP; 2012.

SARMATZ, Leandro. Cafeína, meu amor. Superinteressante, 2002. Disponível em: <<http://super.abril.com.br/saude/cafeina-meu-amor-442779.shtml>>. Acesso em: 9 jul. 2013.

SILVA, Penildon. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 205, p. 438.

SOLLMANN, Torald. A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1948. p. 213-227.

SPILLER, G.A.; Caffeine. 1. ed. Boca Raton: CRC Press LLC, 1998.

TAVARES, Cristiane Tavares; SAKATA, Rioko Kimiko. Cafeína para o tratamento da dor. São Paulo: Revista Brasileira de Anestesiologia, Dor e terapia intensiva, v. 62. n.3, 2012. p. 394-401.

TIRAPEGUI, Julio e GOMES, Mariana de Rezende. Relação de alguns suplementos nutricionais e o desempenho físico. São Paulo: Arquivos Latinoamericanos de nutrição, v.50, n.4, 2000.

URTADO, Christiano Bertoldo. Cafeína e performance durante exercício físico. Revista Suplementação, 2010. Disponível em: <
http://revistasuplementacao.com.br/noticia/Cafe%EDna_e_Performance_durante_o_exerc%EDcio_f%EDsico.137> Acesso em: 21 nov. 2013.

VALENZUELA, Alfonso. El café y sus efectos en La salud cardiovascular y em la salud materna. Santiago: Revista chilena de nutrición, v.37, n.4, 2010. p. 514-523.

VALETTE, G. Manual de farmacodinamia. Tradução de Héctor V. Huidobro. Barcelona: Toray-Masson S.A., 1996. p. 203-205.

VIEIRA, J.L.F. *et. al.*. Cafeína em suplementos energéticos consumidos em Belém, Pará. Pará: Laboratório Toxicologia da Universidade Federal do Pará. 2008.

YAMASHITA, Alex S. *et. al.*. Influência do treinamento físico aeróbio no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina-palmitoiltransferase. São Paulo: Revista Brasileira de Medicina do Esporte. v.14, n.2, 2008.