

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**Uma Revisão da Aplicação dos Produtos Naturais**  
*Paullinia cupana* Kunth., *Rhodiola rosea* L. e *Berberis*  
*vulgaris* L. **no Esporte Frente a Fadiga Central.**

**Beatriz Emi Itikawa Fugi**

Trabalho apresentado à disciplina 0060028  
Trabalho de Conclusão de Curso, como  
requisito parcial para a graduação no Curso  
de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública  
da Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Flávia Marçal Pessoa

São Paulo  
2023

O conteúdo deste trabalho é publicado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional  
- CC BY 4.0



## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pela minha vida, e por me oferecer saúde e força durante todo o curso, me permitindo superar as adversidades.

Aos meus pais, irmã e avós, por serem exemplos de pessoas zelosas, dedicadas e resilientes, por me proporcionarem educação, amor e apoio incondicional.

Aos meus tios e tias, que muitas vezes fizeram papel de pai e mãe, ensinando, cuidando e oferecendo todo o apoio necessário.

Aos meus primos Gabriel e Bruno, tal como irmãos, sempre me divertindo nos momentos difíceis, não me deixando esquecer da essência alegre de uma criança.

Às minhas amigas de faculdade, Luisa e Thais, que desde o primeiro ao último dia de aula se fizeram presentes como puderam, tornando o dia a dia mais leve.

Aos amigos que fiz a partir dos esportes, especialmente à Juliane Mendes e Neno Matos, que tornaram esta caminhada mais fácil com momentos de diversão e descontração.

Aos professores e monitores do curso de nutrição e profissionais maravilhosos que me acolheram durante os estágios obrigatórios, que passaram seus conhecimentos com maestria e fizeram parte da minha construção como nutricionista.

Minha eterna gratidão e admiração à Prof. Dra. Ana Flávia Pessoal Marçal, minha orientadora. Esta que, com muito conhecimento, dedicação e paciência, me permitiu desenvolver este trabalho e fazer parte de sua pesquisa científica, contribuindo muito com minha formação.

**Itikawa Fugi. BE. Uma revisão da aplicação dos produtos naturais *Paullinia cupana*, *Berberis vulgaris* e *Rhodiola rosea* no esporte frente a fadiga central. [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Nutrição]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 2023.**

### **3. RESUMO**

Para este artigo de revisão, foram selecionados os exemplares *Paullinia cupana* Kunth. (guaraná), *Berberis vulgaris* L. (uva-espim) e *Rhodiola rosea* L. (rodiola) considerando seus principais metabólitos secundários: a cafeína, a berberina, e a rosavina e salidrosideo, respectivamente, e analisadas as pesquisas existentes acerca dos possíveis efeitos sobre a fadiga do sistema nervoso central no desempenho esportivo. **Objetivo:** Investigar a efetividade e aplicabilidade dos produtos naturais *Paullinia cupana* Kunth., *Berberis vulgaris* L. e *Rhodiola rosea* L. frente a fadiga central no contexto do esporte. **Método:** Pesquisa na base de dados *Cochrane* e *PubMed*.

## SUMÁRIO

1.	Capa.....	1
2.	Agradecimentos.....	2
3.	Resumo.....	3
4.	Introdução.....	5
5.	Objetivo.....	6
6.	Método.....	6
7.	Resultados.....	7
8.	Discussão.....	11
8.1.	Guaraná ( <i>Paullinia cupana</i> ).....	12
8.2.	Rhodiola ( <i>Rhodiola rosea</i> ).....	16
8.3.	Uva-espim ( <i>Berberis vulgaris</i> ).....	19
9.	Conclusão.....	21
10.	Referências.....	22

## 4. INTRODUÇÃO

A fadiga central é caracterizada pela alteração da atividade cerebral. No contexto do esporte esta condição pode surgir em duas ocasiões, na prática de exercícios aeróbicos de resistência prolongados e anaeróbicos de alta intensidade. Logo, as consequências no desempenho esportivo são o aumento da dificuldade real ou percebida do esforço realizado, atrelado à alterações de humor, concentração, cognição e motivação.

Assim sendo, foram selecionados três exemplares de plantas medicinais, cujos metabólitos secundários, possuem como principais marcadores de atividade farmacológica os alcalóides (cafeína e berberina) e compostos fenólicos (rosavina e salidrosideo), que por sua vez possuem afinidade pelo sistema nervoso central (SNC), para serem analisados quanto sua eficácia no contexto descrito anteriormente. O guaraná ou *Paullinia cupana* Kunth. que tem como principal marcador de interesse a cafeína, é classificado como um fitoterápico pela farmacopéia brasileira; a *Rhodiola rosea* L., possui a rosavina e o salidrosideo como principais marcadores sua composição, sendo identificada como uma planta medicinal e descrita na farmacopéia européia; e por fim o *Berberis vulgaris* L. ou uva-espim, possuindo a berberina como principal marcador fitoquímico, e também citada na farmacopéia européia como planta medicinal.

Devido ao grande interesse entre os praticantes de exercícios físicos que buscam a melhora do desempenho esportivo, em especial neste artigo de revisão, dos quadros de fadiga central, o uso de plantas medicinais vem ganhando grande destaque. Esta ascensão deve-se à premissa de que produtos naturais são mais seguros em relação aos medicamentos sintéticos, sendo utilizados deliberadamente sem a prescrição e acompanhamento profissional, o que nem sempre é um fato.

O profissional da nutrição neste contexto teve sua conduta regulamentada a partir da resolução CFN N° 680 de 19 de Janeiro de 2021 (CFN, 2021), na prescrição de fitoterápicos e plantas medicinais na assistência dietoterápica e nutricional. Para isso, é necessário ponderar acerca da diferença entre evidências anedóticas, aquelas que são obtidas com as experiências pessoais e de povos milenares, e as evidências científicas, as quais serão abordadas nesta revisão, para que a atuação seja fundamentada nas mesmas, com critérios de eficácia e segurança (Cap III, CFN n°680, 2021).

Vale ressaltar que o uso de recursos ergogênicos e adaptogênicos na melhora da performance esportiva não exclui nem precede uma alimentação saudável, adequada e individualizada para a necessidade do indivíduo ou atleta.

## 5. OBJETIVO

Investigar a efetividade e aplicabilidade dos produtos naturais *Paullinia cupana* Kunth., *Rhodiola rosea* L. e *Berberis vulgaris* L. na performance esportiva frente a fadiga central.

