

RESPOSTAS CARDIOVASCULARES A DIFERENTES FORMULAÇÕES DO SUPLEMENTO OXYELITE PROPaulo Vinícios Camuzi Zovico¹, Brunella Faro Klippel¹
Leandro dos Santos², Daniel Ventura Dias³, Valério Garrone Barauna¹**RESUMO**

Introdução: OxyElite Pro (OEP) é um suplemento vendido com o objetivo de aumentar o metabolismo e melhorar o desempenho físico. Este suplemento contém como principais ingredientes a cafeína e o 1,3 dimetilamilaína (DMAA) que podem atuar como estimulantes. Diversos efeitos adversos, principalmente no sistema cardiovascular, têm sido relatados após o consumo de suplementos contendo DMAA e cafeína, entretanto, estes efeitos são relacionados a doses altas ou desconhecidas destes suplementos e/ou a outros fatores. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação aguda do OEP com e sem DMAA sobre as respostas hemodinâmicas de ratos Wistar. **Materiais e métodos:** Ratos Wistar machos foram divididos em quatro grupos experimentais: controle, OEP-DMAA, OEP+DMAA e 2x OEP+DMAA. Todos os grupos foram submetidos a uma única administração aguda do OEP para avaliação das respostas hemodinâmicas. **Resultados:** A ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou efeitos prolongados sobre a PAM, PAS, PAD, FC e DP ao longo do tempo que persistiu até 90 minutos pós-ingestão. Já a ingestão de OEP+DMAA apresentou aumento transitório sobre as respostas hemodinâmicas no tempo de 5 minutos, voltando aos valores basais rapidamente após a ingestão. A ingestão de OEP+DMAA apresentou aumentos mais prolongados apenas sobre a FC e DP com 30 minutos permanecendo até 90 minutos após a ingestão. Nenhum efeito foi observado nas respostas hemodinâmicas após o uso do suplemento OEP-DMAA. **Conclusão:** A suplementação com OEP contendo DMAA foi capaz de aumentar as respostas hemodinâmicas de ratos Wistar com efeito mais prolongados quando administrado em doses 2x OEP+DMAA.

Palavras-chave: Suplemento alimentar. Respostas hemodinâmicas. DMAA. Cafeína.

1-Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória-ES, Brasil.

ABSTRACT

Cardiovascular responses to different formulations of the OxyElite Pro supplement

Background: OxyElite Pro (OEP) is a supplement sold with the goal of increase metabolism and improving physical performance. This supplement contains as its main ingredients caffeine and 1,3-dimethylamylamine (DMAA) that can act as stimulants. Several adverse effects, mainly in the cardiovascular system, have been reported after of consumption supplements containing DMAA and caffeine, however, these effects are related to overdose or unknown doses of these supplements and / or other factors. **Objective:** Evaluate the acute supplementation of the OEP with and without DMAA on hemodynamic responses in Wistar rats. **Materials and methods:** Male Wistar rats were divided into four experimental groups: control, OEP-DMAA, OEP+DMAA and 2x OEP+DMAA. All groups submitted a single acute administration of OEP to evaluate hemodynamic responses. **Results:** Ingestion of 2x OEP+DMAA produced prolonged effects on MBP, SBP, DBP, HR and DP over time and that persisted up to 90 minutes after ingestion. On the other hand, the ingestion of OEP+DMAA presented a transient increase on hemodynamic responses in the time of 5 minutes, returning to the basal values rapidly after ingestion. Intake of OEP+DMAA showed longer increases only on HR and DP with 30 minutes remaining up to 90 minutes after ingestion. No effect was observed on hemodynamic responses after the use of the OEP-DMAA supplement. **Conclusion:** DMAA-containing OEP supplementation was able to increase hemodynamic responses of Wistar rats with a longer effect when administered at 2x OEP + DMAA doses.

Key words: Dietary supplement. Hemodynamic responses. DMAA. Caffeine.

2-Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), campus Serra Talhada, Serra Talhada-PE, Brasil

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 80% dos adultos fazem o uso de um ou mais suplementos durante o ano nos Estados Unidos da América (EUA), 18,8% na Europa e 54% no Brasil (García-Cortés e colaboradores, 2016; Geller e colaboradores, 2015; McCarthy e colaboradores, 2012a).

Este aumento no consumo de suplementos tornou este mercado um grande negócio. Estima-se um aumento de 4.000 tipos de produtos em 1994 para mais de 55.000 em 2012 com um aumento de venda no ano de 2004 (Geller e colaboradores, 2015).

Muitos desses suplementos contêm um ou mais ingredientes capazes de estimular o sistema nervoso central (SNC). Na grande maioria, os ingredientes capazes de estimular o sistema nervoso central (SNC), como por exemplo o 1,3 dimetilamilaína (DMAA) e a cafeína podem aumentar o risco de efeitos adversos no sistema cardiovascular, e quando combinados ao exercício físico podem impor um estresse adicional, aumentando o potencial para tais efeitos (Bloomer e colaboradores, 2011a; Eudy e colaboradores, 2013).

O DMAA é uma amina alifática simples de cadeia linear que partilha de amplas semelhanças estruturais com as anfetaminas e metanfetaminas (Venhuis and Kaste, 2012; Vorce e colaboradores, 2011). O DMAA esteve presente na formulação de mais de 250 suplementos alimentares conhecidos como pré-treino, com concentrações que variavam de 25-65 mg (Venhuis and Kaste, 2012) até 285 mg por dose dos suplementos (Zhang e colaboradores, 2012).

O uso de suplementos contendo DMAA têm sido apontados pela literatura como responsáveis de apresentar diversos efeitos nocivos à saúde (Archer e colaboradores, 2015; Bloomer e colaboradores, 2011a; Eliason e colaboradores, 2012; Forrester, 2013; Gee, Jackson e Easton, 2010; Smith e colaboradores, 2014; Young e colaboradores, 2012).

O que tornou o DMAA alvo de grande investigação pelas agências regulamentadoras em diversos países nos últimos anos (Eudy e colaboradores, 2013; FDA, 2013; Rodricks, Lumpkin e Schilling, 2013).

Forrester (2013) descreveu vários efeitos adversos relatados ao Texas Poison Center Network, Dallas, TX, EUA durante 2010-2011 associados a exposição de produtos contendo DMAA como: taquicardia

(28,6%), náusea (16,1%), vômitos (12,5%), agitação/irritabilidade (8,9%), tremor (7,1%), dores abdominais (5,4%), dor torácica (5,4%), tonturas (5,4%), cefaleia (3,6%), hipertensão (3,6%) dentre outros (Forrester, 2013).

