

SUPLEMENTOS CONTENDO DMAA: MITOS E VERDADES

Paulo Vinícios Camuzi Zovico¹, Victor Magalhães Curty¹
Ricardo Monti Cavatti¹, Valério Garrone Barauna¹

RESUMO

O 1,3 dimetilamylamina (DMAA) é uma amina alifática de cadeia linear que possui propriedades simpatomiméticas e que esteve presente em uma grande variedade de suplementos alimentares, com finalidade de melhorar a perda de peso e a performance física. Suplementos contendo este ingrediente foram alvos de grandes investigações devido às grandes divergências de informações encontradas na literatura como: controvérsias quanto à sua origem, se natural ou não, e a associação deste ingrediente com casos de efeitos adversos graves para a saúde que juntos resultaram na proibição de sua comercialização. Um levantamento bibliográfico sobre os efeitos do DMAA resultou em: dezessete estudos associando os efeitos adversos a saúde e 16 estudos clínicos sobre doses de DMAA isolada, combinada ou como ingrediente em suplementos em condições mais controladas. De fato, toda a discussão em torno do DMAA não resulta em rotulá-lo como prejudicial ou seguro, já que por um lado a maioria dos efeitos adversos apresentados ocorreram em ambientes descontrolados, estando associados a diversos fatores como: doses altas e/ou desconhecidas, associação com álcool e/ou outros tipos de drogas e atividade física extenuante. Por outro lado, a maioria dos estudos clínicos desenvolvidos terem sido conduzidos por um único grupo de pesquisa financiados pela própria empresa que fabricavam estes produtos. Com isso, para tentar esclarecer tais efeitos associados ao DMAA, o objetivo desta revisão foi abordar os efeitos do uso agudo e crônico de diversas doses do DMAA de forma isolada ou combinada com outras substâncias

Palavras-chave: Suplementação. Doses. Efeitos Fisiológicos. DMAA.

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

ABSTRACT

Supplements containing dmaa: myths and truths

1,3-Dimethylamylamine (DMAA) is a linear chain aliphatic amine which has sympathomimetic properties and has been present in a wide variety of dietary supplements with purposes to improve weight loss and physical performance. Supplements containing this ingredient were the targets of major investigations due to the large divergences of information found in the literature such as: controversies as to its origin, whether natural or not, and the association of this ingredient with several adverse cases on health that resulted in the prohibition of marketing. A literature review about DMAA effects resulted in: Seventeen studies that associated the adverse effects on health and 16 clinical studies on doses of DMAA alone, combined or combined with ingredients in supplements under more controlled conditions. In fact, the whole discussion about DMAA does not result in a labelling it as harmful or safe, since on the one hand most of the adverse effects presented occurred in uncontrolled environments, being associated with several factors such as: high doses and/or unknown, association with alcohol and/or other drugs types and strenuous physical activity. On the other hand, most of the clinical studies were conducted by a single research group financed by the company itself that manufactured these products. Thus, to try to clarify the effects associated with DMAA, the aim of this review was to address the acute and chronic effects of the use to the several doses of isolate DMAA, in combination with other substances, and in the form of dietary supplements.

Key words: Supplementation. Doses. Physiological effects.

E-mail dos autores:
vinicios_cz@hotmail.com
victorcurty01@gmail.com
ricardomont@hotmail.com
barauna2@gmail.com

INTRODUÇÃO

A crescente busca pelo “corpo perfeito” ou pela melhora no desempenho físico/esportivo nem sempre respeitam os limites fisiológicos e, por muitas vezes, o uso de substâncias estimulantes como esteroides, anabolizantes, bebidas energéticas e suplementos alimentares são feitas de maneira indiscriminada (Pipe e Ayotte, 2002).

Nesse caminho, nem sempre os riscos são calculados ou os prejuízos para a saúde do indivíduo a longo prazo são levados em consideração (Alves e Lima, 2013; O’Dea, 2003), já que, a segurança da maioria dos ingredientes presentes nestes suplementos, não estão bem estabelecidos.

Além disso, 80% dos consumidores não estão familiarizados com os riscos associados ao consumo destes produtos (Alves e Lima, 2013; Eudy e colaboradores, 2013; García-Cortés e colaboradores, 2016; O’Dea, 2003).

Um relatório gerado em 2011 pela *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* revelou uma tendência ascendente em atendimentos de emergência envolvendo o consumo de bebida energéticas de forma isolada (56% dos casos) ou combinados com drogas ou álcool (Eudy e colaboradores, 2013).

Nestas ocorrências, são evidentes a presença de ingredientes capazes de estimular o sistema nervoso central (SNC) como componente nestes suplementos alimentares, como por exemplo o 1,3 dimetilamilaamina (DMAA) e a cafeína (Bloomer e colaboradores, 2011a; Eudy e colaboradores, 2013).

Estes estimulantes podem aumentar os riscos de efeitos adversos no sistema cardiovascular, e quando combinados ao exercício físico podem ainda impor um estresse adicional aumentando o potencial para uma piora em tais efeitos (Eudy e colaboradores, 2013).

Mesmo assim, indivíduos de todas as idades continuam a fazer o uso destes produtos.

Aproximadamente 80% de todos os adultos nos Estados Unidos fazem o uso de pelo menos um tipo de suplementos durante o período de um ano (Geller e colaboradores, 2015; McCarthy e colaboradores, 2012a).

Na Europa (Finlândia, Alemanha, Romênia, Itália Espanha e Reino Unido) uma recente pesquisa apontou que 18,8% dos consumidores admitiram usar um ou mais suplementos alimentares (García-Cortés e colaboradores, 2016).

Já no Brasil, uma inédita pesquisa sobre o consumo de suplementos alimentares divulgada pela Associação Brasileira da Indústria de Alimentos Para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD), juntamente com Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa) e a Associação Brasileira das Empresas de Produtos Nutricionais (Abenutri) apontaram que 54% dos lares brasileiros possuem pelo menos um indivíduo que já consumiu ou consome algum tipo de suplemento (ABIAD, 2016).

Esse grande número de consumidores tornou o mercado de suplementos um grande negócio em muitos países industrializados, apresentando um aumento expressivo de vendas a partir do ano de 2004.

Além disso, estima-se um aumento de 4.000 tipos de produtos em 1994 para mais de 55.000 em 2012, gerando um valor de 61 bilhões de dólares para a economia dos Estados Unidos da América (EUA) no ano de 2008 (Geller e colaboradores, 2015).

Suplementos alimentares são considerados pela *Dietary Supplement Health and Education Act* como ervas, produtos botânicos, complementos nutricionais (ex: aminoácidos) e micronutrientes (vitaminas e minerais) (García-Cortés e colaboradores, 2016; Geller e colaboradores, 2015).

Em geral, a regulamentação de produtos à base de plantas ou ingredientes naturais pode variar entre diferentes países (García-Cortés e colaboradores, 2016).

No Brasil, o órgão responsável pela regulamentação de suplementos alimentares é a agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2014). Nos EUA, a agência norte-americana *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) é o principal órgão encarregado da supervisão dos suplementos alimentares.

Contudo, nenhum teste para determinar a aprovação da FDA é exigido antes destes produtos serem comercializados (Geller e colaboradores, 2015).

O DMAA esteve presente na formulação de mais de 250 produtos

conhecidos como pré-treinos entre os mais famosos o *Jack3d*, *OxyELITE Pro* e *Lipo-6-Black*.

Entre diversos ingredientes encontradas em suplementos alimentares, o DMAA foi alvo de grande investigação e proibição pelas agências regulamentadoras em diversos países nos últimos anos (Carpenter, 2012; Cohen e colaboradores, 2017; Cohen, Travis e Venhuis, 2015; Eudy e colaboradores, 2013; FDA, 2013; Rodricks, Lumpkin e Schilling, 2013).

Este ingrediente foi associado a diversos efeitos nocivos à saúde, porém, tais efeitos foram questionados devido a fatores que podem ter contribuído com tais ocorrências.

Entretanto, com tanta divergência de informações sobre este ingrediente, o objetivo deste estudo é revisar a literatura científica com relação ao uso agudo e crônico do DMAA ingeridos de forma isolada ou combinada, assim como presente nesses suplementos alimentares.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo baseou-se em uma revisão da literatura sobre os efeitos associados ao uso do DMAA de forma isolada, combinada ou como suplemento alimentar.

Como critérios de inclusão foram utilizados estudos com informações sobre o DMAA e os efeitos causados por essa substância, e que estavam indexados nas bases de dados do *Pubmed*.

Para pesquisa/seleção dos estudos foram utilizados os seguintes descritores: *Oxyelite*, *OxyELITE Pro*, *1,3 dimethylamylamine*, *DMAA*, *Jack3d*, *Supplements containing DMAA*, *OxyELITE supplement* e *Dietary supplement OxyELITE Pro*.

1,3 DIMETILAMILAMINA (DMAA)

Histórico

O DMAA foi usado inicialmente entre os anos de 1940-1970 como princípio ativo do descongestionante nasal *Forthane®* pelo laboratório farmacêutico Eli Lilly, atuando como agente vasoconstritor.

Produzido quando muitos descongestionantes foram usados de forma

abusiva, por apresentarem propriedades psicoativas tais como a anfetamina racêmica ou dl-anfetamina (Eliason e colaboradores, 2012; Venhuis e Kaste, 2012), seu uso comum permaneceu até o ano de 1983 quando este produto foi retirado do mercado a pedido do fabricante, ressurgindo em 2006 como um componente de diversos suplementos alimentares para auxiliar a perda de peso bem como a melhora da performance física (Armstrong, 2012; Dolan e Gatch, 2014; Forrester, 2013).

Desde então o número de produtos contendo DMAA veio aumentando e se tornando “*best-sellers*” em lojas de nutrição convencionais sob o pretexto de ser um ingrediente natural (Eliason e colaboradores, 2012; Forrester, 2013; Gee e colaboradores, 2012; Smith e colaboradores, 2014).

