



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Claudine Dullius

Relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos da suplementação de cafeína sobre o desempenho esportivo em indivíduos praticantes de exercício físico: uma revisão sistemática

Florianópolis

2023

Claudine Dullius

Relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos da suplementação de cafeína sobre o desempenho esportivo em indivíduos praticantes de exercício físico: uma revisão sistemática

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição

Orientador: Prof. Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, Dr.

Coorientadora: Profa. Brunna Cristina Bremer Boaventura, Dra.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Dullius, Claudine

Relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos da suplementação de cafeína sobre o desempenho esportivo em indivíduos praticantes de exercício físico : uma revisão sistemática / Claudine Dullius ; orientador, Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, coorientadora, Brunna Cristina Bremer Boaventura, 2023.

120 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Cafeína. 3. Suplementos nutricionais. 4. Exercício físico. 5. Desempenho atlético. I. Guglielmo, Luiz Guilherme Antonacci . II. Boaventura, Brunna Cristina Bremer . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

Claudine Dullius

Relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos da suplementação de cafeína sobre o desempenho esportivo em indivíduos praticantes de exercício físico: uma revisão sistemática

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 28 de agosto de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. (a) Fernanda Hansen, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Ricardo Dantas de Lucas, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Leonardo de Sousa Fortes, Dr.
Universidade Federal da Paraíba

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que me apoiaram ao longo desta jornada acadêmica, à minha família e especialmente os meus pais, Milton e Irene Dullius, que sempre me incentivaram a estudar, não medindo esforços para me manter na faculdade e me proporcionando dedicação exclusiva à pesquisa durante a minha graduação.

Gostaria de agradecer também meu namorado, Guilherme Alfonso Vieira Adami, que sempre me apoiou e ajudou em tudo, dando-me suporte nos momentos mais difíceis. Minha professora e amiga Gisele Arruda que desde a graduação me possibilitou a presença em diversos projetos científicos, incentivando-me a continuar na carreira acadêmica. Sem o auxílio e o incentivo dessas pessoas, não teria sido possível alcançar este marco tão importante em minha vida.

Além disso, sou imensamente grata aos meus orientadores, professora Brunna Cristina Bremer Boaventura e professor Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, pelas suas orientações, dedicação e paciência ao longo deste trabalho. Seus conhecimentos e insights foram fundamentais para o desenvolvimento da minha pesquisa e crescimento como profissional.

Meus sinceros agradecimentos aos colegas de mestrado, que se tornaram amigos e parceiros nessa jornada acadêmica, em especial a Mariana Xavier, que foi minha dupla durante todo o período de mestrado e ao Fernando Klitzke Borszcz que me auxiliou durante o desenvolvimento do meu mestrado.

Por fim, expresso minha gratidão ao Programa de Pós-graduação em Nutrição pelos excelentes professores e por me possibilitarem a realização desse sonho, à Fundação de Apoio à Pesquisa e Inovação de Santa Catarina – Brasil (FAPESC) e ao Programa de Bolsas Universitárias do Estado de Santa Catarina - UNIEDU pela concessão da bolsa de estudos durante a minha pesquisa.

A todos vocês, meu mais profundo obrigado. Sei que cada palavra aqui escrita não é suficiente para expressar toda a minha gratidão, mas espero que saibam que cada um de vocês ocupará um lugar especial em meu coração e memória enquanto eu trilho o caminho profissional que agora se apresenta.

RESUMO

A suplementação de cafeína é considerada um recurso ergogênico nutricional capaz de melhorar o desempenho esportivo devido à sua capacidade de antagonizar os receptores de adenosina. Apesar de ser um suplemento com nível A de evidência científica, não há uma padronização na resposta entre os indivíduos suplementados. Essas variações podem estar relacionadas aos protocolos experimentais e às variações interindividuais como os polimorfismos genéticos. Portanto, o presente estudo possui como objetivo avaliar a relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína em indivíduos praticantes de exercício físico através de uma revisão sistemática. A revisão sistemática foi protocolada na OSF (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/U9T4P>), conduzida de acordo com as orientações da *Cochrane* e os resultados foram reportados de acordo com o PRISMA. A busca de dados foi realizada de março a setembro de 2023, nas bases de dados da PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, SportDiscuss, CENTRAL, Scielo e LILACS. A lista de referência dos artigos e a literatura cinzenta foram consultadas. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada através da ferramenta RoB 2 e da escala de PEDro. Foram incluídos vinte e seis estudos na presente revisão sistemática, dezesseis deles avaliaram o polimorfismo relacionado ao gene CYP1A2, dois estudos avaliaram o polimorfismo relacionado ao gene ADORA2A, cinco estudos avaliaram de forma simultânea os genes CYP1A2 e ADORA2A, um estudo avaliou os genes CYP1A2 e o polimorfismo perto do gene AHR e um estudo analisou 14 SNPs em 9 genes. A avaliação da qualidade metodológica pela escala de PEDro apresentou uma média de 9 pontos, mas apenas cinco estudos apresentaram baixo risco de viés pela ferramenta RoB 2. Foram observadas diferenças significativas entre os genótipos em onze estudos. Indivíduos portadores do genótipo AA para o CYP1A2 manifestaram significativos ganhos de desempenho em comparação com aqueles portadores do alelo C, enquanto portadores do genótipo CC tiveram seu desempenho prejudicado em alguns testes. Quanto ao gene ADORA2A, a magnitude do tamanho do efeito foi menor, apesar disso, portadores do alelo C apresentaram um desempenho global superior a outros genótipos. Outros polimorfismos genéticos não demonstraram influenciar os efeitos da cafeína relacionados ao desempenho esportivo. Apenas uma associação foi notada, onde indivíduos com o genótipo HTR2A CC demonstraram melhorias no desempenho, contanto que também portassem o genótipo AA para o gene CYP1A2. Apesar dos polimorfismos genéticos influenciarem a suplementação de cafeína, os resultados são heterogêneos e mais pesquisas são necessárias para uma melhor compreensão dessa interação.

Palavras-chave: cafeína, suplementos nutricionais, exercício físico, desempenho atlético.

ABSTRACT

Caffeine supplementation is considered a nutritional ergogenic resource capable of improving athletic performance due to its ability to antagonize adenosine receptors. Despite being a supplement with level A of scientific evidence, there is no standardization in the response among those who are supplemented. These variations may be related to experimental protocols and interindividual variations such as genetic polymorphisms. Therefore, the present study aims to evaluate the relationship between genetic polymorphisms and the ergogenic effects of caffeine supplementation in individuals engaged in physical exercise through a systematic review. The systematic review was protocolled in OSF (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/U9T4P>), conducted in accordance with Cochrane guidelines, and the results were reported according to PRISMA. Data search was conducted from March to September 2023 in the PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, SportDiscuss, CENTRAL, Scielo, and LILACS databases. The reference lists of articles and gray literature were consulted. The methodological quality of the articles was assessed using the RoB 2 tool and the PEDro scale. Twenty-six studies were included in this systematic review, sixteen of them evaluated the polymorphism related to the CYP1A2 gene, two studies evaluated the polymorphism related to the ADORA2A gene, five studies simultaneously evaluated the CYP1A2 and ADORA2A genes, one study evaluated the CYP1A2 genes and the polymorphism near the AHR gene, and one study analyzed 14 SNPs in 9 genes. The assessment of methodological quality by the PEDro scale had an average of 9 points, with only five studies presenting a low risk of bias according to the RoB 2 tool. Significant differences were observed between genotypes in eleven studies. Individuals with the AA genotype for CYP1A2 showed significant performance gains compared to those with the C allele, while individuals with the CC genotype had their performance impaired in some tests. As for the ADORA2A gene, the effect size was smaller, however, individuals with the C allele showed overall better performance than other genotypes. Other genetic polymorphisms did not appear to influence the effects of caffeine on athletic performance. Only one association was noted, where individuals with the HTR2A CC genotype demonstrated performance improvements if they also carried the AA genotype for the CYP1A2 gene. Despite genetic polymorphisms influencing caffeine supplementation, the results are heterogeneous, and further research is needed for a better understanding of this interaction.

Keywords: caffeine, dietary Supplements, exercise, athletic performance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Linha cronológica referente a regulamentação do suplemento de cafeína	20
Figura 2 – Aspectos metabólicos relacionados à cafeína	24
Figura 3 – Etapas da revisão sistemática	45
Figura 4 – Fórmulas <i>d</i> de Cohen	50
Figura 5 – Diagrama de fluxo do processo de pesquisa	51
Figura 6 – Resumo do risco de viés para estudos incluídos na revisão	54
Figura 7 – Gráfico de risco de viés para os 26 estudos incluídos na revisão	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICOS	45
Quadro 2 – Tipos de variáveis exploradas na revisão sistemática	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados da avaliação da qualidade metodológica	56
Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,3-DMU	1,3- ácido dimetilúrico
1,7-DMU	Ácido 1,7-dimetilúrico
1,7DMX	1,7-dimetilxantina
137U	1-3-7-trimetiluricico
1MU	Ácido 1-metilúrico
1MX	1-metilxantina
3-MX	3-metilxantina
3,7-DMX	3,7-dimetilxantina
5-HTP	5-hidroxitriptamina
7-MX	7-metilxantina
AAMU	5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil
ADMU	1,3-dimetil uracilo
ADORA2A	Gene codificante do receptor de adenosina A2A
AF	Atividade Física
AFMU	5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil
AGL	Ácidos Graxos Livres
AHR	Genes codificante do receptor de hidrocarboneto aril
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
ATP-CP	Fosfocreatina Quinase
AUC	Área Sobre a Curva
CAF	Cafeína
CK	Creatina Quinase
CMJ	Salto com contramovimento
CODAT	Teste de mudança de direção e aceleração
COI	Comitê Olímpico Internacional
CR	Contrarrelógio
CYP1A2	Gene codificante da enzima citocromo P4501A2
DRD2	Gene codificante do receptor D2 de dopamina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5a edição
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico

K ⁺	Potássio
Ka	Taxa de Absorção
Ke	Constante de Eliminação
Kg	Quilograma
Km	Quilômetro
LAEF	Laboratório de Esforço Físico
LHS	Lipase Hormônio-Sensível
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
Mg	Miligrama
Min	Minutos
NAT-2	N-Acetiltransferase-2
NCAA	Associação Atlética Universitária Nacional
NI	Não Informado
OSF	Open Science Framework
OX	Xantina Oxidase
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PLA	Placebo
PPGN	Programa de Pós-Graduação em Nutrição
	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and
PRISMA	Meta-Analyses
PSE	Percepção Subjetiva de Esforço
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RS	Revisão sistemática
S	Segundo
SJ	Spike Jump
SNC	Sistema Nervoso Central
TMX	Trimetilxantina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VO ₂ max	Volume Máximo de Oxigênio
VPN	Rede Privada Virtual
WADA	Agência Mundial Antidoping
Yo-Yo IR1	Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA E EXERCÍCIO FÍSICO	18
2.1.1	Regulamentação e caracterização da suplementação de cafeína	19
2.1.2	Aspectos metabólicos relacionados à suplementação de cafeína	22
2.1.2.1	<i>Fatores que influenciam a metabolização da cafeína</i>	25
2.1.2.2	<i>Mecanismos de ação</i>	29
2.1.3	Desempenho e exercício	33
2.1.3.1	<i>Aspectos relacionados ao desempenho de endurance</i>	35
2.1.3.2	<i>Aspectos relacionados ao desempenho anaeróbio</i>	37
2.1.3.3	<i>Aspectos relacionados ao desempenho all-out de curta duração</i>	37
2.2	ASPECTOS GENÉTICOS RELACIONADOS AOS EFEITOS ERGOGÊNICOS DA CAFEÍNA	38
2.2.1	Polimorfismos genéticos envolvidos nas respostas metabólicas frente à utilização da cafeína	40
3	OBJETIVOS	43
3.1	OBJETIVO GERAL	43
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
4	HIPÓTESES	43
5	MÉTODO	43
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	44
5.1.1	Inserção do estudo	44
5.2	ETAPAS DA PESQUISA	44
5.2.1	Protocolo da revisão sistemática	45
5.2.2	Estratégia de busca	45
5.2.3	Critérios de elegibilidade	46
5.2.3.1	<i>Critérios de inclusão</i>	46

5.2.3.2	<i>CrITÉrios de exclusão</i>	47
5.2.4	Seleção dos artigos	47
5.2.5	Extração de dados	47
5.2.6	Avaliação da qualidade metodológica	48
5.2.7	Modelo de Análise	49
5.2.8	Processamento e análise de dados	49
6	RESULTADOS	50
6.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	50
6.2	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	51
6.3	CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES E ESTUDOS INCLUÍDOS	57
6.3.1	Gene CYP1A2	64
6.3.2	Gene ADORA2A	66
6.3.3	Outros polimorfismos de nucleotídeo único	67
6.3.4	Efeito da cafeína no desempenho de endurance	68
6.3.5	Efeito da cafeína no desempenho anaeróbio	70
6.3.6	Efeito da cafeína na força e potência muscular	71
6.3.7	Efeito da cafeína em habilidades específicas do esporte	73
6.3.8	Efeito da cafeína no desempenho executivo	74
6.3.9	Efeito da cafeína no teste de agilidade	74
6.4	EFEITOS COLATERAIS	75
6.5	AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS METABÓLICOS	75
7	DISCUSSÃO	76
7.1	POLIMORFISMO RELACIONADO AO GENE CYP1A2	77
7.2	POLIMORFISMO RELACIONADO AO GENE ADORA2A	79
7.3	EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO ESPORTIVO	80
7.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PESQUISAS FUTURAS	83
7.5	APLICAÇÕES PRÁTICAS	85
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS	88
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA	110
	APÊNDICE B – PRISMA 2020 CHECKLIST	113

ANEXO 1 – ESCALA DE PEDRO	117
--	------------

1 INTRODUÇÃO

O consumo de suplementos alimentares tem se popularizado nos últimos anos, sendo amplamente utilizados por atletas como recurso ergogênico para aprimoramento do desempenho esportivo, mas também por indivíduos não atletas ou praticantes de exercícios físicos que buscam otimizar a ingestão adequada de nutrientes e calorias (BORGES; SOUSA; DA COSTA, 2022; KNAPIK *et al.*, 2016; PORRINI; DEL BO, 2016).

O termo suplemento dietético engloba uma ampla gama de produtos, incluindo alimentos, componentes alimentares, nutrientes ou compostos não alimentares, que são intencionalmente ingeridos em acréscimo à dieta habitual, com o objetivo de alcançar benefícios específicos de saúde e/ou desempenho (BRASIL, 2018).

Atualmente, uma vasta quantidade de suplementos alimentares está disponível no mercado, no entanto, apenas alguns deles possuem nível de suporte científico robusto que justifique seu uso como recurso ergogênico nutricional. Esses suplementos incluem a creatina, beta-alanina, nitrato, bicarbonato de sódio, cafeína e o glicerol (KIM; KIM, 2019; MAUGHAN *et al.*, 2018). Além disso, o consumo de carboidratos deve ser considerado como um recurso ergogênico nutricional, especialmente, o enxágue oral com carboidratos à base de maltodextrina (HARTLEY *et al.*, 2022; MAUGHAN *et al.*, 2018).

Dentre os sete recursos ergogênicos nutricionais com nível de suporte científico robusto, destaca-se a cafeína, cuja eficácia em potencializar o desempenho esportivo foi atestada há mais de um século (RIVERS; WEBBER, 1907), e é reconhecida pela Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva como um recurso ergogênico nutricional, capaz de aprimorar o desempenho esportivo (GUEST *et al.*, 2021).

Além disso, alguns estudos demonstraram resultados positivos da cafeína em esportes específicos. Foi demonstrado que no triatlo, a suplementação com 6 miligramas (mg) de cafeína por quilogramas (kg) de massa corporal consumida antes do exercício físico reduziu o tempo de prova em 1,3% (POTGIETER; WRIGHT; SMITH, 2018). No basquete, a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal, melhorou de forma significativa o índice de desempenho durante o jogo simulado de basquete em 3,4% (PUENTE *et al.*, 2017).

Desde o ano de 2004, após a remoção da cafeína da lista de substâncias proibidas pela Agência Mundial Antidoping (WADA, na sigla em inglês), sua suplementação vem sendo amplamente utilizada por atletas de diversas modalidades como um recurso ergogênico, sendo

que aproximadamente 75% dos atletas de elite utilizaram a suplementação em campeonatos esportivos entre os anos de 2004 e 2008 (DEL COSO; MUÑOZ; MUÑOZ-GUERRA, 2011; DIEL, 2020).

Uma das principais características responsáveis pela ergogenicidade da cafeína é a sua capacidade de agir no sistema nervoso central (SNC), atuando como uma antagonista não seletiva dos receptores de adenosina (A1, A2a e A2b) e, assim, desempenhando importantes efeitos sobre o comportamento e funções executivas (DALY; UKENA; JACOBSON, 1987).

Para que ocorra o aumento do desempenho esportivo após a suplementação de cafeína na forma de cápsula, recomenda-se que o seu consumo seja realizado aproximadamente 60 minutos antes do exercício físico na dosagem de 3 a 6 mg de cafeína por kg de massa corporal (GANIO *et al.*, 2009; MAUGHAN *et al.*, 2018).

No entanto, apesar da cafeína ser considerada um suplemento nível A de evidência científica, estando relacionada a diversos efeitos ergogênicos aos atletas e praticantes de exercício físico, não existe uma padronização na sua resposta entre os indivíduos suplementados (GUEST *et al.*, 2021), o que pode estar relacionado aos protocolos experimentais e às variações interindividuais, assim como fatores ambientais e variações genéticas (PICKERING; KIELY, 2018).

A cafeína é um dos compostos bioativos mais estudados na área da nutrigenômica, visto que diversos polimorfismos genéticos estão relacionados a diferentes efeitos ergogênicos após a suplementação da substância, isso porque os nutrientes são capazes de interagir e modular as funções fisiológicas do organismo. A genômica nutricional, por sua vez, dedica-se ao estudo da interação entre componentes bioativos dos alimentos e o genoma, incluindo os estudos na área de nutrigenética e nutrigenômica (EKMEKCI; CIRAK, 2010; FULTON *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2019).

As variações genéticas mais estudadas relacionadas ao desempenho esportivo e a suplementação de cafeína estão relacionadas aos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) principalmente do gene codificante da enzima citocromo P4501A2 (CYP1A2) e do gene codificante do receptor de adenosina A2A (ADORA2A). Enquanto o primeiro está mais associado à velocidade de metabolização da cafeína, o segundo está mais correlacionado à sensibilidade à cafeína (CORNELIS; EL-SOHEMY; CAMPOS, 2007; PICKERING; GRGIC, 2019; SACHSE *et al.*, 1999).

Com relação ao SPN 163C> A do gene CYP1A2 (rs762551), portadores do genótipo AA são considerados “metabolizadores rápidos” da cafeína, visto que este genótipo codifica a

forma altamente induzível da enzima CYP1A2, enquanto aqueles com o genótipo CC são considerados “metabolizadores lentos” de cafeína, por possuírem uma depuração mais lenta dessa substância (GUEST *et al.*, 2018; KOONRUNGSESOMBOON *et al.*, 2017; SACHSE *et al.*, 1999).

Quando se trata do gene ADORA2A, alterações neste gene promovem variações nos receptores de adenosina que poderiam afetar a capacidade da cafeína de bloquear efetivamente esse receptor e alterar a sensibilidade dos indivíduos à cafeína. A fim de categorizar essas sensibilidades distintas, o polimorfismo genético SNP 1976T > C no gene ADORA2A tem sido amplamente utilizado, distinguindo assim os indivíduos com alta (genótipo TT) ou baixa sensibilidade à cafeína (genótipo CC/CT) (NEHLIG, 2018).

Entretanto, a interação entre os polimorfismos genéticos e a suplementação de cafeína ainda não está claramente definida na literatura atual visto que os resultados das pesquisas são conflitantes. Ressalta-se que mesmo que alguns estudos apresentam *essa* relação positiva entre o genótipo e diferentes respostas ergogênicas após a utilização de cafeína (BEILER *et al.*, 2020; CARSWELL *et al.*, 2020; GRGIC *et al.*, 2020a; GUEST *et al.*, 2018, 2015, 2022; LOY *et al.*, 2015; MINAEI *et al.*, 2022; O’CONNOR *et al.*, 2018; PATAKY *et al.*, 2016; PUENTE *et al.*, 2018; RAHIMI, 2019; THOMAS *et al.*, 2017; WONG *et al.*, 2021), outros estudos não demonstraram relação entre o desempenho esportivo e o perfil genético dos participantes (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GLAISTER *et al.*, 2021; GRGIC *et al.*, 2020b; SALINERO *et al.*, 2017; SICOVA *et al.*, 2021; SMITH *et al.*, 2019; SPINELI *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática (RS) conduzida no ano de 2020, com o objetivo de avaliar a influência do polimorfismo CYP1A2 nos efeitos ergogênicos da cafeína, incluiu 17 estudos e demonstrou que indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram uma resposta mais favorável à suplementação de cafeína que os outros genótipos (GRGIC *et al.*, 2021). Contudo, é importante considerar que o protocolo da RS não foi registrado e que os pesquisadores incluíram apenas estudos publicados em inglês até agosto de 2020. Além disso, os autores avaliaram apenas o polimorfismo relacionado ao gene CYP1A2, enquanto o atual estudo possui como objetivo avaliar a relação de qualquer polimorfismo e a resposta ergogênica da cafeína, além de incluir estudos mais atuais, um maior número de banco de dados consultados, sem restrição de idioma, idade ou tipo de desempenho.

Considerando as potenciais discrepâncias nos efeitos ergogênicos resultantes da suplementação de cafeína, que podem estar relacionadas aos diferentes genótipos dos indivíduos suplementados, juntamente com a escassez de revisões sistemáticas abrangentes

sobre o tema, torna-se imprescindível investigar a relação entre a cafeína e os polimorfismos genéticos. Este estudo ganha ainda mais relevância no contexto atual, no qual estamos avançando rumo a uma abordagem de nutrição de precisão, visando maximizar os ganhos no desempenho esportivo por meio de técnicas mais refinadas, como a avaliação da interação gene-dieta.

Diante do exposto, o presente estudo possui como objetivo analisar o papel mediador dos polimorfismos genéticos entre os efeitos da suplementação de cafeína e o desempenho em indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico, por meio de uma revisão sistemática, culminando na seguinte pergunta de partida: qual é a relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína sobre o desempenho físico em praticantes de exercício físico?

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA E EXERCÍCIO FÍSICO

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina), provavelmente é a substância psicoativa mais consumida no mundo (NEHLIG, 1999). Ela está presente naturalmente em mais de 60 espécies de plantas, dando destaque aos grãos de café e de cacau, a diversos tipos de ervas, ao guaraná e à noz de cola (ROGERS; DINGES, 2005). Além disso, de acordo com o Comitê Olímpico Internacional (COI), a cafeína é amplamente comercializada como um suplemento alimentar com nível A de evidência por melhorar diretamente o desempenho esportivo a partir da sua ação estimulante (MAUGHAN *et al.*, 2018).

A cafeína apresenta melhores resultados referentes ao desempenho esportivo quando consumida em seu estado anidro, seja da forma tradicional em cápsulas ou a partir de fontes alternativas como gomas, géis, energéticos e enxaguantes bucais, em comparação ao seu consumo na forma de café (GOLDSTEIN *et al.*, 2010; GUEST *et al.*, 2021).

Grgic *et al.* (2020c), por meio de uma revisão guarda-chuva de meta-análises, que incluiu onze estudos publicados, descreveu que a suplementação de cafeína melhora o desempenho em uma ampla gama de tarefas de exercícios, incluindo efeitos ergogênicos relacionados ao desempenho de endurance, desempenho anaeróbio e desempenho *all out* de curta duração (força, potência e resistência muscular).

Portanto, percebe-se que a cafeína é um suplemento alimentar que possui um alto nível de evidência em diversos aspectos relacionados ao exercício físico. Com o intuito de aprofundar os conhecimentos na área de cafeína e exercício físico, a seguir serão descritos os aspectos referentes à regulamentação do uso, metabolismo, mecanismos de ação e utilização da cafeína como agente ergogênico na melhora do desempenho esportivo.

2.1.1 Regulamentação e caracterização da suplementação de cafeína

Desde 1984 até o dia 1 de janeiro de 2004 a suplementação de cafeína por atletas em competições estava proibida por estar presente na lista de substâncias proibidas pelo COI. A partir de 2004 a suplementação de cafeína saiu da lista de substâncias proibidas e entrou para o programa de monitoramento, não sendo mais proibido seu uso em competições, mas sendo recomendado que os atletas mantenham a concentração de cafeína na urina abaixo de 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (equivalente a ingestão diária de 10 mg de cafeína por kg de massa corporal) (DIEL, 2020; SPRIET, 2014).

Apesar da cafeína não estar mais na lista de substâncias proibidas pela WADA, a Associação Atlética Universitária Nacional (NCAA, sigla em inglês) dos Estados Unidos ainda considera a cafeína como uma substância banida, visto que os atletas que competem em eventos sancionados pela NCAA não devem ultrapassar o limite de 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cafeína na urina (NCAA, 2020).

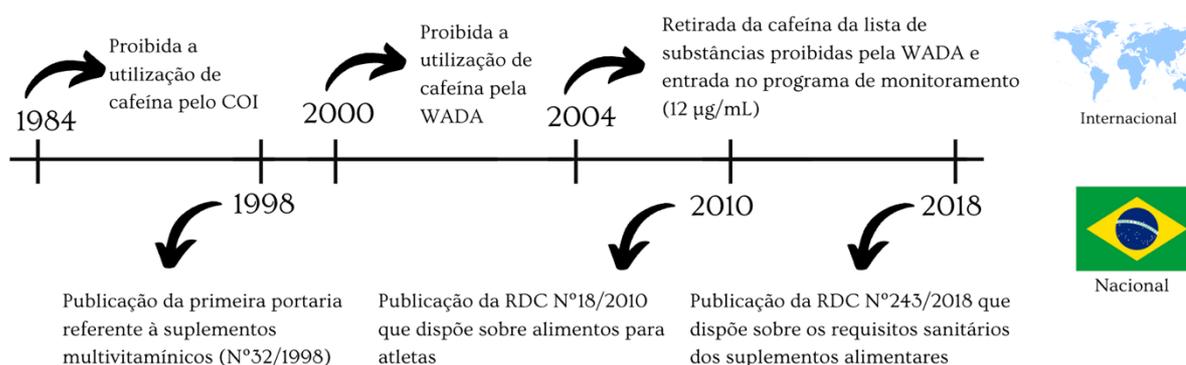
De acordo com Van Thuyne e Delbeke (2006) a porcentagem geral de amostras positivas antes e depois da retirada da cafeína da lista de substâncias proibidas pela WADA permaneceu a mesma. Houve um aumento considerável nas concentrações urinárias de cafeína de ciclistas, que no período de 1993 a 2002 era de 8,89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ enquanto no ano de 2004 foi para 11,18 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dentre as modalidades que mais fizeram uso da cafeína segundo as concentrações urinárias de cafeína no ano de 2004, destacam-se o *powerlifting*, *bodybuilding* e ciclismo.

Del Coso, Muñoz e Muñoz-Guerra (2011), após a medição da concentração de cafeína em 20.686 amostras de urina entre os anos de 2004 e 2008, demonstraram que aproximadamente 75% dos atletas de elite consumiram cafeína antes ou durante a competição esportiva, mas que apenas 0,6% das amostras de urina excederam o limite anterior determinado para doping de cafeína (12 $\mu\text{g}/\text{mL}$), destacando-se as modalidades de triatlo, ciclismo e remo.