Casos mais graves e potencialmente fatais a vida também foram descritos como: infarto agudo do miocárdio (Smith e colaboradores, 2014), parada cardíaca (Karnatovskaia, Leoni e Freeman, 2015), acidente vascular cerebral (Gee, Jackson e Easton, 2010; Gee e colaboradores, 2012; Young e colaboradores, 2012), efeitos hepatotóxicos (Foley e colaboradores, 2014) e morte (Archer e colaboradores, 2015; Eliason e colaboradores, 2012).

Dentre os produtos contendo DMAA, o OxyElite Pro (OEP) é um dos mais populares. Produzido e comercializado pela USPlabs este suplemento foi vendido com o objetivo de auxiliar o consumidor na perda de peso, bem como melhorar a performance física durante o exercício (Carpenter, 2012; Roytman e colaboradores, 2014).

A formulação antiga deste suplemento continha uma combinação de diversos ingredientes. Especificamente, este produto continha uma mistura de cafeína baubinia purpurea, bacopa monniera, extrato de caule de gerânio (1,3 dimetilamilaína), cirsium oligophyllum e extrato de rauwolscine (McCarthy e colaboradores, 2012b).

Efeitos adversos associados ao DMAA presente neste suplemento, bem como, a controvérsia sobre a origem desta substância fez com que a FDA declarasse o banimento de todos produtos contendo DMAA do mercado, incluindo o OEP.

Sendo assim, o OEP foi reformulado em diversas versões sem a adição do DMAA, onde permitiu que USPlabs retornasse com este suplemento para o mercado (Chatham-Stephens e colaboradores, 2017; Johnston e colaboradores, 2013; Roytman e colaboradores, 2014).

É evidente que dentre a grande maioria dos efeitos adversos associado aos suplementos contendo DMAA, os efeitos hepatotóxicos e no sistema cardiovascular, são os mais descritos (Zovico e colaboradores, 2018). Recentemente, nosso grupo avaliou o efeito de doses controladas do suplemento OEP+DMAA sobre a performance física e outros marcadores moleculares (Zovico e colaboradores, 2016).

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação de doses

controladas de OEP com (OEP+DMAA) e sem o DMAA (OEP-DMAA) sobre as respostas hemodinâmicas.

MATERIAIS E METÓDOS

Animais experimentais

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) machos, entre seis e sete semanas de idade. Os ratos foram fornecidos pelo biotério central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Todos os animais foram mantidos em condições adequadas com temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade controladas, com livre acesso a água e ração, com ciclo claro-escuro de 12/12 horas. Os animais foram mantidos em caixas coletivas com no máximo cinco animais em cada caixa. Os animais foram suplementados com doses controladas do suplemento OxyElite Pro (OEP) com e sem DMAA. Todos os protocolos experimentais foram aprovados e autorizados pela Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sob o protocolo nº 007/2015. Todos os procedimentos experimentais estão em conformidade com os princípios internacionais para pesquisa envolvendo animais (Genebra), e com a legislação brasileira disposta na Lei nº 11.794/2008.

Preparo do suplemento e administração

As cápsulas do suplemento OxyElite Pro com DMAA (OEP+DMAA) e sem DMAA (OEP-DMAA) foram abertas, pesadas e diluídas em solução de Tween20 a 5% com auxílio de vortex por três minutos. As doses para cada animal foram calculadas com base no peso corporal e preparadas em um volume padrão para a ingestão de 400 μl . O grupo controle recebeu o mesmo volume, porém apenas de solução Tween20 a 5%. As doses foram preparadas no dia da administração e realização do teste. A administração foi realizada por gavagem via oral (Zovico e colaboradores, 2016).

Grupos experimentais

Os grupos experimentais foram determinados de acordo as doses recomendadas no rótulo do produto pelo fabricante (USPlabs): uma cápsula de OEP para 70 quilogramas de peso corporal. Os

animais foram separados aleatoriamente em quatro grupos experimentais: Controle (solução Tween20 a 5%), OEP-DMAA: (4,6 mg/kg, dose recomendada pelo fabricante), OEP+DMAA: (12,9 mg/kg, dose utilizada do suplemento com DMAA para equiparar a quantidade de cafeína do grupo OEP-DMAA) e 2x OEP+DMAA: (25,8 mg/kg, dose acima da recomendada).

Avaliação hemodinâmica direta

Para a medida direta da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), os animais foram pesados e anestesiados com ketamina 90 mg/kg e Xylazina 10 mg/kg através de injeção intraperitoneal, e submetidos à cirurgia para cateterização da artéria femoral direita.

Após a anestesia os animais foram fixados em uma mesa cirúrgica adequada para ratos, feita com uma superfície plana na posição de supino. A pele entre a pata esquerda e o abdômen, onde foi feita a incisão cirúrgica foi cuidadosamente limpa para a introdução do cateter na artéria.

Após a identificação da artéria femoral, ela foi cuidadosamente separada e cateterizada usando uma cânula de polietileno PE-50 acoplada na ponta com uma cânula de polietileno PE-10 preenchida com solução de heparina (50 UI/mL) para evitar a formação de coágulos e ocluídas com um pino de metal. O cateter foi transpassado com auxílio de um trocáter pelo tecido subcutâneo ao longo do dorso até próximo a região do pescoço, no qual, ficou exteriorizado. A extremidade do cateter foi fixada à pele para avaliação das médias hemodinâmicas (Klippel e colaboradores, 2016).

As medidas hemodinâmicas foram realizadas 24 horas após o procedimento cirúrgico com o animal consciente. Para medidas hemodinâmicas a cânula foi lavada com solução de heparina para evitar possíveis interferências durante o registro, em seguida os animais foram mantidos com a cânula acoplada ao transdutor de pressão conectado a um sistema de aquisição de dados (BIOPAC Systems Santa Barbara, CA, USA) por quinze minutos para estabilizar o sinal, após este tempo, o suplemento foi administrado via gavagem e os parâmetros hemodinâmicos foram registrados por uma hora e trinta minutos em um ambiente isento de barulho e ruído.

As variáveis hemodinâmicas: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram avaliados pelo software LabChart. O duplo produto foi utilizado para avaliar a estimativa do trabalho do miocárdio. O valor do duplo produto foi obtido pela multiplicação da frequência cardíaca pela pressão arterial sistólica (FC x PAS) (Klippel e colaboradores, 2016).

Expressão dos resultados e análises estatísticas

Os dados estão expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Os resultados obtidos foram avaliados usando a análise de variância (ANOVA) de duas vias. Quando ANOVA resultou em diferença significativa, está análise foi seguida pelo teste post-hoc Bonferroni. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativo. O Software de estatística Prism 6.0 (Graphpad, Inc., San Diego, CA, EUA) foi usado para todas análises (Zovico e colaboradores, 2016).

