

# AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE DIFERENTES DOSES DE CAFEÍNA DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

Ana Rosa Crisci\*

Maria Helena Simões Jorge\*\*

Jordana Lorenzato Carneiro\*\*\*

Mariana Santos Carvalho\*\*\*

Ludmila Bernardes da Silva\*\*\*

**RESUMO:** Na presente investigação foram utilizadas 11 ratas prenhes as quais foram divididas em grupo controle e experimental. O grupo controle foi formado por duas ratas que ingeriram água e os grupos experimentais, foram formadas por 3 ratas. Cada grupo experimental recebeu diferentes concentrações de cafeína na água de beber sendo: 21,5 mg, 1g e 5 g/100g de peso dos animais. Durante o período gestacional as ratas foram pesadas diariamente para verificar se as diferentes concentrações de cafeína interferem nesta variável. Os neonatos dos grupos controle nasceram vivos. Nos grupos experimentais que ingeriram diferentes concentrações de cafeína, observou-se neonatos mortos, canibalismo realizado pelas mães, reabsorções dos filhotes no útero e somente 3 neonatos vivos. Foi possível concluir que nas três dosagens administradas de cafeína o número de natimortos foi crescente e a relação dos fetos vivos foi decrescente em relação ao grupo controle. Nos grupos experimentais observou-se uma maior proporção de reabsorções, e maior com a concentração de 1mg/100g de peso.

**PALAVRAS- CHAVE:** Cafeína; Prenhez; Neonates.

## EVALUATION OF THE EFFECTS OF DIFFERENT DOSES OF CAFFEINE DURING PREGNANCY IN AN EXPERIMENT WITH RATS

**ABSTRACT:** Eleven pregnant female rats were divided into control and experimental group. Control group comprised two female rats intaking only water and experimental groups with three rats each with several concentrations of caffeine in water at 21.5 mg, 1g and 5 g/100g animal/weight. During pregnancy, the female rats were weighed daily to verify whether different caffeine concentrations interfered in the variable. Neonates of the control group were born alive whereas some neonates in the experimental groups which ingested different caffeine concentrations were dead. Cannibalism by the dame and re-absorption of neonates into the womb occurred. Only three neonates were alive. Results show that the number of still birth increased and live fetuses decreased according to the three doses administered, when compared to the control group. A greater proportion of re-absorptions occurred in experimental groups, greater still with concentration 1mg/100g weight.

**KEYWORDS:** Caffeine; Pregnancy; Neonates.

## INTRODUÇÃO

A preocupação com medicamentos ingeridos por gestantes e os seus efeitos teve maior repercussão após a catástrofe da talidomida, até então, pensava-se que a placenta isolava totalmente o feto das possíveis agressões externas, atualmente sabe-se que a maioria dos fármacos ingeridos pelas gestantes atravessa pela

\* Docente Adjunto do Departamento de Morfologia do Centro Universitário Barão de Mauá; E-mail: criscicozac@netsite.com.br

\*\* Docente Adjunto do Departamento de Morfologia do Centro Universitário Barão de Mauá; E-mail: maria.simoes@baraodemaua.br

\*\*\* Discentes de Biologia no Centro Universitário Barão de Mauá

placenta (CARMO; NITRINI, 2004).

O interesse pelo estudo da cafeína começou na década de setenta, quando estudos em animais indicaram que a cafeína estaria relacionada à diminuição no crescimento intra uterino fetal, redução do peso ao nascer, reabsorção fetal e teratogênese (SOUZA; SICHIERI, 2005).

As maiores fontes de cafeína são café, chá, chocolate e refrigerante do tipo cola. Também pode ser encontrada em comprimidos para resfriados, anti-alérgicos, analgésicos, moderadores de apetite e estimulantes. (SUZUKI; WALLER, 1988). Nesses alimentos o conteúdo de cafeína pode variar enormemente, no café, por exemplo, pode variar de 29 a 176 mg em 360ml. (BUNKER; McWILLIAMS, 1979). A cafeína (1,3,7- trimetilxantina) atravessa a membrana placentária por difusão, passando quantidades substanciais para o líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, plasma e urina dos neonatos. Em um nível elevado pode resultar em um ligeiro aumento de risco de aborto espontâneo, prematuridade, má formação e também diminuição do peso médio do recém-nascido. (SOUZA; SICHIERI, 2005).