No Brasil, a regulamentação dos suplementos alimentares iniciou-se no ano de 1998, quando foi publicada a primeira portaria referente aos suplementos de vitaminas e minerais. No ano de 2010 foi publicada a RDC N° 18 que dispõe sobre os alimentos para atletas, ao qual define o suplemento de cafeína como um “produto destinado a aumentar a resistência aeróbia em exercícios físicos de longa duração”. Entretanto, a definição de suplemento alimentar foi publicada apenas no ano de 2018 pela RDC N° 243, que define suplemento alimentar como um “produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos, isolados ou combinados” (BRASIL, 1998; 2010; 2018).

Na Figura 1 é demonstrada uma linha cronológica esquematizando a regulamentação da cafeína desde o ano de 1984, em nível nacional e internacional.

Figura 1 – Linha cronológica referente a regulamentação do suplemento de cafeína



Fonte: elaborada pela autora.

Para a comercialização do suplemento de cafeína no Brasil devem ser seguidos alguns requisitos específicos. O suplemento deve fornecer entre 210 e 420 mg de cafeína por porção e possuir um teor mínimo de 98,5% de 1,3,7- trimetilxantina, calculada sobre a base anidra, e não pode ser adicionado de outros nutrientes ou não nutrientes (BRASIL, 2010).

A forma de uso mais comum do uso da suplementação de cafeína, tanto no meio esportivo quanto em pesquisas científicas é a partir de cápsulas ou comprimidos. No entanto, atualmente a cafeína está presente adicionada em géis e em bebidas energéticas, na forma de pastilhas, gomas de mascar ou em barras, sendo que essas formas alternativas da apresentação da cafeína podem interferir na velocidade de absorção (WICKHAM; SPRIET, 2018).

Foi demonstrado que o consumo de géis e barras de carboidrato adicionados de 100 mg de cafeína por homens adultos saudáveis treinados foi capaz de melhorar a função executiva, o tempo até a exaustão no teste de *sprint* intermitente e o desempenho no teste contrarrelógio de 2.000 m em um ergômetro de remo (COOPER *et al.*, 2014; HOGERVORST *et al.*, 2008; SCOTT *et al.*, 2015).

A goma de mascar vem sendo muito utilizada em alguns estudos visto que sua metabolização é mais rápida, pois é absorvida pela mucosa bucal e exerce um efeito biológico mais rápido no corpo (WICKHAM; SPRIET, 2018). O início da ação da goma de mascar de cafeína ocorre dentro de 5 a 10 min após a administração, enquanto na utilização da cápsula essa ação demora entre 30 e 45 min (KAMIMORI *et al.*, 2002). De acordo com uma revisão sistemática com meta-análise conduzida por Barreto *et al.* (2023b), a dose e o tempo modificam a eficácia da suplementação da goma de cafeína, sendo sugerida uma dose de $\geq 3\text{mg/kg}$ de massa corporal, cerca de 15 min antes do início do exercício.

Além disso, a liberação da cafeína da goma aumenta conforme o tempo de mastigação, foi demonstrado que a mastigação da goma de cafeína por 2 minutos libera 47,9% da cafeína, enquanto a mastigação por 10 minutos libera em média 96,2% da cafeína da goma. Ao utilizar a goma de cafeína observou-se dois picos de concentração plasmática, um em 10 minutos e o outro em 45 minutos, sugerindo que a absorção máxima da cafeína ocorra através da mucosa bucal e através do trato intestinal, devido à deglutição da saliva (MORRIS *et al.*, 2019).

O enxaguante bucal é uma nova forma de suplementar a cafeína, sendo que os protocolos consistem em realizar uma infusão da solução dentro da cavidade oral por 5 a 10 segundos antes de expectorá-la, entretanto, de acordo com uma revisão sistemática conduzida por Ehlert, Twiddy e Wilson (2020), demonstrou-se que os resultados obtidos a partir desse método de suplementação são conflitantes, visto que em alguns estudos a suplementação apresentou resultados positivos, enquanto em outros não houve melhoria do desempenho ou apenas benefícios sugestivos.

Quanto à utilização de bebidas energéticas contendo cafeína, foi relatado por Jiménez *et al.* (2021) que as bebidas energéticas ou bebidas esportivas com cafeína melhoram o desempenho de endurance, anaeróbio, *all out* de curta duração, em esportes coletivos (futebol, voleibol e basquete), individuais (*badminton* e tênis) e esportes de habilidade como o golfe. Porém, para garantir a sua eficácia é necessário que a bebida forneça pelo menos uma concentração de 3 mg de cafeína por kg de massa corporal. Vale ressaltar que o consumo de

bebidas energéticas foi positivamente associado a maiores chances de insônia e agitação/hiperatividade, não sendo recomendado o seu consumo frequente (NADEEM *et al.*, 2021).

Pode ser observado, portanto, uma similaridade entre as dosagens recomendadas em cada uma das formas de apresentação da suplementação da cafeína. De acordo com o COI, o protocolo de uso da suplementação da cafeína na forma anidra, ou seja, pílula ou pó, é de 3 a 6 mg de cafeína por kg de massa corporal, consumida aproximadamente 60 minutos antes da realização do exercício, enquanto doses de cafeína abaixo de 3 mg por kg de massa podem ser fornecidas antes e durante o exercício juntamente com alguma fonte de carboidrato (GANIO *et al.*, 2009; MAUGHAN *et al.*, 2018; SPRIET, 2014). Além disso, doses superiores a 9 mg de cafeína por kg de massa corporal não parecem aumentar os efeitos ergogênicos da cafeína e estão associados a uma alta incidência de efeitos colaterais (BRUCE *et al.*, 2000; BURKE, 2008).

2.1.2 Aspectos metabólicos relacionados à suplementação de cafeína

A cafeína ou 1,3,7-trimetilxantina é uma molécula predominantemente hidrofílica e possui uma pequena porção lipofílica em sua estrutura, tal característica possibilita que a cafeína possua uma taxa de absorção de praticamente 100% pelo trato gastrointestinal em aproximadamente 45 minutos, sendo demonstrado que não ocorre um efeito significativo de primeira passagem, ou seja, o fígado não remove quantidades significativas de cafeína antes dela atingir a circulação sistêmica (BLANCHARD; SAWERS, 1983; BONATI *et al.*, 1982)

O pico de concentração plasmática da cafeína anidra em forma de cápsula gelatinosa ocorre entre 30 e 90 minutos após o seu consumo (NEWTON *et al.*, 1981). Outros autores relataram que esse pico de concentração máxima da cafeína ocorre entre 84 e 120 minutos (KAMIMORI *et al.*, 2002).

Enquanto a meia-vida média da cafeína administrada via oral é de 4,5 horas, a meia-vida média da cafeína administrada via intravenosa é de 4,1 horas, com valores individuais variando de 2,7 a 9,9 h, demonstrando uma considerável variabilidade interindividual (BLANCHARD; SAWERS, 1983)

Diferentes métodos de administração da cafeína vão gerar diferentes tempos de absorção, picos de concentração máxima e tempo de meia-vida. Como a goma de cafeína, que seu início de ação ocorre dentro de 5 a 10 minutos após a administração, enquanto na utilização da cápsula essa ação ocorre entre 30 e 45 minutos. Além disso, a goma de mascar atinge uma

concentração máxima de cafeína no sangue mais rapidamente que a cápsula, 44 a 80 minutos e 84 a 120 minutos, respectivamente. Quanto à biodisponibilidade, as duas formulações foram quase comparáveis nas concentrações de 100 mg e 200 mg (KAMIMORI *et al.*, 2002). Com relação à meia-vida, a cafeína em goma apresenta uma meia-vida de 7,55 horas, enquanto a meia-vida da cafeína em cápsula no plasma sanguíneo de adultos saudáveis é de aproximadamente 5 horas (IOM, 2001; MORRIS *et al.*, 2019).

Mais de 90% da cafeína é metabolizada pela enzima CYP1A2 no citocromo P450 expresso no fígado, responsável pela 3-desmetilação da cafeína e pela 7-desmetilação da paraxantina, sendo que a biotransformação da cafeína ocorre através da oxidação de algumas posições da sua estrutura molecular para a formação dos metabólitos primários, os quais são biologicamente ativos (ARNAUD, 2011; BERTZ; RICHARD GRANNEMAN, 1997; KOT; DANIEL, 2008; NEHLIG, 2018).

A enzima CYP1A2 é responsável pela biotransformação da cafeína catalisando as reações de 1-, 3- e 7-desmetilações da cafeína, gerando respectivamente, teobromina (3,7-DMX) (10,8%), paraxantina (1,7-DMX) (81,5%) e teofilina (1,3-DMX) (5,4%). Enquanto a enzima CYP2E1 possui grande influência na formação de teofilina e teobromina (GU *et al.*, 1992). Além disso, foi relatado que apenas a 3-N-desmetilação e a 1-N-desmetilação são reações catalisadas especificamente pela CYP1A2, enquanto a 7-N-desmetilação é catalisada pela CYP1A2 e em menor extensão pelo CYP2C8/9 e CYP3A4, e não pela ação da CYP2E1 como descrito anteriormente (KOT; DANIEL, 2008).

Foi relatado por Graham (2001) que o sistema hepático P450 satura com aproximadamente 5 mg de cafeína por kg de massa corporal, e por conta disso, doses moderadas de 3 a 5 mg por kg de massa corporal ou baixas doses (1 a 2 mg/kg), repetidas durante o exercício prolongado, são preferíveis antes da realização do exercício físico em comparação a doses elevadas de aproximadamente 9 mg de cafeína por kg de massa corporal.

Além dos metabólitos da cafeína citados acima, o ácido 1-3-7-trimetilurico (137U) também é considerado um metabólito primário da cafeína e é obtido através da C-8-hidroxilação da cafeína, que envolve preferencialmente a CYP1A2 e a CYP3A4 e, em menor grau, a CYP2C8/9 e a CYP2E1 (KOT; DANIEL, 2008; TANG LIU; WILLIAMS; RIEGELMAN, 1983).

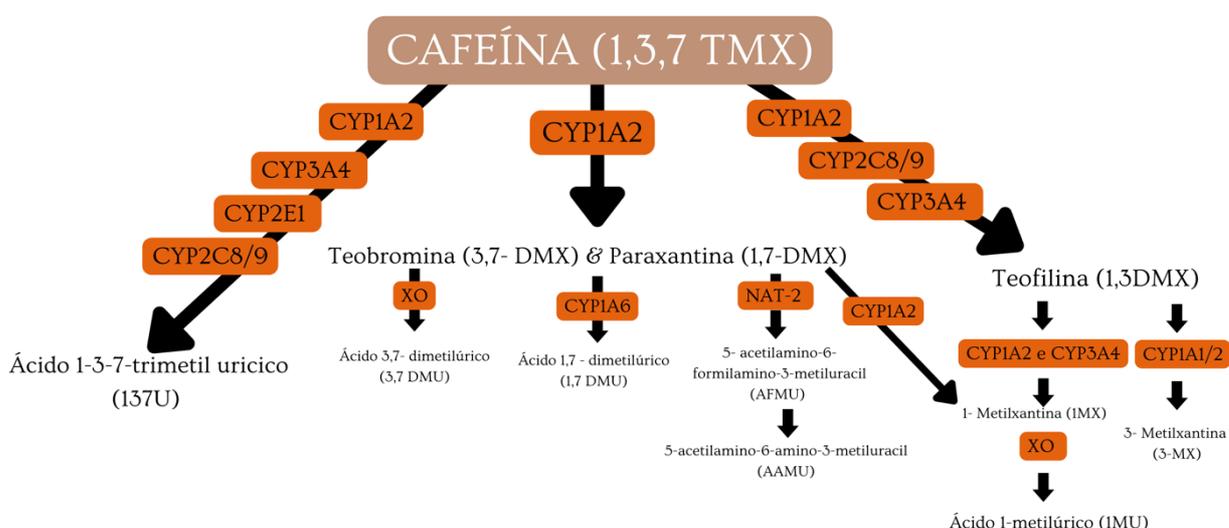
Outras duas enzimas estão relacionadas ao metabolismo da cafeína, como é o caso da N-Acetiltransferase-2 (NAT-2) e a xantina oxidase (OX). A NAT-2 é uma enzima citosólica com maior atividade no fígado e no intestino, a qual catalisa a conversão da paraxantina em 5-

acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil (AFMU) e que, em pH neutro a básico, decompõem-se espontaneamente em 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil (AAMU), enquanto a xantina oxidase (XO) catalisa a conversão de 1-metilxantina (1MX) em ácido 1-metilúrico (1MU) (KASHUBA *et al.*, 1998; NEHLIG, 2018; NYÉKI *et al.*, 2001).

Os compostos primários da cafeína são degradados em ácidos úricos dimetilados, monometilxantinas e ácidos monometilúricos para posterior eliminação através da urina (TANG LIU; WILLIAMS; RIEGELMAN, 1983). Foi demonstrado que após a administração oral de 5 mg/kg de cafeína cerca de 85% da dose de cafeína foi recuperada na urina após 48 horas, sendo eliminada na forma intacta (TMX) ou na forma de seus metabólitos, como ácido 1-metilúrico (1-UM), 1-metilxantina (1-MX), ácido 1,7-dimetilúrico (1,7-DMU), 1,3- ácido dimetilúrico (1,3-DMU), 3,7-dimetilxantina/teobromina (3,7-DMX), 7-metilxantina (7-MX), 1,7-dimetilxantina/paraxantina (1,7DMX), 3-metilxantina (3-MX) e 1,3-dimetil uracilo (ADMU). Além disso, foi indicado que a via predominante de eliminação foi através do 1,7-DMX e aproximadamente 1% da cafeína é excretada de maneira inalterada na urina (BONATI *et al.*, 1982).

Os aspectos relacionados a metabolização e farmacocinética da cafeína estão apresentados na figura 2, onde os quadros representados em laranja representam as enzimas e são seguidos pelo metabólico gerado a partir da reação enzimática.

Figura 2 - Aspectos metabólicos relacionados à cafeína



Fonte: Elaborada pela autora, adaptado de Kot; Daniel, 2008; Nehlig, 2018; Thorn *et al.*, 2012.

2.1.2.1 Fatores que influenciam a metabolização da cafeína

Vários estudos têm reportado que existem variabilidades interindividuais e intra individuais que podem alterar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da cafeína (BALOGH *et al.*, 1992; HAMMAMI; ALVI, 2017; PICKERING; KIELY, 2018; YANG; PALMER; DE WIT, 2010).

O tabagismo e a utilização de contraceptivos orais afetam a eliminação da cafeína, sendo que fumantes possuem uma depuração aumentada e diminuição da meia-vida de eliminação da cafeína, enquanto o uso de contraceptivos orais diminui a depuração e aumenta a meia-vida de eliminação. O tabagismo induz a atividade da CYP1A2 enquanto os contraceptivos orais inibem a atividade da enzima. Além disso, foi evidenciado que a CYP1A2 é mais ativa em homens que em mulheres (GRZEGORZEWSKI *et al.*, 2022; RASMUSSEN *et al.*, 2002).

Foi observado que o tabagismo exerce influência sobre a enzima CYP1A2, ocasionando alterações na taxa de depuração da cafeína. Essa influência resulta em um aumento significativo da atividade enzimática da CYP1A2 em homens, atingindo um acréscimo de 66%, e em mulheres, com um aumento de 70%. Isso tem como consequência uma redução na meia-vida da cafeína em fumantes, que é estimada em 3,5 horas, enquanto a meia-vida de não fumantes é de cerca de 6 horas. Além disso, o *clearance* renal de fumantes é de cerca de 155 mL/kg/h enquanto o *clearance* de não fumantes é de 94 mL/kg/h. Entretanto, não foram demonstradas alterações nas taxas de metabólitos de cafeína na urina, ou seja, o tabagismo não altera a atividade das enzimas XO e NAT-2 (BENOWITZ; PENG; JACOB, 2003; CHUNG *et al.*, 2000; PARSONS; NEIMS, 1978; VISTISEN; LOFT; POULSEN, 1991).

Apesar dessa alteração metabólica relacionada ao tabagismo, foi demonstrado que a cessação do tabagismo por 3 a 4 dias diminui a velocidade de metabolização da cafeína, ocorrendo uma normalização significativa do metabolismo, mas provavelmente não de forma completa (BROWN *et al.*, 1988).

Com relação ao uso de contraceptivos orais e a metabolização da cafeína, foi evidenciado que a utilização de anticoncepcionais é capaz de reduzir a atividade da CYP1A2 em 20% (VISTISEN; LOFT; POULSEN, 1991). Essa redução da atividade enzimática, leva a uma menor depuração da cafeína, resultando em aumento do acúmulo dessa substância, visto que a meia-vida de eliminação em mulheres que fazem o uso do contraceptivo é de 7,88 horas, enquanto mulheres que não fazem uso do método essa meia-vida é de 5,37 horas. Além disso,

o tempo para atingir o pico de concentração é maior em mulheres que utilizam contraceptivos orais, indicando uma alteração na motilidade do trato gastrointestinal ou capacidade absorptiva de mulheres que utilizam contraceptivos orais (ABERNETHY; TODD, 1985).

Foi relatado na literatura que muitos medicamentos que são metabolizados no fígado pela enzima CYP1A2 possuem a capacidade de inibir essa enzima, como é o caso da fluvoxamina, clozapina, enoxacina e, portanto, também seriam capazes de alterar o metabolismo da cafeína (CARRILLO; BENITEZ, 2012).

A fluvoxamina é um medicamento pertencente à classe dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina e é um potente inibidor da enzima CYP1A2, possuindo a capacidade de elevar as concentrações de cafeína, devido à redução da depuração da substância e ao aumento de sua meia-vida de 5 horas para 31 horas, portanto, a ingestão de cafeína durante o tratamento com fluvoxamina pode levar à intoxicação por cafeína (JEPPESEN *et al.*, 1996).

A clozapina é um medicamento antipsicótico e é altamente metabolizada pela CYP1A2, sendo relatado que a coadministração de cafeína com o medicamento é capaz de causar elevação das concentrações do medicamento, e que após a retirada da cafeína da dieta os níveis normais do medicamento são restabelecidos (BERTILSSON *et al.*, 1994; CARRILLO *et al.*, 1998).

Os antibióticos da classe das quinolonas também influenciam no metabolismo da cafeína, sendo demonstrado que essa classe de medicamentos é capaz de aumentar as concentrações plasmáticas de cafeína, visto que diminuem a depuração e elevam o tempo de meia-vida da cafeína (BARNETT *et al.*, 1990; HARDER *et al.*, 1989).

Além disso, o álcool possui um efeito inibitório na atividade da enzima CYP1A2, visto que a ingestão de 50 g/dia prolongou significativamente a meia-vida da cafeína em 72% e diminuiu a depuração da cafeína em 36% (GEORGE *et al.*, 1986).

Com relação ao sexo, foi demonstrado em um único estudo que o volume de distribuição da cafeína é maior em mulheres que em homens, ou seja, a cafeína foi distribuída em uma quantidade maior de tecidos em mulheres que em homens (PATWARDHAN *et al.*, 1980), contudo, outros parâmetros farmacocinéticos não sofreram alteração de acordo com sexo (KASHUBA *et al.*, 1998; PATWARDHAN *et al.*, 1980; PURI; HEARD; MONRO, 2020).

Uma revisão sistemática demonstrou que não há diferença entre os sexos com relação à suplementação de cafeína, no desempenho de endurance e no índice de fadiga, entretanto, algumas investigações mostraram algumas diferenças sutis e significativas entre os sexos,

indicando que ao suplementar cafeína, homens podem experimentar um maior efeito no desempenho anaeróbio em comparação às mulheres (MIELGO-AYUSO *et al.*, 2019).

Apesar do estudo anterior ter referido que homens possam apresentar um maior efeito após a utilização de cafeína, uma meta-análise conduzida por Grgic e Del Coso (2021) descreveu que mulheres apresentam efeito ergogênico significativo com relação à endurance e força muscular. Os autores relataram, ainda, que os efeitos evidenciados na presente análise são semelhantes aos observados anteriormente em homens.

Foi sugerido por Lane *et al.* (1992) que a eliminação da cafeína pode ser retardada na fase lútea tardia do ciclo menstrual, ou seja, antes do início da menstruação, mas que tal achado poderia apresentar pequena significância clínica para a maioria das mulheres.

Com o intuito de avaliar a relação entre o ciclo menstrual e a utilização da cafeína sugerido por Lane *et al.* (1992) estudos posteriores demonstraram que a fase do ciclo menstrual não interfere a metabolização da cafeína pelas enzimas CYP1A2, NAT2 e XO, portanto, não há relação significativa entre o ciclo menstrual e a alteração da farmacocinética da cafeína (KAMIMORI *et al.*, 1999; KASHUBA *et al.*, 1998; ZAIGLER *et al.*, 2000).

Com relação à idade, foi demonstrado que recém-nascidos metabolizam a cafeína de maneira mais lenta e que as crianças com menos de um ano até a adolescência metabolizam a cafeína cerca de duas vezes mais rápido que adultos não fumantes (DEWS, 1997).

Os polimorfismos genéticos são um outro fator importante relacionado à metabolização da cafeína, uma vez que as variações nos genes CYP1A2, genes do receptor de adenosina 2 A (ADORA2A) e os genes do receptor de hidrocarboneto aril (AHR) tornam um indivíduo mais ou menos responsivo à ação da cafeína (FULTON *et al.*, 2018; SOUTHWARD *et al.*, 2018).

Destaca-se que o polimorfismo -163C>A (rs762551) para o gene CYP1A2, é capaz de induzir a atividade da enzima, tornando o indivíduo um metabolizador rápido da cafeína (KOONRUNGSESOMBOON *et al.*, 2017; SACHSE *et al.*, 1999).

Além disso, alguns fatores dietéticos, como é o caso do consumo de brássicas (brócolis, repolho, couve-flor, couve de Bruxelas, couve, dentre outros) aumentam a atividade da enzima CYP1A2 em aproximadamente 19%, ocorrendo uma redução da meia-vida plasmática média da cafeína em aproximadamente 20%. Sugere-se que esse efeito esteja relacionado ao aumento transitório da permeabilidade intestinal logo após o consumo de alimentos pertencentes a esse grupo de brássicas (HAKOOZ; HAMDAN, 2007; LAMPE *et al.*, 2000; MCDANELL *et al.*, 1992; MURRAY *et al.*, 2001; VISTISEN; LOFT; POULSEN,

1991). De forma contrária, o consumo de vegetais opiáceos, tais como cenoura, aipo, salsa, cominho e erva-doce, diminuem a atividade da enzima CYP1A2 (LAMPE *et al.*, 2000; PETERSON *et al.*, 2009).

No que diz respeito ao suco de toranja (*Citrus paradisi*), foram relatados seus efeitos *in vitro* e *in vivo* com relação à alteração do metabolismo da cafeína. Ensaios *in vitro* demonstraram que o suco de toranja foi capaz de inibir competitivamente a 3-desmetilação mediada pela enzima CYP1A2. Em seres humanos o suco de toranja aumentou a área sob a curva (AUC) em 28% e a meia-vida em 31%, enquanto diminuiu a depuração da cafeína em 23%. Os autores destacam que tais efeitos apresentados em humanos não apresentam consequências terapêuticas, visto que a CYP1A2 é responsável pela metabolização de outros compostos além da cafeína, mas que o consumo de doses elevadas possa alterar de forma significativa a farmacocinética e a farmacodinâmica da cafeína (FUHR; KLITTICH; STAIB, 1993). Entretanto, tais achados não são consistentes visto que Maish *et al.* (1996) não observaram efeitos do suco de toranja sobre a farmacocinética da cafeína em humanos.

Além disso, a alimentação pré-treino pode afetar de forma significativa as concentrações plasmáticas de cafeína e conseqüentemente a sua capacidade ergogênica, sendo demonstrado que o pico de concentração da cafeína é retardado e o a concentração máxima de cafeína é reduzida se ocorrer após a ingestão de carboidratos (SKINNER *et al.*, 2013b). Apesar disso, foi demonstrado que coincidir o início do exercício com o pico sérico de cafeína não resulta em melhorias de desempenho no teste de contrarrelógio de 40 km, enquanto a cafeína consumida 60 minutos antes do exercício levou a um desempenho significativamente melhor (2,0% mais rápido) em comparação ao placebo (SKINNER *et al.*, 2013a).

Com relação ao nível de atividade física, demonstrou-se que não há diferença significativa estatisticamente entre o metabolismo da cafeína em atletas treinados e homens ativos, mas atletas treinados (ciclismo/ triatletas) tendem a ter o pico de concentração da cafeína 16% menor que indivíduos ativos, visto que esses atletas tendem a possuir maiores concentrações de hemoglobina e volume sanguíneo (KJELLBERG; RUDHE; SJÖSTRAND, 1949; SKINNER *et al.*, 2014).

Quanto à composição corporal, verificou-se que este parâmetro é capaz de influenciar a farmacocinética da cafeína, sendo que indivíduos com maiores percentuais de gordura (>30%) apresentaram maior taxa de absorção (K_a 0,0027 min), menor constante de taxa de eliminação (K_e 0,0027 min) e meia-vida sérica mais longa (4,37 horas), portanto, apresentam maiores

concentrações sanguíneas de cafeína que indivíduos com um percentual de gordura inferior à 15% (KAMIMORI *et al.*, 1987; SKINNER *et al.*, 2014).

Sugere-se que o consumo de cafeína de forma crônica desencadeia tolerância à substância a partir de mecanismos compensatórios, em que uma maior quantidade de receptores de adenosina é gerada, portanto, maiores doses de cafeína seriam necessárias para atingir os efeitos necessários (AMMON, 1991). Tal fato foi demonstrado após a suplementação de uma concentração de cafeína de 400 mg/kg por 40 dias em camundongos que tiveram um aumento transitório no número de sítios de ligação à adenosina (BOULENGER *et al.*, 1983). Foi descrito que esse mecanismo poderia levar a uma habituação do indivíduo à utilização da cafeína (MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016). Entretanto, uma meta-análise conduzida por Carvalho *et al.* (2022), demonstrou que o consumo habitual de cafeína não parece influenciar o efeito ergogênico agudo da substância.

Devido ao fato de a cafeína ser um estimulante do SNC, indivíduos habituados ao consumo da cafeína podem desenvolver uma dependência física, emocional e psicológica. A retirada da cafeína da dieta desses indivíduos pode causar disforia, dor de cabeça, irritabilidade, letargia, bocejos, ineficiência e nervosismo, cerca de 12 a 20 horas após a sua retirada (KR *et al.*, 2022; NEWTON *et al.*, 1981).

Esse achado é tão significativo que a síndrome de abstinência de cafeína é classificada como um transtorno relacionado a substâncias no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Essa síndrome é caracterizada por três ou mais dos seguintes sinais e sintomas: dor de cabeça, fadiga ou sonolência acentuadas, concentração prejudicada, humor disfórico, humor deprimido ou irritabilidade, sintomas gripais como náusea, vômitos, dor/rigidez muscular, estando geralmente associada ao comprometimento do desempenho executivo e comportamental, sendo relatado que os sintomas da abstinência de cafeína podem durar entre 2 e 21 dias (APA, 2014).

2.1.2.2 Mecanismos de ação

A cafeína está envolvida em diversos mecanismos relacionados à melhora do desempenho, sendo que os três principais mecanismos envolvidos são com relação ao antagonismo dos receptores de adenosina, mobilização de cálcio intracelular e inibição das fosfodiesterases (CAPPELLETTI *et al.*, 2015).