## 6. MÉTODO

Para a presente revisão, foram utilizados estudos clínicos com humanos encontrados na base de dados *Cochrane* para a *Paullinia cupana* Kunth., para melhor filtrar os resultados, devido ao grande número de ensaios clínicos deste produto natural. As palavras-chave foram: “*Paullinia cupana* Kunth..” ou “Guaraná ” juntamente com “*mental*”, “*cognitive*” ou “*fatigue*”; *Cochrane* e *PubMed* para *Rhodiola rosea* L., as palavras utilizadas foram: “*Rhodiola rosea* L.” juntamente com “*mental*”, “*cognitive*” ou “*fatigue*” (*Cochrane*) e *Rhodiola rosea sports* (*PubMed*); Para o *Berberis vulgaris* L. foi utilizado somente a plataforma *PubMed* para estudos com humanos e animais, haja vista que os estudos escolhidos serão um paralelo ao quadro de fadiga central no esporte. Foram selecionados os ensaios que de alguma forma interagem com os mecanismos fisiológicos da condição. As palavras-chave foram: “*Berberine*” juntamente com “*neuroprotection*”, “*Alzheimer*” ou “*Depression*”.

Para cada espécie de planta foram determinados cinco artigos.

## 7. RESULTADOS

*Paullinia cupana* Kunth.: 83 resultados, foram excluídos artigos fora de contexto, com suplementação com outros ativos impactantes, amostra de participantes com doenças não relacionadas, exemplares inacessíveis e repetições, e priorizados aqueles que se relacionavam com o contexto esportivo, definindo os cinco resultados.

Tabela 1 - Resultados para *Paullinia cupana* K.

<i>Paullinia cupana</i> Kunth. (guaraná)			
Autor	Ano	Linhas gerais	Suplementação
Scholey, A. et al.,	2013	Crossover, duplo-cego, balanceados e controlado por placebo (n=20; 8 homens e 12 mulheres, adultos) Testes: Humor, estresse e fadiga mental, antes e depois da bateria de atividades de demanda cognitiva. 5 participantes adicionais foram submetidos a ressonância magnética.	Comprimidos efervescentes multivitamínicos e minerais disponíveis comercialmente e placebo, dissolvidos em 330 mL de água, 30 minutos antes do início dos teste: (1) Berroca performance: 15 mg Vitamina B1; 15 vitamina B2; 50 mg vitamina B3; 23 mg Vit B5; 10 mg vitamina B6; 400 ug ácido fólico; 10 ug vitamina B12; 150 ug biotina; 500 mg vitamina C; 100 mg cálcio; 10 mg zinco (2) Berroca Boost: 1,4 mg vitamina B1; 1,6 vitamina B2; 18 mg vitamina B3; 6 mg vitamina B5; 2 mg vitamina B6; 200 ug Ác. fólico; 1 ug vitamina B12; 150 ug biotina; 60 mg vitamina C; 100 mg cálcio; 9,5 mg zinco; 222,22 mg guaraná (40 mg cafeína) (3) Placebo
Veasey, R. et al.,	2015	Crossover, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (40 participantes, homens adultos e regularmente ativos) Testes: cognitivos, de humor, calorimetria indireta e percepção de esforço.	Pastilhas efervescentes dissolvidas em 250 mL de água contendo: (1) 222,2 mg guaraná (40 mg cafeína), 1,4 mg B1, 1,6 mg B2, 18 mg nicotinamida, 6 mg ác. pantotênico, 2 mg B6, 150 ug biotina, 200 ug ácido fólico, 1 ug B12, 60 mg vitamina C, 100 mg cálcio, 100 mg Mg e 9,5 mg zinco. (2) Placebo
Pomportes, L. et al.,	2017	Crossover (24 participantes fisicamente ativos: 16 homens e 8 mulheres adultos) Testes antes, durante e	Cada um dos participantes realizou enxágue bucal (antes da sessão e exercício e duas vezes durante) com todas as 4 suplementações em quatro dias distintos, com intervalos de no

		depois do exercício submáximo em bicicleta ergométrica por 40 minutos: cognitivos, coordenação, memória e percepção de esforço.	mínimo 72h: (1) Cafeína 67mg (2) Complexo de guaraná 0,4 g (37,5 mg guaraná, 12,5 mg ginseng e 22,5 mg de vitaminas) (3) Complexo de CHO: 89% frutose e 11% maltodextrina; (4) Placebo
Penna, E. M. et al.,	2023	Crossover, duplo-cego e controlado por placebo (11 participantes adultos e fisicamente ativos) Testes em bicicleta ergométrica: sanguíneos, percepção de esforço, frequência cardíaca e psicológicos.	Todos os participantes consumiram todas as três suplementações em três dias distintos, com intervalo de 1 semana: (1) 500 mg guaraná (100 mg Cafeína) (2) 100 mg cafeína anidra (3) Placebo: 100 mg farinha
Gurney, T. et al.,	2023	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (25 participantes adultos fisicamente ativos) Testes em bicicleta ergométrica: cognitivos.	Cada um dos participantes consumiu todas as 3 suplementações em três dias distintos, com intervalos de 1 semana, 30 minutos antes do exercício; (1) 5 mg/kg cafeína; (2) 125 mg/kg guaraná; (3) 65 mg/kg de placebo proteico.  *As suplementações de guaraná e cafeína foram equiparadas em teor de cafeína.

*Rhodiola rosea* L.: 59 resultados para *Cochrane* e 15 resultados para o *PubMed*, foram excluídos artigos fora de contexto, com suplementação com outros ativos impactantes, amostra de participantes com doenças não relacionadas, exemplares inacessíveis e repetições, definindo três e dois resultados, respectivamente, totalizando cinco.

Tabela 2 - Resultados para *Rhodiola rosea* L.