Isso foi possível porque em 1996 um artigo publicado no *Journal of Guizhou Institute of Technology* relataram o DMAA como um produto natural extraído de gerânio (*Pelargonium graveolens*) (Zhang e colaboradores, 2012).

Entretanto, em 2009 o DMAA foi adicionado à lista de substância proibidas pela *World Anti-Doping Agency* (WADA), sendo considerada como agente estimulante. Em 2010 e 2011, alguns atletas foram desqualificados e tiveram seus prêmios retirados em diversos eventos desportivos devido a presença do DMAA em teste de drogas pós-eventos, e no mesmo ano alguns casos de efeitos colaterais graves foram associados a este ingrediente (Zhang e colaboradores, 2012).

Em 2011, a *American Herbal Products Association* (AHPA) declarou que os fabricantes de suplemento não deveriam rotular o DMAA como de origem natural de qualquer parte de planta gerânio. Esta ação foi apoiada pela *United Natural Products Alliance* (UNPA) (Zhang e colaboradores, 2012).

Ainda no mesmo ano, o DMAA foi proibido no Canadá e, desde então, passou a ser proibido ou restringido em diversos países (Dunn, 2016). Em fevereiro de 2012, no Reino Unido, o *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* advertiu diversas empresas a interromper a venda destes produtos. Em março do mesmo ano o ministério da saúde da Nova Zelândia impôs a proibição completa desta substância no país (Dunn, 2016; Forrester, 2013; Gee e

colaboradores, 2012; Smith e colaboradores, 2014).

E finalmente, após diversos eventos adversos graves e a controvérsia sobre a origem natural do DMAA, em abril de 2013 a FDA anunciou que suplementos alimentares contendo DMAA passarem a ser ilegais e, dessa forma, sendo retirados do mercado (Karnatovskaia, Leoni e Freeman, 2014).

O DMAA ainda foi utilizado pelo público em geral segundo Archer e colaboradores (2014) que detectaram este ingrediente em 25% das amostras de urina coletados nos banheiros portáteis no centro de Londres (Archer e colaboradores, 2014, 2015).

Apesar de sua proibição, um recente estudo demonstrou que suplementos vendidos no mercado em agosto de 2016 nos Estados Unidos da América, ainda continham a presença do DMAA em sua formulação (Cohen e colaboradores, 2017).

Estrutura química

O DMAA é uma amina alifática simples de cadeia linear que apresenta semelhanças estruturais com as anfetaminas e metanfetaminas (Figura 1). Devido a essa grande semelhança, sua presença pode dar como falso positivo para anfetaminas (Vorce e colaboradores, 2011).

O nome "DMAA" é uma das diversas formas conhecidas para 4-metilhexan-2-amina (Chemical Abstracts Service number: 105-41-9), além de ser encontrado na lista da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como: methylhexaneamine, 2-amino-4-metilhexano, 4-metil-2-hexalamina, 4-metil-2-hexanoamina, 1,3-dimetilpentalamina, 4-metil-hexano-2-amina entre outros (Eliason e colaboradores, 2012; Fleming, Ranaivo e Simone, 2012; Forrester, 2013; Gee e colaboradores, 2012; Smith e colaboradores, 2014).

O nome geranamina refere-se ao óleo de gerânio o que é questionado como uma fonte natural de DMAA (Venhuis e Kaste, 2012).

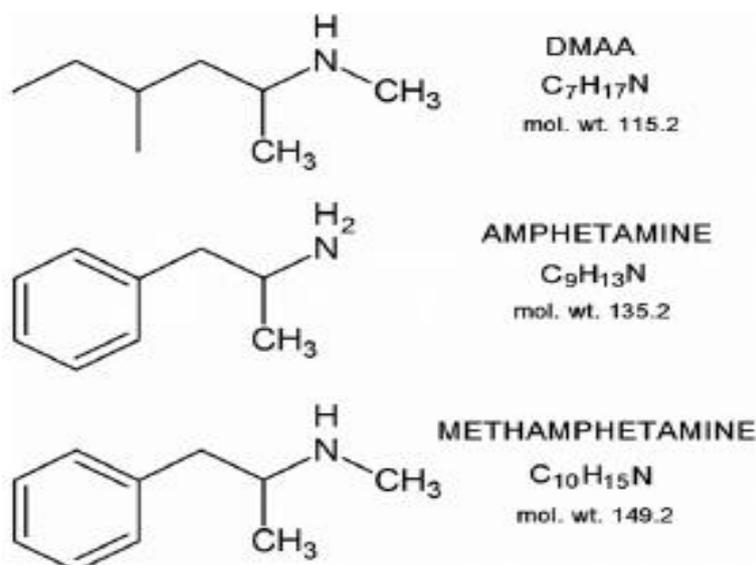


Figura 1 - Estrutura química do 1,3 dimetilamilaamina (DMAA), anfetamina e metanfetamina (fonte: Gee e colaboradores, 2012).

Mecanismo de ação

Até o momento pouco se sabe sobre o mecanismo de ação do DMAA. Embora seu mecanismo não esteja bem compreendido, estudos em animais demonstraram que o

DMAA pode atuar como um simpatomimético (Miy e Edwards, 1953).

Os efeitos cardiovasculares do DMAA podem se dar por sua ação como um inibidor da recaptção de noradrenalina (NA) e/ou indiretamente como um agente liberador da

NA aumentando sua atividade. Este aumento de NA pode estimular a lipólise que resultara em um aumento da concentração sanguínea de ácidos graxos livres, fornecendo uma fonte adicional de energia durante o exercício (Eudy e colaboradores, 2013).

Além disso, o DMAA pode estimular o músculo liso e agir como um vasoconstritor (Bloomer e colaboradores, 2011a; Forrester, 2013).

Recentemente Liu e Santillo (2015) demonstraram que o DMAA atua como um forte inibidor para a enzima Citocromo P450 2D6, enzima esta que é responsável por 25% do metabolismo de fármacos, componentes de suplementos alimentares entre outros o que pode explicar seu suposto potencial hepatotóxicos.

O DMAA é absorvido de forma eficiente pelo corpo quando tomado via oral, seu metabolismo ocorre de forma relativamente lenta (4-12 horas) e sua excreção é ainda mais lenta pela urina (24 horas) (Venhuis e Kaste, 2012).

O DMAA POSSUI ORIGEM NATURAL?

A origem natural do DMAA (plantas de gerânio ou *Pelargonium graveolens*), argumento da indústria fabricante dos suplementos, tem sido seriamente debatida na literatura. Essa discussão entre os anos de 2010 a 2013, ocorreu quando no rótulo de diversos suplementos nutricionais vendidos no mercado, listavam este ingrediente como sendo extraído de plantas.

Consequentemente, estudos começaram a investigar folhas e caules de plantas de gerânio, com o objetivo de identificar e determinar se de fato o DMAA é de origem natural, já que esta molécula também pode ser facilmente preparada sinteticamente (Fleming, Ranaivo e Simone, 2012; Li, Chen e Li, 2012; Venhuis e Kaste, 2012).

Estudos utilizando o método *high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry*, afirmaram conter a presença de DMAA em plantas de gerânio (Fleming, Ranaivo e Simone, 2012; Li, Chen e Li, 2012).

Fleming, Ranaivo e Simone (2012) encontraram diferentes concentrações de DMAA em plantas de gerânio colhida em duas

diferentes regiões da China em Changzhou e Guiyang (em níveis mais baixos).

Entretanto, não foram detectadas a presença de DMAA em amostras de plantas colhida da região de Kunming. As colheitas das amostras de gerânio deste estudo foram realizadas em três diferentes épocas do ano (junho de 2011, março e maio de 2012).

Um estudo publicado anteriormente pelo grupo de Li, Chen e Li (2012) também relataram a origem natural do DMAA em plantas de gerânio coletadas de diferentes áreas da China (Yunnan, Jiangsu e Guizhou), colhidas na mesma época do ano (julho de 2011).

Contudo, vale ressaltar que tais estudos foram financiados pela própria empresa responsável pela produção de diversos suplementos que continham o DMAA em suas formulações.

Estudos independentes utilizando dois diferentes métodos: *high performance liquid chromatography* (HPLC) não detectaram o DMAA em 8 diferentes amostras de óleo essencial de gerânio proveniente de folhas, ramos, flores, caules e plantas frescas. A origem de 4 dos óleos testados foram provenientes de plantas cultivadas na China e os outros 4 óleos de plantas cultivadas no Egito (Zhang e colaboradores, 2012).

A não detecção do DMAA em plantas também foi descrita por Di Lorenzo e colaboradores (2012) que analisaram caules e folhas frescas de sete diferentes espécies de *Pelargonium*, proveniente de um viveiro de plantas na Itália colhidas no período de novembro de 2011.

De fato, esta discussão não pode ser um caso de “certo ou errado”, já que diversos fatores podem influenciar nos resultados obtidos como: quaisquer falhas nos métodos, juntamente com as diferenças na origem das amostras de plantas de gerânio, processamento e composição podem explicar por que tanta controvérsia nas investigações.

Além disso, já se sabe que as variações das condições ambientais e localizações geográficas tem grande efeito sobre os perfis químicos das plantas (Fleming, Ranaivo e Simone 2012; Li, Chen e Li 2012).

Contudo, vale ressaltar ainda que, independente da origem do DMAA ser natural ou não, na literatura as concentrações de DMAA encontrados na maioria dos suplementos são muito altas, sendo que em

geral as concentrações destas moléculas descrito conter em extratos de plantas são geralmente em pequenas proporções, não apresentando níveis tão elevados como encontrados em produtos comercializados (Zhang e colaboradores, 2012).

PRODUTOS COMERCIALIZADOS QUE CONTINHAM O DMAA

Segundo uma revisão de Venhuis e Kaste (2012) o DMAA era encontrado em suplementos alimentares nas dosagens de 25-65 mg.

Entretanto, Zhang e colaboradores (2012) encontraram dosagens de até 285 mg de DMAA por dose nos suplementos.