O principal mecanismo de ação da cafeína é com relação ao seu efeito no SNC, na qual ela age como uma antagonista não seletiva dos receptores de adenosina, desempenhando importantes efeitos no comportamento e nas funções executivas (DALY; UKENA; JACOBSON, 1987). A cafeína possui uma alta afinidade por receptores de adenosina, antagonizando-os em limiares de cafeína sanguínea entre 10 μM e 50 μM (DALY *et al.*, 1994).

A adenosina possui efeitos na redução de neurotransmissores como a serotonina, dopamina, acetilcolina, norepinefrina, glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e 5-hidroxitriptamina (5-HTP), portanto, a cafeína apresenta um efeito contrário à adenosina, aumentando esses neurotransmissores e, conseqüentemente, apresenta resultados positivos referentes à redução da percepção de dor, tornando as pessoas mais tolerantes a desconfortos leves, melhora estado de vigília, aumentando a concentração promovendo um estado de alerta, melhora o humor, disposição, foco e tempo de reação, mas não em todos os indivíduos (DUNWIDDIE; MASINO, 2001; MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016; MEEUSEN *et al.*, 2006; NEHLIG, 2018).

O estímulo da mobilização intracelular de cálcio no receptor de rianodina cerebral é também um mecanismo relacionado ao desempenho proporcionado pela cafeína (MCPHERSONX *et al.*, 1991). No entanto, a concentração necessária para observar esse efeito é de 250 $\mu\text{mol/L}$ devido à baixa afinidade da cafeína aos canais de cálcio (DALY *et al.*, 1994). A dosagem de 5 mg/kg resulta em níveis plasmáticos de cafeína entre 20 e 40 $\mu\text{mol/L}$ (GRAHAM *et al.*, 2008), enquanto níveis acima de 200 $\mu\text{mol/L}$ são considerados tóxicos para humanos e níveis acima de 500 $\mu\text{mol/L}$ são considerados fatais (FREDHOLM, 1985).

Foi relatado que a liberação de cálcio intracelular diminui durante a fadiga, contribuindo com a redução da força, estando relacionado principalmente ao aumento da produção de fosfato pela creatina quinase (CK) (ALLEN; KABBARA; WESTERBLAD, 2002). Além disso, as metilxantinas tais como a cafeína poderiam facilitar a liberação de cálcio do retículo endoplasmático no músculo esquelético e cardíaco devido à ativação de receptores de rianodina (FREDHOLM, 1985).

No tecido muscular foi demonstrado que a cafeína facilita a contração muscular e a produção de força por cada unidade motora, podendo aumentar a contratilidade muscular durante contrações submáximas de indivíduos que fazem uso da cafeína (CAPPELLETTI *et al.*, 2015; ROUSSEAU *et al.*, 1988). Verificou-se que as fibras musculares de contração lenta - tipo I (oxidativo) são mais sensíveis à cafeína do que as fibras musculares do tipo II, de contração rápida (glicolítico) (PAGALA; TAYLOR, 1998). Entretanto, tais efeitos envolvendo

a ação da cafeína na liberação de cálcio são questionáveis, pois não foram demonstrados em estudos em humanos (JAMES; WILSON; ASKEW, 2004; MAGKOS; KAVOURAS, 2005).

Outro mecanismo descrito na literatura é que a cafeína atua como um inibidor competitivo não seletivo de fosfodiesterases, aumentando as concentrações intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), promovendo ativação da lipase hormônio-sensível (LHS), que desencadeia a lipólise no tecido adiposo, entretanto, é improvável que esse mecanismo explique qualquer ação ergogênica (BUTCHER; SUTHERLAND, 1962; DALY *et al.*, 1994; DAVIS; GREEN, 2009).

Apesar disso, dados sugerem que a suplementação de cafeína possui um efeito poupador de glicogênio muscular pela melhor oxidação de gordura (CRUZ *et al.*, 2015). Sendo demonstrado que exercícios de baixa a moderada intensidade, a utilização de ácidos graxos livres é preferível à oxidação de glicogênio muscular e que a oxidação da gordura parece atingir o pico em intensidades moderadas de exercício (45% a 65% do $VO_{2máx}$) (ACHTEN; JEUKENDRUP, 2004; ROMIJN *et al.*, 1993).

A cafeína possui a capacidade de ativar o metabolismo lipídico celular através do aumento da mobilização de ácidos graxos livres (AGL) pela adrenalina durante a realização de exercícios (GRAHAM; HIBBERT; SATHASIVAM, 1998). Além de aumentar a mobilização de ácidos graxos durante o exercício, a cafeína possui a capacidade de aumentar a taxa metabólica e os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres circulantes via lipólise na ausência de exercícios, sendo demonstrado que indivíduos em eutrofia apresentam maior oxidação de gordura, enquanto indivíduos com obesidade apresentam menor mobilização e utilização de suas reservas de gordura (ACHESON *et al.*, 1980; BRACCO *et al.*, 1995).

Corroborando com os estudos anteriores, Acheson *et al.* (2004) demonstraram que a cafeína possui a capacidade de aumentar significativamente o gasto energético total em aproximadamente 13%, mas que apesar da cafeína estimular a lipólise no tecido adiposo devido ao aumento da concentração de AGL, a oxidação lipídica aumentou apenas 44%, portanto, maior parte dos ácidos graxos mobilizados foram reesterificados devido a condição de repouso ao qual os participantes do estudo se encontravam.

Além disso, foi indicado que o sistema nervoso simpático foi responsável por mais de 50% do gasto energético e 60% do turnover lipídico, portanto, os efeitos da cafeína no metabolismo energético e lipídico são influenciados por componentes do sistema nervoso simpático e parassimpático (ACHESON *et al.*, 2004).

Em uma revisão sistemática com meta-análise os autores concluíram que a ingestão de cafeína em dosagens superiores a 3 mg/kg apresentou efeito significativo no aumento da oxidação de gordura durante o exercício, nos quais indivíduos sedentários apresentaram efeito aumentado na oxidação de gordura durante o exercício aeróbio de intensidade submáxima realizado após um período de jejum (COLLADO-MATEO *et al.*, 2020).

Foi sugerido que durante o exercício físico, o potássio (K^+) se acumula no interstício muscular causando fadiga devido ao comprometimento da excitabilidade da membrana, causando despolarização do sarcolema. E que o treinamento intenso reduz o acúmulo de K^+ no interstício muscular devido a uma maior recaptação deste íon através da maior atividade das bombas musculares de sódio-potássio (MOHR *et al.*, 2004; NIELSEN *et al.*, 2004).

Além desse mecanismo fisiológico relacionado à redução das concentrações de potássio, a suplementação de cafeína (6 mg/kg) é capaz de aumentar a resistência à fadiga e reduzir as concentrações de potássio intersticial durante e após o exercício físico, visto que durante o exercício as concentrações de potássio foram menores no grupo suplementado com cafeína ($5,7 \pm 0,3$ mmol/L) em comparação aos indivíduos não suplementados ($7,5 \pm 0,7$ mmol/L) (MOHR; NIELSEN; BANGSBO, 2011).

A cafeína também é capaz de aumentar a ressíntese de glicogênio durante a fase de recuperação do exercício (GOLDSTEIN *et al.*, 2010). Tal efeito é demonstrado principalmente quando a cafeína é ingerida juntamente com o carboidrato após o treinamento, visto que indivíduos que utilizaram 8 mg de cafeína por kg de massa corporal após o treinamento ressintetizaram cerca de 66% a mais de glicogênio que aqueles indivíduos que realizaram uma refeição contendo apenas carboidrato (PEDERSEN *et al.*, 2008). No ano de 2021, outro grupo de pesquisadores replicou o estudo, mas ao invés de utilizar 8 mg/kg de cafeína foi utilizado como tratamento o café com leite, sendo que o grupo controle ingeriu apenas leite junto à refeição do café da manhã. Foi demonstrado que o consumo de café com leite resultou em maior recuperação do glicogênio muscular, visto que o grupo café com leite acumulou $102,56$ mmol·kg dw⁻¹ de glicogênio após 4 horas, enquanto o grupo que tomou apenas leite recuperou $40,52$ mmol·kg dw⁻¹ (LOUREIRO *et al.*, 2021).

Além dos efeitos diretos da cafeína na melhora do desempenho esportivo, ela também é capaz de agir de maneira indireta, sendo relatado em alguns estudos que indivíduos “suplementados” com placebo, mas que possuíam a crença que estavam recebendo cafeína apresentaram melhorias de desempenho, esse fato é chamado de efeito placebo, no qual o

indivíduo apresenta um resultado que não pode ser atribuído ao tratamento ou intervenção, no caso, a suplementação de cafeína. Tal fato foi demonstrado em um estudo conduzido com ciclistas bem treinados, os quais exibiram uma relação dose-resposta linear nos ensaios experimentais apresentando aumento do desempenho de acordo com a quantidade de cafeína que supostamente estariam ingerindo, além disso, todos os participantes do estudo relataram sintomas relacionados à cafeína mesmo não recebendo a substância (BEEDIE *et al.*, 2006; GUEST *et al.*, 2021).

2.1.3 Desempenho e exercício

É comum que haja uma confusão entre os conceitos de atividade física e exercício físico. A atividade física (AF) é definida como qualquer forma de atividade muscular que resulta em gasto energético proporcional ao trabalho muscular. Já o exercício físico representa um subgrupo da AF que é planejado, estruturado e repetitivo com o objetivo de melhorar ou manter o desempenho físico (DASSO, 2019).

O primeiro relato da utilização da cafeína para aumentar a capacidade de trabalho muscular em homens ocorreu há mais de 100 anos (RIVERS; WEBBER, 1907). Atualmente a cafeína é um suplemento alimentar que melhora diretamente o desempenho esportivo, devido ao fato de possuir um nível de suporte adequado com uma base forte de evidências que sugere seu uso de forma segura, legal e eficaz (MAUGHAN *et al.*, 2018).

Os recursos ergogênicos são definidos como substâncias ou técnicas utilizadas para melhorar o desempenho do atleta, podendo ser recursos nutricionais, farmacológicos, fisiológicos ou psicológicos. Destaca-se nos últimos anos os recursos farmacológicos e fisiológicos, como os esteroides anabolizantes, hormônio do crescimento, eritropoetina e outras substâncias ergogênicas, como os suplementos alimentares (THEIN; THEIN; LANDRY, 1995).

Segundo a Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva, a cafeína demonstrou melhorar de forma aguda vários aspectos do desempenho no exercício, dentre os benefícios da suplementação de cafeína, destacam-se: endurance muscular, velocidade de movimento, corridas de curta e longa duração, salto, arremessos e força muscular, além de possuir a capacidade de melhorar ações específicas relacionadas ao desempenho de endurance e desempenho anaeróbio, apresentando maiores benefícios no desempenho de endurance. Entretanto, tais efeitos da cafeína não são apresentados em todos os estudos devido às

diferenças interindividuais relacionadas à genética, respostas físicas e psicológicas relacionadas à cafeína (GUEST *et al.*, 2021).

Os efeitos da suplementação da cafeína com relação a sua capacidade de reduzir a percepção subjetiva de esforço (PSE) já estão bem documentados com relação ao desempenho de endurance, sendo demonstrado por meio de uma meta-análise, que a cafeína possui a capacidade de reduzir 5,6% na PSE durante o exercício e que tal redução seria responsável por aproximadamente 29% da variação na melhora no exercício físico aeróbio (DOHERTY; SMITH, 2005).

Enquanto o efeito da cafeína sobre a redução da PSE em exercícios anaeróbios e de força são escassos, sendo demonstrado em muitos estudos que a suplementação com cafeína não apresentou efeito significativo em relação à diminuição da PSE (GREEN *et al.*, 2007; HUDSON *et al.*, 2008; SCHNEIKER *et al.*, 2006), corroborando com uma meta-análise conduzida por Ferreira, Da Silva, Bueno (2021), que demonstrou que a suplementação com cafeína não foi capaz de reduzir a PSE em indivíduos submetidos a treinos de força.

Entretanto, foi demonstrado que a PSE é maior quando as exigências de carga são maiores em comparação a cargas mais leves (DE LINS-FILHO *et al.*, 2012), esse fato justifica os efeitos encontrados por Green *et al.* (2007) onde indivíduos foram capazes de realizar uma maior carga de trabalho nos testes com a suplementação de cafeína (6 mg/kg), apesar de apresentarem o mesmo esforço percebido que o grupo placebo, além disso, o efeito da cafeína em gerar hipotalgesia desaparece à medida que a intensidade do exercício aumenta, por conta disso a redução da PSE em exercícios de força de alta intensidade não parece ser a melhor explicação para a ergogenicidade da cafeína no exercício resistido (BLACK; WADDELL; GONGLACH, 2015)

Foi relatado que essa contribuição psicológica da cafeína, referente à redução da PSE, permitiria que os indivíduos mantivessem o desempenho por mais tempo, podendo ser resultado do aumento no número de unidades motoras recrutadas e do aumento da força das contrações musculares, reduzindo assim o esforço para a realização das atividades requeridas, conservando mais energia e retardando o aparecimento da fadiga muscular (ROGERS; DINGES, 2005).

Sugere-se que a redução da PSE estaria relacionada com maiores níveis de paraxantina na urina após utilização da suplementação da cafeína em diferentes modos de administração, visto que apenas indivíduos com níveis maiores de paraxantina urinária apresentaram um PSE reduzido (WHALLEY; PATON; DEARING, 2021).

Foi indicado que durante o teste incremental máximo, as concentrações de hemoglobina oxigenada aumentam até o ponto de compensação respiratória, após o qual diminui até a exaustão ou permanece em estado estacionário. Em relação ao exercício submáximo, a oxigenação pré-frontal aumenta durante o exercício, mas atinge um estado estacionário ao longo do tempo, indicando que o aumento na ventilação respiratória devido à hipocapnia induzida pelo exercício leva a uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, nas concentrações de hemoglobina total, hemoglobina oxigenada e hemoglobina desoxigenada (DE WACHTER *et al.*, 2021).

Enquanto a suplementação com cafeína (6 mg/kg) e placebo percebido como cafeína, aumentaram a desoxigenação do córtex pré-frontal (PFC), melhorando o desempenho durante o teste incremental máximo (PIRES *et al.*, 2018). Além disso, Franco-Alvarenga *et al.* (2019) demonstraram que a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal foi capaz de reduzir a PSE e neutralizar o desempenho reduzido pela fadiga mental durante uma prova de contrarrelógio de ciclismo de 20 km.

Além disso, foi demonstrado que a suplementação de cafeína possui a capacidade de melhorar o desempenho de funções executivas em esportes, apresentando efeitos ergogênicos relacionados ao aumento da atenção, disposição e humor de atletas adultos (CALVO *et al.*, 2021).

A suplementação de cafeína além de ser utilizada como um potencializador das habilidades esportivas, vem sendo utilizado também como um psicoestimulante, auxiliando na produção de energia, melhora das habilidades executivas e melhora da atenção sustentada (CAPPELLETTI *et al.*, 2015; REPANTIS *et al.*, 2021).

2.1.3.1 Aspectos relacionados ao desempenho de endurance

Os exercícios de aeróbios são aqueles caracterizados por possuírem uma maior utilização de carboidratos e gorduras para a produção de energia na presença de oxigênio, sendo demonstrado que a contribuição dos sistemas de energia está intrinsecamente ligada à intensidade e duração do exercício físico (GASTIN, 2012).

A cafeína afeta o desempenho esportivo principalmente devido aos seus mecanismos no SNC através do seu efeito como antagonista à ação da adenosina, atenuando a percepção da dor, o esforço percebido e retardando a fadiga, ademais, é possível observar que a cafeína exibe

uma eficácia mais acentuada em indivíduos que apresentam certo grau de habituação em relação ao seu consumo regular (BARCELOS *et al.*, 2020).

Evidências apontam que, a suplementação de cafeína em doses variando de 3 a 9 mg por kg de massa corporal é capaz de aumentar o tempo até a exaustão durante testes de corrida com um aumento geral de $16,97\% \pm 14,65\%$, melhorando também o desempenho nos protocolos de contrarrelógio (CR) de corrida, com uma redução média de $-0,71\% \pm 0,83\%$ no tempo para completar a corrida (WANG *et al.*, 2023).

Em outra revisão sistemática com meta-análise elaborada com o objetivo de avaliar criticamente o efeito da ingestão aguda de cafeína no desempenho do contrarrelógio superior a 5 minutos, foi demonstrado que a suplementação aguda de cafeína em doses moderadas (3 a 6 mg/kg) apresenta um tamanho de efeito positivo na melhora da potência média em $2,92 \pm 2,18\%$ e no tempo de conclusão do contrarrelógio em $2,26 \pm 2,60\%$ (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018).

Foi observado ainda, que o tamanho do efeito da cafeína aumentou de acordo com o aumento da duração do evento de contrarrelógio, ou seja, quanto mais longa a competição, maior será o aumento do desempenho devido à suplementação de cafeína. Adicionalmente, foi demonstrado que a cafeína melhora de forma significativa o desempenho de contrarrelógio acima de 5 minutos em aproximadamente 3% e que tais benefícios não parecem ser influenciados pelo sexo, idade, VO_{2max} do atleta, evento esportivo, dose ou tempo de ingestão da cafeína antes da competição (SHEN *et al.*, 2019).

No ano de 2018, uma meta-análise teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de cafeína nas respostas fisiológicas ao exercício submáximo, sendo demonstrado que a cafeína aumenta de forma significativa as medidas de ventilação pulmonar, lactato sanguíneo, glicose sanguínea e efeito supressor nas classificações de esforço percebido, enquanto não alterou as medidas de frequência cardíaca, razão de troca respiratória e consumo de oxigênio quando comparado ao grupo placebo (GLAISTER; GISSANE, 2018).

Além disso, foi relatado que o horário do dia e o nível de treinamento é capaz de influenciar o desempenho de endurance após a administração da cafeína, sendo demonstrado que indivíduos treinados provavelmente são mais propensos a obter os efeitos ergogênicos da cafeína no período da manhã, enquanto indivíduos não treinados provavelmente apresentaram maiores ganhos com a utilização da cafeína no período noturno, em treinamento de ciclismo de 3 km (BOYETT *et al.*, 2016).

2.1.3.2 Aspectos relacionados ao desempenho anaeróbio

Os exercícios anaeróbios são aqueles caracterizados por possuírem menores tempo de duração e alta intensidade e por conta dessa característica apresentam maior produção de energia através das vias anaeróbias, como a via da fosfocreatina (ATP-CP) e da glicólise anaeróbia (GASTIN, 2012).

Apesar dos estudos mostrarem uma vantagem maior na utilização da suplementação e cafeína em exercícios aeróbios (GRGIC *et al.*, 2020c), indivíduos que realizam exercícios físicos que exigem mais do metabolismo anaeróbio, também se beneficiam da suplementação da cafeína, sendo demonstrado em uma meta-análise que a suplementação com cafeína foi capaz de aumentar a potência pico e potência média durante o teste de Wingate, um teste muito utilizado para avaliação da aptidão anaeróbia (GRGIC, 2018; INBAR; BAR-OR; SKINNER, 1996).

Entretanto, foi demonstrado em uma meta-análise conduzida no ano de 2019, que a suplementação de cafeína (3 a 6 mg/kg) não foi capaz de melhorar de forma significativa a capacidade de *sprints* repetidos, entretanto, a meta-análise apresentou apenas 7 estudos, totalizando uma amostra de 89 participantes (LOPES-SILVA *et al.*, 2019).

2.1.3.3 Aspectos relacionados ao desempenho all-out de curta duração

Em uma meta-análise conduzida com o objetivo de avaliar a suplementação de cafeína em exercícios de força e potência, demonstrou-se que a cafeína é capaz de aumentar de forma significativa a força muscular a partir de uma repetição máxima (RM) na parte superior do corpo, mas não melhorou a força de membros inferiores, além disso, a suplementação de cafeína também exibiu efeitos significativos na potência muscular através do salto vertical (GRGIC *et al.*, 2018).

No ano de 2021, uma outra meta-análise corroborou com o efeito da cafeína apresentado por Grgic *et al.* (2018), demonstrando que a cafeína apresentou efeitos ergogênicos significativos relacionados à resistência de força, número de repetições e força máxima no exercício supino reto, enquanto tais efeitos não foram apresentados no exercício *leg press* (FERREIRA; DA SILVA; BUENO, 2021).

Foi evidenciado que a utilização da suplementação de cafeína é benéfica para a taxa de desenvolvimento de força, e que doses mais altas (6 a 10 mg/kg) foram relacionadas a

tamanhos de efeito maiores que doses moderadas (3 a 5 mg/kg) de maneira significativa. Assim, indivíduos que queiram aumentar de forma aguda a sua taxa de desenvolvimento de força podem considerar a suplementação de cafeína antes da realização do exercício resistido na dosagem de 3 a 10 mg/kg, cerca de 60 min antes da atividade, entretanto, a cafeína não apresentou efeitos ergogênicos durante o teste de salto contra movimento (GRGIC; MIKULIC, 2022).

Entretanto, em maio de 2022 uma meta-análise foi publicada com o objetivo de avaliar a dosagem mínima necessária para que os indivíduos apresentassem efeitos ergogênicos a partir da utilização da cafeína. Foi demonstrado que baixas doses de cafeína (<3 mg/kg) foram positivamente relacionadas à força muscular na parte inferior do corpo, mas não na parte superior do corpo. Foram apresentados resultados positivos para resistência muscular e velocidade de movimento mesmo com baixas doses de cafeína (1 a 2 mg/kg), sugerindo que, até mesmo baixas doses de cafeína são ergogênicas (GRGIC, 2022).

A suplementação de cafeína é altamente ergogênica para velocidade de movimento no exercício resistido e para velocidade média de pico, apresentando um tamanho de efeito grande, portanto, indivíduos que queiram aumentar agudamente sua velocidade de movimento no exercício resistido, beneficiam-se da suplementação da cafeína no pré-treino (RAYA-GONZÁLEZ *et al.*, 2019). Observa-se também efeitos ergogênicos significativos relacionados à força isocinética, sendo demonstrados maiores efeitos nos músculos extensores do joelho e em maiores velocidades angulares (GRGIC; PICKERING, 2019).

Um grupo de pesquisadores, no ano de 2015, relatou que melhorias no desempenho de força dependiam da hora do dia em que a cafeína era administrada, sendo evidenciado que a utilização da suplementação de cafeína no período da manhã foi mais benéfica que a suplementação de cafeína no período noturno em exercícios de supino reto e agachamento completo por indivíduos altamente treinados. A suplementação da cafeína no período da noite além de apresentar poucos efeitos sobre o desempenho, também aumentou a taxa de efeitos colaterais após 24 horas, como insônia e ansiedade (MORA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2015).

2.2 ASPECTOS GENÉTICOS RELACIONADOS AOS EFEITOS ERGOGÊNICOS DA CAFEÍNA

Conforme descrito por Pickering e Kiely (2018), a cafeína apresenta efeitos ergogênicos diversos nos indivíduos e tais efeitos podem estar relacionadas aos protocolos

experimentais e às variações interindividuais dos participantes, como os fatores ambientais que podem influenciar o metabolismo da cafeína, além das variações genéticas e epigenéticas.

A genética desempenha um papel importante na variabilidade individual no consumo e nas respostas geradas a partir do consumo da cafeína, tanto de forma direta quanto de forma indireta, alterando o metabolismo e/ou a ação da cafeína no corpo humano (YANG; PALMER; DE WIT, 2010).

Algumas variações genéticas possuem a capacidade de alterar o metabolismo da cafeína à nível do citocromo P450, como o polimorfismo de nucleotídeo único da enzima CYP1A2, ou gerar alterações nos receptores de adenosina e dopamina nos genes ADORA2A e DRD2, respectivamente, os quais estão associados à sensibilidade e ansiedade induzida pela cafeína (YANG; PALMER; DE WIT, 2010), enquanto a variação na expressão do gene AHR foi associada a uma maior propensão ao consumo de cafeína (CORNELIS *et al.*, 2011).

Além disso, diversos estudos de associação genômica ampla demonstraram que indivíduos com polimorfismos genéticos relacionados aos genes AHR, CYP1A2, POR e ABCG2 apresentam maior consumo habitual de café (CORNELIS, 2019).

Com relação à avaliação de aspectos genéticas relacionadas às respostas ergogênicas da suplementação de cafeína, os genes mais estudados são os genes CYP1A2, relacionado ao metabolismo de mais de 90% da cafeína, e o gene ADORA2A, associado à sensibilidade, ansiedade e distúrbios do sono (ARNAUD, 2011; CORNELIS; EL-SOHEMY; CAMPOS, 2007; ERBLANG *et al.*, 2019).

O estudo da interação gene-dieta tem sido uma área da Nutrição em crescimento nos últimos anos, uma vez que os nutrientes têm a capacidade de interagir e modular as funções fisiológicas do organismo. A genômica nutricional estuda a interação entre componentes bioativos dos alimentos e o genoma, incluindo os estudos das áreas de nutrigenética e nutrigenômica (EKMEKCI; CIRAK, 2010)

O termo nutrigenômica se refere ao estudo da interação entre os componentes da dieta e o genoma humano e como esses nutrientes modificam a expressão gênica, enquanto a nutrigenética está relacionada à identificação das respostas aos componentes da dieta no que diz respeito às diferenças genéticas dos indivíduos (SUBBIAH, 2007).

Por sua vez, a genômica esportiva permite a maximização do desempenho físico através de uma nutrição de precisão, levando em consideração a interação entre fatores metabólicos, ambientais, sociais e genéticos na prescrição de alimentos e suplementos alimentares (AHMETOV *et al.*, 2016; FERGUSON *et al.*, 2016; GUEST *et al.*, 2019).

Com relação aos suplementos alimentares, observa-se um elevado número de estudos realizados com o intuito de avaliar a interação entre a suplementação de cafeína e os polimorfismos genéticos, sendo demonstrado que a cafeína é um dos compostos bioativos mais estudados na área da nutrigenômica (GUEST *et al.*, 2019).

2.2.1 Polimorfismos genéticos envolvidos nas respostas metabólicas frente à utilização da cafeína

Ao longo dos anos alguns estudos vêm sendo conduzidos com o intuito de avaliar as relações entre o genótipo e as respostas metabólicas frente à utilização da cafeína, como estudos com gêmeos que mostraram contribuições significativas dos genes na determinação da preferência para ingestão da substância, demonstrando que aspectos genéticos estão relacionados à herdabilidade do consumo de alimentos e bebidas (CARMELLI *et al.*, 1990; TEUCHER *et al.*, 2007; VINK; STAPHORSIUS; BOOMSMA, 2009).

Algumas variações genéticas estão estreitamente correlacionadas com as respostas metabólicas desencadeadas pelo consumo de cafeína, notadamente as alterações no gene rs762551, que codifica a enzima CYP1A2, responsável pela maior parte do metabolismo da cafeína no organismo humano. Nesse sentido, o polimorfismo de nucleotídeo único C → A está associado a uma maior indução da enzima CYP1A2. Os homozigotos AA são considerados “metabolizadores rápidos” da cafeína, enquanto portadores do genótipo AC são considerados “metabolizadores intermediários” e homozigotos CC são considerados “metabolizadores lentos” da cafeína (KOONRUNGSESOMBOON *et al.*, 2017; SACHSE *et al.*, 1999).

Enquanto o polimorfismo CYP1A2 -163C >A foi associado a uma maior atividade enzimática de CYP1A2, polimorfismos na região flanqueadora 5' e no sítio de *splicing* doador do íntron 6 (3534G > A) estão relacionados a uma diminuição significativa na atividade da enzima CYP1A2 (ALLORGE *et al.*, 2003; NAKAJIMA *et al.*, 1999).

