

Efeitos tóxicos de drogas de abuso lícitas: aspectos técnicos na análise forense do alcaloide 1,3,7-trimetilxantina (cafeína)

Toxic effects of legal drugs of abuse: technical aspects in the forensic analysis of the alkaloid 1,3,7-trimethylxanthine (caffeine)

DOI:10.34119/bjhrv5n5-136

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 20/09/2022

Cathia Delmaschio Araújo

Discente do Curso de Farmácia

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtischek, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: cathiadelmaschio@gmail.com

Felipe Porto Santana

Discente do Curso de Farmácia

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtischek, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: s.felipeporto@gmail.com

Daniel de Athayde Campos

Discente do Curso de Farmácia

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtischek, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: danielathayde2000@gmail.com

Ruan Espindola Viana

Discente do Curso de Farmácia

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtischek, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: ruan_viana02@gmail.com

Emília Tostes Padilha

Discente do Curso de Farmácia

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtischek, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: emiliapadilha2015@gmail.com

Jéssica Fernandes de Souza

Mestre

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtscheck, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: jessica2201@gmail.com

Thamyris Almeida Moreira

Doutora

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtscheck, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: thamyrispharma@gmail.com

Bianca Silveira da Costa

Doutora

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtscheck, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: costa.biancab@gmail.com

Gilson Viana da Silva

Doutor

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtscheck, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: vianagilson@yahoo.com

Cassius de Souza

Doutor

Instituição: Faculdade da Região dos Lagos - Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório Multifuncional I (FERLAGOS)

Endereço: Av. Julia Kubtscheck, 80, Jardim Flamboyant, Cabo Frio – RJ

E-mail: prof.cassius.farmacioviva@gmail.com

RESUMO

A Toxicologia forense permite um conjunto de condutas acerca das intoxicações por drogas de abuso como a cafeína, substância apreciada por suas ações estimulante, anorexígena e diurética, especialmente por portadores de anorexia nervosa (AN). Diferentes estudos relatam os benefícios das xantinas frente à patologias e distúrbios como a apneia do recém-nascido, depressão, doença de Alzheimer, de Parkinson, por exemplo. Em paralelo, evidenciam também a possibilidade de causar tolerância, dependência, abstinência e intoxicação. Podendo, inclusive, ser fatal para alguns indivíduos, sobretudo quando em associação a outras drogas. Diante das evidências, o objetivo deste trabalho foi o de gerar discussão, conscientização e desenvolvimento de medidas de prevenção à dependência e intoxicação, seguindo manual detalhado e padronizado de boas práticas, no que tange os cuidados com analitos. Para tanto, foi realizada uma revisão literária a fim de contextualizar o problema do uso irracional de drogas lícitas, como a 1,3,7-trimetilxantina, criando base para argumentação. Os resultados obtidos mostram que a cafeína é rapidamente absorvida, atravessando as barreiras placentárias e hemato-encefálicas. Seu mecanismo de ação inclui a inibição das fosfodiesterases e o

antagonismo competitivo pelos receptores de adenosina, portanto possui atividade coanalgésica, termogênica e estimulante dos sistemas respiratório (SR) e nervoso central (SNC). Seu uso por gestantes, crianças e pessoas com déficit nutricional não é seguro; com risco de má formação intrauterina e perda da homeostase. Devido a dose letal ser de 10 gramas, a morte por overdose em organismos saudáveis é rara, mas pode ocorrer em fetos e no uso irracional, pois sua toxicidade depende da concentração, tempo de exposição, estado nutricional e associações de drogas, como álcool e ecstasy. Além disso, erros técnicos são cometidos durante a investigação das matrizes, prejudicando a investigação dos analitos. Estes dados reforçam a problemática levantada e medidas educativas devem ser tomadas para reduzir o consumo: com a inclusão de alertas sobre os riscos nas embalagens de produtos com xantinas. A reabilitação de anoréxicos deve ser monitorada. Há aumento no número e complexidade dos analitos, portanto, para resultados e laudos fidedignos, as investigações toxicológicas devem ser padronizadas. Assim, a toxicologia pode agregar valores aos desafios acerca das drogas de abuso, a fim de promover qualidade de vida à população.