RESULTADOS

As medidas hemodinâmicas diretas foram mensuradas para verificar o efeito da ingestão aguda do OEP com e sem DMAA sobre as variáveis hemodinâmicas (pressão arterial sistólica, diastólica, média, frequência cardíaca e duplo produto). Os valores da pressão arterial média (PAM) estão apresentados na tabela 1.

A ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou aumento na PAM no tempo de 5 minutos permanecendo elevado até 60 minutos comparado ao momento pré-ingestão.

Aumento na PAM também foi observado no grupo 2x OEP+DMAA no tempo de 30 e 60 minutos quando comparado ao grupo controle. A ingestão de OEP+DMAA

apresentou aumento transitório na PAM após 5 minutos de ingestão comparado ao momento pré-ingestão.

Nenhuma diferença na PAM foi observada no grupo que ingeriu OEP+DMAA quando comparado ao grupo controle. A ingestão de OEP+DMAA não apresentou nenhum efeito sobre a PAM quando comparado ao momento pré ingestão e ao longo do tempo quando comparado ao grupo controle.

Em relação aos valores do delta da PAM (figura 1) o principal efeito foi observado no grupo 2x OEP+DMAA. Aumento dos valores do delta da PAM no tempo de 5, 30, 60 e 90 minutos foram observados no grupo 2x OEP+DMAA quando comparado ao grupo controle.

A ingestão de OEP+DMAA apresentou um aumento nos valores do delta da PAM apenas no tempo de 60 minutos quando comparado ao grupo controle. Já a ingestão de OEP+DMAA não apresentou quaisquer efeitos sobre os valores de delta da PAM comparado ao grupo controle.

Com relação aos valores da pressão arterial sistólica (PAS) representados na tabela 2, foi observado efeitos significativos sobre esta variável após a ingestão de doses do OEP contendo DMAA ao longo do tempo. A ingestão com a dose elevada de 2x OEP+DMAA foi capaz de aumentar a PAS no tempo de 5 minutos (11,5 mmHg) permanecendo alterada ao longo do tempo de 30 (10,7mmHg), 60 (9,4 mmHg) e 90 (9,1 mmHg) minutos comparado ao momento pré-ingestão. Já a ingestão de OEP+DMAA apresentou um aumento transitório de 9,4 mmHg na PAS no tempo de 5 minutos comparado ao momento pré-ingestão. A suplementação de OEP+DMAA não apresentou nenhum efeito sobre a PAS tanto ao longo do tempo quando comparado ao grupo controle.

Tabela 1 - Efeito da suplementação aguda com OEP com e sem DMAA sobre a PAM.

| | Controle | OEP+DMAA | OEP+DMAA | 2x OEP+DMAA |
|------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| Pre | 101,1 \pm 2,4 | 102,0 \pm 2,7 | 99,8 \pm 2,3 | 99,8 \pm 1,5 |
| 5 min | 104,0 \pm 3,7 | 105,8 \pm 3,4 | 109,4 \pm 2,0 [#] | 110,7 \pm 2,4 [#] |
| PAM 30 min | 98,3 \pm 4,6 | 105,8 \pm 2,5 | 102,1 \pm 1,9 | 110,0 \pm 3,3 ^{*#} |
| 60 min | 95,0 \pm 4,6 | 101,8 \pm 3,3 | 103,6 \pm 2,0 | 106,1 \pm 2,0 ^{*#} |
| 90 min | 96,6 \pm 4,3 | 98,3 \pm 6,2 | 102,7 \pm 1,7 | 105,8 \pm 1,7 |

Legenda: Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (2x OEP+DMAA, $p=0,0094$ em 30 min e $p=0,0151$ em 60 min) e # significância estatística vs momento pre (OEP+DMAA, $p=0,0009$ em 5 min; 2x OEP+DMAA, $p<0,0001$ em 5 min, $p=0,002$ em 30 min e $p=0,0372$ em 60 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

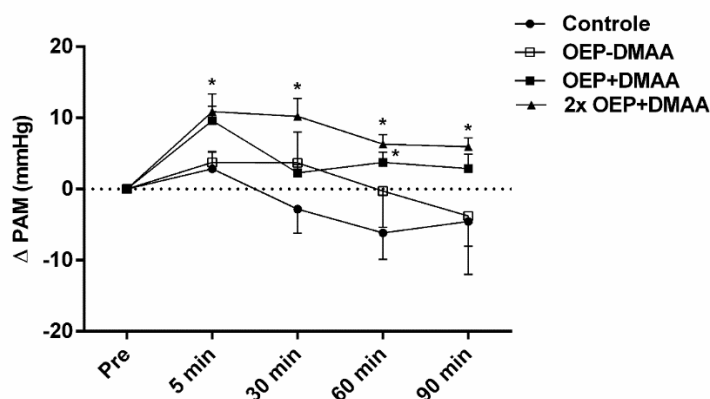


Figura 1 - Efeito da suplementação com OEP com e sem DMAA sobre Δ pressão arterial média. Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (OEP+DMAA, $p=0,0082$ em 60 min; 2x OEP+DMAA, $p=0,0363$ em 5 min, $p=0,002$ em 30 min, $p=0,0004$ em 60 min e $p=0,0036$ em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

Tabela 2 - Efeito da suplementação aguda com OEP com e sem DMAA sobre a PAS.

| | Controle | OEP-DMAA | OEP+DMAA | 2x OEP+DMAA |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Pre | 120,4 \pm 4,2 | 120,3 \pm 3,4 | 121,1 \pm 2,4 | 118,7 \pm 2,4 |
| 5 min | 123,3 \pm 5,2 | 124,9 \pm 2,0 | 130,5 \pm 1,9 # | 130,2 \pm 3,0 # |
| PAS 30 min | 121,4 \pm 5,7 | 126,6 \pm 1,4 | 124,8 \pm 1,8 | 129,4 \pm 3,4 # |
| 60 min | 117,5 \pm 5,4 | 123,5 \pm 3,5 | 124,0 \pm 1,4 | 128,1 \pm 2,8 # |
| 90 min | 119,0 \pm 5,1 | 120,7 \pm 6,2 | 126,0 \pm 2,3 | 127,8 \pm 2,3 # |

Legenda: Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle e # significância estatística vs momento pre (OEP+DMAA, $p=0,0072$ em 5 min; 2x OEP+DMAA, $p=0,0003$ em 5 min, $p=0,0008$ em 30 min, $p=0,0043$ em 60 min e $p=0,0059$ em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