O DMAA foi listado na composição de diversos produtos comercializados tais como: *Forthan*, *Forthane*, *Floradrene*, *Geranamine*, *Adrena G™*, *Tiger Claw™*, *Jack3d™*, *Vyperize™*, *DStunner™*, *Razor8™*, *Methyladrene™*, *ALLMAX™*, *Freak n Muscle™*, *Methyl Fire™*, *Hemo Rage Black™*, *Muscle Warfare™*, *Napalm™*, *Nitric Blast™*, *OxyELITE Pro™*, *Pressurge™*, *Unleashed™*, *Muscle Spike™*, *Cellucor M5 Extreme™*, *Body Octane GAME DAY™*, *CryoShock™*, *Flashover™*, *C4™*, *Mesomorph™* e *PumpFixx™* (Forrester, 2013).

Alguns destes produtos estão representados na figura 2.



Fonte: <http://www.fitnessboutique.com.br/blog/Fitness/suplemento-alimentar/suplementos-com-dmaa/>

Figura 2 - Produtos que foram comercializados contendo DMAA.

A venda de produtos contendo DMAA foram responsáveis por mais de 100 milhões de dolares gastos nos Estados Unidos e esteve presente na formulação de mais de 250 produtos conhecidos como pré-treinos, sendo o *Jack3d* e *OxyELITE Pro* (OEP) os produtos mais famosos e comercializados (Carpenter, 2012).

O *Jack3d* é produzido pela USPlabs (Dallas, Texas) e, segundo informações descritas no site do próprio fabricante, uma colher (5,55 g) deste suplemento contém uma mistura de 4,145 g de DMAA, schizandrol A, cafeína, β -Alanina, creatina monohidratada (CM), L-arginina e α -cetogluturato. Outros ingredientes visando alterações no sabor e

coloração são adicionados como: ácido cítrico, sabor natural de limão, acessulfame-K, sucralose, estearato vegetal, dióxido de silício e clorofila (Young e colaboradores, 2012).

Um outro suplemento fabricado pelo mesmo laboratório é o OEP (Roytman e colaboradores, 2014) que contém uma combinação de diversos ingredientes que propõe o aumento de um ou mais aspectos da taxa metabólica ou lipólise.

Especificamente, o OEP contém uma mistura de cafeína, *bauhinia purpurea*, *bacopa monniera*, extrato de caule de gerânio (1,3 dimetilamilamina), *cirsium oligophyllum* e extrato de *rauwolscine* (McCarthy e colaboradores, 2012a).

Embora no rótulo deste suplemento não fosse descrito a quantidade de DMAA presente no produto, na literatura, Zhang e colaboradores, 2012 descreveram a concentração de 31 mg de DMAA por porção de OEP.

Por fim, com a proibição do DMAA, outras diversas formulações de OEP foram produzidas incluindo as formulações livre de DMAA após a proibição deste ingrediente em 2013 (Roytman e colaboradores, 2014).

EFEITOS ASSOCIADOS AO USO DO DMAA

Venhuis e Kaste (2012) revisou diversos estudos em modelo animal entre as décadas de 1940 a 1950, e relataram que o DMAA tem efeitos similares as efedrinas e anfetaminas, incluindo: aumento da pressão sanguínea arterial, vasoconstrição, taquicardia, diurese e broncodilatação.

Além disso, estudos descrevem que a dose letal (LD₅₀) em camundongos é de 39 mg/kg quando injetado intravenoso e de 185 mg/kg quando injetado intraperitoneal (Miya e Edwards, 1952; Schilling e colaboradores, 2013) e LD₅₀ em ratos é de 72,5 mg/kg quando injetado intraperitoneal (Archer e colaboradores, 2015; Miya e Edwards, 1952). Em humanos existem diversas conclusões apresentadas, embora ainda muito controverso.

Forrester (2013) descreveu diversos efeitos clínicos adversos de exposições a produtos contendo DMAA, comunicados no *Texas Poison Center Network, Dallas, TX, EUA* durante 2010-2011.

Os efeitos adversos relatados foram: 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%), altos níveis de creatina fosfoquinase (1.8%), diaforese (1.8%), anormalidade do eletrólito (1.8%), hematêmese (1.8%), hiperventilação (1.8%), hipotensão (1.8%), midríase (1.8%), entorpecimento (1.8%), retenção urinária (1.8%) e outros/não específicos (16.1%). A

inda na literatura efeitos mais graves e potencialmente fatais são 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).

Tais resultados estão mostrados na tabela 1.

De certa forma é evidente que na grande maioria desses efeitos existem a associação ao consumo de doses elevadas do DMAA ou desconhecidas combinadas ao uso de álcool, também a outros tipos de drogas até mesmo ao exercício físico extenuante.

Hemorragia cerebral

Um levantamento bibliográfico identificou 6 casos de hemorragia cerebral associado aos produtos contendo DMAA, dentre eles dois foram associados à prática de exercício físico (Elgallab e colaboradores, 2014; Young e colaboradores, 2012) e os outros 4 com drogas recreacionais (pílulas de festa) contendo DMAA associados ao uso de álcool, cafeína, fenetilamina e *Cannabis* (Gee, Jackson e Easton, 2010; Gee e colaboradores, 2012).

Todos estes casos ocorreram em indivíduos entre 21 e 41 anos de idade logo após o consumo. Em geral, os sintomas desenvolvidos foram: fortes dores de cabeça, confusão, incontinência urinária, vômitos, sonolência, fala arrastada, inclinação fácil, fraqueza, prejuízos neurológicos, tonturas, espasmos involuntários dos braços e pernas, agitação, hipertensão, pele pegajosa, euforia, disartria aguda, hemiparesia esquerda, comprometimento da marcha, hemidisestesia esquerda e falta de coordenação.

Nestes casos, foram encontradas nas "pílulas de festas" a quantidade entre 50-278 mg de DMAA, e a concentração plasmática desta substância entre os pacientes em geral variou de 0,76-2,31mg/L (Gee, Jackson e Easton, 2010; Gee e colaboradores, 2012).

Eventos cardíacos adversos

Ingredientes com propriedades estimulantes encontrados em suplementos alimentares podem conduzir em um estresse adicional ao sistema cardiovascular resultando em eventos cardíacos adversos.

Tais eventos foram associados ao DMAA como: fibrilação atrial (Armstrong,

2012), infarto agudo do miocárdio (Smith e colaboradores, 2014) e parada cardíaca (Karnatovskaia, Leoni e Freeman, 2015).

Fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi descrito por Armstrong (2012) que relata o caso de um homem de 32 anos, com excelente forma física, que durante uma sessão de treinamento físico aeróbico de alta intensidade apresentou pressão torácica e falta de ar. Nos exames laboratoriais deram negativos para o uso de álcool e outros tipos de drogas.

No entanto, o próprio paciente relatou usar, antes de sua sessão de treino, um suplemento contendo DMAA na dose recomendada. Ele usou o mesmo produto diariamente por aproximadamente uma semana, ficou uma semana sem fazer o uso do suplemento, e este tinha sido seu primeiro contato após o período de abstinência. Neste caso o uso de *whey protein*, ocasionalmente, também era feito com ou como uma refeição.

Smith e colaboradores (2014) descreveram um caso de infarto agudo do miocárdio de um jovem de 22 anos de idade do sexo masculino, saudável e que fazia o uso diário de *Jack3d* e *Phenorex* há 3 semanas antes de realizar atividade física (treino de basquete). Neste caso não há associação com o uso de tabaco, álcool ou drogas ilícitas, apenas a um outro suplemento que era ingerido junto ao *Jack3d*.

Além disso, um jovem (21 anos de idade), saudável, que após fazer a ingestão de um suplemento alimentar contendo DMAA, sofreu uma parada cardíaca enquanto se exercitava na academia. O exame de urina foi positivo para anfetaminas e negativos para outros tipos de drogas ilegais, cafeína ou qualquer outra substância. O paciente confirmou o uso de suplemento contendo DMAA pela primeira vez antes do treino, e negou o uso de esteroides, anabolizante e cafeína (Karnatovskaia, Leoni e Freeman, 2015). Como descrito na literatura, o DMAA pode resultar em falso positivo para as anfetaminas como apresentado no caso descrito anteriormente (Vorce e colaboradores, 2011).

Midríase unilateral

McDermott (2012) descreveu um único caso de midríase unilateral de um soldado da marinha de 20 anos de idade, saudável, que

consumia diariamente uma mistura em pó de suplementos estimulantes GNC e *Jack3d* (contendo DMAA) antes da prática de exercícios físicos. Nesse caso, o indivíduo apresentou dilatação da pupila direita, sem resposta ao estímulo de luz, após esfregar os olhos com as mãos quando manipulava o produto.

Tal efeito foi atribuído ao DMAA devido sua propriedade simpatomimética.

Substâncias com propriedades simpatomiméticas são comumente usados como dilatadores oftalmológicos. Teoricamente, o contato do DMAA com os olhos poderia reproduzir o efeito apresentado neste caso, já que nenhum outro fato para o ocorrido tenha sido diagnosticado.

Miopatia necrotizante

Um caso isolado de miopatia necrotizante foi descrito por Durgam e colaboradores (2013) em uma jovem mulher saudável que há um mês fazia o uso de pílulas de um suplemento alimentar contendo DMAA. Ela começou a apresentar os sintomas de fraqueza muscular proximal rápida e progressiva, embriaguez e atrofia muscular generalizada. Seu diagnóstico foi de polineuropatia sensório-motor e miopatia irritativa (através de biopsia muscular). Após suspender o uso do suplemento por três semanas, houve melhora em seu quadro.

Lesões hepáticas

Foley e colaboradores (2014) relataram sete casos de lesão e insuficiência hepática entre homens e mulheres aparentemente saudáveis, todos associados ao uso do suplemento *OxyELITE Pro* quando sua formulação continha o DMAA. Os níveis de alguns marcadores específicos de lesão hepática foram notavelmente elevados em todos os casos (Bilirrubina total de 1,2 a 32 mg/dl, AST de 173 a 2,514 U/L, ALT de 176 a 3,348 U/L) apresentando um ou mais sintomas para cada paciente entre: icterícia, fadiga, intolerância ao exercício, esteatorréia, letargia, dor de cabeça persistente, desconforto e dores abdominais, vômitos, taquicardia, náuseas persistentes, pruridos e vômitos.