<i>Rhodiola rosea</i> L.			
Autor	Ano	Linhas gerais	Suplementação
Noreen, E. et al.,	2013	Randomizado, duplo-cego, crossover e controlado por placebo (80 participantes mulheres, fisicamente ativas) Testes em bicicleta ergométrica: percepção de esforço, lactato sanguíneo, análise salivar e humor.	Cápsula 1 hora antes dos testes: 3 mg/kg de peso, contendo 3% de rosavina e 1% de salidrosideo. Placebo: 3 mg./kg de maltodextrina.
Duncan, M. J. et	2014	Crossover e duplo-cego (10	Cápsula 1 hora antes do exercício:

al.,		homens, fisicamente ativos) Testes em bicicleta ergométrica em protocolo de rampa até a fadiga: VO <sub>2</sub> max, VO <sub>2</sub> , VCO <sub>2</sub> , frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço e humor.	(1) 3mg/kg extrato de <i>Rhodiola rosea</i> ; (2) Placebo (maltodextrina)
Jówko, E. et al.,	2015	Randomizado, duplo-cego (26 homens estudantes de educação física, saudáveis). Testes pré e pós suplementação crônica: bicicleta ergométrica até a fadiga volitiva, psicomotores e análises bioquímicas (sangue).	4 semanas de suplementação : (1) 600 mg/dia de extrato de <i>Rhodiola rosea</i> ; (2) Placebo
Timpmann S. et al.,	2017	Duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos. (20 homens saudáveis) Testes com caminhada até a fadiga volitiva em uma câmara climática em câmara climática): Frequência cardíaca, temperatura corporal central, taxa de suor e capacidade aeróbica, avaliação de percepção de esforço e fadiga e sensação térmica, análises bioquímicas (sangue).	30 minutos antes das sessões, por 8 dias: (1) 3 cápsulas com extrato de <i>Rhodiola rosea</i> (2,3% salidrosideo e 2,7% rosavina), totalizando 432 mg (2) Placebo
Ballmann et al.	2018	11 mulheres fisicamente ativas. Testes anaeróbios de Wingate (WAnTs)	3 dias consecutivos: (1) 1500 mg/dia de extrato de <i>Rhodiola rosea</i> ; (2) Placebo (amido de milho)

*Berberis vulgaris* L.: Foram selecionados estudos conexos ao tema de neurotransmissores e mediadores inflamatórios, totalizando 5 resultados.

Tabela 3 - Resultados para *Berberis vulgaris* L.

<i>Berberis vulgaris</i> L.			
Autor	Ano	Linhas gerais	Suplementação
Peng et al.,	2007	(T1) Camundongos submetidos à teste de natação forçada, suspensão da cauda; (T2) Análise de comportamento em campo aberto; (T3) Análise de níveis de	Experimento principal: (1) Doses de 10 - 100 mg de cloridrato de berberina/kg - 60 minutos antes dos testes; (2) 20 mg/kg de antidepressivo tricíclico.  Experimentos separados com:

		monoaminas cerebrais.	inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina, serotonina, inibidor de monoamina oxidase A.
Liu et al.,	2017	<p>Camundongos separados por grupos:</p> <p>(G1) Controle-veículo; (G2) Controle-fluoxetina; (G3) CUMS-veículo; (G4) CUMS-fluoxetina.</p> <p>*Grupo CUMS: estresse por privação de água, comida e ambiente estressante</p> <p>(T1) extração de proteínas e western blotting em cérebro; (T2) análise de citocinas pró-inflamatórias.</p>	<p>Todos os grupos receberam uma das duas dosagens:</p> <p>(1) 50 mg/kg de cloridrato de berberina; (2) 100 mg/kg de cloridrato de berberina.</p>
Lee et al.,	2018	<p>Exposição dos camundongos a elementos estressores por 14 dias consecutivos;</p> <p>(T1) Labirinto; (T2) Campo aberto; (T3) Análise ELISA de dopamina.</p>	<p>Injeção intraperitoneal de:</p> <p>(1) 10 m/kg cloridrato de berberina; (2) 20 m/kg cloridrato de berberina; (3) 30 m/kg cloridrato de berberina; (4) 10 mg/kg fluoxetina (controle).</p>
Rezaeian et al.,	2022	<p>Camundongos separados em três grupos:</p> <p>(G1) Controle (n=8) (G2) Metanfetamina (n=7): 14 dias de abstinência; (G3) Tratado (n=12).</p> <p>Testes:</p> <p>(T1) Labirinto aquático de Morris; (T2) Caixa de transporte (latência); (T3) Imunohistoquímica; (T4) Imagens para células imunorreativas.</p>	<p>(1) Controle (2) Dependentes de metanfetamina (2 semanas de até 10 mg inalação de substância); (3) Dependentes de metanfetamina (2 semanas de até 10 mg inalação de substância) com 100 mg/kg/d cloridrato de berberina, após 3 semanas de abstinência.</p>
Zhang et al.,	2022	<p>(T1) Labirinto aquático de Morris; (T2) Cultura de células; (T3) Histológica e imunohistoquímica; (T3) Western blotting</p>	<p>(G1) "Induzidos à Alzheimer"; (G2) "Induzidos à Alzheimer" + demetilenotetrahydroberberina (DMTHB) 50 mg/kg; (G3) "Induzidos à Alzheimer" + demetilenotetrahydroberberina (DMTHB) 150 mg/kg; (G4) Controle</p>

## 8. DISCUSSÃO

A fadiga central no esporte é caracterizada pela redução da performance cognitiva, do desempenho físico e alterações de humor, acarretando no aumento da dificuldade real ou percebida na execução do exercício e do tempo de tomada de decisão que envolvem as diversas modalidades esportivas (Tornero-Aguilera et al., 2022). O estado de extenuação pode ser considerado multifatorial, dependente da intensidade, duração e tipo de exercício, sexo, aptidão física, entre outros (Brisswalter et al., 2002). É comum que ela seja principalmente associada a atividades aeróbicas de resistência (ciclismo, corrida, futebol, etc.), mas também pode ocorrer em exercícios anaeróbicos de alta intensidade. Além disso, é de grande relevância mencionar, que a adequação da hidratação, alimentação, sono e a periodização do treinamento também pode evitar o surgimento precoce da fadiga central.

De todo modo, é certo dizer que as alterações da homeostase e do funcionamento cerebral possuem importante impacto sobre a condição, sendo parte de um grande sistema. Assim, Meissen et al., (2021) em sua revisão, concluiu que as catecolaminas noradrenalina, serotonina e a dopamina, além da adenosina são os principais neurotransmissores envolvidos na fadiga central induzida pelo exercício.

Sendo o sistema dopaminérgico como importante mecanismo no retardo da fadiga central e papel na área cerebral de motivação. Além disso, o aumento da concentração cerebral de serotonina é responsável pelos sintomas negativos supracitados da fadiga central. Ademais, reforça seus achados apresentando uma interação dopamina-serotonina, em que possivelmente elas estabeleçam uma relação recíproca inibitória (Cordeiro et al., 2017).

Ainda, Latini & Pedata (2008) defendem que a adenosina é um neuromodulador inibitório da atividade neuronal, por suas atividades anticonvulsivante e neuroprotetora, assim na situação de atividade metabólica aumentada, ocorre o acúmulo de adenosina em certas áreas cerebrais, reduzindo a resposta resposta dopaminérgica. Já a noradrenalina foi testada a partir da inibição de sua recaptação com um medicamento, os resultados mostraram que houve a redução do tempo de resistência a exercícios submáximos (Klass et al., 2016).