Womack *et al.* (2012) conduziram um ensaio clínico duplo cego com o objetivo de determinar se o polimorfismo no gene CYP1A2 apresenta influência ou não no efeito ergogênico da suplementação de cafeína (6 mg/kg) entre 35 ciclistas do sexo masculino treinados. Os autores demonstraram uma redução de 4,9% no tempo de teste nos indivíduos homozigotos AA, enquanto indivíduos portadores do alelo C apresentaram uma redução de tempo de 1,8%, portanto, aqueles indivíduos considerados metabolizadores rápidos de cafeína apresentaram maiores efeitos após a ingestão de cafeína.

Tais efeitos na velocidade de metabolização da cafeína foram demonstrados em um ensaio clínico com 101 participantes com o objetivo de avaliar a relação entre os polimorfismos genéticos da enzima CYP1A2 e a ergogenicidade da cafeína (GUEST *et al.*, 2018). Neste estudo foi possível observar que doses moderadas de cafeína (2 a 4 mg/kg) administradas em homens atletas proporcionaram melhora no tempo de ciclismo apenas naqueles com genótipo AA, enquanto aqueles com genótipo heterozigoto AC apresentaram efeito nulo frente à utilização do suplemento; e indivíduos com genótipo CC, considerados metabolizadores lentos, apresentaram desempenho de resistência prejudicado em 13,7% com a utilização da cafeína (GUEST *et al.*, 2018).

Entretanto, a interação entre os polimorfismos genéticos e a suplementação de cafeína ainda não está claramente definida na literatura atual, visto que os resultados das pesquisas são divergentes. Ressalta-se que mesmo que alguns estudos apresentam essa relação positiva entre o genótipo e diferentes respostas ergogênicas após a utilização de cafeína (BEILER *et al.*, 2020; CARSWELL *et al.*, 2020; GRGIC *et al.*, 2020a; GUEST *et al.*, 2018, 2015, 2022; LOY *et al.*, 2015; MINAEI *et al.*, 2022; O'CONNOR *et al.*, 2018; PATAKY *et al.*, 2016; PUENTE *et al.*, 2018; RAHIMI, 2019; THOMAS *et al.*, 2017; WONG *et al.*, 2021), outros estudos não demonstraram relação entre o desempenho e o perfil genético dos participantes (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GLAISTER *et al.*, 2021; GRGIC *et al.*, 2020b; SALINERO *et al.*, 2017; SICOVA *et al.*, 2021; SMITH *et al.*, 2019; SPINELI *et al.*, 2020).

Grgic *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática objetivando avaliar a influência do polimorfismo CYP1A2 -163C >A nos efeitos ergogênicos da cafeína, sendo demonstrados maiores tamanhos de efeito no desempenho aeróbio naqueles indivíduos que possuíam genótipo AA (d de Cohen= 0,16 a 0,67), sendo demonstrados tamanhos de efeitos negativos para o genótipo CC (d de Cohen= -1,35), entretanto, dos 17 estudos incluídos na revisão apenas 4 deles demonstraram diferenças significativas entre os genótipos.

Além de polimorfismos no gene CYP1A2, polimorfismos no gene ADORA2A também são frequentemente relacionados às respostas ergogênicas da suplementação de cafeína, visto que variações nos receptores de adenosina poderiam afetar a capacidade da cafeína de bloquear efetivamente esse receptor e alterar a sensibilidade dos indivíduos à cafeína, em que o SNP 1976T > C no gene ADORA2A tem sido usado para categorizar os indivíduos com uma alta (genótipo TT) ou baixa sensibilidade à cafeína (genótipo CC/CT) (NEHLIG, 2018).

Essa associação entre a sensibilidade à cafeína e o gene ADORA2A foi apresentada em um estudo de interação gene-dieta com 2.735 participantes conduzido por Cornelis *et al.* (2007), que demonstrou que indivíduos com o genótipo TT eram mais propensos a consumir menos cafeína (<100 mg/dia) do que as pessoas portadoras do alelo C.

O primeiro estudo conduzido visando determinar se o polimorfismo no gene ADORA2A influencia nos efeitos da cafeína em antagonizar os receptores de adenosina foi realizado com mulheres após a ingestão de cafeína em uma concentração de 5 mg/kg de massa corporal, sendo demonstrado que apenas portadores do genótipo TT apresentaram efeito ergogênico significativo no teste de contrarrelógio (LOY *et al.*, 2015).

Grgic *et al.* (2020a) avaliaram os efeitos ergogênicos da cafeína (3 mg/kg) naqueles indivíduos considerados antes como não respondedores à cafeína, portadores do alelo C do gene ADORA2A, e demonstraram que das 25 variáveis analisadas, a cafeína foi ergogênica em 21 delas, portanto, tanto indivíduos portadores do genótipo TT quanto aqueles portadores do genótipo CC se beneficiam da suplementação com cafeína.

Conforme descrito por Carswell *et al.* (2020), indivíduos portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2, apresentaram melhor desempenho executivo que indivíduos portadores do alelo C, mas que nenhuma alteração genética relacionada aos genes CYP1A2 e ADORA2A foi capaz de alterar o desempenho ao exercício apresentado pela suplementação de cafeína. Corroborando esses achados, Munoz *et al.* (2020) demonstraram que a suplementação aguda de cafeína não foi modulada pelo genótipo dos participantes, considerando a suplementação de cafeína como uma estratégia ergogênica eficaz para melhorar alguns aspectos neuromusculares de jogadores de handebol.

Em um estudo realizado no ano de 2022 no Brasil, 71 indivíduos fisicamente ativos foram genotipados para os polimorfismos CYP1A2 e ADORA2A, sendo que 47,9% eram homozigotos AA para gene CYP1A2, enquanto 52,1% da amostra era portadora do alelo C (genótipos AC e CC). Para o gene ADORA2A, 22,7% eram homozigotos TT e 77,3% eram portadores do alelo C (genótipos CT e CC) (MENDES *et al.*, 2022). É possível observar uma grande variação genética entre os indivíduos, e que nesse estudo com brasileiros, a maior parte deles são considerados como metabolizadores lentos e possuem baixa sensibilidade à cafeína de acordo com seus genótipos. Entretanto, de acordo com os dados já publicados por Spinelli *et al.* (2020), o genótipo não foi capaz de influenciar de forma negativa a ergogenicidade da suplementação de cafeína em adolescentes em testes de força de preensão manual, salto vertical,

testes de agilidade, flexões, abdominais e no Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level 1 (Yo-Yo IR1).

Contudo, diversos outros estudos demonstraram que esse perfil genético relacionado aos genes CYP1A2 (genótipos AC e CC) e ADORA2A (genótipos CT e CC) apresentaria menores efeitos ergogênicos a partir da suplementação de cafeína (GUEST *et al.*, 2018; LOY *et al.*, 2015; RÉTEY *et al.*, 2007; WOMACK *et al.*, 2012).

Diante do exposto, a pergunta de partida do presente trabalho é: qual é a relação entre os polimorfismos genéticos e os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína sobre o desempenho esportivo de indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico?

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar o papel mediador dos polimorfismos genéticos entre os efeitos da suplementação de cafeína e o desempenho esportivo em indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico, por meio de uma revisão sistemática.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Investigar as alterações genéticas relacionadas à metabolização da cafeína;
- 2) Investigar os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína em praticantes de exercício físico que possuam polimorfismos genéticos identificados;

4 HIPÓTESES

- a) Hipótese nula: Os polimorfismos genéticos não são capazes de influenciar as respostas ergogênicas geradas a partir da suplementação de cafeína em indivíduos saudáveis fisicamente ativos;
- b) Hipótese alternativa: Os polimorfismos genéticos são capazes de influenciar as respostas ergogênicas geradas a partir da suplementação de cafeína em indivíduos saudáveis fisicamente ativos;

5 MÉTODO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

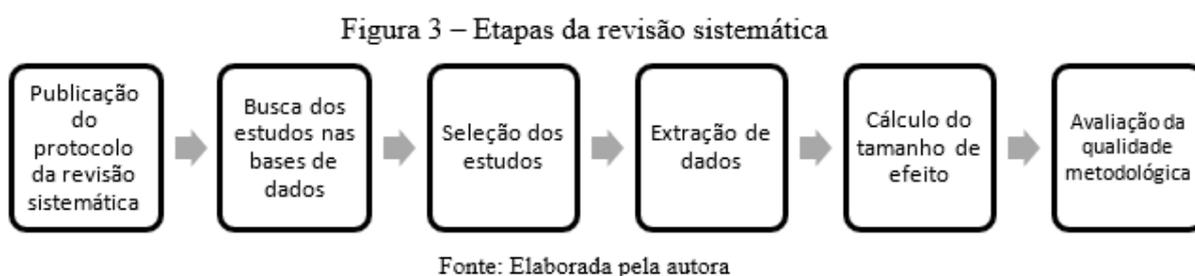
A presente revisão sistemática avaliou a relação entre os polimorfismos genéticos em indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico e a ação ergogênica da suplementação de cafeína sobre o desempenho físico. A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (HIGGINS *et al.*, 2022) e a estrutura PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho, tipo de estudo). Os resultados foram reportados de acordo com as diretrizes do “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021).

5.1.1 Inserção do estudo

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC (PPGN), na linha de pesquisa II - Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o estado nutricional, vinculado ao grupo de pesquisa do Laboratório de Esforço Físico (LAEF) do Departamento de Educação Física da UFSC, coordenado pelos professores Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo e Ricardo Dantas de Lucas. O trabalho com a cafeína vem sendo realizado pelo LAEF há mais de 10 anos. Dentre os trabalhos elaborados em parceria com o grupo de pesquisa, podem ser citados: “*Caffeine Affects Time to Exhaustion and Substrate Oxidation during Cycling at Maximal Lactate Steady State*” por Cruz *et al.* (2015), “*Caffeinated chewing gum increases repeated sprint performance and augments increases in testosterone in competitive cyclists*” por Paton, Lowe e Irvine (2010); “*Effects of caffeine chewing gum on race performance and physiology in male and female cyclists*” por Pantoni, Costa e Guglielmo (2015); “*Effects of Caffeine Chewing Gum on Exercise Tolerance and Neuromuscular Responses in Well-Trained Runners*” por Dittrich *et al.* (2021b); dissertação de mestrado intitulada “Efeito da suplementação de cafeína em goma no desempenho de 50 m nado crawl e durante uma série de treinamento intervalado em nadadores” por Marília Cavalcante Serpa (2018); e a tese de doutorado em construção intitulada “Efeitos da suplementação de cafeína em goma nas respostas neuromusculares e cardiorrespiratórias em indivíduos fisicamente ativos” por Eduardo Marcel Fernandes Nascimento (2024).

5.2 ETAPAS DA PESQUISA

Para a elaboração da revisão sistemática, diversas etapas foram cumpridas, como demonstrado na Figura 3. Primeiramente, foi elaborado e publicado o protocolo da revisão sistemática. Em seguida foi realizada a busca dos estudos nas bases de dados de acordo com a estratégia de busca criada adequadamente para cada base de dados. Após a busca e exclusão de duplicatas, os artigos que iriam compor a revisão sistemática foram selecionados e seus dados extraídos. Por fim, foram realizados os cálculos de tamanho de efeito e avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados.



5.2.1 Protocolo da revisão sistemática

O protocolo da revisão sistemática foi registrado na Open Science Framework (OSF) em março de 2023 e pode ser acessado em: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/U9T4P>.

5.2.2 Estratégia de busca

Antes de iniciar a revisão, foi realizado um estudo piloto a fim de avaliar a viabilidade da pesquisa, assim como obter uma maior familiaridade com o tema. A estratégia de busca para a presente revisão sistemática foi criada com o auxílio de um bibliotecário especializado em busca computadorizada levando em consideração o anagrama PICOS, que foi utilizado para determinar a elegibilidade dos artigos que compuseram a revisão sistemática (Quadro 1).

Quadro 1 - Anagrama PICOS

P	População	Indivíduos saudáveis praticantes de exercício físico sem limitação de faixa etária
I	Intervenção	Suplementação oral de cafeína sob diferentes métodos de administração (goma, cápsula ...) e dosagem

C	Comparação	Mesmas condições com placebo ou grupo controle
O	Desfecho	Medidas de desempenho no exercício
S	Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, cruzado ou paralelos.

Fonte: elaborado pela autora

Para realização da presente revisão sistemática foi utilizada uma estratégia de busca com três grupos de palavras-chave, utilizando os *Medical Subject Headings* (MeSH): "Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism* AND "Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe* AND "Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Body Practice" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete".

A busca dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, SportDiscuss, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Scielo e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, foi verificada a lista de referência dos artigos selecionados e a literatura cinzenta foi consultada por meio de uma busca no *Google Scholar*. A estratégia de busca detalhada que foi utilizada em cada uma das bases de dados está apresentada no Apêndice A.

5.2.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram elaborados e descritos de acordo com a estrutura PICOS.

5.2.3.1 Critérios de inclusão

(P) – Foram incluídos os estudos que avaliaram homens e mulheres saudáveis, indiferente da faixa etária, praticantes de exercício físico e que avaliaram a prevalência de polimorfismos genéticos;

(I) – Foram incluídos estudos que avaliaram o efeito ergogênico da suplementação via oral da cafeína sob diferentes modos de apresentação (gomas, cápsulas, enxaguante);

(S) – Foram incluídos estudos completos, teses ou dissertações de ensaios clínicos randomizados cruzados ou paralelos.

5.2.3.2 Critérios de exclusão

- (P) – Foram excluídos aqueles estudos conduzidos com indivíduos fisicamente inativos;
- (I) – Foram excluídos aqueles artigos que avaliaram apenas a coadministração da suplementação de cafeína com outras substâncias;
- (S) – Foram excluídos resumos publicados em anais de congresso;

5.2.4 Seleção dos artigos

A seleção dos artigos seguiu as recomendações da *Cochrane* e os resultados deste processo estão apresentados de acordo com as diretrizes do PRISMA (Figura 5) (HIGGINS *et al.*, 2022; PAGE *et al.*, 2021).

Inicialmente, os artigos resultantes das buscas foram armazenados no gerenciador de referências Mendeley®, sendo realizada a eliminação de duplicatas tanto de forma automatizada quanto manual. Após a conclusão dessa etapa, os artigos foram exportados para o software Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute). No Rayyan, os títulos e resumos dos estudos foram analisados de forma independente por dois autores (CD e GAVA), que seguiram critérios de elegibilidade preestabelecidos. Caso houvesse divergências entre os dois pesquisadores, um terceiro revisor (FKB) foi consultado para a tomada de decisão.

Em seguida, os artigos selecionados na triagem passaram por uma leitura completa, que foi realizada de forma independente por dois autores. Adicionalmente, as listas de referências e a literatura cinzenta foram consultadas com o intuito de ampliar a recuperação de um número maior de estudos. Durante a busca dos artigos, não foram aplicados filtros relacionados a restrições de tempo ou idioma. Ademais, foi configurado um alerta em todas as bases de dados para notificação sobre possíveis novos artigos relacionados à estratégia de busca adotada.

O período de busca de dados ocorreu de março de 2023 a 24 de setembro de 2023.

5.2.5 Extração de dados

Um formulário para extração dos dados de forma padronizada foi elaborado e previamente testado. A extração dos dados foi realizada manualmente por dois pesquisadores de forma independente (CD e GAVA). Os dados extraídos de cada estudo foram: população do

estudo, número, sexo e idade dos participantes, genes avaliados, tipo do estudo, características da intervenção, testes utilizados para avaliar a ergogenicidade da cafeína, resultados, efeitos colaterais e conflitos de interesse. Quando necessário, a extração de dados provenientes de figuras foi efetuada por meio da aplicação WebPlotDigitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>).

5.2.6 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão foi realizada utilizando a escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), que possui 11 itens que avaliam aspectos metodológicos, como critérios de inclusão, randomização, ocultação de alocação, cegamento de participantes e avaliadores, atrito e relato de dados. Essa ferramenta foi desenvolvida para estudos da fisioterapia, porém, vem sendo muito utilizada em outras áreas, incluindo nutrição, medicina, fonoaudiologia e as áreas de ciências do esporte e do exercício (ELKINS *et al.*, 2013; MAHER *et al.*, 2003). Na presente revisão sistemática, foi utilizada a versão em português da escala de PEDro apresentada no Anexo 1 deste documento.

Todos os itens do *checklist* do PEDro são pontuados como 1 (critério presente) ou 0 (critério ausente). O primeiro item não está incluído na pontuação total da escala original, portanto, o número máximo possível de pontos que podem ser contabilizados é 10 (MAHER *et al.*, 2003; VERHAGEN *et al.*, 1998). Para interpretação da avaliação da qualidade metodológica, os estudos foram classificados de acordo com o número final de pontos, sendo considerados estudos de baixa qualidade aqueles que obtiveram uma pontuação de 0 a 4 pontos, qualidade intermediária quando apresentaram de 5 a 6 pontos e de alta qualidade quando apresentaram de 7 a 10 pontos (MAHER, 2003).

Adicionalmente, o risco de viés foi verificado usando a ferramenta de risco de viés revisada da *Cochrane* para ensaios randomizados cruzados (RoB 2). A ferramenta RoB 2 fornece uma estrutura para avaliar o risco de viés nos resultados do estudo em cinco domínios gerais: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) preconceito devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido à falta de dados de resultados; (4) viés na mensuração do desfecho e (5) viés na seleção do resultado relatado. Além disso, ensaios cruzados possuem um critério adicional (S) viés decorrente de efeitos de período e de transição (STERNE *et al.*, 2019).

A qualidade metodológica e o risco de viés foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente (CD e GAVA). As diferenças foram resolvidas por meio de discussão e consenso e esclarecidas com um terceiro Revisor (FKB), se necessário.

5.2.7 Modelo de Análise

Foram adotadas como variáveis independentes as características dos participantes e o protocolo do ensaio clínico, enquanto as variáveis dependentes são aquelas relacionadas à avaliação dos efeitos ergogênicos da suplementação da cafeína e efeitos colaterais apresentados nos resultados dos trabalhos. No Quadro 2, encontram-se descritas os tipos de variáveis dos dados extraídos dos estudos.

Quadro 2 - Tipos de variáveis exploradas na revisão sistemática

Variável	Tipo de variável
Tipo de estudo	Variável independente, qualitativa nominal
Número de participantes	Variável independente, quantitativa discreta
Idade (em anos)	Variável independente, quantitativa contínua
Sexo	Variável independente, qualitativa nominal
Polimorfismo genético avaliado	Variável independente, qualitativa nominal
Dosagem de cafeína (mg/kg)	Variável independente, quantitativa discreta
Tipo de cafeína utilizada	Variável independente, qualitativa nominal
Tempo entre a administração da cafeína e o início do evento (minutos)	Variável independente, quantitativa contínua
Resultados encontrados	Variável dependente, quantitativas contínuas e discretas
Efeito colateral	Variável dependente, qualitativa nominal
Tamanho de efeito	Variável dependente, quantitativa contínua
Conflito de interesse	Variável independente, qualitativa nominal

Fonte: elaborado pela autora

5.2.8 Processamento e análise de dados

Todos os artigos selecionados para compor a revisão sistemática tiveram a sua qualidade metodológica avaliada conforme a escala de PEDro e a ferramenta RoB 2 (MAHER *et al.*, 2003; STERNE *et al.*, 2019). Além disso, o cálculo do tamanho de efeito (*d* de Cohen) foi calculado para todos os estudos que apresentaram os dados necessários para o cálculo, com o intuito de comparar a magnitude do efeito entre os grupos cafeína-placebo de acordo com a fórmula abaixo:

Figura 4 - Fórmulas d de Cohen

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_1^2 + s_2^2)/2}} \quad \text{ou} \quad d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \quad s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Onde:

X_1 = Média do grupo 1

X_2 = Média de grupo 2

s_1 = Desvio padrão do grupo 1

s_2 = Desvio padrão do grupo 2

S = Desvio padrão agrupado

n_1 = Número de sujeitos no grupo 1

n_2 = Número de sujeitos no grupo 2

A magnitude dos tamanhos de efeito foi interpretada como: trivial ($\leq 0,2$), pequeno (0,21 – 0,50), médio (0,51 – 0,8) e grande ($> 0,8$), levando em consideração a classificação criada por (SAWILOWSKY; UK, 2009) e utilizada por estudos anteriores para classificar o tamanho do efeito dos estudos envolvendo exercício físico (GRGIC *et al.*, 2021; WONG; SIM; BURNS, 2021).

6 RESULTADOS

O relato das informações disponíveis nesta revisão sistemática está apresentado na lista de verificação PRISMA presente no Apêndice B.

6.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

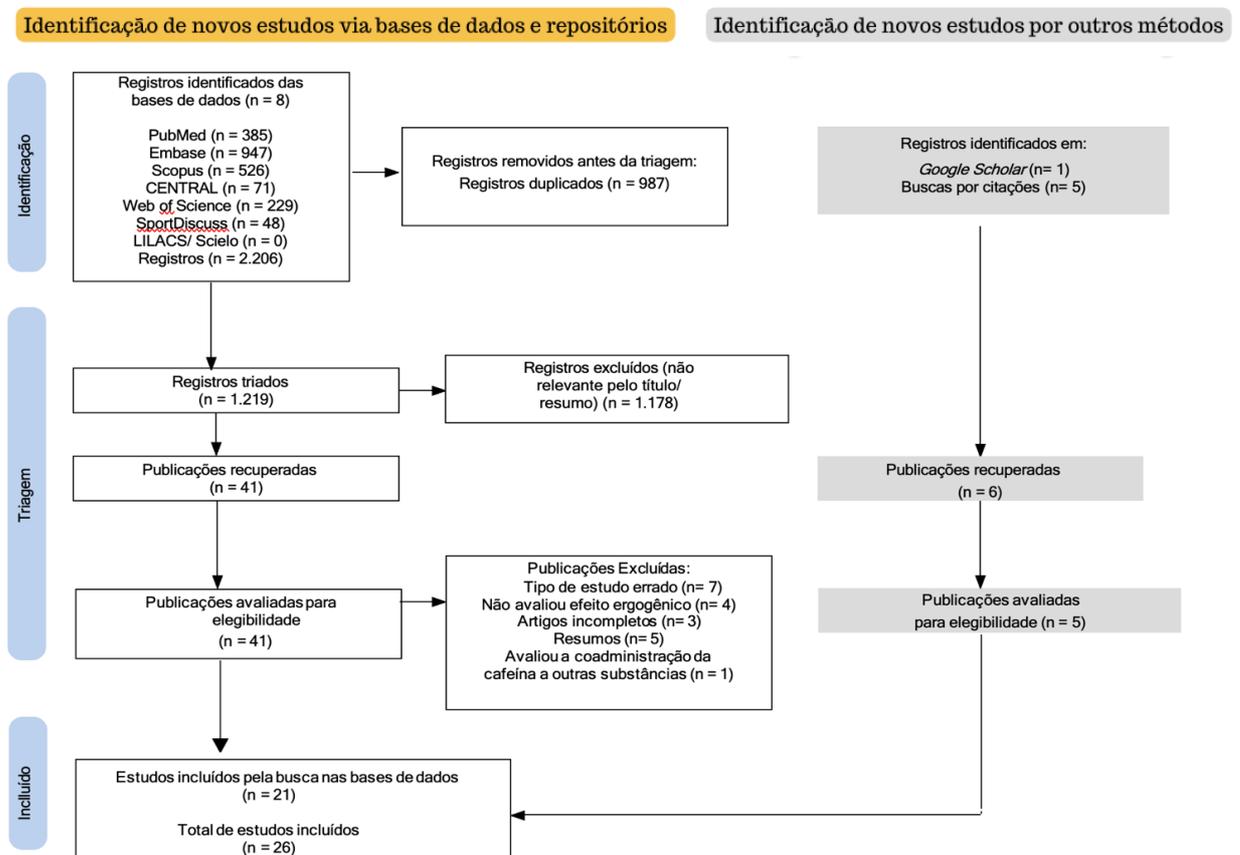
A pesquisa eletrônica identificou 2.206 potenciais estudos. Após a remoção das duplicatas (987), restaram 1.219 artigos que foram submetidos a uma avaliação inicial com base em seus títulos e resumos, a fim de verificar sua relevância, resultando em 41 publicações recuperadas.

Em seguida, as publicações foram lidas de forma integral e aplicados os critérios de exclusão e elegibilidade, a fim de garantir a seleção apenas daqueles estudos que atendessem aos parâmetros definidos previamente, sendo incluídos 21 artigos a partir da busca nas bases de dados.

Como uma estratégia adicional para ampliar ainda mais o escopo da pesquisa, foram conduzidas leituras detalhadas das listas de referências dos artigos selecionados, bem como consultas à literatura cinzenta, resultando na recuperação de 6 estudos, mas apenas 5 foram avaliados para elegibilidade, totalizando 26 estudos incluídos na presente revisão sistemática (figura 5).

Dentre estudos incluídos na presente revisão, vinte e três são artigos completos publicados em revistas revisadas por pares, enquanto três foram identificados como dissertações ou teses de mestrado e doutorado (MCGRATH, 2015; POTGIETER, 2013; SOUTHWARD, 2016).

Figura 5 – Processo de Seleção baseado no fluxograma do PRISMA



Fonte: elaborada pela autora

6.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Com relação a avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta RoB 2, todos os estudos incluídos foram desenvolvidos de forma duplo cego e praticamente todos os estudos foram randomizados, com exceção de dois estudos que não relataram a realização do processo de randomização (ALGRAIN *et al.*, 2016; KLEIN *et al.*, 2012).

Apesar da maioria dos estudos descrever ser randomizado e duplo cego em sua metodologia, onze estudos foram classificados como “baixo risco” de viés e quinze estudos foram classificados como “algumas preocupações” através da ferramenta RoB 2, visto que não ficaram claros como os indivíduos foram randomizados em seus grupos ou como foi a realização do cegamento dos participantes e pesquisadores (ALGRAIN *et al.*, 2016; CARSWELL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2023; GIERSCHE *et al.*, 2018; GLAISTER *et al.*, 2021; GRGIC *et al.*, 2020b, 2020a; KLEIN *et al.*, 2012; MINAEI *et al.*, 2022; MUNOZ *et al.*, 2020; PATAKY *et al.*, 2016; RAHIMI, 2019; SOUTHWARD 2016; SPINELI *et al.*, 2020; WOMACK *et al.*, 2012).

Devido ao fato de todos os estudos serem cruzados o período *wash-out* entre um ensaio e outro é muito importante, pois se refere ao período antes de mudar para o novo tratamento, seja ele cafeína ou placebo. No critério S, referente ao período e *carryover*, apenas três estudos apresentaram “algumas preocupações” pois não descrever o período entre os ensaios (GIERSCHE *et al.*, 2018; GLAISTER *et al.*, 2021; WOMACK *et al.*, 2012). Os demais estudos apresentaram um “baixo risco” de viés por descreverem o período de *wash-out*, sendo relatado que os ensaios foram realizados com um período de intervalo de 2 até 14 dias.