Palavras-chave: cafeína, bioestimulantes, intoxicação, gestantes, anorexia nervosa.

ABSTRACT

Forensic Toxicology allows a set of conducts regarding intoxication by drugs of abuse such as caffeine, a substance appreciated for its stimulant, anorectic and diuretic actions, mainly by patients with anorexia nervosa (AN). Different studies report the benefits of xanthines against pathologies and disorders such as newborn apnea, depression, Alzheimer's disease, Parkinson's, for example. In parallel, they also show the possibility of causing tolerance, dependence, withdrawal and intoxication. It can even be fatal for some individuals, especially when in association with other drugs. Due to the problem surrounding caffeine abuse, our objective was to propose discussion, awareness, and to develop prevention strategies regarding addiction and intoxication, in addition to a detailed manual of good practices for standardizing the collection, transport and storage of analytes. The methodology used was the literary review to contextualize the problem and support the discussion about 1,3,7-trimethylxanthine. The results from the studies showed that caffeine is rapidly absorbed in the gastrointestinal tract (GIT), crosses placental and blood-brain barriers. Its mechanism of action includes the inhibition of phosphodiesterases and competitive antagonism by adenosine receptors, therefore it has choanalgesic, thermogenic and stimulant activity of the respiratory (SR) and central nervous (CNS) systems. Its use by pregnant women, children and people with nutritional deficit is not safe; at risk of intrauterine malformation and loss of homeostasis. Due to the lethal dose (LD) being 10 grams, death from overdose in healthy organisms is rare, but it can occur in fetuses and in irrational use, as its toxicity depends on the concentration, exposure time, nutritional status and drug associations, such as alcohol and ecstasy. Furthermore, technical errors are made during the investigation of matrices, hampering the investigation of analytes. These data reinforce the issue raised and educational measures must be taken to reduce consumption: with the inclusion of warnings about the risks on the packaging of products with xanthines. Rehabilitation of anorexics should be monitored. There is an increase in the number and complexity of analytes, therefore, for reliable results and reports, toxicological investigations must be standardized. Thus, toxicology can add value to the challenges related to drugs of abuse, in order to promote quality of life for the population.

Keywords: caffeine, biostimulant, intoxication, pregnant women, anorexia nervosa.

1 INTRODUÇÃO

A cafeína é apreciada por diversos grupos e por suas atividades coanalgésica, termogênica e excitatória do sistema nervoso central (SNC). Tais ações estimulantes, somada à facilidade de acesso atraem também atletas, profissionais de diversas áreas e estudantes. Porém, o alcalóide 1,3,7-trimetilxantina atravessa barreiras placentárias e hemato-encefálicas (BHE), potencializa outras drogas e pode causar tolerância, dependência e abstinência, além de malformação fetal e abortos (OLSON, 2014). Ao ser ingerida, a cafeína é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal (TGI), inibe as fosfodiesterases e age como antagonista competitivo dos receptores de adenosina (SOUZA, 2021). Devido a sua dose letal (DL) ser de 10 gramas, a morte por overdose em organismos saudáveis é rara, mas pode ocorrer em fetos e no uso irracional do alcalóide, pois sua toxicidade depende da concentração, tempo de exposição, estado nutricional e associações de drogas (ABREU, FILHO, 2004). A interação com álcool e com metilenodioximetanfetamina (ecstasy) é potencialmente letal (SOUZA, 2021; PONTES, 2009). Para análise das xantinas, inclusive no *postmortem*, as matrizes tradicionais são sangue e urina, e as investigações devem seguir minuciosos protocolos, a fim de obter-se resultados fidedignos e laudos irrefutáveis (BORDIN et al, 2015).

A Toxicologia forense é a ciência, com interesse legal, que detecta, identifica e quantifica os efeitos tóxicos de fármacos e xenobióticos no organismo, a fim de auxiliar o diagnóstico, tratamento e prevenção de intoxicações (SOUZA, 2021; BORDIN et al, 2015). As intoxicações devem ser tratadas como situações de emergência, pois podem evoluir para perda dos reflexos das vias aéreas, obstruções, aspirações e paradas cardiorrespiratórias (OLSON, 2014). Portadores de anorexia nervosa (AN), que perseguem padrões de beleza, abusam de bioestimulantes naturais lícitos, como a cafeína, por sua ação anorexígena, diurética e por favorecer a lipólise (FAGUNDES, 2016).