O transporte através da placenta envolve o movimento de moléculas entre três compartimentos: sangue materno, citoplasma do sincitiotrofoblasto e sangue fetal. O transporte pode ser feito por: difusão simples, difusão facilitada e transporte ativo (AUDUS, 1999).

A placenta é um órgão ativo estando apta a metabolizar fármacos, na dependência da idade gestacional e imigração sanguínea placentária. Apesar dessa capacidade do órgão, durante o período fetal há falta de enzimas necessárias para a demetilação da cafeína, que produz diversos efeitos que podem interferir no crescimento do feto (BICALHO; BARROS, 2002).

Em humanos foram investigadas 20 gestações durante o último trimestre, que haviam ingerido o equivalente a duas xícaras de café, após 30 minutos observou-se um aumento de epinefrina no soro materno, e uma diminuição do fluxo sanguíneo placentário intervilosidades, esses dois achados demonstram

severos riscos para os fetos (KIRKINEN, 1983).

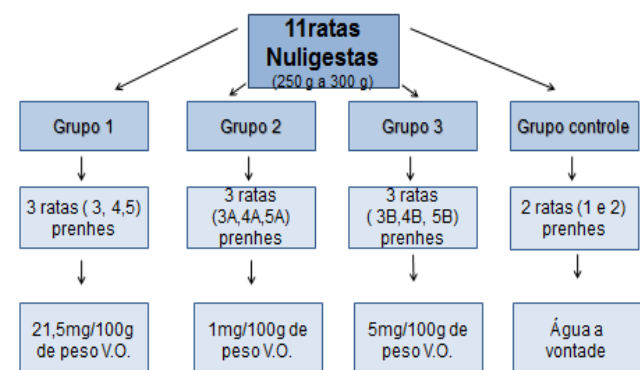
Diante do exposto entende-se a necessidade de mais investigações com a finalidade de avaliar os riscos de prematuridade e alterações fetais. Desta maneira resolveu-se realizar uma investigação experimental em ratas Wistar prenhas submetidas à ação de diferentes doses de cafeína durante o período gestacional, avaliando a morfologia macroscópica dos fetos, as possíveis reabsorções e número de natimortos.

## 2 MATERIAL E MÉTODO

No presente estudo foram utilizadas 11 ratas, da linhagem Wistar, cujos pesos variaram entre 250 a 300g. Os animais foram mantidos no biotério, em gaiolas individuais, em condições controladas de temperatura e em regime de luz de 12h/12hs, até o acasalamento.

O acasalamento foi do tipo poligâmico, foram colocadas duas fêmeas nuligestas na gaiola de cada macho da linhagem Wistar, por um período correspondente a três horas diárias.

A confirmação da prenhez foi diagnosticada pela análise microscópica do esfregaço vaginal realizada diariamente; a presença de espermatozoides caracterizou o “dia zero” da prenhez. Em seguida as fêmeas foram separadas em gaiolas individuais compondo os grupos indicados na fig.1.



➤ Pesquisa aprovada pelo CEPan.

**Figura 1.** Divisão dos grupos experimentais e controle

Fonte: Dados da pesquisa

A cafeína foi adquirida em farmácia de manipulação em forma de pó (Lab.Jilin– Shulan).

As ratas foram pesadas diariamente para os cálculos da quantidade de cafeína a ser diluída na água, pois, a quantidade de cafeína era administrada de acordo com o peso diário de cada animal.

Os filhotes dos respectivos grupos, ao nascer, eram contados, avaliados macroscopicamente e fotografados, para detectar qualquer anomalia macroscópica.

Após o nascimento dos filhotes, as mães eram sacrificadas em câmara de CO<sub>2</sub> para análise macroscópica de seus órgãos genitais internos (útero), e contagem de possíveis implantações e reabsorções.

O experimento seguiu as regulamentações na Lei nº 11794, de 8 de outubro de 2008, que estabelece procedimentos para o uso científico de animais e foi

filhotes vivos e mortos, o número de implantações e reabsorções e o fato da ocorrência de canibalismo.

Nos grupos controle (rata1 e rata2), não foi observada nenhuma anormalidade macroscópica nos recém-nascidos.

No grupo experimental que ingeriu 21,5 mg/100g de peso (rata 3, 4 e 5), observou-se na rata 3: 20 implantações, 17 reabsorções e 3 neonatos mortos. Na rata 4 foram observadas 12 implantações e os 12 neonatos nascidos vivos sofreram canibalismo. Na rata 5 não houve implantações e todos os neonatos sofreram canibalismo.