Além de todo o envolvimento dos neurotransmissores, a geração de estresse oxidativo durante a prática esportiva é outro fator importante a ser mencionado. A atividade física intensa ou prolongada, leva ao aumento transitório da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Lu, 2021), quantidade esta que o corpo não é capaz de neutralizar completamente a partir do sistema antioxidante endógeno. Desta forma, o sistema nervoso central pode ser prejudicado, uma vez que as EROs acarretam em dano mitocondrial, e as células nervosas utilizam uma grande quantidade de energia para o processamento de informações (Alshial et al., 2023). Não obstante, a geração de citocinas inflamatórias pelo estresse oxidativo, tais quais as Interleucina-6 (IL-6) e a Interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ) contribuem para a piora da atividade neuronal, e a instalação da fadiga central (Carmichael, 2006; Vargas, 2014).

Nesta revisão, a *Paullinia cupana* Kunth., a *Rhodiola rosea* L. e o *Berberis vulgaris* L. foram propostos como possíveis atenuantes da fadiga central, pelas suas atividades neuroprotetoras antioxidantes e neuromoduladoras. A ação dos alcalóides e compostos fenólicos presentes em suas composições são peças-chave para o entendimento de seus mecanismos farmacológicos sobre a fadiga central.

### 8.1. GUARANÁ (*Paullinia cupana* Kunth.)

Imagem 1- Planta de *Paullinia cupana*



Fonte: Idesam (2018)

A *Paullinia cupana* Kunth. ou guaraná, é uma planta tropical e amplamente conhecida no Brasil, possuindo múltiplos usos e uma composição fitoquímica

diversa, rica em compostos bioativos, como as metilxantinas e taninos, além de vitaminas.

A cafeína é um alcalóide nitrogenado da família das metilxantinas, é o principal componente de interesse ao relacionarmos com atividade sobre o SNC. Antunes (2011) estima que a semente do guaraná contenha cerca de 35,65 mg/g de cafeína, e o pó, largamente comercializado, 39,82 mg/g. A ação deste composto é principalmente relacionada ao antagonismo aos receptores de adenosina, logo reduziria a inibição da atividade neuronal. O princípio de ação baseia-se na metabolização hepática da cafeína, sendo desmetilada a paraxantina. Desta maneira, a paraxantina com papel antagônico aos receptores de adenosina (Fredholm et al., 1999; Kennedy & Wightman, 2022), levariam ao aumento da concentração de dopamina cerebral, e assim seus efeitos positivos no estado de vigília, atenção e a redução no tempo de reação.

Embora a cafeína possua propriedades ergogênicas bem estabelecidas, ainda não se sabe ao certo se este composto e os demais metabólitos presentes no guaraná é suscetível a tais efeitos, desta forma, avalio a *Paullinia cupana* Kunth., na condição de fitoterápico frente a fadiga do SNC.

A suplementação de guaraná combinado com algumas vitaminas, já comprovadas como atuantes no SNC, comparada com o multivitamínico e o placebo por Scholey et al., (2013), demonstraram em exame de ressonância magnética, a ativação de diferentes áreas cerebrais. O resultado para a ação do consumo agudo do suplemento que continha 222,22 mg de extrato de *Paullinia cupana* Kunth, contendo 40 mg de cafeína, foi a maior estimulação de áreas relacionadas à memória e funções cognitivas. Para reforçar, os testes de demanda cognitiva com melhora no desempenho para o suplemento com guaraná, corroboram com as imagens, sendo possível relacionar o produto natural com alto potencial de suporte para a fadiga central no exercício extenuante.

Para melhor entendimento dos efeitos cognitivos da *Paullinia cupana* L. e sua duração de resposta, este em condição de fadiga induzida tanto pelo exercício quanto pela demanda mental, Veasey et al., (2015) realizou uma série de testes cognitivos antes e depois de exercício submáximo de corrida em esteira. Os resultados relacionados à precisão de memória numérica ao grupo suplementado em relação ao placebo foram positivos, respaldando os achados de Scholey et al.,

(2013). Ademais, o tempo de reação para o reconhecimento de imagem foi drasticamente menor, indicando um possível efeito psicomotor.

Como principal aspecto identificado em seu estudo, pode-se destacar a percepção de esforço, em que os autores apontaram uma redução significativa neste parâmetro em relação ao placebo, possivelmente relacionada aos fatores de inibição da adenosina e aumento da dopamina cerebral, como postulado anteriormente. Os autores ainda constataram que a partir dos 30 minutos após a suplementação, o efeito do produto natural já pôde ser observado e o mesmo perdurou por 90 minutos, ainda que com menores impactos, contudo é necessário estudos mais aprofundados para determinar o tempo de ação da cafeína presente no guaraná.

Pomportes et al., (2017), propôs em teste submáximo em bicicleta ergométrica, a comparação dos efeitos agudos entre o enxágue bucal de um grupo que utilizou uma mistura de carboidratos, 201 mg de cafeína e um complexo de guaraná (112,5 mg), *Ginseng* e vitaminas, e um grupo placebo. Os autores concluem que no estudo em particular não foi possível isolar os efeitos do guaraná pela presença de outros componentes no complexo de guaraná. Analisando o ensaio, é importante acrescentar que a indeterminação da quantidade de cafeína presente no fitocomplexo do guaraná, e a baixa quantidade de extrato de *Paullinia cupana* Kunth. pode ter também impactado nos resultados, entretanto foi possível identificar tanto para o fitocomplexo de guaraná quanto para a cafeína algum efeito na redução da percepção de esforço, como já havia sido notado por Veasey et al., (2015).

Spriet et al., (2014) discorre sobre baixas doses de cafeína no desempenho esportivo, o autor define baseado em diversos ensaios clínicos que aproximadamente 3 mg/kg seria considerada uma dose baixa. Além disso acrescenta que para efeitos sobre o SNC, esta dose seria suficiente para atuar sobre os neurotransmissores e conseqüentemente nos estados cognitivos alterados causados pela fadiga central.

Para fortalecer o estudo sobre a eficiência das baixas doses, Penna et al., (2023) nota em seu estudo que o extrato de guaraná contendo 130g de cafeína resultou em efeitos ergogênicos mínimos, enquanto 100mg de cafeína não produziram nenhuma repercussão. Em relação ao desempenho esportivo no cicloergômetro, 9 dos 11 participantes performaram melhor ao serem suplementados com extrato de guaraná, tanto na percepção do esforço quanto na quantidade

acumulada de trabalho realizado, potencialmente atrelado à homeostase de neurotransmissores. Além disso é discutido se o maior impacto do produto natural extraído da *Paullinia cupana* Kunth. sobre a cafeína anidra, seria decorrente da quantidade 30% maior de cafeína ou do efeito sinérgico dos compostos bioativos abundantes no mesmo.