Em razão da problemática acerca do abuso da cafeína, o objetivo deste trabalho foi propor discussão, conscientização e desenvolver estratégias de prevenção quanto à dependência e intoxicação, seguindo manual detalhado e padronizado de boas práticas nos cuidados com a coleta, transporte, armazenamento, manipulação e interpretação dos analitos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

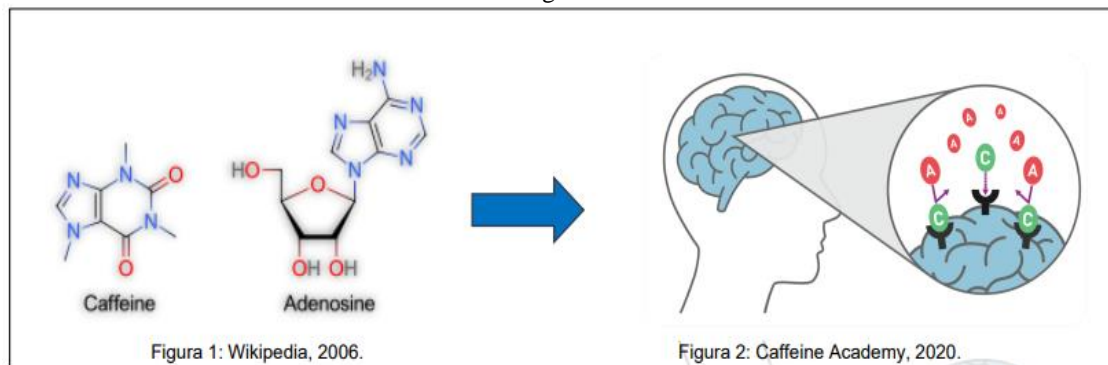
Foi realizada uma revisão literária qualitativa para contextualização do problema do uso irracional de drogas lícitas, como a 1,3,7-trimetilxantina, especialmente por portadores de anorexia nervosa, gestantes, crianças e pessoas com déficit nutricional, fomentando base para

discussão. Foram escolhidos artigos das bases de dados que apresentaram relação com o conteúdo: Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando-se de palavras-chaves.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diversos estudos relacionados à problemática levantada foram encontrados, direcionando a preocupação com uso excessivo da cafeína, especialmente por crianças, gestantes e indivíduos subnutridos e/ou com transtornos alimentares. (CARVALHO et al, 2018; FAGUNDES, 2016; TAVARES, SAKATA, 2012; PACHECO et al, 2007; ABREU, FILHO, 2004; GUERRA et al, 2000), Outro dado importante encontrado na revisão literária é a rápida absorção da cafeína, especialmente quando consumida em jejum, através de chás, bebidas e cápsulas (CARVALHO et al, 2018). Adicionalmente, Tavares e colaboradores estabelecem que o mecanismo de ação da cafeína inclui a inibição das enzimas fosfodiesterases (PDEs), aumentando o AMPc (adenosina monofosfato cíclico) e a lipólise. Inclui também o antagonismo competitivo de adenosina, neurotransmissor modulador do relaxamento **figura 1**; a ativação dos canais de cálcio e interação com receptores de GABA. Os autores sugerem que, caso seja utilizada de forma racional e supervisionada, as xantinas podem trazer benefícios e são indicadas, como no tratamento da apneia do recém-nascido, no tratamento de edemas associados à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), no controle de diabetes mellitus (DM), depressão, doença de Alzheimer e Parkinson (TAVARES, SAKATA, 2012). Contudo, diante da utilização irracional, os estudos salientam que a cafeína, atravessa com facilidade as barreiras placentárias e hemato-encefálicas. Em caso de gestantes, pode causar danos ao feto, como a malformação, abortos e natimortos. E em indivíduos saudáveis, pode causar tolerância, dependência, abstinência, perda da homeostase e intoxicação (CARVALHO et al, 2018; FAGUNDES, 2016; OLSON, 2014; TAVARES, SAKATA, 2012; PACHECO et al, 2007). Desta forma, de acordo com as evidências, não é seguro seu uso por gestantes, crianças e pessoas com déficit alimentar, pois sua toxicidade depende da concentração, tempo de exposição, estado nutricional e associações de drogas, como álcool e ecstasy (SOUZA, 2021; PONTES, 2009). Além disso, outros estudos, alertam que erros técnicos são cometidos durante a investigação das matrizes associadas à intoxicações por cafeína, prejudicando a análise dos analitos (BORDIN et al, 2015).