No grupo experimental que ingeriu 1g/100g de peso (rata 3A, 4A e 5A), observou-se na rata 3A somente as 18 implantações e 18 reabsorções, não foi possível contar os neonatos. Da rata 4A, foram contados 4 neonatos nascidos mortos aparentemente

**Tabela. 1-** Índice dos filhotes vivos e mortos, implantações e reabsorção dos grupos controle e experimental.

Animais	Grupo	Filhotes Vivos	Filhotes Mortos	Filhotes Comidos	Implantações/ Reabsorção
Rata 1	Controle	5 (2 m, 3 f)			
Rata 2	Controle	17 (9 m, 8 f)			
Rata 3	Experimental (21,5 mg)		3		17
Rata 4	Experimental (21,5 mg)			Todos	12
Rata 5	Experimental (21,5 mg)			Todos	
Rata 3 A	Experimental (1 g)				18
Rata 4 A	Experimental (1 g)		4		13
Rata 5 A	Experimental (1 g)		2	1	
Rata 3 B	Experimental (5 g)		6	1	17
Rata 4 B	Experimental (5 g)	3	7	6	
Rata 5 B	Experimental (5 g)	3		Todos	7

Fonte: Dados da pesquisa

submetido e aprovado pelo Comitê em Pesquisa e Experimentação Animal (CEPan), do Centro Universitário Barão de Mauá.

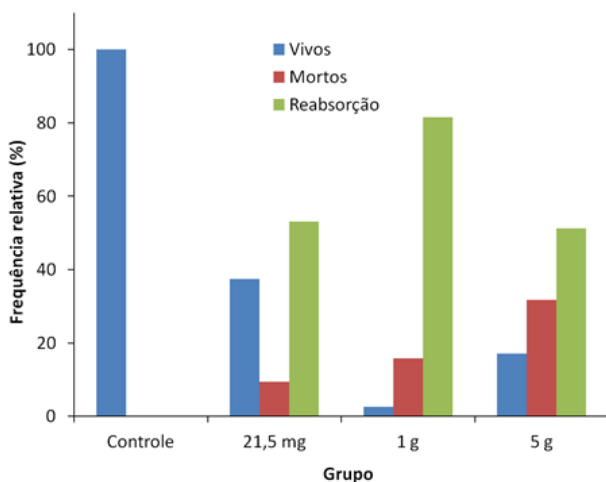
### 3 RESULTADOS

Os resultados obtidos ao final da prenhez foram colocados na tabela 1, ou seja, o número de

sem anormalidades macroscópicas e 13 reabsorções (fig. 3C) e 17 implantações. Da rata 5A, contou-se 3 neonatos, sendo que 2 animais mortos sem anormalidades macroscópicas e o outro animal vivo sofreu canibalismo, sendo assim houveram 3 implantações.

No grupo experimental que ingeriu 5g/100g de peso (rata 3B, 4B e 5B), observou-se que da rata 3B nasceram: 7 neonatos, sendo que 6 animais estavam

mortos sem anormalidades macroscópicas (fig. 3D), 1 neonato sofreu canibalismo e no útero contou-se 24 implantações e 17 reabsorções. Na rata 4B, nasceram 16 neonatos, sendo que 7 animais foram encontrados mortos com hematomas em todo corpo, 6 animais sofreram canibalismo e 3 animais continuaram vivos e foram amamentados pela mãe, houveram portanto 10 implantações. Da rata 5B, contou-se 7 implantações, 4 reabsorções, 3 neonatos vivos, sofreram canibalismo.



**Figura 2.** Frequência relativa dos fetos vivos, mortos e reabsorções, nos diferentes grupos.



**Figura 3.** Foto: Reabsorções e natimortos. Em A: Útero de rata recém-coletado, indicando as reabsorções (seta); Em B e C: Útero indicando reabsorções; Em D: natimortos  
Fonte: Dados da pesquisa

## 4 DISCUSSÃO

Segundo Bicalho e Barros (2002), a cafeína atravessa pela placenta e durante o período fetal, há falta de enzimas necessárias para a desmetilação, que produz diversos efeitos que podem influenciar o crescimento do feto. Em nossos achados pudemos constatar inclusive, um aumento da massa relativa das ratas do grupo experimental que ingeriu 5g/100g de peso corporal, pois, já foi demonstrado que a cafeína tem ação estimulante do metabolismo (SOUZA; SICHIERI, 2005).