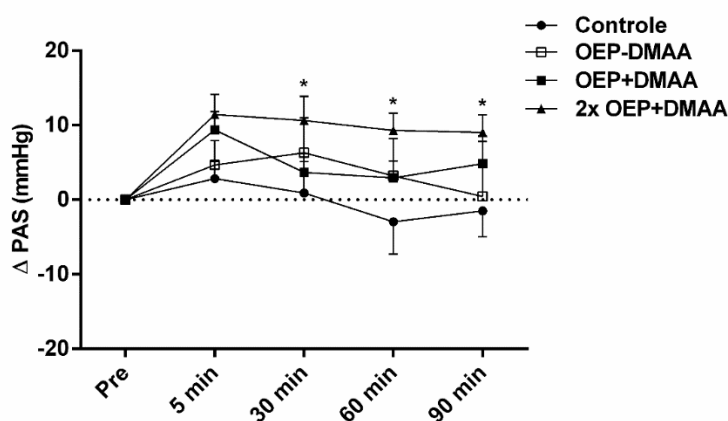


Figura 2 - Efeito da suplementação com OEP com e sem DMAA sobre Δ pressão arterial sistólica. Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (2x OEP+DMAA, $p=0,0382$ em 30 min, $p=0,0055$ em 60 min e $p=0,0212$ em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

Quando avaliamos os valores do delta da PAS (figura 2), apenas a ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou efeito. O delta da PAS foi maior no tempo de 30, 60 e 90 minutos após a ingestão de 2x OEP+DMAA quando comparados ao grupo controle. Já a ingestão de OEP+DMAA e OEP-DMAA não foram capazes de alterar os valores de delta da PAS ao longo do tempo quando comparado ao grupo controle.

Como pode ser observado na tabela 3 um efeito semelhante na pressão arterial diastólica (PAD) foi encontrado após a ingestão de 2x OEP+DMAA com aumento ao longo do tempo 10,4 mmHg no tempo de 5 minutos e de 6,9 mmHg no tempo de 30 minutos comparado com o momento pré-ingestão (pre, $83,8 \pm 1,7$; 5 min, $94,3 \pm 2,9$; 30 min, $90,7 \pm 3,7$ mmHg). A ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou maiores valores da PAD nos tempos de 30 (10,7 mmHg) e 60

(11,4 mmHg) minutos quando comparado ao grupo controle. O grupo OEP+DMAA apresentou aumento transitório de 10,2 mmHg no tempo de 5 minutos comparado a pré-ingestão. Nenhuma diferença foi observada no grupo OEP+DMAA quando comparado ao grupo controle. Nenhum efeito foi observado na PAD após a ingestão de OEP-DMAA quando comparado a pré-ingestão ou ao controle.

Ao avaliar os valores do delta da PAD (Figura 3), maiores valores de delta foram observados no grupo que ingeriu 2x OEP+DMAA ao longo do tempo de 5, 30, 60 e 90 minutos quando comparado ao grupo controle. Já a ingestão de OEP+DMAA apresentaram maiores valores de delta na PAD no tempo de 5, 60 e 90 minutos comparado ao grupo controle.

Tabela 3 - Efeito da suplementação aguda com OEP com e sem DMAA sobre a PAD.

| | Controle | OEP-DMAA | OEP+DMAA | 2x OEP+DMAA |
|------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|
| Pre | $86,0 \pm 2,7$ | $86,3 \pm 2,8$ | $81,4 \pm 2,5$ | $83,8 \pm 1,7$ |
| 5 min | $87,0 \pm 3,5$ | $90,5 \pm 4,4$ | $91,6 \pm 2,6^{\#}$ | $94,3 \pm 2,9^{\#}$ |
| PAD 30 min | $80,0 \pm 4,7$ | $88,6 \pm 2,8$ | $82,7 \pm 2,7$ | $90,7 \pm 3,7^{\#}$ |
| 60 min | $77,5 \pm 4,7^{\#}$ | $85,0 \pm 3,0$ | $84,5 \pm 2,5$ | $88,9 \pm 2,3^*$ |
| 90 min | $79,2 \pm 4,4^{\#}$ | $81,9 \pm 6,0$ | $84,0 \pm 2,0$ | $88,2 \pm 2,2$ |

Legenda: Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (2x OEP+DMAA, $p=0,0313$ em 30 min e $p=0,0260$ em 60 min) e # significância estatística vs momento pre (Controle, $p=0,0069$ em 60 min e $p=0,0443$ em 90 min; OEP+DMAA, $p=0,0012$ em 5 min; 2x OEP+DMAA, $p<0,0001$ em 5 min e $p=0,0158$ em 30 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

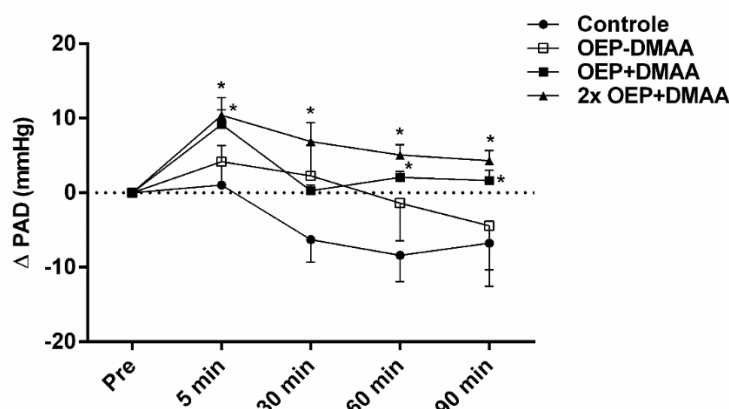


Figura 3 - Efeito da suplementação com OEP com e sem DMAA sobre Δ pressão arterial diastólica. Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (OEP+DMAA, $p=0,0307$ em 5 min, $p=0,0031$ em 60 min e $p=0,0241$ em 90 min; 2x OEP+DMAA, $p=0,0075$ em 5 min, $p<0,0001$ em 30 min, $p<0,0001$ em 60 min e $p=0,0012$ em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

Tabela 4 - Efeito da suplementação aguda com OEP com e sem DMAA sobre a FC.

| | Controle | OEP-DMAA | OEP+DMAA | 2x OEP+DMAA |
|--------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Pre | 337,8 ± 11,2 | 355,0 ± 3,2 | 330,4 ± 10,2 | 321,0 ± 5,8 |
| 5 min | 350,5 ± 17,3 | 371,9 ± 13,8 | 351,4 ± 13,0 | 352,6 ± 10,8 # |
| 30 min | 364,2 ± 10,0 | 363,3 ± 18,5 | 398,0 ± 12,0 # | 373,4 ± 6,3 # |
| 60 min | 335,9 ± 15,3 | 359,0 ± 11,2 | 369,1 ± 8,8 # | 368,8 ± 10,0 # |
| 90 min | 335,4 ± 17,1 | 349,3 ± 10,9 | 366,0 ± 10,3 # | 367,7 ± 10,2 # |