Em dois dos sete casos descritos (caso 1 e 2) os indivíduos faziam o uso apenas do suplemento OEP entre 8 semanas a 2 anos

e foram submetidos ao transplante de fígado após serem diagnósticos com uma grave insuficiência hepática (Foley e colaboradores, 2014).

Os demais casos (caso 3,4,5,6 e 7) os indivíduos apresentaram lesão hepática induzida por drogas, o qual foi atribuído ao OEP, já que em todos os casos os indivíduos relataram fazer o uso em comum deste suplemento.

No caso 3 o uso do suplemento *C4 Extreme* e do *Jack3d*, durante o período de 3 anos, foram relatados.

No caso 4 o consumo do suplemento *C4 Extreme* foi associado ao uso do OEP durante um mês.

No caso 5 o uso do suplemento *RoxyLean* foi associado ao uso do OEP, entretanto o indivíduo já fazia o uso de outros suplementos proteicos e creatina por anos.

No caso 6 e 7 não foram relatados o uso de outros suplementos, apenas o OEP, o tempo de aproximadamente uma semana de uso do OEP antes dos primeiros sintomas foi descrito no caso 6 e no caso 7 a ingestão por duas vezes diária durante um ano. Nos meses seguintes, com a interrupção ao uso do suplemento e com os cuidados necessários, todos os pacientes relatados nesses casos melhoraram em seu quadro clínico (Foley e colaboradores, 2014).

Roytman e colaboradores (2014) relataram uma série de 8 estudos de caso envolvendo lesão hepática aguda induzida por drogas associadas ao uso do OEP. Entretanto, os efeitos descritos nesses casos relatados foram após o uso de duas formulações distintas do suplemento. Todos os indivíduos apresentavam sobrepeso ou obesidade e ingeriam o suplemento sem exceder a dosagem recomendada pelo fabricante.

Destes, dois fizeram transplantes de fígado, quatro recuperaram, um até a publicação permanecia na lista de transplante sem melhoras e um indivíduo veio a óbito.

Além disso, uma investigação epidemiológica identificou 36 casos confirmados de hepatotoxicidade associados ao uso do suplemento OEP durante dois meses anterior a doença no ano de 2013 no Hawaii (Johnston e colaboradores, 2015).

Recentemente, Chatman-Stephens e colaboradores (2016) descreveram mais 25 casos (62,5%) de hepatotoxicidade associado ao OEP nos Estados Unidos, excluindo os

casos já mencionados anteriormente no estado do Hawaii.

Morte

Dois casos de morte foram apresentados por Eliason e colaboradores (2012) de soldados do serviço militar após a ingestão de suplementos alimentares que continham o DMAA, quando associado a atividade física extenuante. No primeiro caso o uso do suplemento foi feito de acordo com as recomendações descritas no rótulo do produto, em um período de 4 semanas, e a causa da morte foi uma parada cardíaca.

O segundo caso trata de uma mulher com histórico de obesidade leve que fazia o uso de dois suplementos contendo DMAA, com objetivo de perda de peso, no qual durante um teste de aptidão física apresentou mal-estar entrando em coma. Com a piora do seu quadro clínico (apresentando insuficiência renal, insuficiência hepática, pancreatite, coagulação intravascular disseminada, e edema pulmonar) desenvolveu sepse refratária, vindo ao óbito 5 semanas após dar entrada ao hospital.

A análise toxicológica do sangue (no segundo caso realizada 4 dias depois) resultou em 0,22 e 0,04 mg/L de DMAA e 2,9 e 1,9 mg/L de cafeína respectivamente. Em ambos os casos os resultados dos exames para drogas de abuso ou etanol, acetaminofeno, salicilatos foram negativos. Nestes casos não existem informações sobre a quantidade e o nome dos suplementos utilizados (Eliason e colaboradores, 2012).

Um outro caso de morte associado ao suplemento *Jack3d* foi descrito por Archer e colaboradores (2015). Nesse caso, uma mulher de 30 anos de idade, aparentemente saudável, veio a óbito durante uma corrida na Maratona em Londres. Durante o percurso a vítima estava com uma garrafa de água contendo 2 colheres do suplemento que serviria como estimulante. Durante a atividade a mulher entrou em colapso e ficou inconsciente. Seus exames físicos apresentaram temperatura de 38,9°C, membros rígidos e sangue nas vias aéreas. Os resultados dos exames sanguíneos revelaram a presença de 75 ng/mL de DMAA, cafeína < 1µg/mL, etanol <10 mg/ 1000 mL, diazepam de 0,21 µg/mL e pseudoefedrina de 0,43 µg/mL e negativos para drogas de abuso.

Exames de histologia confirmaram que a causa da morte seria uma insuficiência cardíaca aguda devido ao extremo esforço

físico com a ingestão concomitante do suplemento *Jack3d*.

Tabela 1 - Resumo dos estudos de casos encontrados na literatura.

Referências	Idade-Sexo	Histórico de saúde	Substância ingerida contendo DMAA	Outros fatores	Tempo de consumo da substância contendo DMAA	Diagnóstico médico principal	Resultado		
Gee, Jackson e Easton (2010)	21-M	Sem informações	2 Party pill (99%-pure DMAA)	1 cápsula de 150 mg de cafeína e 1 lata de cerveja	Sem informações	Hemorragia Cerebral	Melhora no quadro com 5 dias e dispensado da reabilitação após 15 dias.		
Gee e colaboradores (2012)	23-F	Sem informações	2 Tablete de "Pure X-S."	Quantidade ingerida de álcool desconhecida	Sem informações	Hemorragia subaracnóidea	Melhora no quadro após 3 dias e alta com acompanhante.		
	36-M		1/4 do pacote de Cocaine Party Powder	Quantidade ingerida de álcool, nicotina e paracetamol desconhecida		Hemorragia intraparenquimatosa	Tratamento não cirúrgico com melhora no quadro clínica e alta após 2 semanas com acompanhante.		
	41-M		Quantidades não informadas de um pó branco dissolvido em água	Cannabis		Hemorragia nos gânglios basais esquerdos	Melhora no quadro a alta após 2 dias sem sintomas		
Young e colaboradores (2012)	26-M	Catarata congênita do olho esquerdo e insônia	3 colheres de Jack 3d	Exercício diário de levantamento de peso e suplemento hormonal "T-Bond"	3 semanas	Derrame cerebral	Breve internação hospitalar e transferido para reabilitação.		
Elgallab e colaboradores (2104)	37-M	Sem informações	2 colheres do suplemento (nome não informado)	2 copos de vinho, atividade física e relação sexual	Sem informações	Hemorragia cerebral	Recebeu alta com hemiparesia esquerda leve.		
Armstrong (20120)	32, M	Craniotomia para encefalite secundária em 1997	Doses recomendadas (não informado a quantidade) do suplemento (nome não informado)	Treinamento físico aeróbicos de alta intensidade e Whey protein.	Aproximadamente 1 semana	Fibrilação atrial com rápida resposta ventricular	Recuperação total após 3 meses		
Smith e colaboradores (2014)	22, M	Nenhum	Doses não informadas de Jack 3d	Atividade física e Phenorex	3 semanas	Infarto agudo do miocárdio	Recuperação em 6 dias após tratamento e sem o uso do suplemento e assintomático após 3 meses a alta.		
Karnatovskaia, Leoni e Freeman (2015)	21, M	Nenhum	Dose desconhecida de um intensificador de treino.	Atividade físico e suplemento proteico	Uma vez	Parada cardíaca	Recuperação após 4 meses		
McDermott (2012)	20-F	Nenhum	Doses não informadas da ingestão do Jack 3d e contato do suplemento com o olho	Atividade física e uso do suplemento estimulante GNC	Sem informações	Midríase unilateral	Recuperação em 2 dias com as pupilas do mesmo tamanho e reativa a luz.		
Durgam e colaboradores (2013)	Jovem (sem informações) -F	Sem informações	Quantidade de pílulas do suplemento não informadas.	Sem informações	Mais de um mês	Miopatia necrotizante	Após 3 semanas apresentou melhora do quadro permanecendo ainda por um tempo em tratamento.		
Foley e colaboradores (2014)	45-F	Nenhum	Dose não informadas de OEP	Sem informações	2 anos	Lesão hepática grave	Recuperação após transplante de fígado		
	28-M	Sem informações			8 semanas				
	19-M	Nenhum			C4 extreme e Jack 3d	3 anos		Lesão hepática induzida por droga	Melhora no quadro clinico alguns meses após sessar o uso do suplemento
	28-F				C4 extreme	1 mês			Recuperação das funções hepáticas após tratamento com abstinência do suplemento
	23-M				RoxyLean, suplementos proteicos e creatina	Recentemente (Sem informações exatas do tempo)			Recuperação com um mês após sessar o uso do suplemento
	23-M	Sem informações			Sem informações	Aproximadamente 1 semana		Recuperação após um mês	
	24-F	Nenhum			Doses não informadas de OEP duas vezes ao dia	Sem informações		1 ano	Função hepática recuperada após 1 mês de tratamento

Roytman e colaboradores (2014)	22-M	Asma	Ingestão de OEP sem exceder as recomendações de doses pelo fabricante	Versa-1 ^a	1 ano e 8 meses	Lesão hepática induzida por droga	Recuperação 38 dias após o transplante de fígado
	31-F	Cirurgia bariátrica		Nenhum	Entre 4 a 6 meses		Recuperação 17 dias após o transplante de fígado
	43-F	Nenhum			Mais de 6 meses		Até a publicação o paciente estava na lista de transplante, não estando recuperado por completo
	54-F	Hipertensão, hiperlipidemia e transtorno de ansiedade		Garcinia cambogia, cellucor super HD e HCA supreme	9 meses		Recuperado (tempo não informado)
	34-F	Asma		Nenhum	6 meses		Recuperação com menos de 43 dias
	35-F	Nenhum			11 meses		Recuperação com menos de 60 dias
	48-F				4 meses		Morte
	34-F				2 anos e 4 meses		Recuperação com menos de 85 dias
Eliason e colaboradores (2012)	22-M	Sem informações	Dose recomendada no rótulo do suplemento (nome não informado)	Atividade física	4 semanas	Choque e parada cardíaco	Morte
	32-F	Obesidade e traço de células falciformes	Dose e nome dos dois suplementos não informados	Atividade física	Sem informações	Parada cardíaca, falência múltiplas de órgãos, lesão hepática e sepse refratária	Morte
Archer e colaboradores (2015)	30-F	Nenhum	2 colheres de Jack 3d	Atividade física	Sem informações	Parada cardiorrespiratória	Morte

ESTUDOS CLÍNICOS COM DMAA

Os efeitos adversos ao consumo do DMAA foram associados à combinação desta substância a drogas, álcool, suplementos alimentares ou atividade física extenuante como descritos anteriormente. Para verificar os efeitos farmacocinéticos e dinâmicos do DMAA isolado, combinado ou em forma de suplementos, alguns estudos clínicos foram realizados.