A cafeína é uma substância absorvida de modo rápido e eficiente, via administração oral, através do trato gastrointestinal com aproximadamente 100% de biodisponibilidade, alcançando um pico de concentração máxima na corrente sanguínea após 15 a 120 minutos de sua ingestão (SINCLAIR; GEISER, 2000). Em nosso experimento a cafeína foi administrada por via oral diluída em água.

Segundo Mumford et al. (1996), os níveis de absorção de cafeína são similares quando da ingestão oral de bebidas, cápsulas ou barras de chocolate. Entretanto uma possível variação na velocidade de absorção pode ser determinada principalmente pela ocupação gástrica.

O rato foi o modelo experimental escolhido, sua introdução como animal de laboratório deve-se principalmente ao fato de ser pequeno, muito prolífero, ser de fácil domesticação e manutenção e sobretudo, por se conhecer bem as particularidades desse animal como: características reprodutivas, período de gestação curto, período de amamentação parâmetros fundamentais para realização desta pesquisa. Logo, tornou-se o mamífero mais usado na experimentação animal.

A partir da implantação, o embrião pode continuar seu desenvolvimento normal, desenvolver-se anormalmente ou morrer. Segundo Kalter (1980), reabsorção é o nome que se dá para a lise 'in situ' de um embrião ou feto.

A proporção de reabsorções correlaciona o número de reabsorções observadas e o número de implantes viáveis (os que contêm um feto vivo) –

quanto maior a proporção de reabsorções maior, evidentemente, o número de fetos cujo desenvolvimento foi interrompido.

Em nosso experimento foi observado que em algumas implantações dos grupos experimentais ocorreu a reabsorção e neonatos mortos.

Neste trabalho, os números de ratos mortos e reabsorvidos foram encontrados somente nos grupos experimentais sugerindo que possivelmente a cafeína possa estar interferindo na contração da musculatura do útero durante o parto.

Esses dados são relevantes para continuar a pesquisa e também como um alerta para as gestantes que fazem uso indiscriminado de cafeína e derivados.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível concluir que nas três dosagens administradas de cafeína, o número de natimortos foi crescente e a relação dos fetos vivos foi decrescente em relação ao grupo controle. Nos grupos experimentais observou-se uma maior proporção de reabsorções, e maior com a concentração de 1mg/100g de peso.

Este trabalho contribui para uma orientação mais criteriosa de profissionais de áreas afins em relação a alimentos e drogas que possam conter doses mais elevadas de cafeína em pacientes gestantes, lactantes e neonatos.

## REFERÊNCIAS

- AUDUS, K. L. Controlling drug delivery across the placenta. **J. Pharm Sci.** v. 8, n. 3, p. 161–165, jul. 1999.
- BICALHO, G. G. e BARROS FILHO, A. de A. Peso ao nascer e influência do consumo de cafeína. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 2, 2002.
- BUNKER, M. L.; McWILLIAMS, M. Caffeine content of common beverages. **J. Am. Diet. Assoc.**, v. 74, n. 1, p. 28–32, 1979.
- CARMO, T. A.; NITRINI, S. M. O. O. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, p. 1004–1013, jul./ago. 2004.
- KALTER, H. The relationship between congenital malformations and prenatal mortality in experimental animals. In: POTTER, I.; HOOK, E. B. (Ed). **Human embryonic and fetal death**. New York: Academic Press, 1980, p. 29–44.
- KIRKINEN, P. et al. Find all citations by this author (default). Find all citations in this journal (default). Or filter your current search: the effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 147, n. 8, p. 939–942, 1983.
- MUMFORD, G. K. et al. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlim, v. 51, n. 3–4, p. 319–325, dez. 1996.
- SINCLAIR, C. J. D.; GEIGER, J. D. Caffeine use in sport: a pharmacological review. **J. Sports Med. Phys. Fitness**, v. 40, n.1, p. 71–79. 2000.
- SOUZA, R. A. G.; SICHIERI, R. Consumo de cafeína e prematuridade. **Rev. Nutr.**, São Paulo, v. 18, n. 5, set./out. 2005.
- SUSUKI, T.; WALLER, G. R. Metabolism and analysis of caffeine and other methylxanthines in coffee, tea, cola, guaraná and cacao. In: Linskens H.F. e Jackson J.F. **Modern Methods of plant analysis**. Berlin: Springer-Verlag, v. 8, p. 184–220, 1988.

Recebido em: 06 de novembro de 2013

Aceito em: 02 de dezembro de 2013