Em seu ensaio clínico, Gurney et al., (2023), também equipara as quantidades de cafeína na suplementação de guaraná e do próprio suplemento de cafeína aplicados à indivíduos regularmente ativos, utilizando também o placebo como controle e submetendo todos os participantes aos três tipos de suplementação em dias distintos para realização de testes cognitivos em bicicleta ergométrica. Foram obtidos dois resultados significativos: no teste de tempo de reação simples após a realização do exercício e no tempo de reação com escolha antes exercício, as atividades realizadas sob efeito da suplementação de guaraná apresentaram menores valores em relação ao placebo, porém sem grandes diferenças entre guaraná e cafeína (ainda que o guaraná se mostre mais efetivo), ademais a cafeína não demonstrou efeitos significativamente melhores que o placebo. A pesquisa não identificou alterações notáveis em relação à memória e performance física (VO<sub>2</sub> máx ou pico de potência).

Analisando os resultados apresentados, é possível afirmar que os mesmos corroboram com o quadro de maior estado de alerta e alguma melhora cognitiva quando indivíduos treinados são suplementados com o guaraná, obtendo efeitos semelhantes aos da cafeína pura. Vale recapitular os desfechos semelhantes de Penna et al., (2023), e atribuir as diferenças entre cafeína e guaraná aos compostos bioativos antioxidantes inibidores de TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose tumoral- $\alpha$ ) (Machado et al., 2021; Alshial et al., 2023), uma vez que neste ensaio clínico as quantidades de cafeína foram devidamente equiparadas resultando em efeitos ligeiramente diferentes.

Ao avaliar os cinco ensaios clínicos anteriormente apresentados é possível confirmar, com algumas ressalvas, a efetividade do produto natural *Paullinia cupana* L. na fadiga central induzida pelo exercício extenuante, principalmente atrelada à suplementação aguda, a medida que os mesmos oferecem evidências consonantes na melhora do desempenho cognitivo e percepção de esforço. Desta forma, é importante pontuar a relevância da dose, tanto do extrato da planta, quanto de cafeína presente, para que os efeitos sejam observados.

## 8.2. RHODIOLA (*Rhodiola rosea* L.)

Figura 2 - Planta de *Rhodiola rosea*



Fonte: The Society of Ethnobotany

A *Rhodiola rosea* L., também conhecida como 'golden root' ou 'roseroot', é uma planta encontrada em regiões árticas de altitude nos continentes asiático e europeu. Possui em sua composição os compostos fenólicos, rosavina e o salidrosideo, como principais metabólitos secundários relacionados à neuroproteção, antioxidante, imunomoduladora, além de possuir outras diversas aplicabilidades identificadas na literatura (Jin et al., 2022). Ainda que o produto natural tenha inúmeros estudos efetivos realizados relacionando com estados de alteração e estresse do sistema nervoso central, como a ansiedade, depressão, doenças neurodegenerativas e sessões prolongadas ou extenuantes de exercício, os mecanismos de ação ainda não são claros.

Ainda assim, Van Diermen et al., (2009) em sua pesquisa clínica acerca da atividade inibitória de monoamina oxidase (MAO) por este produto natural, o identifica como potencial mecanismo regulador, com ressalvas, pois a coexistência de inibidores do tipo A e B poderiam acarretar tanto em reflexos positivos quanto negativos, visto que aumentam as concentrações de serotonina e noradrenalina, e dopamina, respectivamente, na fenda sináptica.

Noreen et al., (2013) então, avaliou o uso de 3 mg/kg de extrato de *Rhodiola rosea* L., com padronização de 3% de rosavina e 1% de salidrosideo em relação ao placebo de carboidratos, os testes feitos em bicicleta ergométrica muito positivos ao tocante da fadiga cognitiva e de esforço percebido. A percepção de esforço foi significativamente menor com o uso do produto natural de um modo geral, evidenciado pela maior carga de trabalho absoluta e pela menor fadiga auto-relatada

no questionário de Profile of Mood States (POMS). Além disso, o tempo de conclusão do percurso contra o relógio foi menor, como também a frequência cardíaca. Aspectos cognitivos foram notados à medida que o teste Stroop dos indivíduos suplementados com *Rhodiola rosea* L. foram mais precisos (teste neuropsicológico que identifica a interferência da capacidade cognitiva durante a realização de outra tarefa) (Scarpina et al., 2017). Todos estes desfechos demonstraram ser congruentes às influências do fitoterápico no que diz respeito à inibição da recaptção de dopamina e o estímulo à atividade cognitiva e psicomotora, levantadas anteriormente, e reforçadas pelo resultado da análise salivar de alfa amilase salivar após o exercício, indicando atividade do sistema simpático frente ao estresse.

Duncan & Clarke (2017) analisaram além da percepção de esforço, as características de humor, a partir da ingestão de 3mg/kg de peso do produto natural. Como esperado, a sensação de esforço foi menor para o grupo suplementado em relação ao placebo 30 minutos após o início da atividade e se diferiram mais ao longo do tempo decorrido. Além disso, os marcadores de humor como a excitação e prazer foram maiores para o mesmo grupo, explicitando ainda mais a atuação da dopamina. Ballmann et al., (2018), igualmente avaliou a percepção de esforço em seu estudo com a ingestão de 1500 mg de extrato de *Rhodiola rosea* L. e placebo (controle) por 3 dias, além da dose de 500 mg, antes da sessão de exercício. As concentrações de rosavina e salidrosideo foram estabelecidas em 3% e 1%, respectivamente. Os resultados indicaram uma melhora na produção de potência e trabalho total no desempenho aeróbico no grupo suplementado com *Rhodiola rosea* L.

Os resultados acumulados indicam implicações semelhantes mostradas pelos ensaios apresentados até então, com relação direta com o aumento das concentrações cerebrais de dopamina, considerando a redução da percepção de esforço realizado e a melhora da motivação e humor.

Outras explorações demonstram que o aumento da temperatura corporal durante o exercício físico em ambientes quentes pode acelerar o alcance da fadiga central, com total envolvimento da noradrenalina e dopamina na termorregulação (Meeusen & Roelands, 2010). Para avaliar esta variável distinta, da atuação sobre neurotransmissores, o experimento de Timpmann et al., (2017) propôs aos participantes o teste de esteira em câmara climática (42°C). Todavia os resultados

não demonstraram nenhuma variação (suplementação *versus* placebo) relevante acerca da melhora no processo de aclimatação utilizando a *Rhodiola rosea* L., principalmente na percepção de esforço. O que é discutível neste contexto é a intensidade (moderada) do exercício o qual foram submetidos. Desta forma, é necessário investigar a relação entre redução do tempo de alcance da extenuação do SNC no esporte por temperaturas elevadas, e os mecanismos de ação do produto natural.