A grande maioria destes estudos foram realizados por um único grupo que recebeu financiamento da própria empresa que fabricava produtos contendo DMAA (Bloomer e colaboradores, 2011b; Farney e colaboradores, 2012; McCarthy e colaboradores, 2012a, 2012b; Schilling e colaboradores, 2013; Whitehead e colaboradores, 2012) e em uma menor proporção por grupos de pesquisas independentes, ou seja, não financiados pela USP labs (Dolan e Gatch, 2014; Powers, 2015; Vaughan e colaboradores, 2012) como mostra a tabela 2.

Bloomer e colaboradores (2011a) foram os primeiros a demonstrar os efeitos agudos da ingestão oral do DMAA, com doses entre 50 e 75 mg, tanto de maneira isolada ou combinada à cafeína.

Nenhum efeito foi observado com as concentrações variáveis de DMAA e cafeína sobre a frequência cardíaca (FC), enquanto o DMAA aumentou de maneira dose dependente a pressão arterial sistólica (PAS) e o duplo produto (DP).

No entanto, não foram observadas alterações nos níveis de norepinefrina (NE) e epinefrina (EPI), e dessa forma esses efeitos não foram associados aos níveis destas catecolaminas neste estudo. Nenhum efeito adicional foi observado com suplementação de DMAA e cafeína de forma combinada.

Análises sobre o desempenho físico, marcadores de lipólise e marcadores de estresse oxidativo em indivíduos treinados também foram avaliados por Bloomer e colaboradores (2011b). Nenhum efeito ergogênico foi observado durante o exercício de corrida de 10 km com a ingestão aguda do DMAA (1 mg.kg⁻¹) e da cafeína (4 mg.kg⁻¹), tanto de forma isolada ou combinados. De fato, o consumo diário de café, bem como, a prática regular de atividade física descrita pelos participantes podem afetar de forma direta os resultados obtidos no protocolo de atividade física.

Além disso, marcadores de lipólise e de estresse oxidativo não apresentaram diferença significativa após a suplementação

em ambas as condições. O DMAA e a cafeína consumidos de maneira isolada foram capazes de aumentar as concentrações de glicerol e ácidos graxos livres no momento pós-exercício. A única resposta hemodinâmica cardíaca observada neste estudo foi o aumento da PAS em ambas as condições (DMAA e cafeína) ingeridos de forma isolada pós-exercício.

Após evidências sobre os efeitos do DMAA ingeridos de forma isolado ou combinado sobre as respostas hemodinâmicas, algumas investigações iniciaram com objetivo de avaliar os efeitos de suplementos alimentares que listam conter em suas formulações a combinação de DMAA e cafeína.

McCarthy e colaboradores (2012a) avaliaram os efeitos da ingestão aguda de duas cápsulas do suplemento OxyELITE Pro (OEP) sobre as respostas hemodinâmicas (FC, PAS, PAD, DP), marcadores de lipólise (glicerol plasmático e ácidos graxos livres) e sobre a taxa metabólica. A ingestão do OEP causou aumento do glicerol plasmático, ácidos graxos livres e de quilocalorias expedidas em repouso. Efeitos sobre as variáveis hemodinâmicas (FC, PAS e o DP) foram evidentes 60 minutos após a ingestão do OEP com uma variação crescente tempo/dependente (120>90>60 minutos).

Seguindo a linha dos suplementos alimentares Farney e colaboradores (2012) avaliaram os efeitos da ingestão aguda e crônica (14 dias) com duas porções dos suplementos OEP e *Jack3d*. Com a ingestão aguda, apenas o OEP foi capaz de aumentar a PAS sem afetar as demais variáveis hemodinâmicas (FC, PAD e DP).

Embora existam evidências que o DMAA possa atuar aumentando as respostas hemodinâmicas (Bloomer e colaboradores, 2011a), os efeitos encontrados no estudo McCarthy e colaboradores (2012a) e Farney e colaboradores (2012) não podem ser atribuídos unicamente ao DMAA, visto que o OEP possui em sua formulação diversos ingredientes. Foi observado também a redução do apetite 14 dias após o consumo crônico do suplemento OEP, sem efeito para o *Jack3d*. Ambos os suplementos não apresentaram aumentos nas variáveis hemodinâmicas (FC, PAS, PAD e DP) com a suplementação crônica. O *Jack3d* foi o único suplemento capaz de aumentar a glicose

sanguínea em jejum 14 dias após o consumo crônico, sem apresentar efeito nas demais variáveis sanguíneas analisadas.

Após dados sobre a ingestão aguda do OEP aumentar a taxa metabólica e marcadores sanguíneos de lipólise (McCarthy e colaboradores, 2012a), bem como a redução no apetite após 14 dias de suplementação diária (Farney e colaboradores, 2012), uma hipótese favorável foi considerada a favor destes suplementos contendo DMAA em contribuir com a perda de peso corporal ao longo de um período de suplementação.

Com isso, McCarthy e colaboradores (2012b) realizaram um estudo com o objetivo de determinar os efeitos crônicos (8 semanas de intervenção) do OEP sobre marcadores associados à perda de peso. Neste estudo os sujeitos podiam optar por ingerir 1-2 cápsulas de seus respectivos produtos diariamente durante a intervenção. Após 8 semanas, o OEP foi capaz de reduzir o apetite, o peso corporal, as dobras cutâneas e consequentemente o percentual de gordura corporal.

Além disso, aumentos no colesterol total e no HDL-C e da FC de repouso foram observados (comparados ao momento pré-intervenção). O OEP reduziu os níveis de malondialdeído (MDA) quando comparado ao grupo placebo, no entanto, foi observado aumentos nos níveis de MDA no momento pós-intervenção no grupo suplementado. Nenhuma interação ou mais efeitos foram notados para qualquer variável para o painel lipídico. Neste estudo a suplementação não apresentou efeito sobre PA e as variáveis sanguíneas analisadas. Aumento na FC foi observado com OEP pós-intervenção comparado ao momento pré-intervenção. Desta forma, o estudo apontou o potencial para a perda de peso do OEP sem afetar negativamente os marcadores sanguíneos e a pressão arterial de repouso, apresentando apenas um pequeno efeito aumentando a FC de repouso.

Após estudos apresentarem os efeitos agudos e crônicos (até 8 semanas de intervenção) do DMAA isolado ou combinado e até mesmo na forma de suplemento alimentar, fizeram com que Whitehead e colaboradores (2012) estendessem as investigações sobre os efeitos crônicos de suplementos contendo DMAA realizando uma intervenção de 10 semanas utilizando o suplemento *Jack3d*.

Foram avaliados os efeitos da suplementação crônica de uma a três porções do suplemento, trinta minutos antes a prática de exercício físico, sobre mudanças em marcadores seletivos de saúde. Em seus resultados, nenhuma alteração na PA, na FC ou na maioria das variáveis dos marcadores analisados foram observados com a suplementação do *Jack3d*, exceto para um aumento nos níveis de creatinina e fosfatase alcalina, e diminuição nos níveis de LDL-C após o período de intervenção.

Um único estudo foi desenvolvido em modelo de cultura celular pelo grupo de Vaughan e colaboradores (2012) que avaliaram o efeito direto do OEP sobre taxa metabólica e biossíntese mitocondrial em células do músculo esquelético humano (células humanas rdbomiossarcoma). O tratamento por 12 e 24 horas com baixas (45 µg/ml) e altas (90 µg/ml) doses com OEP induziram um aumento na expressão gênica da PGC-1α, aumentando também essa proteína e aumento no conteúdo mitocondrial, após 24 horas de tratamento com altas doses de OEP. Além disso, altas doses do OEP aumentaram o metabolismo glicolítico (glicólise basal, capacidade de pico glicolítico e utilização glicolítica), o metabolismo oxidativo (taxa de consumo do oxigênio, metabolismo oxidativo basal) e o metabolismo total de maneira dose dependente. Este estudo foi realizado em células musculares esqueléticas humanas *in vitro* (cultura celular), o que nos fornece apenas um dado referente aos efeitos do suplemento diretamente sobre a célula.

Além disso, vale ressaltar que as amostras de células utilizados no estudo são de origem cancerosas e não saudáveis. Para a realização deste protocolo os tempos de exposição e as doses foram determinadas para aumentar significativamente o PGC-1α através de experimentos piloto. Sendo assim, tais observações se tornam vulneráveis para um músculo esquelético saudável e maduro, tornado estes efeitos sobre o metabolismo humano não conclusivos e estabelecidos.