Legenda: Dados estão expressos como média±EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle e # significância estatística vs momento pre (OEP+DMAA, p<0,0001 em 30 min, p=0,0035 em 60 min e p=0,0085 em 90 min; 2x OEP+DMAA, p=0,0157 em 5 min, p<0,0001 em 30 min, p<0,0001 em 60 min e p=0,0001 em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

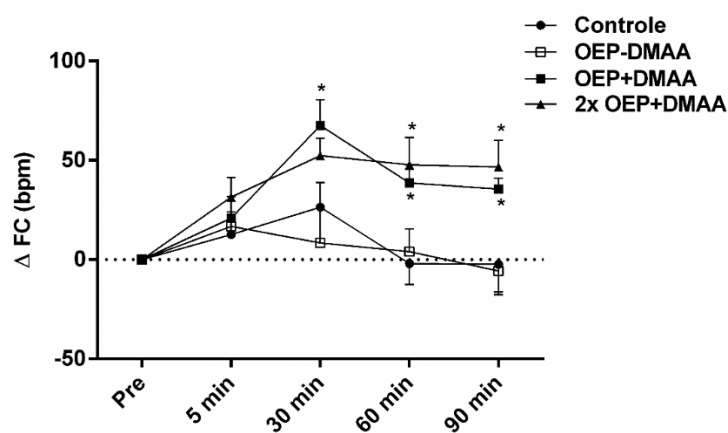


Figura 4 - Efeito da suplementação com OEP com e sem DMAA sobre Δ frequência cardíaca. Dados estão expressos como média \pm EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (OEP+DMAA, p=0,0307 em 5 min, p=0,0031 em 60 min e p=0,0241 em 90 min; 2x OEP+DMAA, p=0,0075 em 5 min, p<0,0001 em 30 min, p<0,0001 em 60 min e p=0,0012 em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

Como representado na tabela 4 a ingestão com 2x OEP+DMAA foi capaz de alterar a FC no tempo de 5 minutos, com um pico de 52,4 bpm em 30 minutos e permanecendo alterada até o tempo de 90 minutos (46,7 bpm) em relação ao momento pré-ingestão. Efeitos semelhantes sobre a FC foram encontrados após a ingestão de OEP+DMAA com um pico de aumento no tempo de 30 minutos de 67,6 bpm permanecendo elevado até o momento de 90 minutos (35,6 bpm) quando comparado ao momento pré-ingestão. A ingestão de OEP-DMAA não foi capaz de alterar significativamente a FC ao longo do tempo quando comparado ao momento pré-ingestão (tabela 4).

Quando avaliamos os valores do delta da FC (figura 4) a ingestão de OEP+DMAA apresentou maior valor no tempo de 30, 60 e

90 minutos quando comparados ao grupo controle. Já a ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou maior efeito na FC nos tempos de 60 e 90 minutos comparados ao grupo controle. A ingestão de OEP-DMAA não apresentou efeito sobre os valores de delta da FC quando comparado ao grupo controle.

Para avaliar o trabalho e o consumo de oxigênio realizado pelo miocárdio, avaliamos o Duplo Produto (DP) através do cálculo PAS x FC e os resultados estão apresentados na tabela 5. A ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou um aumento no DP com 5 minutos permanecendo até 90 minutos quando comparado ao momento pré-ingestão (2x OEP+DMAA em 5 min, 20%; 30 min, 26%; 60 min, 23%; e 90 min, 22% vs pre). Ainda, um aumento de 18% foi observado no DP no tempo de 60 minutos após a ingestão de 2x OEP+DMAA e de 17% no tempo de 90

minutos quando comparado ao grupo controle. A ingestão de OEP+DMAA também foi capaz de alterar o DP ao longo do tempo com aumento no tempo de 5 minutos permanecendo até o tempo de 90 minutos quando comparado ao momento pré-ingestão (OEP+DMAA em 5 min, 14%; 30 min, 23%; 60 min, 13%; e 90 min, 14% vs pre). A ingestão de OEP-DMAA não apresentou nenhum efeito tanto quando comparado ao momento pré-ingestão quanto comparado ao grupo controle.

A figura 5 mostra os valores do delta do DP. A ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou maiores valores do delta do DP no tempo de 30, 60 e 90 minutos quando comparado ao grupo controle. A ingestão de OEP+DMAA apresentou maiores valores do delta do DP nos tempos de 60 e 90 minutos comparado ao grupo controle. Nenhum efeito foi observado após a ingestão de OEP-DMAA sobre os valores do delta do DP comparado ao grupo controle.

Tabela 5 - Efeito da suplementação aguda com OEP com e sem DMAA sobre a duplo produto.

| | Controle | OEP-DMAA | OEP+DMAA | 2x OEP+DMAA |
|--------|--------------|--------------|----------------|-----------------|
| Pre | 40851 ± 2476 | 42700 ± 1305 | 40130 ± 1883 | 38182 ± 1228 |
| 5 min | 43622 ± 3442 | 46470 ± 1995 | 45867 ± 1876 # | 45948 ± 1817 # |
| 30 min | 44304 ± 2614 | 46046 ± 2706 | 49609 ± 1432 # | 48400 ± 1731 # |
| 60 min | 39704 ± 2941 | 44293 ± 1605 | 45735 ± 1010 # | 47098 ± 1103 *# |
| 90 min | 40081 ± 2827 | 42241 ± 2973 | 46082 ± 1465 # | 46915 ± 1261 *# |

Legenda: Dados estão expressos como média±EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (2x OEP+DMAA, p=0,0226 em 60 min e p=0,0400 em 90 min) e # significância estatística vs momento pre (OEP+DMAA, p=0,0171 em 5 min, p<0,0001 em 30 min, p=0,0209 em 60 min e p=0,0123 em 90 min; 2x OEP+DMAA, p=0,0003 em 5 min, p<0,0001 em 30 min, p<0,0001 em 60 min e p<0,0001 em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