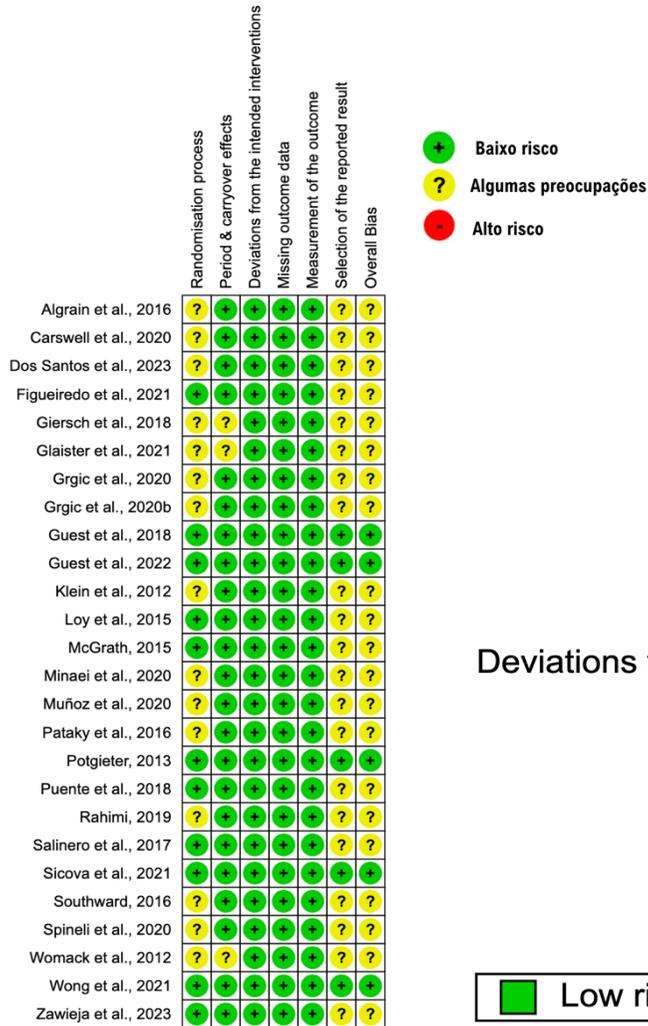
Todos os estudos foram classificados com “baixo risco” de viés nos domínios 2, 3 e 4, relacionados ao preconceito devido a desvios das intervenções pretendidas, devido à falta de dados de resultados e na mensuração do desfecho, respectivamente.

Com relação ao último domínio, referente ao viés na seleção do resultado relatado, apenas cinco estudos foram classificados como “baixo risco” de viés pois possuíam o protocolo do estudo publicado (GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; POTGIETER, 2013; SICOVA *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2021), os demais estudos foram classificados como “algumas preocupações” devido a ausência do protocolo de pesquisa registrado.

Não houve discordância entre revisores na classificação dos estudos utilizando o RoB 2. Cinco estudos foram classificados como “baixo risco” de viés, vinte e um estudos foram

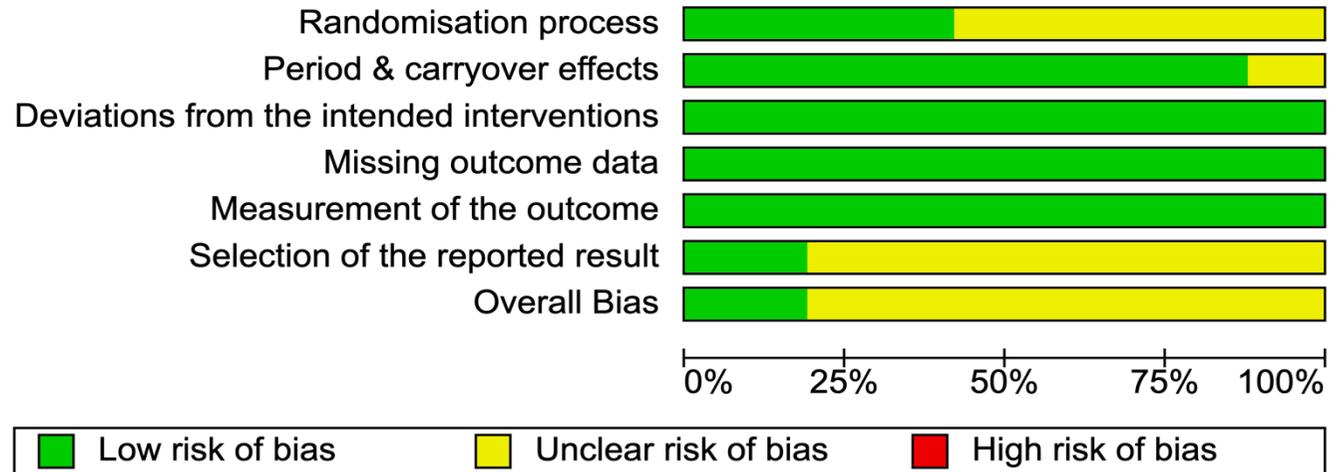
classificados como “algumas preocupações”, nenhum estudo foi classificado como “alto risco” de viés, conforme demonstrado nas figuras 6 e 7.

Figura 6. Resumo do risco de viés para estudos incluídos na revisão



Fonte: elaborado pela autora

Figura 7. Gráfico de risco de viés para os 26 estudos incluídos na revisão



Fonte: elaborado pela autora

Segundo a avaliação da qualidade metodológica utilizando a escala de PEDro, observou-se que os estudos compreendidos na revisão sistemática alcançaram, em média, uma pontuação de 9 pontos, além disso, todos os estudos apresentaram uma alta qualidade metodológica (≥ 7 pontos). Os principais desafios identificados referiram-se, predominantemente, ao registro das informações inerentes aos estudos, sendo que as pontuações individuais podem ser encontradas na Tabela 1.

Com relação à validade externa (P1), apenas os ensaios clínicos conduzidos por Spineli *et al.* (2020) e Womack *et al.* (2012) não relataram detalhadamente os critérios de inclusão e exclusão adotados para a seleção da amostra do estudo.

Quanto ao processo de randomização (P2), constatou-se que somente os estudos conduzidos por Algrain *et al.* (2016) e Klein *et al.* (2012) não forneceram informações acerca da aplicação da randomização em seus respectivos estudos. Em relação ao cegamento (P3), todos os estudos alegaram serem duplo-cego, entretanto, apenas onze estudos prestaram informações detalhadas acerca da técnica de cegamento, atendendo ao critério da P3 (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; LOY *et al.*, 2015; MCGRATH, 2015; POTGIETER, 2013; PUENTE *et al.*, 2018; SALINERO *et al.*, 2017; SICOVA *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2021; ZAWIEJA *et al.*, 2023).

É relevante destacar que apenas o estudo conduzido por Zawieja *et al.* (2023) não se adequou ao critério da P4, concernente à comparabilidade inicial de medidas importantes, dado que apresentou diferenças significativas na ingestão de cafeína entre os grupos.

No que diz respeito aos critérios 5, 6, 7, 9, 10 e 11, todos os estudos atenderam aos requisitos estabelecidos. Contudo, no critério 8, o estudo conduzido por Klein *et al.* (2012) perdeu 20% de sua amostra devido a problemas como a falta de consistência no treinamento de dois participantes e a incapacidade de coletar amostras genéticas suficientes de outros dois. Por outro lado, o estudo de Southward (2016) registrou uma perda de 17,7% da amostra, com a maioria dos participantes possuindo o genótipo heterozigoto A/C, inviabilizando a comparação entre diferentes genótipos. Portanto, os resultados da pesquisa se concentram na análise das respostas à cafeína em participantes com o genótipo heterozigoto A/C.

Apesar de não ser um critério avaliado na escala de PEDro ou na ferramenta RoB 2, em nove estudos os autores apresentaram um potencial conflito de interesse, por serem funcionários, participantes do conselho, ex-funcionários ou terem ações de empresas envolvidas na área da nutrigenômica, oferecendo testes genéticos para fornecer informações personalizadas sobre dieta, exercício e estilo de vida.

Tabela 1 - Resultados da avaliação da qualidade metodológica

Autor, ano	P1*	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Algrain <i>et al.</i> (2016)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Carswell <i>et al.</i> (2020)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Dos Santos <i>et al.</i> (2023)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Figueiredo <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Giersch <i>et al.</i> (2018)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Glaister <i>et al.</i> (2021)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Grgic <i>et al.</i> (2020a)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Grgic <i>et al.</i> (2020b)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Guest <i>et al.</i> (2018)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Guest <i>et al.</i> (2022)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Klein <i>et al.</i> (2012)	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Loy <i>et al.</i> (2015)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
McGrath (2015)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Minaei <i>et al.</i> (2022)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Munoz <i>et al.</i> (2020)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Pataký <i>et al.</i> (2016)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Potgieter (2013)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Puente <i>et al.</i> (2018)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Rahimi (2019)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Salinero <i>et al.</i> (2017)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Sicova <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Southward (2016)	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Spineli <i>et al.</i> (2020)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Womack <i>et al.</i> (2012)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Wong <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Zawieja <i>et al.</i> (2023)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	9

Critério na escala PEDro: P1= critérios de elegibilidade foram especificados; P2 = Alocação randomizada dos sujeitos; P3 = Alocação oculta; P4 = Comparabilidade inicial de medidas importantes; P5 = Cegamento dos sujeitos; P6 = Cegamento dos terapeutas; P7 = Cegamento dos avaliadores; P8 = Medidas obtidas para >85% dos indivíduos; P9 = Os sujeitos receberam o tratamento alocado; P10 = Comparações estatísticas entre grupos relatadas para pelo menos um resultado-chave; P11 = O estudo fornece medidas pontuais e medidas de variabilidade. *Não contribui para a pontuação total do PEDro. Uma pontuação de '1' indica que o critério foi atendido, enquanto uma pontuação de '0' indica que o critério não foi atendido.

6.3 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES E ESTUDOS INCLUÍDOS

Um resumo das características dos participantes, genes avaliados, delineamento do estudo, protocolo de exercício e suplementação, resultados, tamanho do efeito e potenciais conflitos de interesses é apresentado na tabela 1.

Os resultados foram obtidos de 630 participantes (variação de 10 a 102 participantes), sendo que os estudos conduzidos por Guest *et al.* (2018), Guest *et al.* (2022), Sicova *et al.* (2021) e Wong *et al.* (2021), foram realizados com os mesmos participantes, assim como os estudos de Grgic *et al.* (2020a; 2020b).

A idade média dos participantes situou-se entre 15 e 45 anos. Do total de 630 participantes, n=101 (correspondente a 19,1%) eram do sexo feminino, enquanto n= 529 (representando 84%) eram do sexo masculino; entre esses, n=190 eram adolescentes (DOS SANTOS *et al.*, 2023; SPINELI *et al.*, 2020), não tendo sido realizados estudos com adolescentes do sexo feminino.

Nove estudos contemplaram participantes de ambos os sexos (equivalendo a 34,6% do total), apenas um estudo foi conduzido exclusivamente com mulheres (3,8%), e dezesseis estudos foram realizados com amostras compostas unicamente por indivíduos do sexo masculino (totalizando 61,5%).

Quanto ao nível de treinamento dos indivíduos, onze estudos foram conduzidos com uma amostra composta por atletas, triatletas, jogadores de elite de basquete e jogadores profissionais de handebol (DOS SANTOS *et al.*, 2023; GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; MCGRATH 2015; MUNOZ *et al.*, 2020; POTGIETER, 2013; PUENTE *et al.*, 2018; SICOVA *et al.*, 2021; SOUTHWARD 2016; SPINELI *et al.*, 2020; WONG *et al.*, 2021). Os demais estudos foram conduzidos com uma amostra composta por homens e mulheres ativos, ciclistas e corredores treinados, assim como indivíduos treinados em resistência e jogadores universitários de tênis.

No que diz respeito ao local de realização dos estudos, um estudo foi conduzido na África do Sul, dois estudos na Austrália, três estudos no Brasil, quatro no Canadá, três na Espanha, cinco nos Estados Unidos, um na Geórgia, dois na Inglaterra, dois no Irã, dois na Nova Zelândia e um na Polônia.

Quanto ao tipo de cafeína utilizada durante os ensaios, vinte e três estudos empregaram cafeína anidra em forma de cápsulas, um estudo fez uso de goma de cafeína (ALGRAIN *et al.*, 2016) e dois estudos adotaram uma combinação de cápsulas de cafeína com bochecho de

caféina (FIGUEIREDO *et al.*, 2021; PATAKY *et al.*, 2016). No tocante à dosagem de caféina, alguns estudos utilizaram dosagens únicas de 255 mg e 300 mg de caféina, enquanto outros utilizaram concentrações de caféina de acordo com a massa corporal, tais como 2 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg e 6 mg/kg.

Todos os estudos foram cruzados e controlados por placebo, empregando, com maior frequência, substâncias como celulose (n= 7), dextrose (n= 6), maltodextrina (n= 4), farinha (n= 7) e menos comumente foi utilizado o adoçante artificial (n= 1) e goma de mascar de material não descrito (n=1), todas em quantidades insignificantes para exercerem efeito ergogênico.

Com relação aos genes avaliados, dezesseis estudos avaliaram exclusivamente os efeitos ergogênicos da caféina em portadores do gene CYP1A2, dois estudos investigaram esses efeitos somente no gene ADORA2A, cinco estudos avaliaram concomitantemente os genes ADORA2A e CYP1A2, um estudo avaliou o gene CYP1A2 e HTR2A, enquanto outro estudo avaliou o gene CYP1A2 e o polimorfismo próximo ao gene AHR. Um estudo isolado investigou a relação entre os efeitos da caféina no desempenho em 14 polimorfismos de nucleotídeo único em 9 genes.

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

(continua)

Autor, ano	Local (país)	Amostra	Genes avaliados	Protocolo de suplementação de cafeína	Design do estudo	Protocolo de exercício	Resultado apresentado	Efeitos Colaterais	Tamanho do efeito (<i>d</i> Cohen)	Conflito de interesse
Algrain <i>et al.</i> (2016)	Estados Unidos	Homens e mulheres adultos ciclistas recreativos (n= 20)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	3 gomas de CAF (255 mg) mastigadas por 5 min, consumida 35 min antes do CR	Ensaio duplo cego cruzado	Carga constante à 75% do VO ₂ max por 15 min + CR de 15 min no ciclismo	Nenhum efeito principal da cafeína e nenhuma interação entre a cafeína e o genótipo	NI	Trabalho absoluto CYP1A2 AA= 0,16 CYP1A2 AC/CC= 0,29 Trabalho relativo CYP1A2 AA= 0,8 CYP1A2 AC/CC= 0	Não há
Figueiredo <i>et al.</i> (2021)	Brasil	Homens e mulheres adultos corredores (n=10)	CYP1A2 (genótipo AC e CC)	Bochecho com CAF (300 mg) 10 segundos antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	CR de 10km de corrida Salto Vertical	Nenhum efeito principal da cafeína e nenhuma interação entre a cafeína e o genótipo	NI	CR (cafeína x placebo): 0,07 Salto vertical: 0,13 a 0,15	Não há
Giersch <i>et al.</i> (2018)	Estados Unidos	Homens adultos ciclistas treinados e não treinados (n= 20)	CYP1A2 (genótipo AA, AC e CC)	Cápsula de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	CR de ciclismo de 3km	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2.	NI	Potência média (W) CYP1A2 AA= 0,23 CYP1A2 AC/CC= 0,23 Tempo (s) CYP1A2 AA= 0,36 CYP1A2 AC/CC= 0,25	Apresentam conflito
Grgic <i>et al.</i> (2020b)	Austrália	Homens adultos treinados em resistência (n= 22)	CYP1A2 (genótipo AA, AC e CC)	Cápsulas de CAF 3 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	Teste de supino, CMJ, Wingate de 30 s	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2.	Maior vigor e percepção de melhor desempenho	Velocidade média no supino AA= 0,49; AC/CC= 0,34 Potência média no supino: AA= 0,39; AC/CC= 0 Repetições máximas a 85% 1RM AA= 0,62; AC/CC= 0,43 Salto vertical AA= 0,13; AC/CC= 0,19 Potência média Wingate (W) AA= 0,43; AC/CC= 0,32	Apresentam conflito
Guest <i>et al.</i> (2018)	Canadá	Homens atletas competitivos (n=101)	CYP1A2 (genótipo AA, AC e CC)	Cápsulas de CAF 2 ou 4 mg/ kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	CR de ciclismo de 10 km	Houve efeito principal da cafeína em 4 mg/kg e houve interação com o genótipo favorecendo AA. Genótipo AA: ↑ 4.8% e 6.8% no CR com 2 e 4 mg/kg de CAF, respectivamente; Genótipo AC: ↔ (sem alteração no desempenho com cafeína); Genótipo CC: ↓ 13.7% no CR com 4 mg/kg de CAF;	NI	Genótipo AA (4mg/kg) = 3,39 Genótipo AA (2mg/kg) = 2,26 Genótipo AC (4mg/kg) = - 1,33 Genótipo AC (2mg/kg) = 0,44 Genótipo CC (4mg/kg) = 3,75	Apresentam conflito
Klein <i>et al.</i> (2012)	Estados Unidos	Homens e mulheres universitários	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 6 mg/ kg 60 min antes do teste	Estudo paralelo,	Teste de habilidade no tênis.	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2.	NI	Não apresentaram os dados referentes ao desvio padrão	Não há

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

McGrath, 2015	Nova Zelândia	jogadores de tênis (n=16) Atletas de endurance masculinos (n = 11)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 5 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado, duplo cego	120 min de ciclismo (70% VO2max) + CR de 30 min	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2.	1 indivíduo referiu palpitação	Ausência de dados para realizar o cálculo do tamanho do efeito para o genótipo.	NI
Minaci <i>et al.</i> (2022)	Irã	Homens treinados (n= 16)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste.	Estudo randomizado, cruzado, duplo-cego	Wingate de 30 s	CAF=PLA potência média, potência mínima e índice de fadiga. Houve interação significativa na saída máxima de potência, favorecendo o genótipo AA. Genótipo AA: 38,8 ± 34,2 Genótipo: AC/CC: -44,7 ± 119,4	NI	Pico de potência (W) AA= 0,38; AC/CC= 0,37 Saída de potência mínima AA= 0,14; AC/CC= 0,00 Índice de fadiga (%) AA= 0,04; AC/CC= -0,59	Apresentam conflito
Pataky <i>et al.</i> (2016)	Estados Unidos	Homens e mulheres ciclistas recreativos (n= 38)	CYP1A2 (genótipo AA e AC)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste com ou sem enxaguante bucal adicional com cafeína (300mg + 1g sacarina)	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	CR de ciclismo de 3 km	A ingestão de CAF e CAF + enxágue foram ergogênicas no CR, houve interação com o genótipo favorecendo AC. Genótipo AC: ↑ 6,1% e 4,1% no CR com a ingestão de CAF e CAF + enxágue, respectivamente; Genótipo AA: ↑ 3,4% no CR com ingestão de CAF + enxágue; Genótipo AA: ↓ 0,4% no CR com o enxágue com CAF;	NI	Ausência de dados referente ao placebo para realizar o cálculo do tamanho do efeito para o genótipo.	NI
Puente <i>et al.</i> (2018)	Espanha	Homens e mulheres jogadores de basquete de elite (n=19)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 3 mg/kg 60 min antes dos testes	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	Teste de salto de Abalakov; CODAT Jogo de basquete simulado de 20 min	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2	Homozigotos AA tenderam a apresentar aumento da insônia com a cafeína	Altura média do salto (cm) AA= 0,15, AC/CC= 0,14 CODAT sem a bola / com a bola AA= -0,12 /-0,44, AC/CC= 0,06 /0,00 Impactos corporais (número/min) AA= 0,38, AC/CC=0,39	NI
Rahimi (2019)	Irã	Homens treinados em resistência (n=30)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes dos testes	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	Supino reto, <i>leg press</i> , remada sentada com cabo, desenvolvimento de ombros	Homozigotos AA foram capazes de realizar um maior número de repetições até a falha em todos os exercícios, enquanto portadores do alelo C não apresentaram efeito ergogênico com CAF.	NI	Desenvolvimento: AA=1,29; AC/CC= 0,18 Leg press: AA= 1,39; AC/CC= 0,13 Remada: AA= 1,47; AC/CC= 0,21 Supino reto: AA= 2,37; AC/CC= 0	Não há
Salinero <i>et al.</i> (2017)	Espanha	Homens e mulheres ativos (n=21)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 3 mg/kg 60 min antes dos testes	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	Teste de atenção visual, teste de Wingate de 30s	CAF = PLA para o teste de atenção visual Houve efeito principal da cafeína no teste de Wingate, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo	Não houve diferença significativa entre PLA e CAF	Potência Média (W) AA= 0,07, AC/CC= 0,10 Potência de Pico (W) AA= 0,04, AC/CC= 0,15 Tempo de reação no teste de atenção visual	Não há

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

								AA= 0,03, AC/CC= -0,32		
Southward (2016)	Nova Zelândia	Homens atletas recreacionais treinados (n=16)	CYP1A2 (AC)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 50 min antes do teste.	Estudo cruzado randomizado, duplo-cego	CR de 10 km de corrida; salto com agachamento; CMJ; extensão isocinética de joelho, teste de vigilância digital, blocos de Corsi e processamento rápido de informações visuais	Houve efeito principal da cafeína nos testes de força excêntrica de joelho, altura do salto com agachamento, redução do tempo de reação da vigilância digital. O efeito ergogênico da cafeína não foi influenciado pelo genótipo CYP1A2.	NI	Tempo contrarrelógio (10km): 0,34	NI
Spineli <i>et al.</i> (2020)	Brasil	Adolescentes praticantes de esportes competitivos (n=100)	CYP1A2 (genótipo AA, AC e CC)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste.	Estudo randomizado, duplo-cego	Força de preensão manual, teste de agilidade, CMJ, SJ, resistência abdominal, flexão de braço, Yo-Yo IR1	Houve efeito principal da cafeína nos testes de resistência abdominal, número de flexões e aumento da distância de corrida no teste de Yo-Yo IR1 O efeito ergogênico da cafeína não foi influenciado pelo genótipo CYP1A2.	Os participantes não reportaram efeitos colaterais durante 24h após o teste.	Teste de força de preensão manual AA= 0,26, AC= 0,07, CC= 0,06 Teste CMJ AA= 0,1, AC= 0,13, CC= 0,04 Teste SJ AA= 0,14, AC= 0,05, CC= 0,01 Teste de agilidade AA= -0,10, AC= -0,07, CC=0,22 Resistência abdominal AA= 0,24, AC= 0,32, CC= 0,28 Teste de flexão AA= 0,09, AC= 0,24, CC= 0,36 Teste Yo-Yo IR1 AA= 0,31, AC= 0,36, CC= 0,12	Não há
Womack <i>et al.</i> (2012)	Estados Unidos	Homens ciclistas treinados (n=35)	CYP1A2 (genótipo AA e alelo C)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste.	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	CR de 40km de ciclismo	Houve efeito principal da cafeína e houve interação significativa entre CAF e o genótipo, favorecendo AA. Genótipo AA: ↑ 4,9% Genótipo AC/CC: ↑ 2,1%	NI	Genótipo AA = -0,73 Genótipo AC/CC = -0,31	Não há
Wong <i>et al.</i> (2021)	Canadá	Homens atletas (n=102 a 97)	CYP1A2 (genótipo AA, AC e CC)	Cápsulas de CAF 2 ou 4 mg/kg -32 minutos antes dos testes	Estudo randomizado cruzado e duplo-cego	Força de preensão manual (102 atletas) Agachamento com salto e CMJ (97 atletas)	CAF = PLA nos testes de salto e força de preensão manual Houve interação significativa entre o genótipo CC e a força de preensão manual, onde CAF (4 mg/kg) ↓ 12,8% no desempenho de força de preensão manual	NI	Força de preensão manual Genótipo AA = 0,09 e 0,19 Genótipo AC = -0,17 e 0 Genótipo CC = -0,51 e -0,56 Saltos Genótipo AA = 0 a 0,5 Genótipo AC = 0,10 a 0,21 Genótipo CC = -0,66 a -0,36	Apresentam conflito
Grgic <i>et al.</i> (2020a)	Austrália	Homens adultos treinados em resistência (n= 22)	ADORA2A (alelo C)	Cápsulas de CAF 3 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	Teste de supino, CMJ e Wingate 30 s	A suplementação com cafeína foi ergogênica para portadores do alelo C do gene ADORA2A.	NI	Velocidade no supino = 1 Potência no supino = 0,58 Repetições máximas a 85% 1RM = 0,60	Apresentam conflito

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

(continuação)

									CMJ = 0,13 Potência média Wingate (W) = 0,36	
Loy <i>et al.</i> (2015)	Georgia	Mulheres adultas (n= 22)	ADORA2A (TT, CT e CC)	Cápsulas de CAF 5 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo cego	Exercício de ciclismo submáximo em cicloergometro 20 min em intensidade moderada e CR de 10 min	A suplementação de CAF foi ergogênica para aquelas mulheres portadoras do alelo TT, mas não para os alelos CT/CC durante o CR.	NI	Trabalho total durante o CR de 10 minutos (kj): CC/CT: 0,13 TT: 0,27	Não há
Carswell <i>et al.</i> (2020)	Inglaterra	Homens e mulheres adultos ativos (n=18)	ADORA2A/ CYP1A2	Cápsula de CAF 3 mg/kg 70 min antes do teste	Ensaio randomizado, cruzado e duplo-cego,	CR de ciclismo de 15 min Teste de vigilância psicomotora	Houve efeito principal da cafeína no CR, mas sem interação entre a cafeína e os genótipos. Portadores do genótipo AA do CYP1A2 apresentaram melhor desempenho executivo que outros genótipos.	NI	Não foram apresentados dados para o placebo, autores foram contatados	Não há
Dos Santos <i>et al.</i> (2023)	Brasil	Adolescentes atletas do sexo masculino (n= 90)	ADORA2A/ CYP1A2	Cápsula de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	Teste de força de prensão manual, teste de agilidade, CMJ, SJ, flexões de braço, abdominais, Yo-Yo IR1	Houve efeito principal da cafeína nos testes de força de prensão manual, número de abdominais, Yo-Yo IR1, SJ, CMJ, mas sem interação com os genótipos do ADORA2A e CYP1A2.	NI	Gene ADORA2A (TT): -0,25 a 0,58 Gene ADORA2A (CT/CC): -0,08 a 0,23 Gene ADORA2A TT + CYP1A2 AA: -0,63 a 0,44 Gene ADORA2A TT + CYP1A2 AC/CC: 0 a 0,77 Gene ADORA2A CC/CT + CYP1A2 AA: 0 a 0,27 Gene ADORA2A CC/CT + CYP1A2 AC/CC: -0,07 a 0,33	Não há
Glaister <i>et al.</i> (2021)	Inglaterra	Homens adultos ciclistas (n=40)	CYP1A2 / ADORA2A	Cápsula de CAF 5 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego,	Teste de ciclismo incremental submáximo + CR de ciclismo (-30min)	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2 ou ADORA2A.	NI	cafeína x placebo Tempo (s): 0,55 Potência média (W): 0,23	Apresentam conflito
Munoz <i>et al.</i> (2020)	Espanha	Homens e mulheres jogadores profissionais de handebol (n =31)	CYP1A2 e ADORA2A	Cápsulas de CAF 3 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado, duplo-cego	-CMJ -Teste de <i>sprint</i> -Teste t de agilidade - Força de prensão manual isométrica -Lançamento de bola de 7 e 9 metros sem goleiro -Lançamento de bola de 7 e 9 metros com goleiro -Partida simulada de handebol (2 × 20 min);	Houve efeito principal da cafeína para altura do CMJ, teste de <i>sprint</i> e velocidade de arremesso de bola de 9 m sem interação com os genótipos. Houve apenas uma interação com o genótipo CYP1A2 AA e CAF para o arremesso de bola de 7 m.	CYP1A2 (alelo C) apresentaram maior índice de insônia. ADORA2A (TT) apresentaram maior frequência de aumento da produção de urina e inquietação	CYP1A2 AA: - 0,84 a 0,47 AC/CC: - 0,23 a 0,52 ADORA2A TT: -0,28 a 0,67 CT/CC: -0,34 a 0,34	Não há

Tabela 2 – Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

Zawieja <i>et al.</i> (2023)	Polônia	Homens treinados em resistência (n=27)	CYP1A2 e ADORA2A	Cápsulas de CAF 5 mg/kg -60 min antes dos testes	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	Supino Reto Velocidade de salto Força isométrica do meio da coxa	CAF>PLA para potência e velocidade média de salto em indivíduos com alto consumo de cafeína. Houve interação significativa com o genótipo para velocidade média de salto CYP1A2 AC/CC ↑ 3,5% ADORA2A CC ↑ 1,8% ADORA2A CT ↑ 2,9% Houve interação significativa para o número de repetições no supino na primeira série com CYP1A2 AA ↑ 9%; Houve interação significativa para potência de pico no supino na segunda série para ADORA2A CT ↑ 12,4%	NI	CYP1A2 AA: - 0,03 a 0,33 AC/CC: - 0,24 a 0,53 ADORA2A TT: -0,17 a 0,62 CT: 0 a 0,63 CC: -0,20 a 0,24	Não há
Guest <i>et al.</i> (2022)	Canadá	Homens atletas competitivos (n=100)	HTR2A CYP1A2	Cápsulas de CAF 2 ou 4 mg/ kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	CR de ciclismo de 10 km	CAF foi ergogênica apenas em 4 mg/kg, reduzindo o tempo de CR. CAF 4 mg/kg melhorou o desempenho em indivíduos com o genótipo HTR2A CC apenas naqueles que também eram portadores do genótipo CYP1A2 (AA).	NI	HTR2A TT (2 e 4 mg/kg) = 0,69 e 1,15; HTR2A CT (2 e 4 mg/kg) = 0,29 e 1,18; HTR2A CC (2 e 4 mg/kg) = 2,54 e 3,47	Apresentam conflito
Potgieter (2013)	África do Sul	Homens e mulheres triatletas (n= 26)	CYP1A2 e o polimorfismo perto do gene AHR (rs698865-T)	Cápsulas de CAF 6 mg/kg 60 min antes do teste	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego	Triatlo de distância olímpica (1,5 km de nado, 40 km de ciclismo, 10 km de corrida)	Houve efeito principal da cafeína, mas sem interação entre a cafeína e o genótipo CYP1A2 ou ao polimorfismo próximo ao gene AHR	Tremor, palpitação cardíaca, distúrbio gastrointestinal	Não apresentou os dados para o cálculo do tamanho do efeito relacionado aos genótipos.	Não há
Sicova <i>et al.</i> (2021)	Canadá	Homens atletas (n=100)	14 SNPs em 9 genes.	Cápsulas de CAF 2 ou 4 mg/kg -50 min antes do teste.	Estudo randomizado, cruzado e duplo-cego.	Wingate de 30s	Nenhum efeito principal da cafeína e nenhuma interação entre a cafeína e os 14 SNPs	NI	Potência média (W) ADORA2A = 0 ADORA2B = 0,04 ADRB2 = 0,02 COMT = 0,01 CYP1A1 = 0,21 CYP1A2 = -0,06 DRD2 = -0,03 HTR2A = -0,02 SLC6A4 = 0,02	Apresentam conflito

CAF: Cafeína; s: segundos; min: minutos; SPN: polimorfismo de nucleotídeo único; PLA: placebo; CR: contrarrelógio; CMJ: salto com contramovimento; NI: não informado; SJ: spike jump; Yo-Yo IR1: Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level 1; CODAT: Teste de mudança de direção e aceleração; VO2max: consumo máximo de oxigênio; ↑: aumento; ↓: redução; ↔ indiferente.