Bloomer e colaboradores (2013) estenderam sua investigação com intuito de demonstrar o perfil seguro para o uso crônico do DMAA isolado ou combinado, e não como componentes de suplementos alimentares contendo ingredientes adicionais. Estenderam para 12 semanas o período de suplementação

nas dosagens rotineiramente usadas por consumidores de suplementos contendo DMAA. O efeito de 2 cápsulas contendo 50 mg de DMAA/dia⁻¹ e de 250 mg de cafeína/dia⁻¹, tanto de forma isolada ou combinados, não apresentaram efeito para quaisquer variáveis analisadas após o período de suplementação (composição e massa corporal, frequência respiratória em repouso, pressão arterial, eletrocardiograma de 12 derivações [ECG], exame de urina, hemograma completo, painel metabólico, painel lipídico, estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios e cardíacos). Vale ressaltar que os indivíduos do grupo DMAA + cafeína possuíam tempo (anos) de experiência e prática de exercícios aeróbios e anaeróbios maiores do que os indivíduos dos demais grupos, podendo este ser um fator de proteção para os efeitos destes ingredientes para possíveis as alterações hemodinâmicas.

Após alguns estudos, pela primeira vez no ano de 2013 investigadores avaliaram os efeitos farmacocinéticos e fisiológicos da administração oral do DMAA (25 mg de DMAA).

Schilling e colaboradores (2013) conduziram um estudo com o objetivo de determinar o perfil da concentração no plasma associado aos efeitos fisiológicos durante um período de 24 horas pós-ingestão. Embora a dose administrada não tenha apresentado efeito sobre a FC e a PA de repouso, aumentos na temperatura corporal (TC) foram observados 12 horas após a ingestão. O pico da concentração plasmática do DMAA atingiu valores elevados de aproximadamente 70 ng.mL⁻¹ nos momentos de 3 a 5 horas após a administração.

A *clearance* oral foi 20,02 ± 5 L.hr⁻¹, o volume oral de distribuição de 236 ± 38 L, com meia vida terminal de 8,45 ± 1,9 horas. Neste estudo o pico das concentrações plasmáticas do DMAA apresentou valores aproximadamente de 15-30 vezes menores quando comparados aos valores de concentrações de pico relatados em estudos de caso ligados a ingestão do DMAA com eventos adversos (Gee, Jackson e Easton, 2010; Gee e colaboradores, 2012; Rodricks, Lumpkin e Schilling, 2013).

Dolan e Gatch (2014) tiveram como objetivo elucidar o perfil para a tendência que o DMAA tem para o vício, através de testes comportamentais em modelo animal (ratos

machos Sprague-Dawley e camundongos machos Swiss-Webster).

Um efeito tempo/dose-dependente com diminuição da atividade locomotora foi observado nos grupos DMAA comparado ao veículo. Máximo efeito depressor do DMAA sobre a locomoção (significativo para as doses de 3 e 10 mg de DMAA/kg) foram observados em 0 para 30 minutos após administração e durou cerca de 50 a 70 minutos.

Entretanto, entre 120 a 180 minutos um aumento na atividade locomotora ocorreu nos animais tratados com 10 mg de DMAA/kg.

O DMAA foi totalmente substituído para os efeitos do estímulo discriminativo para a cocaína, com um aumento dose-dependente, sendo parcial substituído para metanfetaminas. A administração das doses 3 e 10 mg de DMAA/kg apresentaram um efeito para o teste de preferência de lugar (condicionado anteriormente para o local definido como DMAA). Estes resultados indicam que o DMAA produz efeitos de recompensa e pode produzir efeitos similares aos psicoestimulante e, portanto, possui um potencial para o vício.

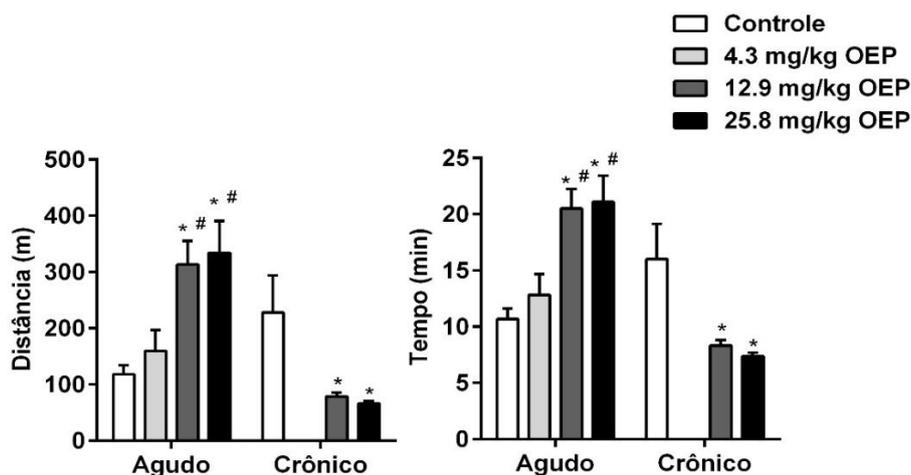
O estudo de Powers (2015) avaliou os efeitos da ingestão aguda do suplemento *Jack3d* sobre a performance neurocognitiva em indivíduos saudáveis. Os participantes foram submetidos a um procedimento

chamado "Teste Cognitivo Imediato Pós-Concussão", ou IMPACT, que é um teste utilizado para avaliar a função cognitiva de pacientes pós-traumáticos com sintomas de concussão (traumas cranianos). A ingestão do suplemento 30 minutos antes do teste resultou em melhoria de memória, da velocidade de processamento visual, e do tempo de reação no IMPACT, sem alterações fisiológicas nos indivíduos.

Vale ressaltar que o estudo utilizou uma ferramenta para se avaliar pacientes acometidos por concussão em uma amostra composta por indivíduos saudáveis o que não esclarece se a ingestão de suplemento contendo o DMAA pode alterar funções neurocognitivas de indivíduos acometidos.

Por fim, recentemente nosso grupo de pesquisa avaliou os efeitos da ingestão oral aguda e crônica (4 semanas) de doses controladas com OEP sobre a performance física de ratos Wistar (Zovico e colaboradores, 2016).

Foi notável o efeito estimulante da ingestão aguda nas doses acima de 12,9 mg/kg de OEP sobre a capacidade física dos animais, enquanto uma performance prejudicada foi observada após o período de suplementação crônica. Os resultados estão demonstrados na figura 3.



Fonte: Zovico e colaboradores (2016).

Figura 3 - Efeitos da suplementação com OEP na capacidade de exercício. (A) Distância, (B) Tempo. Dados são expressão como média \pm EPM. OEP, OxyELITE Pro. * $p < 0.05$ vs. grupo controle; # $p < 0.05$ vs. grupo 4,3mg/kg OEP. Agudo, uma única administração de OEP; crônico, 4 semanas de administração diária de OEP.

Tabela 2 - Resumo dos resultados dos estudos clínicos encontrados na literatura.