Figura 1



Legenda: Apresentação das moléculas de cafeína, de adenosina e o antagonismo competitivo nos receptores de adenosina.

4 CONCLUSÃO

Diferentes benefícios da cafeína foram relatados, como no tratamento da apneia da prematuridade, utilizada como bioestimulante. Isto, porém, está relacionado à dose/concentração. Contudo, o uso indiscriminado por gestantes, crianças e indivíduos com déficit nutricional deve ser desencorajado pelos profissionais de saúde, mídia, família e governo. Medidas devem ser adotadas, como a educação continuada, em escolas e sistemas de saúde, bem como a inclusão de alertas nas embalagens de produtos contendo xantinas, como os refrigerantes e energéticos, sobre a possibilidade de intoxicação, bioestimulação e dependência, colaborando assim para conscientização sobre os riscos associados à utilização irracional de estimulantes como cafeínas. Pacientes com transtornos alimentares têm sua capacidade de julgamento afetados pelos distúrbios de imagem e precisam de equipe multidisciplinar capacitada na reabilitação. A complexidade e o aumento de substâncias com potenciais tóxicos a serem investigadas, evidenciam a necessidade da padronização das análises toxicológicas sistemáticas (ATS). Interligar os laboratórios através de uma base universal de dados, com profissionais capacitados desde a coleta à interpretação dos laudos, favorecerá a excelência na busca, determinação de doses aceitáveis e solução de casos. Diante de todo exposto a toxicologia pode agregar valores aos desafios acerca das drogas de abuso, doping e interações de compostos, a fim de promover qualidade de vida à população.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C; FILHO, R. Anorexia nervosa e bulimia nervosa: abordagem cognitivo-construtivista de psicoterapia. *Rev. Psiq. Clin.* 31 (4); 177-183, São Paulo, 2004.
- BORDIN, D. C. M. et al. Amostras biológicas com interesse forense. *Scientia Chromatographica* 2015; 7(2):125-143.
- CARVALHO, E. A. A. et al. Uso de cafeína em crianças e adolescentes. *Rev Med Minas Gerais* 2018; 28: e-1983.
- CARVALHO, V. et al. *Toxicologia post mortem*. Atheneu, São Paulo, 2014.
- FAGUNDES, A. Análise toxicológica de suplementos alimentares e compostos emagrecedores contendo salicina, efedrina, p-sinefrina e cafeína. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, 2016.
- GUERRA, F. G., et al. Cafeína e esporte. *Rev Bras Med Esporte* _ Vol. 6, Nº 2 – Mar/Abr, 2000.
- MARIA, C; MOREIRA, R. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 1, 99-105, 2007.
- OLSON, K, BENOWITZ, N. *Manual de toxicologia clínica*. AMGH Editora LTDA. RS, 2014.
- PACHECO, A. et al. Consumo de cafeína entre gestantes e a prevalência do baixo peso ao nascer e da prematuridade: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(12):2807-2819, dez 2007.
- PONTES, H. O. Interações toxicológicas entre o álcool e a ecstasy. *Estudos in vivo e in vitro*.
- RANG, H.P. et Al. *RANG & DALE: Farmacologia*. 8ª Edição, São Paulo, Elsevier Editora LTDA. 2016.
- SOUZA, C. *Toxicologia forense e social*. FERLAGOS, RJ, 2021.
- TAVARES, C; SAKATA, R. K. Cafeína para o tratamento de dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia* Vol. 62, No 3: 387-401, Maio-Junho, 2012.