6.3.1 Gene CYP1A2

Na presente revisão sistemática, foram analisados vinte e seis estudos, destes, vinte e quatro avaliaram de forma direta ou indireta os efeitos da cafeína sobre o gene CYP1A2. Destes, dezesseis estudos abordaram diretamente o impacto da suplementação de cafeína sobre o gene responsável pela enzima hepática CYP1A2 (ALGRAIN *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GIERSCH *et al.*, 2018; GRGIC *et al.*, 2020b; GUEST *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2012; MCGRATH, 2015; MINAEI *et al.*, 2022; PATAKY *et al.*, 2016; PUENTE *et al.*, 2018; RAHIMI, 2019; SALINERO *et al.*, 2017; SOUTHWARD, 2016; SPINELI *et al.*, 2020; WOMACK *et al.*, 2012; WONG *et al.*, 2021).

Além disso, cinco estudos avaliaram de forma simultânea os efeitos da cafeína sobre os polimorfismos relacionados aos genes CYP1A2 e ADORA2A (CARSWELL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2023; GLAISTER *et al.*, 2021; MUNOZ *et al.*, 2020; ZAWIEJA *et al.*, 2023). Um estudo avaliou a relação entre a suplementação de cafeína e os genes CYP1A2 e HTR2A (GUEST *et al.*, 2022), enquanto outro estudo avaliou os genes CYP1A2 e o polimorfismo perto do gene AHR (POTGIETER, 2013). Já o estudo conduzido por Sicova *et al.* (2021), analisou 14 SNPs em 9 genes, incluindo o gene CYP1A2.

Dentre esses estudos, três deles concluíram que a suplementação de cafeína em diferentes doses (255 mg na forma de goma de mascar, bochecho com 300 mg de cafeína, 2 e 4 mg por kg de massa corporal), não teve efeito ergogênico e não foi influenciada pelo genótipo nos testes de CR de 15 minutos, 10 km e Wingate de 30 segundos (ALGRAIN *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2021; SICOVA *et al.*, 2021).

Enquanto três estudos demonstraram inconsistências quanto aos efeitos da suplementação de cafeína na dose de 6 mg por kg de massa corporal. A suplementação apresentou efeitos ergogênicos dos testes de força de preensão manual, número de abdominais e flexões de braço, distância percorrida durante o teste Yo-Yo IR1, altura dos saltos vertical, contramovimento e com agachamento, força excêntrica de joelho e redução do tempo de reação da vigilância digital em alguns estudos. Por outro lado, não demonstrou ser ergogênica em testes de agilidade, flexões de braço, contrarrelógio de 10 km, força concêntrica de joelho, precisão da vigilância digital, força de preensão manual e altura dos saltos contramovimento e *spike* em outros estudos. O genótipo não pareceu influenciar nenhum desses resultados (DOS SANTOS *et al.*, 2023; SOUTHWARD, 2016; SPINELI *et al.*, 2020).

No estudo conduzido por Salinero *et al.*, (2017) a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de Wingate de 30 segundos, mas não melhorou o desempenho no teste de atenção visual, e ambos resultados não foram influenciados pelo genótipo.

Por outro lado, sete estudos indicaram efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína, nas doses de 3, 5 e 6 mg por kg de massa corporal, nos testes de CR de 3 km e 30 minutos, triatlo de distância olímpica, Wingate de 30 segundos, salto Abalakov, CMJ, supino reto e teste de habilidade no tênis. Entretanto, em todos esses estudos, os polimorfismos relacionados ao gene CYP1A2 não pareceram influenciar esses efeitos (GIERSCH *et al.*, 2018; GLAISTER *et al.*, 2021; GRGIC *et al.*, 2020b; KLEIN *et al.*, 2012; MCGRATH, 2015; POTGIETER, 2013; PUENTE *et al.*, 2018).

Por sua vez, dez estudos indicaram uma relação entre o gene CYP1A2 e as respostas ergogênicas relacionadas ao desempenho após a suplementação de cafeína (CARSWELL *et al.*, 2020; GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; MINAEI *et al.*, 2022; MUNOZ *et al.*, 2020; PATAKY *et al.*, 2016; RAHIMI, 2019; WOMACK *et al.*, 2012; WONG *et al.*, 2021; ZAWIEJA *et al.*, 2023).

Dentre esses estudos, observou-se que portadores do genótipo AA apresentaram um melhor desempenho em sete deles (CARSWELL *et al.*, 2020; GUEST *et al.*, 2018; MINAEI *et al.*, 2022; MUNOZ *et al.*, 2020; RAHIMI, 2019; WOMACK *et al.*, 2012; ZAWIEJA *et al.*, 2023). Em contraste, apenas dois estudos apontam efeitos benéficos da suplementação para os portadores do genótipo AC/CC (PATAKY *et al.*, 2016; ZAWIEJA *et al.*, 2023), enquanto outros dois estudos indicaram que a suplementação de cafeína prejudicou o desempenho de indivíduos com o genótipo CC (GUEST *et al.*, 2018; WONG *et al.*, 2021).

É relevante mencionar que no estudo conduzido por Zawieja *et al.* (2023) a suplementação com 5mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica nos testes de supino reto e velocidade de salto, com interação com o genótipo, favorecendo o gene CYP1A2 AC/CC para velocidade de salto, enquanto portadores do genótipo AA apresentaram um maior número de repetições no supino na primeira série.

Além disso, foi relatado por Zawieja *et al.* (2023) que a suplementação com cafeína (5 mg/kg) melhorou a potência e velocidade média de salto em indivíduos com uma alta ingestão de cafeína diária (>90 mg/d), mas não em usuários com baixa ingestão de cafeína (<90 mg/d).

No estudo conduzido por GUEST *et al.*, (2018), portadores do genótipo AA apresentaram um aumento no desempenho no CR de 10 km de 6,8% com a suplementação de 4

mg de cafeína por kg de massa corporal, enquanto portadores do genótipo CC apresentaram uma perda de desempenho (13,7%) com mesma dosagem do suplemento.

Além disso, no estudo conduzido por Guest *et al.* (2022) a suplementação com 4 mg de cafeína por kg de massa corporal melhorou o desempenho em indivíduos com o genótipo HTR2A CC apenas naqueles que também eram portadores do genótipo CYP1A2 AA.

No que diz respeito ao tamanho do efeito (*d* de Cohen), para o genótipo AA, os tamanhos dos efeitos variaram de -0,73 a 3,39, com média de $0,41 \pm 0,76$, considerado pequeno. Para o genótipo AC os tamanhos dos efeitos variaram de -1,33 a 0,44, com média de $0,04 \pm 0,38$, considerado trivial. Para o genótipo CC os tamanhos dos efeitos variaram de -0,68 a 3,75, com média de $0,05 \pm 1,05$, considerado trivial. Para o genótipo AC/CC, os tamanhos dos efeitos variaram de -0,59 a 0,43, com média de $0,10 \pm 0,25$, considerado trivial.

6.3.2 Gene ADORA2A

Dentre os vinte e seis artigos incluídos na presente revisão sistemática, apenas dois estudos avaliaram de maneira isolada os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína relacionados ao gene ADORA2A (GRGIC, J. *et al.*, 2020a; LOY *et al.*, 2015).

Outros cinco estudos avaliaram de forma simultânea os efeitos da cafeína sobre os polimorfismos relacionados aos genes CYP1A2 e ADORA2A (CARSWELL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2023; GLAISTER *et al.*, 2021; MUNOZ *et al.*, 2020; ZAWIEJA *et al.*, 2023). Enquanto o estudo conduzido por Sicova *et al.* (2021), analisou 14 SNPs em 9 genes, incluindo o gene ADORA2A.

No estudo conduzido por Loy *et al.* (2015), investigou-se a influência do polimorfismo no gene ADORA2A nos efeitos da cafeína na antagonização dos receptores de adenosina. Após a suplementação com a concentração de 5 mg de cafeína por kg de massa corporal, foi demonstrado que apenas portadores do genótipo TT apresentaram efeito ergogênico significativo no teste de contrarrelógio de 10 minutos, enquanto os portadores dos genótipos CT e CC não apresentaram melhora do desempenho. O tamanho do efeito (*d* de Cohen) para o genótipo TT foi de 0,27, enquanto portadores do alelo C apresentam um tamanho de efeito de 0,13.

Grgic *et al.* (2020a) realizaram uma análise mais abrangente dos efeitos ergogênicos da cafeína em relação aos portadores do alelo C do gene ADORA2A e os resultados revelaram que a suplementação de 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi considerada ergogênica em 21

das 25 variáveis analisadas, incluindo força, velocidade e potência no exercício de supino, altura do salto com contramovimento e teste de Wingate de 30 segundos. O tamanho do efeito (d de Cohen) variou de 0,13 a 1, indicando um impacto significativo da cafeína nessas medidas de desempenho.

Por outro lado, foi constatado que indivíduos portadores do genótipo CT e CC exibiram uma velocidade de salto maior que portadores do genótipo TT após a suplementação com 5mg de cafeína por kg de massa corporal. Além disso, evidenciou-se uma interação estatisticamente significativa entre o pico de potência no exercício de supino e o genótipo CT. O tamanho do efeito médio (d de Cohen) para o genótipo CT foi de 0,34, portadores do genótipo TT apresentaram um tamanho de efeito de 0,04, enquanto portadores do genótipo CC apresentaram o menor tamanho do efeito, de 0,02 (ZAWIEJA *et al.*, 2023).

Além disso, o polimorfismo relacionado ao gene ADORA2A não foi capaz de influenciar de forma significativa o desempenho nos testes de contrarrelógio de 15 e 30 minutos de ciclismo, força de prensão manual e força isométrica de quadríceps, agilidade, *sprint*, flexão de braço, CMJ, SJ, resistência abdominal, teste de vigilância psicomotora, teste de Yo-Yo IR1, lançamento de bola de 7 e 9 metros (com e sem goleiro) com a suplementação de 3, 5 e 6 mg de cafeína por kg de massa corporal (CARSWELL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2023; GLAISTER *et al.*, 2021; MUNOZ *et al.*, 2020; ZAWIEJA *et al.*, 2023).

No que diz respeito ao tamanho do efeito (d de Cohen), para o genótipo TT, os tamanhos dos efeitos variaram de -0,25 a 0,58, com média de $0,17 \pm 0,23$, considerado trivial. Para portadores do alelo C (CT/CC) os tamanhos dos efeitos variaram de -0,08 a 1, com média de $0,28 \pm 0,06$, considerado pequeno. Apenas os estudos conduzidos por Zawieja *et al.*, (2023) e Sicova *et al.* (2021) separaram portadores do genótipo CT e CC, portadores do genótipo CT apresentaram uma média de tamanho de efeito de $0,13 \pm 0,18$, considerado trivial. Enquanto portadores do genótipo CC apresentaram um tamanho de efeito médio de $-0,04 \pm 0,06$.

6.3.3 Outros polimorfismos de nucleotídeo único

Dos vinte e seis artigos incluídos na presente revisão sistemática, oito deles investigaram a relação entre a suplementação de cafeína em mais de um gene, cinco deles avaliaram de forma combinada a relação entre a cafeína e os polimorfismos dos genes ADORA2A e CYP1A2, já sendo descritos anteriormente (CARSWELL *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2023; GLAISTER *et al.*, 2021; MUNOZ *et al.*, 2020; ZAWIEJA *et al.*, 2023). Dois estudos avaliaram o CYP1A2

combinado ao polimorfismo perto do gene AHR (POTGIETER, 2013) e combinado ao gene HTR2A (GUEST *et al.*, 2022), enquanto o estudo conduzido por Sicova *et al.* (2021), analisou 14 SNPs em 9 genes.

O estudo conduzido por Potgieter (2013), investigou a relação entre a suplementação de 6 mg de cafeína por kg de massa corporal no desempenho aeróbico no teste de triatlo de distância olímpica (1.500 metros de natação + 40 km de ciclismo + 10 km de corrida), verificou-se um efeito ergogênico do suplemento na redução do tempo de natação e no tempo total necessário para completar o triatlo. Contudo, não foram encontradas interações significativas entre o genótipo CYP1A2 ou a variante próxima ao gene AHR.

Por sua vez, Guest *et al.* (2022) demonstraram que a suplementação de cafeína na dose de 4 mg/kg foi ergogênica durante o teste de contrarrelógio de ciclismo de 10 km, independentemente do genótipo HTR2A ou CYP1A2. Entretanto, constatou-se que a suplementação de cafeína na concentração de 4 mg/kg melhorou o desempenho em indivíduos com o genótipo HTR2A CC apenas naqueles que também eram portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2.

Sicova *et al.* (2021) investigaram a suplementação de cafeína nas dosagens de 2 e 4mg/kg durante o teste de Wingate de 30 segundos e não observaram efeitos ergogênicos ou interações significativas entre a cafeína e os 14 SNPs avaliados em 9 genes para o teste de resistência anaeróbia.

6.3.4 Efeito da cafeína no desempenho de endurance

Com relação ao desempenho de endurance, doze estudos avaliaram os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína em testes de contrarrelógio, dentre esses estudos, nove demonstraram que a suplementação de cafeína na forma de cápsula nas doses de 3, 4, 5 e 6 mg de cafeína por kg de massa corporal é ergogênica nos CR de 3, 10 e 40 km, assim como nos de 10, 15 e 30 minutos (CARSWELL *et al.*, 2020; GIERSCH *et al.*, 2018; GLAISTER *et al.*, 2021; GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; LOY *et al.*, 2015; MCGRATH, 2015; PATAKY *et al.*, 2016; WOMACK *et al.*, 2012).

A suplementação com cafeína não foi capaz de aumentar o desempenho do CR nos estudos conduzidos por Algrain *et al.* (2016), Figueiredo *et al.* (2021) e Southward (2016), que utilizaram a suplementação com 255 mg de cafeína na forma de goma, bochecho com 300 mg de cafeína em cápsulas com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal, respectivamente. Além disso,

foi demonstrado que suplementação com 2 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi ergogênica no teste de CR de 10 km (GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022).

Não foi demonstrado influência dos polimorfismos genéticos na resposta ao contrarrelógio em sete estudos (ALGRAIN *et al.*, 2016; CARSWELL *et al.*, 2020; FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GIERSCH *et al.*, 2018; GLAISTER *et al.*, 2021; MCGRATH, 2015; SOUTHWARD, 2016).

Apesar do estudo conduzido por Southward (2016) não ter demonstrado influência do polimorfismo nas respostas ergogênicas geradas após a suplementação de cafeína, todos os participantes do estudo apresentavam o genótipo AC para gene CYP1A2, corroborando com os resultados apresentados por Guest *et al.* (2018), em que os indivíduos portadores do genótipo AC não apresentaram resultado significativo no teste de contrarrelógio.

Houve influência significativa do gene CYP1A2 favorecendo o genótipo AA em dois estudos. No estudo conduzido por Guest *et al.* (2018), portadores do genótipo AA apresentaram desempenho superior a outros genótipos no tempo do contrarrelógio de 10 km com 2 e 4 mg de cafeína por kg de massa corporal, sendo demonstrado, inclusive, pior desempenho para aqueles portadores do genótipo CC (-13,7%) com a suplementação de 4 mg de cafeína por kg de massa corporal. Enquanto no estudo conduzido por Womack *et al.* (2012), portadores do genótipo AA apresentaram aumento de 4,9% no desempenho no CR de 40 km, enquanto portadores do alelo C (AC/CC) apresentaram aumento de 2,1%.

Esse aumento no desempenho em portadores do genótipo AC para o gene CYP1A2 também foi apresentado por Pataky *et al.* (2016), que relataram aumento de 6,1% e 4,1% no CR de 3 km com a ingestão de 6 mg de cafeína por kg de massa corporal e ingestão de cafeína combinada ao enxágue bucal com 300 mg de cafeína, respectivamente, enquanto portadores do genótipo AA apresentaram aumento de 3,4% no CR com a ingestão de cafeína combinada ao enxágue bucal, enquanto a suplementação apenas com o enxágue de cafeína reduziu o desempenho em 0,4%.

No estudo realizado por Guest *et al.* (2022), a suplementação com 4 mg de cafeína por kg de massa corporal melhorou o desempenho no CR de 10 km em indivíduos com o genótipo HTR2A CC apenas naqueles que também eram portadores do genótipo CYP1A2 (AA).

Um único estudo demonstrou influência significativa do genótipo ADORA2A no teste de contrarrelógio. Loy *et al.* (2015), evidenciaram que a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no CR de 10 minutos apenas para os portadores do genótipo TT (*d* de Cohen) de 0,27, considerado pequeno, enquanto para os portadores do genótipo CT/CC

não apresentaram melhora no desempenho, o tamanho do efeito (d de Cohen) foi de 0,13, considerado trivial.

Quanto ao tamanho do efeito do genótipo para o desempenho de endurance avaliado através dos testes de contrarrelógio, verificou-se que os portadores do genótipo AA apresentam uma média de tamanho de efeito (d de Cohen) de $0,92 \pm 1,41$, considerado como um tamanho de efeito grande, enquanto os portadores do alelo C (AC/CC) apresentaram uma média de tamanho de efeito (d de Cohen) de $0,33 \pm 1,39$, considerado como um tamanho de efeito pequeno.

Além dos testes de contrarrelógio, outros testes foram utilizados para avaliar o desempenho do endurance. Potgieter (2013), demonstrou que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi capaz de reduzir o tempo para reduzir o triatlo de distância olímpica, mas não houve influência dos genes CYP1A2 ou do polimorfismo próximo ao gene AHR.

Nos estudos conduzidos por Spineli *et al.* (2020) e Dos Santos *et al.* (2023), realizados com 100 e 90 adolescentes do sexo masculino, respectivamente, a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de peso de corporal foi ergogênica nos testes de Yo-Yo IR1 e resistência abdominal, sem influência dos genes CYP1A2 ou ADORA2A. Houve aumento no número de flexões apenas no estudo conduzido por Spineli *et al.* (2020) com a suplementação com cafeína, enquanto no estudo conduzido por Dos Santos *et al.* (2023) a suplementação com cafeína não foi ergogênica para esse teste.

Além disso, Zawieja *et al.* (2023) também avaliou a endurance monoarticular com o teste de supino reto a 70% de 1RM e demonstrou que a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica e que houve interação significativa com o genótipo, visto que, houve aumento de 9% no número de repetições no supino na primeira série em portadores do polimorfismo relacionado ao gene CYP1A2 AA, mas no número total de repetições entre as 4 séries não apresentou nenhuma interação significativa com qualquer polimorfismo. Além disso, foi relatado uma interação significativa para potência de pico no supino na segunda série, em que portadores do genótipo CT para o gene ADORA2A aumentaram o seu desempenho em 12,4%.

6.3.5 Efeito da cafeína no desempenho anaeróbio

Com relação ao desempenho anaeróbio, cinco estudos o avaliaram com o teste de Wingate de 30 segundos. Dentre eles, no estudo conduzido por Sicova *et al.* (2021) a

suplementação com cafeína (2 e 4 mg/kg) não foi capaz de exercer seus efeitos ergogênicos no teste de Wingate e não houve influência significativa dos 14 SNPs em 9 genes diferentes.

Corroborando com esse resultado, no estudo realizado por Minaei *et al.* (2022), a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi capaz de exercer efeito ergogênico na potência média, mínima e no índice de fadiga no teste de Wingate, entretanto, houve interação significativa com o polimorfismo do gene CYP1A2 na saída máxima de potência, favorecendo o genótipo AA.

Enquanto nos estudos conduzidos por Grgic *et al.* (2020b) e Salinero *et al.* (2017), a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de Wingate de 30 segundos, mas sem influência do genótipo. Por outro lado, no estudo realizado por Grgic *et al.* (2020a), a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica na amostra composta apenas por indivíduos portadores do alelo C para o gene ADORA2A, com tamanho de efeito (*d* de Cohen) de 0,36, considerado pequeno.

No estudo conduzido por Munoz *et al.* (2020), a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de *sprint*, mas sem influência dos polimorfismos relacionados aos genes ADORA2A e CYP1A2.

Quanto ao tamanho do efeito do genótipo para o desempenho anaeróbio avaliado através da potência média no teste de Wingate de 30 segundos, verificou-se que os portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,17 \pm 0,18$, considerado como um tamanho de efeito trivial, enquanto os portadores do alelo C (AC/CC) apresentaram um tamanho de efeito (*d* Cohen) de $-0,09 \pm 0,34$. Com relação ao polimorfismo relacionado ao gene ADORA2A, portadores do genótipo TT apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,04 \pm 0,06$, enquanto os portadores do alelo C (CT/CC) a apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,05 \pm 0,18$, portanto, ambos considerados tamanho de efeito triviais.

6.3.6 Efeito da cafeína na força e potência muscular

Os efeitos da cafeína relacionados a testes de salto foram verificados em dez estudos, destes, dois estudos não demonstraram efeito ergogênico da cafeína nas doses de 2, 4 e 6 mg por kg de massa corporal na forma de cápsula (SPINELI *et al.*, 2020; WONG *et al.*, 2021). No estudo de Figueiredo *et al.* (2021) o bochecho com 300 mg de cafeína não foi ergogênico no teste de salto vertical. Além disso, no estudo conduzido por Southward (2016), a suplementação com 6

mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de salto com agachamento, mas não foi ergogênica para o teste de CMJ, em nenhum dos estudos houve influência significativa do genótipo.

Os estudos conduzidos por Grgic *et al.* (2020b), Puente *et al.* (2018), Grgic *et al.* (2020a), Dos Santos *et al.* (2023), Munoz *et al.* (2020) também não demonstraram influência do genótipo apesar de apresentarem resultado favorável à suplementação com cafeína.

No estudo realizado por Zawieja *et al.* (2023) a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica na velocidade do salto Bosco, sendo demonstrado interação significativa com o genótipo para velocidade média de salto, em que portadores do genótipo CYP1A2 AC/CC apresentaram um aumento de 3,5% na velocidade, além disso, houve interação significativa com o gene ADORA2A, em que portadores do genótipo CT apresentaram aumento da velocidade de 2,9%, enquanto portadores do genótipo CC apresentaram aumento de 1,8%.

Quanto ao tamanho do efeito do genótipo para o desempenho de altura do salto, verificou-se que os portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,20 \pm 0,15$, considerado como um tamanho de efeito trivial, os portadores do genótipo AC apresentaram um tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,13 \pm 0,06$, considerado trivial, enquanto os portadores do genótipo CC apresentaram um tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $-0,35 \pm 0,31$. Com relação ao gene ADORA2A, portadores do genótipo TT apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,18 \pm 0,08$, considerada trivial, enquanto portadores do alelo C apresentaram um tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,11 \pm 0,04$, considerado trivial.

Com relação ao teste de força de preensão manual, três estudos demonstraram que a suplementação com 2, 4 e 6 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi ergogênica (MUNOZ *et al.*, 2020; SPINELI *et al.*, 2020; WONG *et al.*, 2021). Além disso, Wong *et al.* (2021) relatou que houve uma interação significativa com o genótipo CC, em que a suplementação com 4 mg de cafeína por kg de massa corporal foi capaz de reduzir o desempenho no teste em 12,8%.

Apenas o estudo conduzido por Dos Santos *et al.* (2023) relatou que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de força de preensão manual, mas não houve interação significativa com os genes CYP1A2 e ADORA2A.

Quanto ao tamanho do efeito do genótipo para o desempenho de força avaliado através do teste de força de preensão manual, verificou-se que os portadores do genótipo AA apresentam uma média de tamanho de efeito (*d* de Cohen) de $0,14 \pm 0,11$, considerado como um tamanho de efeito trivial, enquanto os portadores do alelo C (AC/CC) apresentaram um tamanho de efeito (*d*

de Cohen) de $-0,13 \pm 0,3$. Quanto ao gene ADORA2A, portadores do genótipo TT apresentaram um tamanho de efeito (d de Cohen) de $0,24 \pm 0,05$, considerado pequeno e portadores do alelo C apresentaram um tamanho de efeito (d de Cohen) de $0,10 \pm 0,08$, considerado trivial.