Referência	Características dos participantes	Condições	Intervenção	Variáveis	Principais resultados	Conclusões
Bloomer e colaboradores (2011a)	Homens (n=5) e mulheres (n=5) considerados treinados para exercício	DMAA e Cafeína 1 – 250 mg de Cafeína 2 – 50 mg de DMAA 3 – 75 mg de DMAA 4 – 250 mg de cafeína + 50 mg de DMAA 5 – 250 mg de cafeína + 74 mg de DMAA	Suplementação aguda	FC, PAS, PAD, DP, norepinefrina e epinefrina plasmático.	↔ FC ↑ DP (9%) ↑ PAS (20%) ↑ PAD (17%) (60 minutos pós-ingestão em comparação com o momento pré (grupos DMAA + cafeína, sendo grupo 5 > grupo 4). ↔ Norepinefrina ↔ Epinefrina	A combinação de cafeína (250 mg) e DMAA (50 e 75 DMAA) pode ocasionar aumentos significativos na PAS, PAD e DP, sem alterações na FC.
Bloomer e colaboradores (2011b)	Homens (n=6) e mulheres (n=6) saudáveis e treinados.	DMAA e Cafeína 1 - Placebo (30 g de carboidrato) 2 - Cafeína (4 mg.Kg ⁻¹) 3 - DMAA (1 mg.Kg ⁻¹) 4 - DMAA (1 mg.Kg ⁻¹) + Cafeína (4 mg.Kg ⁻¹) + Carboidrato (30 g).	Suplementação aguda Corrida de 10 km Suplemento consumido 60 minutos antes do exercício	Amostras sanguíneas coletadas antes a ingestão, imediatamente pré-exercício, 5 e 30 minutos pós-exercício. Amostras foram analisadas para conteúdo plasmático de glicerol, ácidos graxos livres, malondialdeído nitrito/nitrato e capacidade antioxidante (TEAC) PAS, PAD, FC e DP.	↔ Tempo de corrida ↑ Glicerol plasmático e ácidos graxos livres (DMAA > DMAA + Cafeína) ↑ Capacidade antioxidante (Placebo > Cafeína e DMAA + Cafeína), (DMAA>Cafeína) ↑ FC (DMAA + Cafeína) ↑ PAS (Cafeína e DMAA > DMAA + Cafeína > Placebo) ↑ PAD (DMAA>DMAA + Cafeína) ↔ DP	A combinação de DMAA e Cafeína não demonstraram melhorar no desempenho para o exercício de corrida. A ingestão isolada de DMAA apresenta maiores aumentos no glicerol, ácidos graxos livres e na PAS pós-exercício. Porém, de maneira isolada ou em combinação, não apresentam efeitos significativos em biomarcadores de estresse oxidativo.
McCarthy e colaboradores (2012a)	Homens (n=6) e mulheres (n=6) jovens. Participantes treinados	Suplemento OEP 2 cápsulas	Suplementação aguda	FC, PAS, PAS, DP. Glicerol Plasmático e ácidos graxos livres, nos momentos: pré-ingestão, 30, 60, 90 e 120 minutos pós-ingestão.	↑ FC, PAS, DP nos momentos 60, 90 e 120 minutos pós (120>90>60); ↑ glicerol plasmático, ácidos graxos livres e quilocalorias despendidas (120 minutos pós).	A ingestão aguda do OxyELITE Pro promove aumentos em variáveis hemodinâmicas 60 minutos pós-ingestão, apresentando incrementos progressivos até 2 horas pós-ingestão.
Farney e colaboradores (2012)	OxyELITE Pro Homens (n=7); Jack 3D Homens (n=4) e mulheres (n=2) Todos participantes saudáveis e treinados	Suplemento OEP e Jack 3d Ingestão aguda de 2 porções em jejum (conforme recomendado no rótulo dos suplementos) e durante os 15 dias do estudo.	Suplementação aguda (1 ^o dia) e crônica (15 dias) Os participantes foram instruídos a manter os padrões habituais de dieta e atividade física ao longo do período de estudo (duas semanas) Não realizar atividade extenuante 24h antes de cada dia do teste	FC em repouso, PAS, PAD, DP e apetite avaliados no dia 1 e 14. Duas amostras de sangue foram coletadas (dia 1 e 14) para hemograma completo, perfil metabólico e lipídico.	↔ FC, PAS, PAD e DP e variáveis sanguíneas (após 14 dias de suplementação) ↑ glicose sanguínea (Jack 3d). ↔ Apetite (Jack 3d) ↔ FC, PAD e DP (Ingestão aguda) ↑ PAS (Ingestão aguda de OxyELITE Pro) ↑ PAS, PAD e DP (5% a 15%) (Pré-ingestão vs. pós ingestão com picos em 60 e 90 minutos). ↓ Apetite (Após 14 dias de suplementação com OEP)	A ingestão aguda do OxyELITE Pro, mas não do Jack 3D, resulta em aumentos na PAS. A ingestão crônica de duas doses diárias de ambos os suplementos não resultou na elevação da FC, PAS, PAD, DP e em nenhuma das variáveis sanguíneas mensuradas, com exceção da glicose sanguínea ao consumo do Jack 3D.
McCarthy e colaboradores (2012b)	32 homens saudáveis. Grupo suplemento (n=16) e Grupo Placebo (n=16)	Suplemento OEP 1 cápsula de diariamente para os três primeiros dias. Aumento para 2 cápsulas diariamente no dia 4. Cápsula ingerida em jejum (conforme recomendado no rótulo). Dose de DMAA e Cafeína não especificada).	8 semanas de suplementação Participantes instruídos a manter dieta e atividade física normalmente durante o período de intervenção.	Peso e composição corporal, dobras cutâneas, lipídios séricos e apetite (Desfecho primário) Perfil do suplemento, hemograma completo e painel metabólico. FC e PAS e PAD de repouso.	↔ desfecho primário ↓ apetite, peso corporal, percentual de massa gorda, lipídios séricos (pós 8 semanas); ↑ Colesterol total e HDL-C (pós 8 semanas); ↔ FC e PA.	O OxyELITE Pro auxiliou na perda de peso e massa gorda, sem alterações significativas em variáveis hemodinâmicas em repouso, em homens e mulheres treinados.
Whitehead e colaboradores (2012)	Homens (n=25) n=12 suplementados n=13 placebo (controle) Todos os participantes eram treinados para exercício de resistência.	Suplemento Jack 3d 1 a 3 porções de 30 minutos antes da sessão de exercício (Dose de DMAA e Cafeína não especificada)	10 semanas de suplementação Participantes foram instruídos a manter sua dieta e atividade física usual durante o período de 10 semanas do estudo.	FC e PA de repouso Massa corporal e composição corporal. Amostras sanguíneas coletadas no momento pré e pós 10 semanas de intervenção para hemograma completo, painel metabólico e lipídico.	↔ PA de repouso (Embora tenha sido observado ↑ de 6 mmHg para PAS e ↓ de 4 mmHg para PAD) ↓ FC de repouso ↑ Creatinina ↓ Fostafase alcalina (Sem diferenças entre as condições) ↓ LDL-C.	O Jack 3D, consumido após 10 semanas, apresentou efeitos significativos na FC e PA de repouso em homens saudáveis. Sem impacto negativo em biomarcadores sanguíneos, com pequena redução no LDL-C.

Vaughan e colaboradores (2012)	Células <i>homo sapiens</i> rhabdomyosarcoma, ATCC (Manassas, VA)	Suplemento OEP e Cellucore Super HD 45 µg/ml (baixa dose) e 90 µg/ml (alta dose) usados para o tratamento em cultura de células do músculo esquelético humano (células humanas rhabdomyosarcoma)	Tratamento por 12, 24 e 48 horas com ambos os suplementos.	Expressão gênica (RNA) e proteica do PGC-1α; conteúdo mitocondrial; metabolismo glicolítico; metabolismo oxidativo e metabolismo total.	↑ PGC-1α; ↑ Conteúdo mitocondrial; ↑ Metabolismo glicolítico; ↑ Metabolismo oxidativo; ↑ Metabolismo total (Com ambos os tratamentos com OEP e CHD)	No modelo de cultura celular o tratamento com OEP e CHD resultou em um aumento da biossíntese mitocondrial, metabolismo glicolítico, oxidativo e total. Tempo de exposição das células e doses foram testadas para aumentar o PGC-1α através de experimento piloto. Limitação no estudo por usar um modelo de células cancerosas o que favorecem o metabolismo glicolítico em oposição ao metabolismo oxidativo.
Bloomer e colaboradores (2013)	Homens saudáveis (n=50).	DMAA e Cafeína 1 - Cafeína (250 mg) 2 - DMAA (50 mg) 3 - Cafeína (250 mg) + DMAA (50 mg) Participantes instruídos a ingerir 1 cápsula por dia durante 1 semana. Após a 1 semana ingerir 2 cápsulas todos os dias para as 11 semanas seguintes.	12 semanas de intervenção Participantes instruídos a manter sua dieta normalmente durante o período de estudo, sem ingerir bebidas contendo cafeína.	Massa Corporal/composição corporal, FR, PA, ECG, hemograma completo, urina, painel metabólico, painel lipídico, estresse oxidativo, inflamatório e biomarcadores cardíacos. Diferentes momentos: pré, 6 e 12 semanas após a suplementação.	Sem diferenças significativas em nenhuma variável analisada.	DMAA e cafeína (combinado ou isolados), nas concentrações utilizadas, não apresentou alterações em nenhuma das variáveis analisadas. Porém, o grupo DMAA + cafeína possuíam experiências maiores em exercícios aeróbios e anaeróbios em comparação com os outros grupos, o que pode ser um fator de proteção hemodinâmico.
Schilling e colaboradores (2013)	Homens saudáveis (n=8).	DMAA 25 mg de DMAA.	Suplementação aguda	FC, PA, TC e concentração plasmática do DMAA em diferentes momentos ao longo de 24 horas	↔ PA ↑ FC e TC (Tempo efeito com valores elevados 12 após ingestão comparados a 2 e 3 horas) ↑ Concentração plasmática (70 ng/mL, ou seja, pico na concentração de DMAA em 3-5 horas após ingestão).	Sem efeitos fisiológicos adversos significativos.
Dolan e Gatch (2014)	Camundongos (Swiss-Webster) e ratos (Sprague-Dawley)	DMAA Doses de 0,1, 0,3, 1, 3 e 10 mg/kg	Dose via injeção intraperitoneal	Atividade locomotora, Preferência de lugar condicionado e discriminação de drogas (Para determinar o perfil de tendência para abuso).	↓ Atividade locomotora (Efeito dose dependente) ↑ Atividade locomotora entre 120 a 180 minutos após ingestão de 10 mg/kg. ↑ Resposta apropriado para cocaína (93 ± 7%) e metanfetamina (77 ± 16%) (Efeito dose-dependente) ↑ Condicionamento com DMAA para local de preferência (doses de 3 a 10 mg/kg)	Os efeitos de estímulos discriminativos de cocaína e metanfetamina bem como a preferência de lugar condicionado produzido pelo DMAA sugerem que este tem um potencial para droga de abuso.
Powers (2015)	Homens n=5 e Mulheres n=7 saudáveis.	Suplemento Jack 3d Dose de 5.5 g	Suplementação aguda	Memória verbal, memória visual, velocidade de processamento, tempo de reação, controle de impulsos e índice de eficiência cognitiva. FC, PAS e PAD	↑ tempo de reação ↑ índice de eficiência cognitiva. ↔ FC, PAS e PAD.	A ingestão do Jack 3d de forma aguda na dose de 5.5g é capaz de melhorar a memória, a velocidade de processamento visual, e do tempo de reação no IMPACT. A dose utilizada no estudo não apresentou efeitos sobre as variáveis hemodinâmicas. O estudo utilizou uma ferramenta para se avaliar pacientes acometidos por concussão em uma amostra composta por indivíduos saudáveis. Não fica claro se a ingestão destes suplementos pode realmente alterar as funções neurocognitivas de indivíduos acometidos.

Legenda: ↔ Sem diferenças significativas; ↑ Aumento significativo; ↓ Redução significativa; FC: Frequência cardíaca; PA: Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; DP: Duplo produto (produto da frequência/pressão); FR: Frequência Respiratória; ECG: Eletrocardiograma; TC: Temperatura Corporal.

CONCLUSÃO

De fato, ingredientes encontrados em suplementos em geral podem apresentar um potencial para causar danos e efeitos adversos. Órgãos responsáveis pela fiscalização destes suplementos deveriam exigir e ter um maior rigor antes de liberarem tais produtos para o mercado.

Em relação ao DMAA o número de provas em torno deste ingrediente permanece pequeno, portanto, determinar um perfil seguro ou rotulá-lo como prejudicial seria de certa forma inconsistente.

A base de evidências limitadas sobre os efeitos adversos relatados, juntamente com pesquisas com desenhos experimentais menos rigorosos e o fato de a grande maioria dos estudos terem sido financiados pela própria empresa que comercializava tais produtos, não permitem quaisquer conclusões definitivas sobre o DMAA.

Ainda não podemos desconsiderar os diversos outros fatores adicionais que podem contribuir com os riscos de efeitos adversos. Portanto até que novos fatos conclusivos se tornem compreendidos e avaliados, o perfil seguro do DMAA permanecerá sendo questionável.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos aos meus colegas pela assistência e ajuda com este trabalho. Ao suporte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1-ABIAD. Pesquisa inédita aponta que mais da metade dos lares brasileiros consome suplementos alimentares. 2016. Disponível em: <<http://abiad.org.br/pesquisa-inedita-aponta-que-mais-da-metade-dos-lares-brasileiros-consome-suplementos-alimentares/>>.