Aprofundando-se além do desempenho físico, Jówko et al., (2018) analisa em seu ensaio clínico a suplementação crônica investigando também o rendimento mental, bem como dos biomarcadores antioxidantes em homens regularmente ativos. A posologia definida foi de 600 mg/dia de extrato de *Rhodiola rosea* L., controlado por placebo, durante 4 semanas, e padronizado a 3% de rosavinas. Os testes ocorreram antes (teste 1) da suplementação e ao final (teste 2) do período de uso contínuo do extrato da planta.

Os exames laboratoriais identificaram o aumento da capacidade antioxidante total, o qual podemos concluir que de alguma forma os metabólitos secundários atuam positivamente, sequestrando as espécies reativas de oxigênio geradas pelo esforço físico. Ademais nos testes psicomotores o estudo apresentou: redução no tempo de reação do teste 1 para o teste 2 no grupo suplementado, se comparado com o grupo placebo; o tempo total de resposta também foi significativamente diferente, à medida que o tempo total de resposta reduziu com a utilização do extrato, sob os mesmos termos de comparações do tópico anterior; a precisão nas respostas foi melhorada do primeiro teste para o segundo em grupo não-placebo. Tais testes psicomotores indicaram melhora, porém os autores concluíram que apesar do parâmetro sanguíneo positivo para atividade antioxidante, não é possível relacionar à melhoria do desempenho mental, ainda assim, discute a necessidade de investigações mais profundas para atribuir os efeitos cognitivos aos flavonóides.

Estudo mais recente como a revisão de Alshial et al., (2023), aborda que tais produtos antioxidantes melhoram o desempenho mental, uma vez que mostram a manutenção ou progresso positivo de características cognitivas em pacientes com doenças relativas à disfunções do sistema neurológico, tais quais o Alzheimer e a depressão, também em quadros de aumento de EROs. Portanto, é possível neste contexto estabelecer um paralelo entre as neuropatologias e a extenuação central

causada pelo esporte intenso e prolongado. Ademais, também não se pode descartar o efeito inibitório da MAO sobre os aspectos cognitivos apresentados.

Ponderando a respeito dos artigos, é razoável concluir que a *Rhodiola rosea* L. detém efeitos benéficos sobre o SNC, contra os efeitos deletérios da fadiga e estresse oxidativo provocado por atividades físicas intensas. Todavia, a revisão não foi capaz de identificar certamente os mecanismos de ação, estes que se mantêm nebulosos e necessitam de estudos mais aprofundados para delineá-los, uma vez que este é um sistema altamente complexo.

### 8.3. UVA-ESPIM (*Berberis vulgaris* L.)

Imagem 3 - Planta de *Berberis vulgaris*



Fonte: Finger Lakes Native Plants Society

O *Berberis vulgaris* L. ou uva-espim é uma espécie de planta da família Berberidaceae. O alcalóide berberina é o fitoquímico de relevância, é encontrado por toda a planta. O composto não é exclusivo desta espécie, mas a variedade *vulgaris* é a representante com maior concentração, contendo mais de 8% de alcalóides, dos quais 5% são representados pela berberina (Akbar et al., 2021). Com diversas aplicabilidades, destaca-se para a presente revisão, o uso antidepressivo e para distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, os quais, como citado anteriormente possuem semelhanças ao se relacionar com o estresse oxidativo e a interferência nas neurotransmissões. Desta forma, a análise a ser realizada nesta revisão para o produto natural, não é de fato sobre o exercício físico, porém a proposta de uma nova perspectiva de aplicação para a berberina.

A depressão é caracterizada por um transtorno mental o qual envolve o desequilíbrio da homeostase de neurotransmissores, logo, os medicamentos utilizados para o tratamento da comorbidade agem em diferentes mecanismos, entre eles os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e, ou, dopaminérgicos. Peng et al., (2007) em seu experimento, teorizou que a berberina poderia produzir efeitos semelhantes aos antidepressivos, cuja confirmação foi constatada a medida que os animais (anteriormente induzidos a condição de estresse) demonstraram mais tempo de imobilidade no teste de natação forçada e suspensão traseira quando expostos à berberina.

Além disso, os pesquisadores identificaram efeitos cumulativos com os tratamentos de inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina e monoamina oxidase, o que levaria ao aumento destes neurotransmissores de um modo geral. Assim sendo, a partir deste ensaio, a utilização deste produto natural ainda parece ser contraditória e incerta quanto à homeostase de neurotransmissores.

Por conseguinte, para uma nova análise da aplicabilidade da berberina na disfunção do sistema dopaminérgico, é visto em Lee et al., (2018) que os pesquisadores induziram camundongos a um estresse prolongado, e demonstraram redução significativa dos níveis de dopamina cerebral, desta forma, após a administração da berberina, os níveis aumentaram exponencialmente. Reforçando este resultado, é possível constatar o estudo de Razaiean et al., (2022), também em uma aproximação dos efeitos da fadiga central induzida pelo exercício intenso ou prolongado. Os autores expuseram roedores a metanfetamina, visto que a utilização a longo prazo levaria a redução da atenção e memória, além de transtornos de humor, acarretados pela alteração de neurotransmissores, principalmente da dopamina, esta que passaria a correr em fluxo reverso, inibindo a sua recaptção. Os resultados mostraram que os animais que ingeriram o cloridrato de berberina, obtiveram melhora importante da cognição após o contato com a droga psicoativa, indicando efeitos neuromoduladores. Considerando os estudos apresentados, pode-se sugerir fortes indícios de que o uso da planta *Berberis vulgaris* L, ou da berberina atue na regulação da dopamina, mas incerto em relação aos demais neurotransmissores que potencialmente podem acelerar o surgimento do esgotamento do SNC.