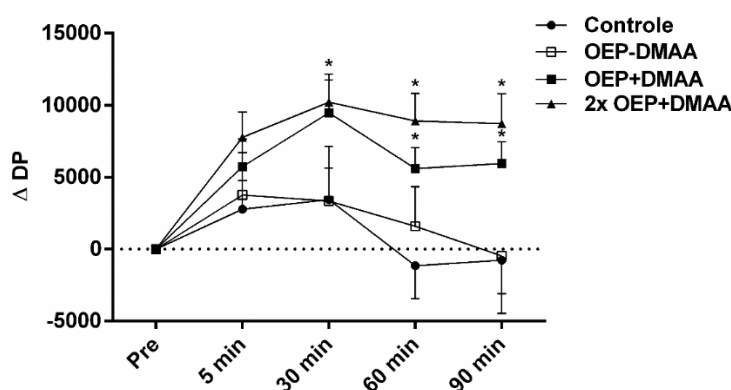


Figura 5 - Efeito da suplementação com OEP com e sem DMAA sobre Δ duplo produto. Dados estão expressos como média ± EPM. ANOVA duas-vias e pós teste Bonferroni. * significância estatística vs grupo controle (OEP+DMAA, p=0,0333 em 60 min e p=0,0344 em 90 min; 2x OEP+DMAA, p=0,0276 em 30 min, p=0,0004 em 60 min e p=0,0009 em 90 min). OEP, OxyElite Pro. Foi realizada uma única administração do suplemento e as variáveis acompanhadas por até 90 minutos.

DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo indicam que uma única dose de suplemento contendo DMAA foi capaz de causar alterações nas respostas hemodinâmicas. As principais alterações hemodinâmicas foram observadas com a ingestão de 2x OEP+DMAA. Houve

aumento na PAS, FC e DP até o tempo de 90 minutos, na PAM até 60 minutos e na PAD até 30 minutos quando comparado ao momento pré-ingestão. Quando comparado ao grupo controle, a ingestão de 2x OEP+DMAA apresentou valores maiores na PAM e PAD no tempo de 30 e 60 minutos e no DP em 60 e 90 minutos.

Quando avaliamos os valores do delta, a ingestão de 2x OEP+DMAA, apresentou maiores valores na PAM e PAD em todos os tempos avaliados. Na PAS e DP maiores valores foram observados no tempo de 30, 60 e 90 minutos e na FC em 60 e 90 minutos comparado ao grupo controle. A ingestão de OEP+DMAA também foi capaz de induzir alterações nas respostas hemodinâmicas, porém de maneira transitória. Nenhum efeito foi observado sobre as variáveis hemodinâmicas no grupo que ingeriu OEP-DMAA.

Esses dados sugerem que os principais efeitos estão parcialmente relacionados a presença do DMAA no suplemento. No entanto, outros ingredientes, como a cafeína, devem ser levados em consideração (Nurminen e colaboradores, 1999). No presente estudo o grupo OEP-DMAA possui uma quantidade de 4,3 mg de cafeína/kg e não contém o DMAA como ingrediente nesta formulação.

Este grupo (OEP-DMAA) não apresentou efeito sobre as respostas hemodinâmicas. Já o grupo OEP+DMAA (4,3 mg de cafeína/kg) apresentou alterações, mesmo que transitórias, nas respostas hemodinâmicas, entretanto, a principal diferença e a presença do DMAA no suplemento. A ingestão de OEP+DMAA (dose máxima recomendada pelo fabricante do produto) apresentou alterações transitória na PAM, PAS e PAD no tempo de 5 minutos, retornando rapidamente aos valores basais. O principal efeito após a ingestão de OEP+DMAA foi sobre a FC e DP com pico em 30 minutos permanecendo alterado até o tempo de 90 minutos.

Estudos relataram que o DMAA tem efeitos similares as efedrinas e anfetaminas, resultando em aumento da pressão sanguínea arterial, vasoconstrição e taquicardia (Venhuis and Kaste, 2012).

De fato, indícios mostram que ingredientes com propriedades estimulantes, como o DMAA, encontrados em suplementos alimentares podem conduzir em um estresse adicional ao sistema cardiovascular resultando em eventos cardíacos mais graves como: hemorragia cerebral (Gee, Jackson e Easton, 2010, Gee e colaboradores, 2012; Young e colaboradores, 2012), fibrilação atrial (Armstrong, 2012), infarto agudo do miocárdio (Smith e colaboradores, 2014), parada cardíaca (Karnatovskaia, Leoni e Freeman,

2015) e morte (Archer e colaboradores, 2015; Eliason e colaboradores, 2012).

Entretanto a grande maioria de tais efeitos o uso de suplementos contendo DMAA estavam associados a altas ou desconhecidas doses e a combinação com outros tipos de suplementos, drogas e exercício físico extenuante.

Sendo assim, tais efeitos poderiam ser discutidos devido à falta de controle e a associação a outras condições. Portanto, com o intuito de avaliar possíveis efeitos indesejados sobre o sistema cardiovascular, sem a existência de outros fatores, dobramos a dose do suplemento contendo DMAA, ou seja, 2x OEP+DMAA (dose acima do recomendado pelo fabricante). Doses elevadas (2x OEP+DMAA) foram capazes de aumentar as respostas hemodinâmicas, sustentando este efeito por um período prolongado de tempo quando comparado ao grupo OEP+DMAA.

Estudos em humanos também tem apontado o potencial de suplementos contendo DMAA em provocar alterações hemodinâmicas. A ingestão isolada de DMAA foi capaz de aumentar a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e o duplo produto (DP) sem nenhum efeito sobre a frequência cardíaca (FC). Nenhum efeito adicional foi observado com a combinação do DMAA e a cafeína (Bloomer e colaboradores, 2011a). No presente estudo também encontramos aumento na PAS, PAD e no DP após o uso do OEP+DMAA com maiores alterações no grupo 2x OEP+DMAA. No entanto, em ambos os grupos (OEP+DMAA e 2x OEP+DMAA) encontramos ainda um efeito significativo sobre a FC dos animais suplementados.

Bloomer e colaboradores (2011b) observou aumento nas respostas hemodinâmicas após a ingestão aguda de forma isolada tanto de DMAA (1 mg.kg⁻¹) quanto de cafeína (4 mg.kg⁻¹) ou combinadas. Entretanto este aumento ocorreu associado a um exercício de corrida de 10 km (Bloomer e colaboradores, 2011b). No presente estudo não houve a influência de um outro fator determinante capaz de aumentar as respostas hemodinâmicas, apenas a ingestão de suplementos contendo DMAA em sua formulação provocou aumento nas respostas hemodinâmicas.

Algumas investigações avaliaram o efeito de suplementos alimentares que listam conter a combinação de DMAA e cafeína em

suas formulações. McCarthy e colaboradores (2012b) observaram aumento nas variáveis hemodinâmicas (FC, PAS e DP) principalmente no tempo de 60 minutos após a ingestão de duas capsulas de OEP em sujeitos saudáveis e treinados. O aumento foi crescente tempo/dependente (120>90>60 minutos) (McCarthy e colaboradores, 2012b).