2-Alves, C.; Lima, R. V. B. Dietary supplement use by adolescents. *Jornal de Pediatria*. Vol. 85. Num. 4. p. 287-294. 2009. Disponível em: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1977&cod=&idSecao=1>.

3-ANVISA. Anvisa proíbe venda de lote de suplemento proteico. 2014. Disponível em:

<<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/07/anvisa-a-proibe-venda-de-lote-de-suplemento-proteico>> Acesso em: 03/08/2014.

4-Archer, J. R. H. Dargan, P. I. Lee, H. M. D. Hudson, S. Wood, D. M. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central london identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Journal of Emergency Medicine*. Vol. 47. Num. 2. p. 258. 2014.

5-Archer, J.R.H.; Dargan, P. I.; Lostia, A. M.; Van Der 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 and Analysis*. Vol. 7. Num. 5. p. 433-438. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1764>>.

6-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. p. 1-4. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536449>>.

7-Bloomer, R.; Harvey, I.; Farney, T.; Bell, Z.; Canale, R. 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 Sportsmedicine*. Vol. 39. Num. 3. p. 111-120. 2011a.

8-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. p. 1126-1136. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23424215>>.

9-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. p. 169-177. 2011b.

- 10-Carpenter, D. Strengthen and stabilize the FDA. *Nature*. Vol. 485. p. 6-7. 2012.
- 11-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*. 2016.
- 12-Cohen, P. A.; Travis, J. C.; Venhuis, B. J. A synthetic stimulant never tested in humans, 1,3-dimethylbutylamine (DMBA), is identified in multiple dietary supplements. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 7. Num. 1. p. 83-87. 2015.
- 13-Cohen P. A.; Travis, J.C.; Keizers P.H.J.; Deuster P, Venhuis B.J. Four experimental stimulants found in sports and weight loss supplements: 2-amino-6-methylheptane (octodrine), 1,4-dimethylamylamine (1,4-DMAA), 1,3-dimethylamylamine (1,3-DMAA) and 1,3-dimethylbutylamine (1,3-DMBA). *Clinical Toxicology*. p. 1-6. 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2017.1398328>.
- 14-Di Lorenzo, C.; Moro, E.; Santos, A. Dos; Uberti, F.; Restani, P. Could 1,3 dimethylamylamine (DMAA) in food supplements have a natural origin? *Drug Testing and Analysis*. Vol. 5. Num. 2. p. 116-121. 2013.
- 15-Dolan, S. B.; Gatch, M. B. Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. *Drug and Alcohol Dependence*. Vol. 146. p. 97-102. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481853>.
- 16-Dunn, M. Have prohibition policies made the wrong decision? A critical review of studies investigating the effects of DMAA. *International Journal of Drug Policy*. p. 1-9. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.10.005>.
- 17-Durgam, R. G.; Thomas, S.; Drakes, S.; Lasak, A. M. Dietary Supplement Containing 1,3 Dimethylamylamine as a Cause of Necrotizing Myopathy: A Case Report. *PM&R*. Vol. 5. Num. 9. p. 183. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.08.148>.
- 18-Elgallab, J.; Glover, R.; Bhupali, D.; Gordon, D.; Kirchoff-Torres, K. Intracerebral Hemorrhage Associated With Dietary Supplement Containing. *Neurology*. Vol. 82. Num. 10. p. 134. 2014.
- 19-Eliason, M. J.; Eichner, A.; Cancio, A.; Bestervelt, L.; Adams, B. D.; Deuster, P. Case reports: Death of active duty soldiers following ingestion of dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Military medicine*. Vol. 177. Num. 12. p. 1455-1459. 2012.
- 20-Eudy, A. E.; Gordon, L. L.; Hockaday, B. C.; Lee, Daniel A.; Lee, V.; Luu, D.; Martinez, C. A. Ambrose, P. J. Efficacy and safety of ingredients found in preworkouts supplements. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol. 70. p. 577-588. 2013.
- 21-Farney, T. M.; Mccarthy, C. G.; Canale, R. E.; Allman, R. J.; Bloomer, R. J.; Bloomer, T. M.; Farney, C. G.; Mccarthy, R. E.; Canale, R. Bloomer. Hemodynamic and hematologic profile of healthy adults ingesting dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine and caffeine. *Nutrition and metabolic insights*. Vol. 5. p. 1-12. 2012.
- 22-FDA. DMAA in Dietary Supplements. Disponível em: <http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/qadietarysupplements/ucm346576.htm>.
- 23-Fleming, H. L.; Ranaivo, P. L.; Simone, P. S. Analysis and confirmation of 1,3-DMAA and 1,4-DMAA in geranium plants using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry at ng/g concentrations. *Analytical Chemistry Insights*. Vol. 7. p. 59-78. 2012.
- 24-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. p. 3117-3121. 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-014-3221-4>.

- 25-Forrester, M. Exposures to 1,3-dimethylamine-containing products reported to Texas poison centers. *Human & Experimental Toxicology*. Vol. 32. Num. 1. p. 18-23. 2013.
- 26-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. n. 4. 2016.
- 27-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. p. 124-127. 2010.
- 28-Gee, P.; Tallon, C.; Long, N.; Moore, G.; Boet, R.; Jackson, S. Use of recreational drug 1,3-dimethylethylamine (DMAA) associated with cerebral hemorrhage. *Annals of Emergency Medicine*. Vol. 60. Num. 4. p. 431-434. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.04.008>>.
- 29-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. p. 1531-1540. 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMs1504267>>.
- 30-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. Park, S. Y. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ - Hawaii, 2013. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 8. Num. 3-4. p. 319-327. 2016.
- 31-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. *Clin J Sport Med*. Vol. 25. Num. 1. p. e23-25. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878759>>.
- 32-Li, J. S.; Chen, M.; Li, Z. C. Identification and quantification of dimethylamine in geranium by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry insights*. Vol. 7. p. 47-58. 2012.
- 33-Liu, Y.; Santillo, M. F. Cytochrome P450 2D6 and 3A4 enzyme inhibition by amine stimulants in dietary supplements. *Drug Testing and Analysis*. Vol. 8. Num. 3-4. p. 307-310. 2016.
- 34-McCarthy, C. M.; Canale, R. E.; Rick, J. A.; Jacob P. R.; Bloomer, R. J. Biochemical and Anthropometric Effects of a Weight Loss Dietary Supplement in Healthy Men and Women. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 5. p. 13. 2012b. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3698475>>.
- 35-McCarthy, C. G.; Tyler M. Farney; Robert E. Canale; Rick J. Alleman. A Finished Dietary Supplement Stimulates Lipolysis and Metabolic Rate in Young Men and Women. *Nutrition and Metabolic Insights*. Vol. 5. p. 23. 2012a.
- 36-McDermott, A. J. Unilateral mydriasis potentially associated with contact with a supplement powder mix. *Mil.Med*. Vol. 177. Num. 0026-4075 (Print). p. 359-360. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22479928>>.
- 37-Miya, T. S.; Edwards, L. D. A Pharmacological Study of Certain Alkoxalkylamines. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. Num. 2. p. 168-177. 1952.
- 38-O'Dea, J. A. Consumption of nutritional supplements among adolescents: usage and perceived benefits. *Health Education Research*. Vol. 18. Num. 1. p. 98-107. 2003.
- 39-Pipe, A.; Ayotte, C. Nutritional supplements and doping. *Clinical Journal of Sport Medicine*. Vol. 141. Num. 10. p. 893-897. 2002.
- 40-Powers, M. E. Acute stimulant ingestion and neurocognitive performance in healthy participants. *Journal of athletic training*. Vol. 50. Num. 5. p. 453-459. 2015. Disponível em:

<<http://natajournals.org/doi/10.4085/1062-6050-50.1.07>>.

41-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. p. 718-719. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.11.022>>.

42-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. p. 1296-1298. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.159>>.

43-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. Num. 1. p. 52. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090077>>.

44-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. p. 70-72. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512406>>.

45-Vaughan, R. A. R. A.; Garcia-Smith, R.; Barberena, M. A.; Bisoffi, M.; Trujillo, K.; Conn, C. A. Treatment of human muscle cells with popular dietary supplements increase mitochondrial function and metabolic rate. *Nutrition & metabolism*. Vol. 9. Num. 1. p. 1. 2012. Disponível em: <<http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/101>>.

46-Venhuis, B. J.; Kaste, D. De. Scientific Opinion on the Regulatory Status of 1,3-Dimethylamylamine (DMAA). *European*

Journal of Food Research and Review. Vol. 2. Num. 4. p. 93-100. 2012.

47-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. p. 183-187. 2011.

48-Whitehead, P. N.; Brian K. Schilling; Tyler M. Farney; Bloomer. Impact of a Dietary Supplement Containing 1,3-Dimethylamylamine on Blood Pressure and Bloodborne Markers of Health: a 10-Week Intervention Study. *Nutrition and Metabolic Insights*. p. 33. 2012.

49-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. p. 1450-1454. 2012.

50-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*, v. 4, n. 12, p. 986-990, 2012.

51-Zovico, P. V. C.; Curty, V. M.; Leal, M. A. S.; Meira, E. F.; Dias, D. V.; Rodrigues, L. C. De M.; Meyrelles, S. Dos S.; De Oliveira, E. M.; Vassallo, P. F.; Barauna, V. G. Effects of controlled doses of Oxyelite Pro on physical performance in rats. *Nutrition & Metabolism*. Vol. 13. Num. 1. p. 90. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139112/>>.

Conflitos de interesse

Todos autores declaram não que não há nenhum conflito de interesse.

Endereço para correspondência:
Prof. Dr. 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.
Telefone: (27) 99689-2407

Recebido para publicação em 17/11/2017
Aceito em 12/03/2018