Além disso, investigando outros possíveis mecanismos de atuação, é importante observar a capacidade neuroprotetora da substância. Estudo

experimental em camundongos, realizado por Liu et al., (2017) concluiu a efetividade do uso da planta medicinal para a depressão. Porém em complemento aos artigos supracitados, as análises abordaram a determinação de proteínas pró-inflamatórias e fatores de transcrição das mesmas. As citocinas Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e TNF- $\alpha$  foram aumentadas pelo estresse, mas foram atenuados com o tratamento, assim como a inibição da via de sinalização do NF- $\kappa$ B (Fator Nuclear-Kappa B). Os resultados sugerem a ocorrência de efeitos positivos sobre a fadiga central, uma vez que o modelo apresentado por Carmichael et al., (2006), em que testou o desempenho de corrida de ratos com injeções intraventriculares de antagonistas de receptores de IL-1 $\beta$ , e solução salina de IL-1 $\beta$  e concluiu que a elevação central da citocina pode levar à fadiga.

Zhang et al., (2022), analisaram a capacidade de estimulação da reminiscência em animais induzidos a efeitos semelhantes aos do Alzheimer. Identificou-se que os roedores que ingeriram o extrato alcoólico de berberina, tiveram uma progressão na redução do tempo de conclusão do labirinto, o que evidencia o efeito de melhora na memória e aprendizagem. O estudo também identificou a inibição da expressão de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (a partir de análise *Western Blot*), levando a uma correlação direta com efeitos sobre o SNC, assim como identificado pelo experimento dos autores acima.

As evidências acumuladas nesta revisão demonstram uma projeção positiva ao tocante dos efeitos da planta *Berberis vulgaris* L. e seu metabólito secundário, mas é necessário maiores estudos em relação à efetividade em humanos, dose e efeito, uma vez que experimentos realizados em camundongos não oferecem dimensão adequada, além do esclarecimento dos reais mecanismos de ação sobre o SNC em geral, como também sobre a fadiga central no contexto esportivo.

## 9. CONCLUSÃO

Embora se preconise a utilização de produtos e derivados naturais com funções ergogênicas e nootrópicas, como o uso do guaraná (*Paullinia cupana* Kunth), *Berberis vulgaris* L (uva-espim) e rhodiola (*Rhodiola rosea* L.), até o presente momento não tivemos evidências robustas que provem seus efeitos sobre a fadiga crônica em praticantes de exercícios extenuantes. Entretanto, ao avaliarmos os metabólitos secundários (alcalóides e compostos fenólicos) presentes nestes

produtos naturais, observamos que os mesmos são bem caracterizados quanto aos seus efeitos diretamente (modulando os mecanismos de neurotransmissão) ou indiretamente (efeitos antioxidantes e antiinflamatórios) sobre o SNC. Sendo assim, o presente estudo recomenda a realização de estudos duplo-cego randomizados controlados em populações específicas que se submetem a exercícios extenuantes, como os esportes anaeróbicos de resistência ou os aeróbicos de alta intensidade, a fim de validar o uso desses compostos no tratamento de fadiga crônica associada ao exercício.

## 10. REFERÊNCIAS

1. Akbar M, Shabbir A, Rehman K, Akash MSH, Shah MA. Neuroprotective potential of berberine in modulating Alzheimer's disease via multiple signaling pathways. *J Food Biochem* [Internet]. 2021 [citado em 23 de novembro de 2023];45(10). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13936>
2. Alshial EE, Abdulghaney MI, Wadan A-HS, Abdellatif MA, Ramadan NE, Suleiman AM, et al. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: A narrative review and treatment overview. *Life Sci* [Internet]. 2023 [citado em 23 de novembro de 2023];334(122257):122257. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523008925>
3. Antunes PB. Análise comparativa das frações polpa, casca, semente e pó comercial do guaraná (*Paullinia cupana*): caracterização química e atividade antioxidante in vitro [Internet]. Universidade de São Paulo; 2011 [citado em 23 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/89/89131/tde-14092012-095758/publico/Mestrado\\_Patricia\\_Beleza\\_Antunes\\_original.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/89/89131/tde-14092012-095758/publico/Mestrado_Patricia_Beleza_Antunes_original.pdf)
4. Ballmann CG, Maze SB, Wells AC, Marshall MR, Rogers RR. Effects of short-term *Rhodiola Rosea* (Golden Root Extract) supplementation on anaerobic exercise performance. *J Sports Sci* [Internet]. 2019 [citado em 23 de novembro de 2023];37(9):998–1003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2018.1538028>
5. Brisswalter J, Collardeau M, René A. Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med* [Internet]. 2002 [citado em 23 de novembro de 2023];32(9):555–66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00007256-200232090-00002>
6. Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carson JA, Mayer EP, et al. Role of brain IL-1 $\beta$  on fatigue after exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2006 [citado em 23 de novembro de 2023];291(5):R1344–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00141.2006>
7. Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, et al. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2017 [citado em 23 de novembro de 2023];50(12). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20176432>
8. Davis MS, Bayly WM, Hansen CM, Barrett MR, Blake CA. Effects of hyperthermia and acidosis on mitochondrial production of reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2023 [citado em 23 de novembro de 2023];325(6):R725–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00177.2023>

9. Duncan MJ, Clarke ND. The effect of acute *Rhodiola rosea* ingestion on exercise heart rate, substrate utilization, mood state, and perceptions of exertion, arousal, and pleasure/displeasure in active men. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* [Internet]. 2014 [citado em 23 de novembro de 2023];2014:1–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/563043>
10. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use. *Pharmacological Reviews* [Internet]. março de 1999 [citado em 23 de novembro de 2023];51(1):83–133. Disponível em: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/51/1/83.long>
11. Gurney T, Bradley N, Izquierdo D, Ronca F. Cognitive effects of guarana supplementation with maximal intensity cycling. *Br J Nutr* [Internet]. 2023 [citado em 23 de novembro de 2023];130(2):253–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114522002859>
12. Idesam. AGM lança estudo com diagnóstico da cadeia produtiva do guaraná mauesense [Internet]. 2018. [citado em 10 de dezembro de 2023] Disponível em: <https://idesam.org/agm-lanca-estudo-com-diagnostico-da-cadeia-produtiva-do-guarana-mauesense/>
13. Jin M, Wang C, Xu Y, Zhang Z, Wu X, Ye R, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [citado em 23 de novembro de 2023];156(113746):113746. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222011350>
14. Jówko E, Sadowski J, Długołęcka B, Gierczuk D, Opaszowski B, Cieśliński I. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men. *J Sport Health Sci* [Internet]. 2018 [citado em 23 de novembro de 2023];7(4):473–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.005>
15. Kennedy DO, Wightman EL. Mental performance and sport: Caffeine and co-consumed bioactive ingredients. *Sports Med* [Internet]. 2022 [citado em 23 de novembro de 2023];52(S1):69–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-022-01796-8>
16. Klass M, Duchateau J, Rabec S, Meeusen R, Roelands B. Noradrenaline reuptake inhibition impairs cortical output and limits endurance time. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2016 [citado em 23 de novembro de 2023];48(6):1014–23. Disponível em: [https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2016/06000/noradrenaline\\_reuptake\\_inhibition\\_impairs\\_cortical.6.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2016/06000/noradrenaline_reuptake_inhibition_impairs_cortical.6.aspx)
17. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem* [Internet]. 2001 [citado em 23 de novembro de 2023];79(3):463–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00607.x>
18. Lee B, Shim I, Lee H, Hahm D-H. Berberine alleviates symptoms of anxiety by enhancing dopamine expression in rats with post-traumatic stress disorder. *Korean J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado em 23 de novembro de 2023];22(2):183. Disponível em: <https://synapse.koreamed.org/articles/1026238>
19. Liu Y-M, Niu L, Wang L-L, Bai L, Fang X-Y, Li Y-C, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice. *Brain Res Bull* [Internet]. 2017 [citado em 23 de novembro de 2023];134:220–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923016304269>
20. Lu Y, Wiltshire HD, Baker JS, Wang Q. Effects of high intensity exercise on oxidative stress and antioxidant status in untrained humans: A systematic review. *Biology (Basel)* [Internet]. 2021 [citado em 23 de novembro de 2023];10(12):1272. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biology10121272>
21. Machado KN, Paula Barbosa A de, de Freitas AA, Alvarenga LF, Pádua RM de, Gomes Faraco AA, et al. TNF- $\alpha$  inhibition, antioxidant effects and chemical analysis of extracts and fraction from Brazilian guaraná seed powder. *Food Chem* [Internet].