Apesar da diferença de capsulas utilizadas no presente estudo (OEP+DMAA equivale a 3 capsulas de OEP e 2x OEP+DMAA equivale a 6 capsulas de OEP) dados na literatura apontam um potencial do OEP contendo o DMAA em sua formulação apresentar efeitos sobre as respostas hemodinâmicas quando ingerido de forma aguda. No rótulo do produto, a orientação sobre a quantidade de capsulas que devem ser ingeridas em um período de um dia são de no mínimo uma e no máximo três capsulas do suplemento.

Aumento na PAS após a ingestão aguda de duas capsulas de OEP também foram observados no estudo de Farney e colaboradores (2012). Além disso, os valores da FC e DP foram maiores no primeiro dia de ingestão comparado ao final de 14 dias de suplementação (Farney e colaboradores, 2012).

No estudo de Schilling e colaboradores (2013) a ingestão aguda de 25 mg de DMAA não afetaram a FC e a PA de repouso após a ingestão. No entanto, no rótulo do OEP não contém informação sobre a quantidade de DMAA o que não permite comparar de forma precisa tais resultados. Alguns estudos avaliaram o efeito crônico de produtos contendo DMAA e nenhum efeito foi observado nas variáveis hemodinâmicas (FC, PAS, PAS e DP) após o período de suplementação (Bloomer e colaboradores, 2013; McCarthy e colaboradores, 2012b).

Já durante uma intervenção de 8 semanas aumento sobre a FC de $63,3 \pm 3$ para $69,4 \pm 2,2$ foi observado, sem afetar as demais variáveis hemodinâmicas (McCarthy e colaboradores, 2012a). Vale ressaltar que quando se trata de suplementação crônica a tolerância sobre o efeito das mesmas deve ser levada em consideração.

De fato, os dados na literatura apontam que suplementos contendo DMAA ingerida de forma aguda, podem de fato, apresentar efeitos sobre o sistema cardiovascular em humanos. Além disso, de modo geral, os dados encontrados na literatura sobre os efeitos agudo do DMAA ou

suplementos contendo DMAA corroboram com os dados encontrados no presente estudo. Tais indícios (aumento da PAM, PAS, PAD, FC e DP) podem exigir cautelas, especialmente em sujeitos pré-hipertenso ou hipertenso que fazem o uso de suplementos alimentares seja para qual for a finalidade. A regulamentação destes tipos de suplementos deve ser realizada de maneira mais rigorosa, bem como, orientações no rótulo destes produtos devem estar bem explicitas, principalmente para os eventuais riscos que podem apresentar pessoas com problemas cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Nossos dados apontam que a ingestão aguda do suplemento OEP com DMAA resultam em aumentos consideráveis de maneira prolongado em doses não recomendadas (2x OEP+DMAA) e transitória em doses máximas recomendadas (OEP+DMAA) na PAM, PAS, PAD, FC e DP. Já o grupo que ingeriu o OEP sem DMAA não apresentou efeito nas variáveis hemodinâmicas após a ingestão aguda.

Nossos dados sugerem que o DMAA presente no OEP pode ser o principal ingrediente promotor do aumento das respostas hemodinâmicas, portanto, como se trata de uma mistura de ingredientes, não podemos descartar a influência dos demais ingredientes encontrados no suplemento OEP.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao suporte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

- 1-Archer, J.R.H.; Dargan, P.I.; Lostia, A.M.; Walt, J.; Henderson, K.; Drake N.; Sharma, S.; Wood, D.M.; Walker, C.J.; Kicman, A.T. Running an unknown risk: a marathon death associated with the use of 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Drug Testing Analysis*. Vol. 7. Num. 5. 2015. p. 433-438.
- 2-Armstrong, M. Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response following use of Dietary Supplement Containing 1,3 Dimethylamylamine and Caffeine. *Journal of Special Operations Medicine*. Vol. 12. Num. 4. 2012. p. 1-4.

- 3-Bloomer, R.J.; Farney, T.M.; Harvey, I.C.; Alleman, R.J. Safety profile of caffeine and 1,3-dimethylamylamine supplementation in healthy men. *Human & Experimental Toxicology*. Vol. 32. Num. 11. 2013. p. 1126-1136.
- 4-Bloomer, R.J.; Harvey, I.C.; Farney, T.M.; Bell, Z.W.; Canale, R.E. Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. *The Physician and Sports medicine*. Vol. 39. Num. 3. 2011a. p. 111-120.
- 5-Bloomer, R.J.; McCarthy, C.G.; Farney, T.M.; Harvey, I.C. Effect of Caffeine and 1,3-Dimethylamylamine on Exercise Performance and Blood Markers of Lipolysis and Oxidative Stress in Trained Men and Women. *Journal of Caffeine Research*. Vol. 1. Num. 3. 2011b. p. 169-177.
- 6-Carpenter, D. Strengthen and stabilize the FDA. *Nature*. Vol. 485. 2012. p. 169-170.
- 7-Chatham-Stephens, K.; Taylor, E.; Chang, A.; Peterson, A.; Daniel, J.; Martin, C.; Deuster, P.; Noe, R.; Kieszak, S.; Schier, J.; Klontz, K.; Lewis, L. Hepatotoxicity associated with weight loss or sports dietary supplements, including OxyELITE Pro™ - United States, 2013. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 9. Num. 1. 2017. p. 68-74.
- 8-Eliason, M.J.; Eichner, A. Cancio, A.; Bestervelt, L.; Adams, B.D.; Deuster, P.A. Case reports: Death of active duty soldiers following ingestion of dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Military Medicine*. Vol. 177. Num. 12. 2012. p. 1455-1459.
- 9-Eudy, A.E.; Gordon, L.L.; Hockaday, B.C.; Lee, D.A.; Lee, V.; Luu, D.; Martinez, C. A.; Ambrose, P. J. Efficacy and safety of ingredients found in preworkout supplements. *American Journal of Health System Pharmacy*. Vol. 70. Num. 7. 2013. p. 577-588.
- 10-Farney, T.M.; McCarthy, C.G.; Canale, R.E.; Allman, R.J.; Bloomer, R.J. Hemodynamic and hematologic profile of healthy adults ingesting dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine and caffeine. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 5. 2012. p. 1-12.
- 11-FDA. DMAA in Dietary Supplements. Available from: <http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/qa/dietarysupplements/ucm346576.htm>. 2013.
- 12-Foley, S.; Butlin, E.; Shields, W.; Lacey, B. Experience with OxyELITE pro and acute liver injury in active duty service members. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 59. Num. 12. 2014. p. 3117-3121.
- 13-Forrester, M. Exposures to 1,3-dimethylamylamine-containing products reported to Texas poison centers. *Human & Experimental Toxicology*. Vol. 32. Num. 1. 2013. p.18-23.
- 14-García-Cortés, M.; Robles-Díaz, M.; Ortega-Alonso, A.; Medina-Caliz, I.; Andrade, R.J. Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 17. Num. 4. 2016. p. 537-560.
- 15-Gee, P.; Jackson, S.; Easton, J. Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. *The New Zealand Medical Journal*. Vol. 123. Num. 1327. 2010. p. 124-127.
- 16-Gee, P.; Tallon, C.; Long, N.; Moore, G.; Boet, R.; Jackson, S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage. *Annals of Emergency Medicine*. Vol. 60. Num. 4. 2012. p. 431-434.
- 17-Geller, A.I.; Shehab, N.; Weidle, N.J.; Lovegrove, M.C.; Wolpert, B.J.; Timbo, B.B.; Mozersky, R. P.; Budnitz, D. S. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 373. Num. 16. 2015. p. 1531-1540.
- 18-Johnston, D.I.; Chang, A.; Viray, M.; Chatham-Stephens, K.; He, H.; Taylor, E.; Wong, L.L.; Schier, J.; Martin, C.; Fabricant, D.; Salter, M.; Lewis, L.; Parky, S. Y. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ - Hawaii, 2013. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 8. Num. 3-4. 2015. p. 319-327.
- 19-Karnatovskaia, L.V.; Leoni, J.C.; Freeman, M.L. Cardiac arrest in a 21-year-old man after ingestion of 1,3-DMAA-containing workout