Quanto a força de extensão de joelho, os resultados foram conflitantes, Southward (2016) demonstrou que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica, enquanto o estudo conduzido por Zawieja *et al.* (2023) relatou que a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi ergogênica, em ambos os estudos não houve influência significativa do genótipo.

Nos estudos conduzidos por Grgic *et al.* (2020a) e Grgic *et al.* (2020b), a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de supino sem influência do genótipo. Por outro lado, Rahimi (2019), demonstrou que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica nos exercícios de supino reto, *leg press*, remada sentada com cabo e desenvolvimento de ombros e que indivíduos homozigotos AA para o gene CYP1A2 foram capazes de realizar um maior número de repetições até a falha em todos os exercícios, enquanto portadores do alelo C não apresentaram efeito ergogênico com a suplementação de cafeína.

Quanto ao tamanho do efeito do genótipo para o desempenho de força avaliado através dos testes de supino, *leg press*, remada sentada com cabo e desenvolvimento de ombros, verificou-se que os portadores do genótipo AA apresentam uma média de tamanho de efeito (d de Cohen) de $1,43 \pm 0,62$, considerado como um tamanho de efeito grande, enquanto os portadores do alelo C (AC/CC) apresentaram um tamanho de efeito (d de Cohen) de $0,19 \pm 0,16$, considerado trivial. Apenas o estudo conduzido por Grgic *et al.* (2020a) avaliou a relação do gene ADORA2A (CT e CC) com o teste de supino, e demonstrou que o tamanho de efeito (d de Cohen) para o número máximo de repetições foi de 0,60, considerado médio.

6.3.7 Efeito da cafeína em habilidades específicas do esporte

Alguns estudos avaliaram os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína em habilidades específicas do esporte. No estudo conduzido por Klein *et al.* (2012) foi demonstrado que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no teste de habilidade de tênis. Enquanto Puente *et al.* (2018), demonstraram que a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica no jogo de basquete simulado, assim como no

teste de mudança de direção e aceleração, ambos os estudos não demonstraram influência do genótipo em seus resultados.

Por outro lado, Munoz *et al.* (2020) demonstraram que a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal foi capaz de melhorar o desempenho na partida simulada de handebol e no lançamento de bola de 7 e 9 metros (com e sem goleiro), além disso, houve uma interação significativa com o genótipo CYP1A2 AA para o lançamento de bola de 7 metros.

6.3.8 Efeito da cafeína no desempenho executivo

Dos vinte e seis estudos incluídos na presente revisão sistemática, apenas três estudos avaliaram a capacidade da cafeína em aumentar o desempenho executivo e apresentaram resultados conflitantes.

No estudo conduzido por Salinero *et al.* (2017), a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi capaz de aumentar o desempenho no teste de atenção visual. Enquanto o estudo conduzido por Southward (2016) concluiu que a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal foi ergogênica foi capaz de diminuir tempos de reação no teste de vigilância digital e foi observada uma tendência de diminuição dos tempos de reação no processamento rápido de informações visuais, no entanto, não foram observadas melhorias na precisão durante os testes executivos após a ingestão de cafeína, em ambos os estudos não houve influência do genótipo nos resultados.

Apenas no estudo conduzido por Carswell *et al.* (2020) a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa muscular foi capaz de melhorar a performance no teste de vigilância psicomotora e houve influência com o genótipo, sendo relatado que portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 apresentaram melhor desempenho executivo que portadores do alelo C, não sendo relatado influência do polimorfismo relacionado ao gene ADORA2A nos resultados.

6.3.9 Efeito da cafeína no teste de agilidade

Dentre os vinte e seis estudos incluídos, apenas três estudos avaliaram os efeitos da suplementação de cafeína no teste de agilidade. Foi demonstrado que a suplementação com 3 e 6 mg de cafeína por kg de massa corporal não foi ergogênica no teste de agilidade e não houve influência do genótipo nos resultados (DOS SANTOS *et al.*, 2023; MUNOZ *et al.*, 2020; SPINELI *et al.*, 2020).

6.4 EFEITOS COLATERAIS

No que diz respeito aos efeitos colaterais, diversos estudos abordaram a ocorrência desses efeitos após a administração de cafeína. Grgic *et al.* (2020b) constataram que os participantes experimentaram um aumento na sensação de vitalidade e uma percepção aprimorada de desempenho. McGrath (2015) mencionou um único caso de palpitação em um indivíduo. Puente *et al.* (2018) observaram que os indivíduos com o genótipo AA para o gene CYP1A2 tendiam a relatar um aumento na incidência de insônia induzida pela cafeína, enquanto Munoz *et al.* (2020) relataram que os portadores do alelo C para o gene CYP1A2 apresentaram uma maior propensão à insônia, enquanto aqueles com o polimorfismo relacionado ao gene ADORA2A (TT) manifestaram um aumento na frequência da produção de urina e inquietação. Por sua vez, Potgieter (2013) relatou que alguns indivíduos apresentaram sintomas como tremor, palpitação cardíaca e distúrbios gastrointestinais.

Por outro lado, Spinesi *et al.* (2020) e Salinero *et al.* (2017) não identificaram diferenças significativas entre os grupos de placebo e intervenção em relação aos efeitos colaterais. É importante observar que dezenove estudos não forneceram informações ou não avaliaram os efeitos colaterais em seus estudos.

6.5 AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS METABÓLICOS

Dentre os estudos incluídos na presente revisão, sete deles avaliaram a relação entre as concentrações de cafeína, seus metabólicos e o genótipo dos participantes. Três destes estudos não encontraram nenhuma associação significativa entre as concentrações séricas de cafeína e seus metabólitos com o genótipo (ALGRAIN *et al.*, 2016; CARSWELL *et al.*, 2020; POTGIETER, 2013).

Por outro lado, Giersch *et al.* (2018) e McGrath (2015), demonstraram que os portadores do alelo C para gene CYP1A2 apresentaram níveis séricos de cafeína mais elevados em comparação com os homozigotos AA, além disso, não houve diferenças significativas na proporção dos metabólitos entre os grupos, apesar de portadores do alelo C apresentarem uma tendência de ter proporções paraxantina/cafeína mais altas do que o genótipo AA ($p=0,097$) no estudo conduzido por McGrath (2015), no entanto, esses resultados não foram relacionados a melhorias no desempenho esportivo.

No estudo conduzido por Southward (2016), em que os participantes possuíam o genótipo AC para o gene CYP1A2, observou-se que o pico na concentração plasmática de cafeína,

após a suplementação com 6 mg/kg da substância, ocorreu entre 110 e 150 minutos após a sua ingestão. Isso sugere que, para muitos participantes, a cafeína atingiu o pico próximo ao término de uma corrida de 10 km ou possivelmente após a sua conclusão. No entanto, alguns participantes atingiram o pico entre 50 e 90 minutos, indicando uma considerável variabilidade que pode ser atribuída a fatores além da genética.

Por outro lado, Zawieja *et al.* (2023) demonstraram que, a concentração de cafeína salivar 45 minutos após a ingestão de 5 mg de cafeína por kg de massa muscular em indivíduos com alto consumo diário de cafeína foi 36% maior em comparação com aqueles com baixo consumo. Além disso, eles avaliaram a concentração salivar de paraxantina, observando que, após a ingestão da cafeína, as concentrações de paraxantina aumentaram 2,5 vezes 45 minutos após a ingestão e depois aumentaram ainda mais ~120 minutos após a ingestão em comparação com o valor inicial. Esse mesmo padrão foi observado em portadores do alelo C para o gene CYP1A2 e no genótipo CT para o gene ADORA2A.

Em contraste, os portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 e os portadores dos genótipos CC e TT para o gene ADORA2A apresentaram um aumento significativo nas concentrações de paraxantina desde a pré-ingestão até 45 minutos após a ingestão, mas não houve aumento significativo entre 45 minutos e ~120 minutos após a ingestão de cafeína (ZAWIEJA *et al.*, 2023).

7 DISCUSSÃO

Com base nos resultados apresentados nesta revisão sistemática, constatou-se que os polimorfismos genéticos são capazes de exercerem influência sobre o desempenho esportivo após a suplementação de cafeína, portanto, aceita -se H1. Observou-se que indivíduos portadores do genótipo AA do CYP1A2 manifestaram significativos ganhos de desempenho em comparação com aqueles que possuíam o genótipo AC ou CC, principalmente com relação aos testes de contrarrelógio e desempenho de força. Por outro lado, portadores do genótipo CC tiveram seu desempenho prejudicado em alguns testes, apresentando tamanhos de efeito negativos notáveis nos testes de altura do salto, Wingate de 30 segundos e força de preensão manual. Com relação ao gene ADORA2A, os estudos revelam resultados inconsistentes, com tamanhos de efeito trivial ou pequeno. Os indivíduos com o genótipo TT para o gene ADORA2A mostraram uma tendência a um melhor desempenho nos testes de contrarrelógio, altura do salto e força de preensão manual, enquanto aqueles com o alelo C (CT/CC) obtiveram um melhor desempenho na velocidade de

salto, potência de pico no supino e desempenho de força, apresentando um desempenho global superior aos homozigotos TT. Além disso, outros polimorfismos genéticos relacionados ao polimorfismo próximo ao gene AHR, juntamente com outros 14 SNPs em 9 genes, não demonstraram influenciar os efeitos da cafeína relacionados ao desempenho esportivo. Apenas uma associação foi notada, onde indivíduos com o genótipo HTR2A CC demonstraram melhorias no desempenho, contanto que também portassem o genótipo AA para o gene CYP1A2.

7.1 POLIMORFISMO RELACIONADO AO GENE CYP1A2

Os resultados apresentados referentes ao gene CYP1A2 corroboram as descobertas da revisão sistemática conduzida por Grgic *et al.* (2021) e com revisão sistemática com meta-análise realizada por Barreto *et al.* (2023a). Eles demonstraram que os homozigotos AA exibem um desempenho superior a outros genótipos após a suplementação aguda de cafeína, enquanto os portadores do genótipo AC experimentam um efeito ergogênico, embora inferior ao observado nos homozigotos AA. Por outro lado, os homozigotos CC demonstram uma queda no desempenho.

Um possível esclarecimento para o maior desempenho apresentado por portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 pode ser atribuído ao polimorfismo no íntron 1, posição 734, do gene da enzima CYP1A2, que é capaz de influenciar a velocidade de metabolização da cafeína, sendo demonstrado que portadores do genótipo AA apresentam uma atividade enzimática maior do que indivíduos portadores de outros genótipos (AC/CC) (GUEST *et al.*, 2018; KOONRUNGSESOMBOON *et al.*, 2017; SACHSE *et al.*, 1999).

Além disso, foi relatado por Djordjevic *et al.* (2010), que portadores do genótipo AA para o polimorfismo do gene CYP1A2 apresentam a capacidade de induzir a enzima CYP1A2 no fígado pelo consumo pesado de café, portanto, indivíduos portadores do genótipo AA que apresentam uma alta ingestão habitual de cafeína pode apresentar efeitos ainda maiores após a sua suplementação pelo aumento das concentrações séricas de paraxantina.

Apesar disso, os estudos conduzidos por Algrain *et al.*, (2016), Carswell *et al.* (2020) e Potgieter (2013) demonstraram não haver qualquer relação entre as concentrações séricas de cafeína e seus metabólicos com o genótipo. Enquanto Giersch *et al.* (2018) e McGrath (2015), demonstraram que portadores do alelo C apresentaram níveis séricos de cafeína maiores que homozigotos AA, que pode possivelmente ser explicado devido à diminuição das taxas de metabolismo da cafeína em portadores do alelo C, no entanto, esses resultados não foram

relacionados a melhorias no desempenho esportivo. Isso se deve ao fato de que combinar o início do exercício com o pico de concentração de cafeína no sangue após a sua ingestão não influencia seu efeito ergogênico (SKINNER *et al.*, 2013a).

O achado referente à metabolização mais lenta da cafeína por portadores do alelo C corrobora com os resultados do estudo conduzido por Southward (2016). Nesse estudo, a suplementação de 6 mg de cafeína por kg de massa corporal, administrada 50 minutos antes do teste em indivíduos com o genótipo AC para o gene CYP1A2, resultou em um pico na concentração plasmática de cafeína ocorrendo entre 110 e 150 minutos após a ingestão. Isso sugere que para muitos participantes a cafeína atingiu o pico de concentração próximo ao término da corrida de 10 km ou possivelmente após a sua conclusão, visto que o pico plasmático típico da cafeína ocorre entre 30 e 120 minutos (KAMIMORI *et al.*, 2002; NEWTON *et al.*, 1981).

Foi possível observar que a maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática que avaliaram testes de desempenho de curta duração, como o teste de Wingate de 30 segundos, testes de salto, teste de prensão manual e testes de força, os portadores do alelo C para o gene CYP1A2 apresentaram uma média do tamanho do efeito (*d* de Cohen) negativa ou trivial. Dessa forma, é plausível associar o desempenho prejudicado observado em indivíduos portadores do alelo C à menor taxa de metabolização pela enzima, requerendo, assim, um intervalo de tempo maior entre a administração de cafeína e a prática de exercício físico.

Além disso, parece que exercícios de longa duração também possuem potencial de mitigar a influência do polimorfismo associado ao gene CYP1A2 nos efeitos ergogênicos da cafeína, visto que os estudos conduzidos por Womack *et al.* (2012) e Potgieter (2013), que avaliaram os efeitos ergogênicos da cafeína nos testes de contrarrelógio de 40 km e triatlo de distância olímpica, houve efeito da suplementação da cafeína sem influência do polimorfismo relacionado ao gene CYP1A2. Da mesma forma, McGrath (2015) demonstrou que a suplementação de cafeína (5 mg/kg) realizada 120 minutos antes do contrarrelógio de 30 minutos foi ergogênica, independentemente do genótipo.

Essa hipótese da influência do tempo entre a administração do suplemento de cafeína e o início do exercício físico foi investigada por Aji *et al.* (2023) em um estudo destinado a avaliar distintos momentos de administração da suplementação de cafeína em portadores do genótipo AA e da variante do alelo C. Os resultados deste estudo evidenciaram que os metabolizadores rápidos (genótipo AA) obtêm benefícios ao ingerir cafeína 1 hora antes do exercício, ao passo que os metabolizadores lentos (genótipo AC e CC) apresentam um desempenho superior quando a cafeína é administrada com uma antecedência de 2 horas em relação ao exercício. Essas

descobertas corroboram as constatações relatadas por Barreto *et al.* (2023a), que indicaram que maiores doses de cafeína (~6 mg/kg) e maiores intervalos entre a suplementação e o exercício físico (~100 a 120 minutos) podem otimizar o desempenho em indivíduos portadores do genótipo CC.

7.2 POLIMORFISMO RELACIONADO AO GENE ADORA2A

No que se refere ao gene ADORA2A, a avaliação de sua influência nos efeitos ergogênicos da cafeína foi realizada em um número limitado de estudos (n= 7), resultando em uma inconsistência de resultados com tamanhos de efeito trivial ou pequeno. Notavelmente, foi observado que indivíduos com o alelo C (CT/CC) apresentaram um desempenho global superior em comparação com outros genótipos. Este achado contrapõe a conclusão do estudo conduzido por Loy *et al.* (2015), que classificou os portadores do alelo C como não respondedores à cafeína.

O estudo conduzido por Zawieja *et al.* (2023) foi o único estudo que separou os resultados com relação ao alelo C para o gene ADORA2A. Foi demonstrado que a suplementação com cafeína (5 mg/kg) foi capaz de aumentar a velocidade média de salto de forma significativa para os portadores do genótipo CT em 2,9% e em portadores do genótipo CC em 1,8%, além disso, houve interação significativa para potência de pico no supino para genótipo ADORA2A CT em 12,4% na segunda série, sendo demonstrado que indivíduos portadores do genótipo CT apresentaram um tamanho de efeito de (*d* de Cohen) maior que portadores do genótipo CC, de 0,34 e 0,11, respectivamente.

Além disso, Zawieja *et al.* (2023), demonstrou que apenas usuários habituais de cafeína (entre 135,6 e 432,6 mg/ dia) melhoraram a potência média e a velocidade de salto com a suplementação com 5 mg de cafeína por kg de massa corporal em comparação ao grupo placebo. Esse achado pode ser explicado devido ao fato que o consumo pesado habitual de café, pelo menos três xícaras por dia, é capaz de aumentar a atividade da enzima hepática CYP1A2 (DJORDJEVIC *et al.*, 2008).

Apesar da ingestão diária média de cafeína ter sido maior entre portadores do genótipo TT (212 mg/d), que entre os portadores do genótipo CT e CC, 117 mg/d e 152 mg/d, respectivamente, um maior número de indivíduos com o genótipo CT estava presente no grupo com uma maior ingestão habitual de cafeína (n= 8), esse fato pode ter influenciado os melhores resultados apresentados pelos portadores do alelo C para o gene ADORA2A, visto que que portadores do alelo C apresentam no geral uma maior ingestão de cafeína por possuírem uma

baixa sensibilidade à cafeína, enquanto indivíduos portadores do genótipo TT apresentam uma alta sensibilidade e conseqüentemente uma menor ingestão diária de cafeína (geralmente menos de 100 mg/dia), conforme relatado por Cornelis *et al.* (2007).

Devido a essa maior sensibilidade à cafeína apresentada pelo genótipo TT, foi relatado na literatura que os indivíduos portadores desse genótipo podem apresentar com mais frequência efeitos colaterais da cafeína relacionados à ansiedade (ALSENE *et al.*, 2003; CHILDS *et al.*, 2008; YANG; PALMER; DE WIT, 2010). Apesar disso, apenas o estudo conduzido por Munoz *et al.* (2020) relatou que a suplementação com 3 mg de cafeína por kg de massa corporal causou efeitos colaterais em portadores do genótipo TT, sendo relatado que os portadores desse genótipo apresentaram maior frequência de aumento da produção de urina e inquietação.

Os efeitos colaterais mais prevalentes causados após a suplementação com cafeína são taquicardia e palpitações cardíacas, nervosismo, aumento da produção de urina, problemas gastrointestinais, dor de cabeça, insônia e dores musculares (DE SOUZA *et al.*, 2022), apesar disso, apenas sete estudos avaliaram e/ou relataram os efeitos colaterais devido a suplementação com cafeína na presente revisão sistemática (GRGIC *et al.*, 2020a; MCGRATH, 2015; MUNOZ 2020; POTGIETER, 2013; PUENTE *et al.*, 2018; SALINERO *et al.*, 2017; SPINELI *et al.*, 2020).

7.3 EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO ESPORTIVO

A análise dos efeitos da cafeína no desempenho esportivo revela resultados divergentes. Nos testes de contrarrelógio, cinco estudos não demonstraram benefícios ergogênicos da cafeína (ALGRAIN *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2021; GUEST *et al.*, 2018; GUEST *et al.*, 2022; SOUTHWARD, 2016). A ineficácia observada nos estudos de Guest *et al.* (2018; 2022), que utilizaram doses de 2 mg de cafeína por kg de massa corporal, pode ser atribuída à baixa dose administrada, uma vez que a literatura sugere que doses ≥ 3 mg/kg conferem um aumento médio de 2,63% no desempenho no contrarrelógio em comparação com o grupo placebo (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018).

O estudo conduzido por Algrain *et al.* (2016) pode não ter evidenciado efeitos ergogênicos da cafeína devido à composição da amostra, composta por 20 ciclistas recreacionais, e ao modo de administração das gomas de cafeína, que ocorreu cerca de 35 minutos antes do contrarrelógio. Conforme uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Barreto *et al.* (2023b), sugere-se que a suplementação com goma de cafeína, em doses superiores a 3 mg/kg e ingerida 15 minutos antes do exercício, seja eficaz na melhoria do desempenho em indivíduos

treinados, mas não em indivíduos não treinados. Além disso, essa revisão não apontou benefícios ergogênicos quando a goma de cafeína foi administrada com mais de 15 minutos de antecedência.

Quanto a utilização do bochecho com cafeína empregado no estudo de Figueiredo *et al.* (2021), ainda é uma prática pouco estudada com relação a sua capacidade de aumentar o desempenho esportivo, sendo demonstrado na revisão sistemática conduzida por Ferraz da Silva *et al.* (2023) resultados mistos, evidenciando efeitos positivos apenas em 5 dos 15 estudos revisados.

Enquanto o estudo conduzido por Southward (2016), pode não ter apresentado melhora no desempenho com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal, pois os participantes possuíam apenas o genótipo AC para o gene CYP1A2 e a suplementação foi administrada 50 minutos antes da bateria de teste. Portanto, é plausível supor que esse período tenha sido insuficiente para que a cafeína fosse metabolizada e pudesse exercer seu efeito ergogênico, visto que alguns estudos recomendam que a suplementação com cafeína para indivíduos portadores do alelo C seja realizada entre 100 e 120 minutos antes do início do exercício (AJI *et al.*, 2023; BARRETO *et al.*, 2023a).

No que diz respeito ao desempenho anaeróbio, avaliado por meio do teste de Wingate de 30 segundos, foram observados resultados divergentes. De fato, dois dos cinco estudos analisados não revelaram um efeito ergogênico da suplementação de cafeína nas doses de 2, 4 e 6 mg de cafeína por kg de massa corporal (MINAEI *et al.*, 2022; SICOVA *et al.*, 2021).

Apesar das discrepâncias nos resultados encontrados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, existem evidências consistentes na literatura que indicam que a suplementação de cafeína é capaz de melhorar o desempenho anaeróbio, sendo demonstrado que a ingestão de cafeína resulta em aumentos significativos na potência média e potência de pico durante o teste de Wingate de acordo com a meta-análise conduzida por Grgic (2018).

Com relação aos efeitos ergogênicos da cafeína para o desempenho de exercícios de alta intensidade e curta duração, como nos testes de saltos e no desempenho de força, a suplementação com cafeína foi ergogênica na maioria dos estudos (DOS SANTOS *et al.*, 2023; GRGIC *et al.*, 2020b, 2020a; MUNOZ *et al.*, 2020; PUENTE *et al.*, 2018; RAHIMI, 2019; SOUTHWARD, 2016; ZAWIEJA *et al.*, 2023). Esses achados corroboram com os resultados da revisão sistemática com meta-análise conduzida por Grgic *et al.* (2020c), que demonstrou que a cafeína confere benefícios ergogênicos em diversos aspectos do desempenho físico, abrangendo a força muscular, resistência muscular, potência, endurance, desempenho em saltos e velocidade de exercício.

Entretanto, convém salientar que no estudo conduzido por Spinesi *et al.* (2020), que envolveu participantes adolescentes com idade média de 15.5 ± 2.0 anos, envolvidos em práticas esportivas competitivas, a suplementação com 6 mg de cafeína por kg de massa corporal não resultou em melhorias significativas no desempenho nos testes de saltos e no teste de força de preensão manual. No teste de força de preensão manual, foi observado um aumento de cerca de 4,1%, embora esse aumento não tenha atingido significância estatística ($p = 0,058$). Isso contrasta com os achados do estudo conduzido por Dos Santos *et al.* (2023), em que a suplementação com cafeína foi eficaz nos testes de salto e força de preensão manual com uma amostra semelhante de adolescentes.

No que se refere ao teste de agilidade, a suplementação de cafeína nas doses de 3 e 6 mg por kg de massa corporal não se mostrou ergogênica (DOS SANTOS *et al.*, 2023; MUNOZ *et al.*, 2020; SPINELI *et al.*, 2020), sendo necessários mais estudos para avaliar a relação entre a suplementação de cafeína e o desempenho de agilidade.

Com relação aos efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína em habilidades específicas do esporte, foi demonstrado que a cafeína é capaz de melhorar a habilidade no tênis e basquete (KLEIN *et al.*, 2012; PUENTE *et al.*, 2018). Entretanto, não foi capaz de melhorar o desempenho na partida simulada de handebol e arremesso de bola de 7 metros (MUNOZ *et al.*, 2020).

Foi demonstrado que a suplementação com cafeína nas doses de 3 a 6 mg por kg de massa corporal é capaz de aumentar o desempenho em esportes com raquete, como: tênis, badminton, paddle e squash quando administrada cerca de 30 a 60 minutos antes da partida (VICENTE-SALAR; SANTOS-SÁNCHEZ; ROCHE, 2020). Da mesma forma, a utilização do suplemento de cafeína demonstra eficácia no desempenho de salto vertical, no *sprint* sem bola, na agilidade planejada, no número de arremessos, nos rebotes, nas assistências e nos impactos corporais durante as partidas simuladas de basquete, de acordo com a revisão sistemática conduzida por Lazić *et al.* (2022).

Com relação ao handebol, até o momento, não foram identificadas revisões sistemáticas específicas sobre o efeito da cafeína nessa modalidade. Entretanto, um estudo de revisão sistemática com meta-análise foi conduzido por Grgic e Varovic (2022) e avaliou os efeitos da cafeína no desempenho do arremesso. Os resultados dessa meta-análise demonstraram um efeito ergogênico significativo da cafeína no desempenho dos arremessos, o que sugere que a suplementação com cafeína provavelmente contribui para melhorar o desempenho durante partidas de handebol.

No que diz respeito ao desempenho executivo, estudos relatam melhorias após a suplementação de cafeína, uma vez que essa substância atua como antagonista dos receptores de adenosina no sistema nervoso central, influenciando o comportamento e as funções executivas (CALVO *et al.*, 2021; DALY; UKENA; JACOBSON, 1987).

No entanto, apenas três estudos avaliaram esse parâmetro em seus estudos, sendo demonstrado que o estudo conduzido por Salinero *et al.* (2017) não demonstrou efeito da suplementação com cafeína no teste de atenção visual, enquanto os estudos conduzidos por Southward (2016) e Carswell *et al.* (2020) demonstraram efeito ergogênico da cafeína em testes executivos. Além disso, o estudo realizado por e Carswell *et al.* (2020) demonstrou que indivíduos portadores de polimorfismos no gene CYP1A2, considerados metabolizadores rápidos (genótipo AA), apresentaram melhor desempenho executivo que metabolizadores lentos de cafeína, genótipo AC ou CC.

7.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PESQUISAS FUTURAS

Na presente revisão sistemática, foram incluídos estudos publicados em periódicos revisados por pares, bem como teses e dissertações. Isso poderia ser considerado uma limitação, visto que os estudos publicados em periódicos podem ser de maior qualidade metodológica, devido ao processo de revisão por pares, entretanto, todos os estudos incluídos apresentaram uma alta qualidade metodológica quando avaliados com a escala de PEDRo. Portanto, a inclusão de teses e dissertações pode ser considerado um ponto forte desta revisão, tornando-a mais abrangente.

Com relação ao risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2, a maioria dos estudos apresentou preocupações devido à falta de informações detalhadas sobre o cegamento, randomização e registro do protocolo do ensaio clínico, trazendo algumas preocupações com relação ao viés decorrente do processo de randomização e na seleção do resultado relatado.

Além disso, nove estudos apresentaram conflito de interesse e três deles apresentaram relação com o genótipo, em que portadores do genótipo AA para o gene CYP1A2 apresentaram maiores resultados no teste de desempenho, enquanto portadores do alelo C apresentaram resultado inferior ao grupo placebo nos testes. Portanto, deve-se ter cautela ao interpretar os resultados.