- 2021 [citado em 23 de novembro de 2023];355(129563):129563. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621005690>
22. Meeusen R, Roelands B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated? *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2010 [citado em 23 de novembro de 2023];20(s3):19–28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01205.x>
23. Meeusen R, Van Cutsem J, Roelands B. Endurance exercise-induced and mental fatigue and the brain. *Exp Physiol* [Internet]. 2021 [citado em 23 de novembro de 2023];106(12):2294–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1113/ep088186>
24. Mehrhoff L. *Berberis vulgaris* [Internet]. *Finger Lakes Native Plants* [citado em 10 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://fnps.org/plants/berberis-vulgaris>
25. Noreen EE, Buckley JG, Lewis SL, Brandauer J, Stuempler KJ. The effects of an acute dose of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance. *J Strength Cond Res* [Internet]. 2013 [citado em 23 de novembro de 2023];27(3):839–47. Disponível em: [https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2013/03000/the\\_effects\\_of\\_an\\_acute\\_dose\\_of\\_rhodiola\\_rosea\\_on.37.aspx](https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2013/03000/the_effects_of_an_acute_dose_of_rhodiola_rosea_on.37.aspx)
26. Peng W-H, Lo K-L, Lee Y-H, Hung T-H, Lin Y-C. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci* [Internet]. 2007 [citado em 23 de novembro de 2023];81(11):933–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320507005796>
27. Penna EM, Harp A, Hack B, Talik TN, Millard-Stafford M. Guarana (*Paullinia cupana*) but not low-dose caffeine improves cycling time-trial performance versus placebo. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* [Internet]. 2023 [citado em 23 de novembro de 2023];1(aop):1–8. Disponível em: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/aop/article-10.1123-ijsnem.2023-0148/article-10.1123-ijsnem.2023-0148.xml>
28. Pomportes L, Brisswalter J, Casini L, Hays A, Davranche K. Cognitive performance enhancement induced by caffeine, carbohydrate and guarana mouth rinsing during submaximal exercise. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado em 23 de novembro de 2023];9(6):589. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9060589>
29. Rezaeian L, Department of Addiction Studies, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran., Khaksari M, Rafeaie R, Kalalian Moghaddam H, Addiction Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran., et al. Neuroprotective effects of berberine hydrochloride on methamphetamine-induced cognitive dysfunction: Immunohistochemical and behavioral studies in rats. *Basic Clin Neurosci* [Internet]. 2022 [citado em 23 de novembro de 2023];13(4):443–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32598/bcn.2021.1444.2>
30. Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Front Psychol* [Internet]. 2017 [citado em 23 de novembro de 2023];8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
31. Scholey A, Bauer I, Neale C, Savage K, Camfield D, White D, et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without guaraná on mood, cognitive performance and functional brain activation. *Nutrients* [Internet]. 2013 [citado em 23 de novembro de 2023];5(9):3589–604. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu5093589>
32. Spriet LL. Exercise and sport performance with low doses of caffeine. *Sports Med* [Internet]. 2014 [citado em 23 de novembro de 2023];44(S2):175–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-014-0257-8>
33. The Society for Ethnobotany, Dhana S. *Rose Root* [Internet]. [citado em 10 de dezembro de 2023] Disponível em: <https://ethnobotany.org/home/education/our-favorite-plants/golden-root-rose-root-rhodiola-rosea-sonia-dhanda.html>

34. Timpmann S, Hackney AC, Tamm M, Kreegipuu K, Unt E, Ööpik V. Influence of *Rhodiola rosea* on the heat acclimation process in young healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2018 [citado em 23 de novembro de 2023];43(1):63–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2017-0372>
35. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suárez VJ. Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [citado em 23 de novembro de 2023];19(7):3909. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19073909>
36. Veasey R, Haskell-Ramsay C, Kennedy D, Wishart K, Maggini S, Fuchs C, et al. The effects of supplementation with a vitamin and mineral complex with guaraná prior to fasted exercise on affect, exertion, cognitive performance, and substrate metabolism: A randomized controlled trial. *Nutrients* [Internet]. 2015 [citado em 23 de novembro de 2023];7(8):6109–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7085272>
37. Van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt P-A, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 18 de março de 2009 [citado em 23 de novembro de 2023];122(2):397–401. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.007>
38. Vargas NT, Marino F. A neuroinflammatory model for acute fatigue during exercise. *Sports Med* [Internet]. 2014 [citado em 23 de novembro de 2023];44(11):1479–87. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-014-0232-4>
39. Williams TD, Langley HN, Roberson CC, Rogers RR, Ballmann CG. Effects of short-term Golden Root Extract (*Rhodiola rosea*) supplementation on resistance exercise performance. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado em 23 de novembro de 2023];18(13):6953. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18136953>
40. Zhang Y, Liu D, Yao X, Wen J, Wang Y, Zhang Y. DMTHB ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease mice through regulation of neuroinflammation. *Neurosci Lett* [Internet]. 2022 [citado em 23 de novembro de 2023];785(136770):136770. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439402200331>