supplement. *Clinical Journal of Sport Medicine*. Vol. 25. Num. 1. 2015. p. 23-25.

20-Klippel, B.F.; Duemke, L.B.; Leal, M.A.; Friques, A.G.F.; Dantas, E.M.; Dalvi, R.F.; Gava, A.L.; Pereira, T.M.; Andrade, T.U.; Meyrelles, S.S.; Campagnaro, B.P.; Vasquez, E. C. Effects of Kefir on the Cardiac Autonomic Tones and Baroreflex Sensitivity in Spontaneously Hypertensive Rats. *Frontiers in Physiology*. Vol. 7. 2016. p. 211-223.

21-McCarthy, C.G.; Canale, R.E.; Alleman, R.J.; Reed, J.P.; Bloomer, R.J. Biochemical and anthropometric effects of a weight loss dietary supplement in healthy men and women. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 5. 2012a. p. 13-22.

22-McCarthy, C.G.; Farney, T.M.; Canale, R.E.; Alleman, R.J.; Bloomer, R.J. A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 5. 2012b. p. 23-31.

23-Nurminen, M.L.; Niittynen, L.; Korpela, R.; Vapaatalo, H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 53. Num. 11. 1999. p. 831-839.

24-Rodricks, J.V.; Lumpkin, M.H.; Schilling, B.K. Pharmacokinetic data distinguish abusive versus dietary supplement uses of 1,3-dimethylamylamine. *Annals of Emergency Medicine*. Vol. 61. Num. 6. 2013. p. 718-789.

25-Roytman, M.M.; Pörzgen, P.; Lee, C.L.; Huddleston, L.; Kuo, T.T.; Bryant-Greenwood, P. Wong, L. L.; Tsai, N. Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro. *The American Journal of Gastroenterology*. Vol. 109. Num. 8. 2014. p. 1296-1298.

26-Schilling, B.K.; Hammond, K.G.; Bloomer, R.J.; Presley, C.S.; Yates, C.R. Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. *BMC Pharmacology & Toxicology*. Vol. 14. 2013. p. 14-52.

27-Smith, T.B.; Staub, B.A.; Natarajan, G.M.; Lasorda, D.M.; Poornima, I.G. Acute myocardial infarction associated with dietary supplements containing 1,3-

dimethylamylamine and Citrus aurantium. *Texas Heart Institute Journal*. Vol.41. Num. 1. 2014. p. 70-72.

28-Venhuis, B.; Kaste, D. Scientific Opinion on the Regulatory Status of 1,3-Dimethylamylamine (DMAA). *European Journal of Food Research & Review*. Vol. 2. Num. 4. 2012. p. 93-100.

29-Vorce, S.P.; Holler, J.M.; Cawrse, B.M.; Magluilo, J. Dimethylamylamine: a drug causing positive immunoassay results for amphetamines. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 35. Num. 3. 2011. p. 183-187.

30-Young, C.; Oladipo, O.; Frasier, S.; Putko, R.; Chronister, S.; Marovich, M. Hemorrhagic stroke in young healthy male following use of sports supplement Jack3d. *Military Medicine*. Vol. 177. Num. 12. 2012. p. 1450-1454.

31-Zhang, Y.; Woods, R.M.; Breitbach, Z.S.; Armstrong, D.W. 1,3-Dimethylamylamine (DMAA) in supplements and geranium products: natural or synthetic?. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 4. Num. 12. 2012. p. 986-990.

32-Zovico, P.V.C.; Curty, V.M.; Cavatti, R.M.; Barauna, V.G. Suplementos Contendo DMAA: Mitos e Verdades. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. Vol.12. Num. 72. 2018. p. 443-462. Disponível em: <<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/1058>>

33-Zovico, P.V.C.; Curty, V.M.; Leal, M.A.S.; Meira, E.F.; Dias, D.V.; Rodrigues, L.C. M.; Meyrelles, S.S.; Oliveira, E. M.; Vassalo, P. F. Barauna, V. G. Effects of controlled doses of Oxyelite Pro on physical performance in rats. *Nutrition & Metabolism*. Vol. 13. Num. 1. 2016. p. 13-90.

Conflitos de interesse

Todos autores declaram que não há nenhum conflito de interesse.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

3-Universidade Federal de Pampa
(UNIPAMPA), Uruguaiana-RS, Brasil.

E-mails dos autores:

vinicios_cz@hotmail.com

bru_klippel@hotmail.com

leandro.santos.79@gmail.com

dvd@usp.br

barauna2@gmail.com

Endereço para correspondência:

Valério Garrone Barauna.

Departamento de Ciências Fisiológicas.

Centro de Ciências da Saúde.

Laboratório de Fisiologia Molecular do
Exercício Físico.

Universidade Federal do Espírito Santo-UFES.

Av. Marechal Campos, 1468.

Bairro Maruípe. Vitória-ES.

CEP: 29.043-900.

Recebido para publicação em 06/11/2018

Aceito em 26/01/2019