Uma limitação metodológica importante dos estudos incluídos é o tamanho da amostra, que variou de 10 a 102 participantes. Devido ao baixo número de indivíduos com o genótipo AC

e CC para o gene CYP1A2 e CT e CC para o gene ADORA2A, muitos estudos agruparam os portadores do alelo C em um único grupo. Isso impossibilitou a análise isolada dos resultados para esses genótipos. Além disso, o tamanho da amostra pode ter afetado a análise estatística, uma vez que o seu tamanho deve ser suficientemente grande para obter resultados estatisticamente significativos (SHUSTER, 2019; SURESH; CHANDRASHEKARA, 2012).

Destaca-se a influência dos fatores de confusão nos resultados apresentados, visto que muitos estudos não especificaram em sua metodologia alguns critérios de inclusão e exclusão que podem alterar a metabolização da cafeína pela enzima CYP1A2, como a utilização de medicamentos, contraceptivos orais, status de tabagismo e consumo de bebida alcoólica, uma vez que todos esses fatores têm o potencial de afetar a velocidade de metabolização da cafeína pela enzima CYP1A2, e conseqüentemente, influenciar os seus efeitos ergogênicos (BARNETT *et al.*, 1990; CARRILLO; BENITEZ, 2012; GEORGE *et al.*, 1986; GRZEGORZEWSKI *et al.*, 2021; HARDER *et al.*, 1989; RASMUSSEN *et al.*, 2002).

Poucos estudos controlaram a ingestão alimentar de seus participantes, portanto, alimentos como as brássicas e os vegetais opiáceos podem ter sido consumidos antecipadamente aos testes e por conta disso, também podem ter influenciado nos resultados, visto que o consumo de brássicas aumentam a atividade da enzima CYP1A2, e enquanto o consumo dos vegetais opiáceos reduzem a sua atividade (HAKOOZ; HAMDAN, 2007; LAMPE *et al.*, 2000; MCDANELL *et al.*, 1992; MURRAY *et al.*, 2001; PETERSON *et al.*, 2009; VISTISEN; LOFT; POULSEN, 1991).

A presença de alimentos no estômago pode influenciar significativamente a absorção da cafeína, visto que a ingestão de 2 mg/kg de carboidrato imediatamente antes do consumo de cafeína resultou no atraso do pico de concentração de cafeína para 120 e 180 minutos após a administração de 6 e 9 mg de cafeína por kg de massa corporal, respectivamente. Em contrapartida, a ingestão de cafeína em jejum levou a um pico de concentração 60 minutos após sua ingestão (SKINNER *et al.*, 2013b).

Esse achado fornece uma base sólida para o estudo conduzido por Pataky *et al.* (2016), que demonstrou um efeito ergogênico mais pronunciado da cafeína quando suplementada pela manhã, especialmente quando os participantes realizaram o contrarrelógio de 3 km em jejum. Por outro lado, a realização do teste à tarde, com a maioria dos participantes já alimentados, resultou em um desempenho inferior. Portanto, o controle da ingestão alimentar dos participantes em estudos sobre cafeína possui implicações práticas substanciais, exigindo a consideração dos

hábitos alimentares e das estratégias de administração da cafeína a fim de otimizar seus efeitos ergogênicos.

A ingestão habitual de cafeína dos estudos foi estimada por meio de formulários ou questionários de frequência alimentar, podendo essa ingestão ter sido subestimada ou superestimada, devido à variação na quantidade de cafeína presente em bebidas como o café e em diversos suplementos. Além disso, foi demonstrado que o consumo pesado habitual de café, de pelo menos três xícaras por dia, é capaz de aumentar a atividade da enzima hepática CYP1A2 (DJORDJEVIC *et al.*, 2008), mas apenas um estudo demonstrou uma relação entre o consumo habitual de cafeína e os efeitos ergogênicos da suplementação da substância, demonstrando que apenas usuários habituais de cafeína (entre 135,6 e 432,6 mg/ dia) melhoraram a potência média e a velocidade de salto com a suplementação de 5 mg de cafeína por kg de massa corporal (ZAWIEJA *et al.*, 2023).

Além disso, os estudos incluídos apresentam limitações devido à heterogeneidade nos protocolos de suplementação e exercício, o que dificulta comparações diretas. Além disso, a maioria dos participantes nos estudos é composta por adolescentes e adultos jovens fisicamente ativos e saudáveis, o que limita a generalização dos resultados para outras faixas etárias, indivíduos sedentários ou com patologias. Portanto, é importante considerar essas limitações ao aplicar os achados em diferentes contextos.

Para futuras pesquisas, recomenda-se que seja explorada a interação de múltiplos polimorfismos genéticos, para obter uma compreensão abrangente de seu papel na resposta à cafeína. Além disso, é crucial que estudos futuros controlem estritamente fatores de confusão, como o uso de medicamentos, ingestão alimentar e consumo de bebidas alcoólicas, a fim de isolar os efeitos da cafeína de forma mais precisa, sendo recomendado a medição das concentrações séricas de cafeína e seus metabólitos. Também é aconselhável ampliar o número de participantes para obter resultados mais representativos.

7.5 APLICAÇÕES PRÁTICAS

A suplementação de cafeína é capaz de melhorar de forma aguda o desempenho em uma ampla gama de exercícios físicos (GUEST *et al.*, 2021), sendo demonstrado no estudo atual que a suplementação de cafeína foi ergogênica em aproximadamente 80% dos estudos analisados. Além disso, houve influência dos polimorfismos genéticos em 11 dos 26 estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Embora indivíduos com o genótipo AA para o gene CYP1A2 tenham demonstrado ganhos significativos de desempenho em comparação com aqueles que possuíam o alelo C, há evidências que indicam que a suplementação de cafeína em doses mais elevadas (~6 mg/kg), quando administrada aproximadamente 100 a 120 minutos antes do exercício, podem otimizar o desempenho em indivíduos portadores do alelo C (AJI *et al.*, 2023; BARRETO *et al.*, 2023a). Enquanto a influência de outros polimorfismos com relação aos efeitos ergogênicos da cafeína não estão claros devido ao baixo número de estudos publicados.

Portanto, com base no atual conjunto de pesquisas e a acessibilidade aos testes genéticos, especialmente em relação aos seus custos, é questionável a utilização do mapeamento genético como um meio válido de informar as estratégias de uso de cafeína no esporte. Isso se deve ao fato de que, além dos polimorfismos genéticos, diversos outros fatores podem influenciar os efeitos ergogênicos da cafeína e são mais fáceis de serem controlados no cotidiano, como a dose utilizada, o tempo entre o seu consumo e o início da tarefa de exercício, a utilização de medicamentos, tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas e a complementariedade alimentar (BARNETT *et al.*, 1990; CARRILLO; BENITEZ, 2012; GEORGE *et al.*, 1986; GRZEGORZEWSKI *et al.*, 2021; HAKOOZ; HAMDAN, 2007; HARDER *et al.*, 1989; LAMPE *et al.*, 2000; MCDANELL *et al.*, 1992; MURRAY *et al.*, 2001; PETERSON *et al.*, 2009; RASMUSSEN *et al.*, 2002; SKINNER *et al.*, 2013b; VISTISEN; LOFT; POULSEN, 1991).

Por conta disso, recomenda-se que os indivíduos interessados em aproveitar os benefícios da suplementação de cafeína considerem as atuais diretrizes de suplementação esportiva como um ponto de partida, em que se recomenda a utilização de 3 a 6 mg de cafeína por kg de massa corporal, pelo menos 60 minutos antes do início do exercício físico, caso seja utilizada na forma de cápsula. Recomenda-se que os indivíduos trabalhem em conjunto com sua equipe de apoio para realizar autoexperimentação a fim de determinar a dose ideal e o tempo necessário para alcançar os melhores ganhos de desempenho com a suplementação de cafeína.

Por fim, é fundamental avaliar o uso de medicamentos, o consumo de bebidas alcoólicas e o hábito de fumar por parte dos praticantes de exercício, pois esses fatores podem interferir na metabolização da cafeína. Além disso, é aconselhável que o consumo de cafeína não seja combinado com a ingestão de alimentos, visto que a presença de alimentos no estômago pode retardar a absorção da cafeína e consequentemente retardar o seu pico de ação e, desta forma, não aumentar o desempenho esportivo em esportes de curta duração, mas pode ser benéfico para esportes de longa duração.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, sugere-se que os polimorfismos genéticos são capazes de influenciar os efeitos ergogênicos da suplementação de cafeína, uma vez que foram observadas diferenças significativas entre os genótipos em onze estudos. Indivíduos portadores do genótipo AA do CYP1A2 manifestaram significativos ganhos de desempenho em comparação com aqueles portadores de outros genótipos, principalmente com relação aos testes de contrarrelógio e desempenho de força. Por outro lado, portadores do genótipo CC tiveram seu desempenho prejudicado em alguns testes, apresentando tamanhos de efeito negativos notáveis nos testes de altura do salto, Wingate de 30 segundos e força de preensão manual.

Quanto ao gene ADORA2A, menos estudos foram encontrados e foram demonstrados resultados inconsistentes, embora os portadores do alelo C tenham exibido uma tendência de desempenho superior em comparação com os homozigotos TT. Em relação a outros polimorfismos genéticos próximos ao gene AHR e 14 SNPs em 9 genes diferentes, não foi observada influência significativa nos efeitos da cafeína no desempenho esportivo. No entanto, uma associação foi identificada, em que indivíduos com o genótipo HTR2A CC tiveram melhorias no desempenho quando também possuíam o genótipo AA para o gene CYP1A2.

Por fim, recomenda-se que os resultados sejam interpretados com cautela, devido à presença de diversas limitações identificadas ao longo do estudo, reforçando a necessidade de pesquisas futuras mais rigorosas e abrangentes neste campo.

REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, D. R.; TODD, E. L. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. **European Journal of Clinical Pharmacology** **1985** **28:4**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 425–428, 1985. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00544361>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- ACHESON, K. J. *et al.* Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 989–997, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7369170/>. Acesso em: 19 jul. 2022.
- ACHESON, K. J. *et al.* Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling?. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 79, n. 1, p. 40–46, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/1/40/4690067>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. **Nutrition**, [s. l.], v. 20, n. 7–8, p. 716–727, 2004. Disponível em: Acesso em: 29 ago. 2023.
- AHMETOV, I. I. *et al.* Genes and Athletic Performance: An Update. **Medicine and sport science**, [s. l.], v. 61, p. 41–54, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287076/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- AJI, Y. G. *et al.* Evaluation of Caffeine Ingested Timing on Endurance Performance based on CYP1A2 rs762551 Profiling in Healthy Sedentary Young Adults. **Reports of biochemistry & molecular biology**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 663–671, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37131905/>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- ALGRAIN, H. A. *et al.* The Effects of a Polymorphism in the Cytochrome P450 CYP1A2 Gene on Performance Enhancement with Caffeine in Recreational Cyclists . **Journal of Caffeine Research**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 34–39, 2016.
- ALLEN, D. G.; KABBARA, A. A.; WESTERBLAD, H. Muscle fatigue: the role of intracellular calcium stores. **Canadian Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 83-96, 1 fev. 2002.
- ALLORGE, D. *et al.* Identification of a novel splice-site mutation in the CYP1A2 gene. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 341–344, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919186/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- ALSENE, K. *et al.* Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 1694–1702, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12825092/>. Acesso em: 29 out. 2023.

- AMMON, H. P. T. Biochemical mechanism of caffeine tolerance. **Archiv der Pharmazie**, [s. l.], v. 324, n. 5, p. 261–267, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1888264/>. Acesso em: 31 jul. 2022.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.
- ARNAUD, Maurice J.. Pharmacokinetics and Metabolism of Natural Methylxanthines in Animal and Man. **Methylxanthines**, [S.L.], p. 33-91, 19 ago. 2011. Springer Berlin Heidelberg.
- BALOGH, A. *et al.* Intra-individual variability of caffeine elimination in healthy subjects. **International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 383–387, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1304170/>. Acesso em: 17 jun. 2022.
- BARCELOS, R. P. *et al.* Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. **Nutrition Research**, [s. l.], v. 80, p. 1–17, 2020. Acesso em: 30 jul. 2022.
- BARNETT, G. *et al.* Pharmacokinetic determination of relative potency of quinolone inhibition of caffeine disposition. **European Journal of Clinical Pharmacology** 1990 39:1, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 63–69, 1990. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02657060>. Acesso em: 16 out. 2022.
- BARRETO, G *et al.* Caffeine, CYP1A2 Genotype and Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [s. l.], 2023a. Disponível em: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/9900/caffeine_cyp1a2_genotype_and_exercise.382.aspx. Acesso em: 26 out. 2023.
- BARRETO, G. *et al.* Effects of caffeine chewing gum supplementation on exercise performance: A systematic review and meta-analysis. **European journal of sport science**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 714–725, 2023b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35239468/>. Acesso em: 29 out. 2023.
- BEEDE, C. J. *et al.* Placebo effects of caffeine on cycling performance. **Medicine and science in sports and exercise**, [s. l.], v. 38, n. 12, p. 2159–2164, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17146324/>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- BEILER, J. *et al.* The Effect of Caffeine and 1976T>C (ADORA2A) Genetic Variants on Anaerobic Performance during a 30-Second Wingate Test. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 34, n. S1, p. 1–1, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fasebj.2020.34.s1.09914>. Acesso em: 1 jul. 2023.
- BENOWITZ, N. L.; PENG, M.; JACOB, P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 74, n. 5, p. 468–474, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.clpt.2003.07.001>. Acesso em: 17 jun. 2022.

- BERTILSSON, L. *et al.* Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 471–473, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7893591/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- BERTZ, R. J.; RICHARD GRANNEMAN, G. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. **Clin Pharmacokinet**, v. 32, n.3, p. 210 - 58, 1997.
- BLACK, C. D.; WADDELL, D. E.; GONGLACH, A. R. Caffeine's ergogenic effects on cycling: Neuromuscular and perceptual factors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1145–1158, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/acsm-mssse/fulltext/2015/06000/caffeine_s_ergogenic_effects_on_cycling_.7.aspx. Acesso em: 30 ago. 2023.
- BLANCHARD, J.; SAWERS, S. J. A. The absolute bioavailability of caffeine in man. **European Journal of Clinical Pharmacology** 1983 24:1, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 93–98, 1983. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00613933>. Acesso em: 4 jun. 2022.
- BONATI, M. *et al.* Caffeine disposition after oral doses. **Clinical Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 98-106, jul. 1982.
- BORGES, L. P. S. L.; SOUSA, A. G.; DA COSTA, T. H. M. Physically inactive adults are the main users of sports dietary supplements in the capital of Brazil. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-022-02799-x>. Acesso em: 26 abr. 2022.
- BOULENGER, J. P. *et al.* Chronic caffeine consumption increases the number of brain adenosine receptors. **Life Sciences**, [s. l.], v. 32, n. 10, p. 1135–1142, 1983.
- BOYETT, J. C. *et al.* Time of Day and Training Status Both Impact the Efficacy of Caffeine for Short Duration Cycling Performance. **Nutrients**, [s. l.], v. 8, n. 10, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5084026/>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- BRACCO, D. *et al.* Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. **The American journal of physiology**, [s. l.], v. 269, n. 4 Pt 1, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485480/>. Acesso em: 19 jul. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 32, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o regulamento técnico para suplementos vitamínicos e ou de minerais, constante no anexo desta Portaria. **Diário Oficial União**. 15 jan 1998; Seção1:9.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial União**. 27 jul 2018; Seção 1:100.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 18, de 27 de abril de 2010. Dispõe sobre alimentos para atletas. **Diário Oficial União**. 28 abr 2010. Seção 1:211.

BROWN, C. R. *et al.* Changes in rate and pattern of caffeine metabolism after cigarette abstinence. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 488–491, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365914/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

BRUCE, C. R. *et al.* Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. **Medicine and science in sports and exercise**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1958–1963, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079528/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

BURKE, L. M. Caffeine and sports performance. **Appl Physiol Nutr Metab**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 1319–1324, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088794/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

BUTCHER R.W.; SUTHERLAND EARL W. Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine. **J Biol Chem**, [s. l.], v. 237, p. 1244–1250, 1962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13875173/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

CALVO, J. L. *et al.* Caffeine and Cognitive Functions in Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 1–18, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8000732/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

CAPPELLETTI, S. *et al.* Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug?. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 71, 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4462044/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

CARMELLI, D. *et al.* Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. **Acta geneticae medicae et gemellologiae**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 91–98, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2392895/>. Acesso at: 28 Aug. 2022.

CARRILLO, J. A. *et al.* Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. **Journal of clinical psychopharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 311–316, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690697/>. Acesso em: 15 out. 2022.

CARRILLO, J. A.; BENITEZ, J. Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. **Clinical Pharmacokinetics** [s. l.], v. 39, n. 2, p. 127–153, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200039020-00004>. Acesso em: 15 out. 2022.

CARSWELL, A. T. *et al.* The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. **European Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 120, n. 7, p. 1495–1508, 2020.

CARVALHO, A. *et al.* Can I Have My Coffee and Drink It? A Systematic Review and Meta-analysis to Determine Whether Habitual Caffeine Consumption Affects the Ergogenic Effect of

- Caffeine. **Sports medicine**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536449/>. Acesso em: 31 maio 2022.
- CHILDS, E. *et al.* Association between ADORA2A and DRD2 Polymorphisms and Caffeine-Induced Anxiety. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 33, n. 12, p. 2791, 2008. Disponível em: </pmc/articles/PMC2745641/>. Acesso em: 29 out. 2023.
- CHUNG, W. G. *et al.* Effect of age and smoking on in vivo CYP1A2, flavin-containing monooxygenase, and xanthine oxidase activities in Koreans: determination by caffeine metabolism. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 67, n. 3, p. 258–266, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10741629/>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- COHEN, Jacob. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2. ed. United States Of America: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 579 p. Disponível em: <https://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2022.
- COLLADO-MATEO, D. *et al.* Effect of Acute Caffeine Intake on the Fat Oxidation Rate during Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 1–18, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255240/>. Acesso em: 30 jul. 2022.
- COOPER, R. *et al.* Effects of a carbohydrate and caffeine gel on intermittent sprint performance in recreationally trained males. **European journal of sport science**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 353–361, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23837918/>. Acesso at: 31 May 2022.
- CORNELIS, M. C. *et al.* Genome-Wide Meta-Analysis Identifies Regions on 7p21 (AHR) and 15q24 (CYP1A2) As Determinants of Habitual Caffeine Consumption. **PLoS Genetics**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 1002033, 2011. Disponível em: </pmc/articles/PMC3071630/>. Acesso em: 27 ago. 2022.
- CORNELIS, M. C. Genetic Determinants of Beverage Consumption: Implications for Nutrition & Health. **Advances in food and nutrition research**, [s. l.], v. 89, p. 1, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC7047661/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- CORNELIS, M. C.; EL-SOHEMY, A.; CAMPOS, H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 240–244, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616786/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- CRUZ, R. S. de O. *et al.* Caffeine Affects Time to Exhaustion and Substrate Oxidation during Cycling at Maximal Lactate Steady State. **Nutrients**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 5254, 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4516996/>. Acesso em: 26 out. 2022.
- DALY, J. W. *et al.* The role of adenosine receptors in the central action of caffeine. **Pharmacopsychocologia**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 201, 1994. Disponível em: </pmc/articles/PMC4373791/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

- DALY, J. W.; UKENA, D.; JACOBSON, K. A. Analogues of Adenosine, Theophylline, and Caffeine: Selective Interactions with A and A Adenosine Receptors. **Topics and Perspectives in Adenosine Research**, [s. l.], p. 23–36, 1987. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-45619-0_3. Acesso em: 18 jul. 2022.
- DASSO, N. A. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. **Nursing forum**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 45–52, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332516/>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- DAVIS, J. K.; GREEN, J. M. Caffeine and anaerobic performance: Ergogenic value and mechanisms of action. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 39, n. 10, p. 813–832, 2009.
- DE LINS-FILHO, O. L. *et al.* Effects of exercise intensity on rating of perceived exertion during a multiple-set resistance exercise session. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 466–472, 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2012/02000/effects_of_exercise_intensity_on_rating_of.20.aspx. Acesso em: 30 ago. 2023.
- DE SOUZA, J. G. *et al.* Risk or benefit? Side effects of caffeine supplementation in sport: a systematic review. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 61, n. 8, p. 3823–3834, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-022-02874-3>. Acesso em: 29 out. 2023.
- DE WACHTER, J. *et al.* Prefrontal Cortex Oxygenation During Endurance Performance: A Systematic Review of Functional Near-Infrared Spectroscopy Studies. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 12, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8576380/](https://pmc/articles/PMC8576380/). Acesso em: 29 ago. 2023.
- DEL COSO, J.; MUÑOZ, G.; MUÑOZ-GUERRA, J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the world anti-doping agency list of banned substances. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 555–561, 2011.
- DEWS, P. B. [Caffeine and children]. **Voprosy pitaniia**, [s. l.], n. 1, p. 39–41, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9214143/>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- DIEL, P. Caffeine and Doping—What Have We Learned since 2004. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1–3, 2020. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7468986/](https://pmc/articles/PMC7468986/). Acesso em: 31 maio 2022.
- DITTRICH, N. *et al.* Effects of Caffeine Chewing Gum on Exercise Tolerance and Neuromuscular Responses in Well-Trained Runners. **Journal of strength and conditioning research**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1671–1676, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789581/>. Acesso em: 26 out. 2022.
- DJORDJEVIC, N. *et al.* Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. **European journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. 697–703, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20390257/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- DJORDJEVIC, N. *et al.* Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 381–385, 2008.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-007-0438-6>. Acesso em: 28 out. 2023.

DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 69–78, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15773860/>. Acesso em: 22 out. 2022.

DOS SANTOS, M. P. P. *et al.* The effect of caffeine on exercise performance is not influenced by ADORA2A genotypes, alone or pooled with CYP1A2 genotypes, in adolescent athletes. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 62, n. 2, p. 1041–1050, 2023.

DUNWIDDIE, T. v.; MASINO, S. A. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. **Annual Review of Neuroscience**, [s. l.], v. 24, p. 31–55, 2001.

EHLERT, A. M.; TWIDDY, H. M.; WILSON, P. B. The Effects of Caffeine Mouth Rinsing on Exercise Performance: A Systematic Review. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 362–373, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668407/>. Acesso em: 31 maio 2022.

EKMEKCI, A.; CIRAK, M. Y. Nutrigenomics and Nutrigenetics. **Iranian Journal of Public Health**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 1, 2010. Disponível em: </pmc/articles/PMC3481686/>. Acesso em: 17 out. 2022.

ELKINS, M. R. *et al.* Growth in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and use of the PEDro scale. **British journal of sports medicine**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 188–189, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134761/>. Acesso em: 5 set. 2022.

ERBLANG, M. *et al.* The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. **Genes**, [s. l.], v. 10, n. 12, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6947650/>. Acesso em: 3 set. 2022.

FERGUSON, L. R. *et al.* Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. **Lifestyle Genomics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 12–27, 2016. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/445350>. Acesso em: 3 set. 2022.

FERRAZ DA SILVA, W. *et al.* Is caffeine mouth rinsing an effective strategy to improve physical and cognitive performance? A systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 438–446, 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2021.1949576>. Acesso em: 29 out. 2023.

FERREIRA, T. T.; DA SILVA, J. V. F.; BUENO, N. B. Effects of caffeine supplementation on muscle endurance, maximum strength, and perceived exertion in adults submitted to strength training: a systematic review and meta-analyses. **Critical reviews in food science and nutrition**, [s. l.], v. 61, n. 15, p. 2587–2600, 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32551869/>. Acesso em: 22 out. 2022.

- FIGUEIREDO, N. *et al.* Acute caffeine mouth rinsing does not improve 10-km running performance in CYP1A2 C-allele carriers. **Clinical nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 42, p. 93–97, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745627/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- FRANCO-ALVARENGA, P. E. *et al.* Caffeine improved cycling trial performance in mentally fatigued cyclists, regardless of alterations in prefrontal cortex activation. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 204, p. 41–48, 2019. Disponível em: Acesso em: 29 ago. 2023.
- FREDHOLM, B. B. On the mechanism of action of theophylline and caffeine. **Acta medica Scandinavica**, [s. l.], v. 217, n. 2, p. 149–153, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2986418/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- FUHR, U.; KLITTICH, K.; STAIB, A. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 431–436, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8485024/>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- FULTON, J. L. *et al.* Impact of Genetic Variability on Physiological Responses to Caffeine in Humans: A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 10, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6212886/>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- GANIO, M. S. *et al.* Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: A systematic review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 315–324, 2009.
- GASTIN, P. B. Energy System Interaction and Relative Contribution During Maximal Exercise. **Sports Medicine** 2001 31:10, [s. l.], v. 31, n. 10, p. 725–741, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-200131100-00003>. Acesso em: 16 out. 2022.
- GEORGE, J. *et al.* Influence of alcohol and caffeine consumption on caffeine elimination. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 731–736, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802578/>. Acesso em: 29 ago. 2023.
- GIERSCH, G. E. W. *et al.* The Effect of the CYP1A2 –163 C > A Polymorphism on Caffeine Metabolism and Subsequent Cycling Performance . **Journal of Caffeine and Adenosine Research**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 65–70, 2018.
- GLAISTER, M. *et al.* Caffeine affects physiological responses at rest and during submaximal exercise independent of ADORA2A or CYP1A2 genotypes, Variability in the effect of caffeine on time-trial performance is not explained by ADORA2A or CYP1A2 genotypes. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 541–551, 2021.
- GLAISTER, M.; GISSANE, C. Caffeine and Physiological Responses to Submaximal Exercise: A Meta-Analysis. **International journal of sports physiology and performance**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 402–411, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872376/>. Acesso em: 31 jul. 2022.

GOLDSTEIN, E. R. *et al.* International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 7, n.1, p. 1 - 15, 2010.

GRAHAM, T. E. Caffeine and Exercise. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 785–807, 2001. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-200131110-00002>. Acesso em: 24 ago. 2022.

GRAHAM, T. E. *et al.* Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise?. **Appl Physiol Nutr Metab**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 1311–1318, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088793/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

GRAHAM, T. E.; HIBBERT, E.; SATHASIVAM, P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. **J Appl Physiol**, [s. l.], v. 85, n. 3, p. 883–889, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9729561/>. Acesso em: 19 jul. 2022.

GREEN, J. M. *et al.* Effects of Caffeine on Repetitions to Failure and Ratings of Perceived Exertion During Resistance Training. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 250–259, 2007. Disponível em: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsp/2/3/article-p250.xml>. Acesso em: 30 ago. 2023.

GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **European Journal of Sport Science**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 219–225, 2018. Disponível em: Acesso em: 31 jul. 2022.

GRGIC, J. *et al.* ADOR2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 3, 2020a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32168870/>. Acesso em: 3 set. 2022.

GRGIC, J. *et al.* CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2020b.

GRGIC, J. *et al.* CYP1A2 genotype and acute ergogenic effects of caffeine intake on exercise performance: a systematic review. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 1181–1195, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-020-02427-6>. Acesso em: 28 ago. 2022.

GRGIC, J. *et al.* Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527137/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

GRGIC, J. *et al.* Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance-an umbrella review of 21 published meta-analyses. **British journal of sports medicine**, [s. l.], v. 54, n. 11, 2020c. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926628/>. Acesso em: 30 jul. 2022.

- GRGIC, J. Exploring the minimum ergogenic dose of caffeine on resistance exercise performance: A meta-analytic approach. **Nutrition**, [s. l.], v. 97, p. 111604, 2022. Disponível em: Acesso em: 15 ago. 2022.
- GRGIC, J.; DEL COSO, J. Ergogenic Effects of Acute Caffeine Intake on Muscular Endurance and Muscular Strength in Women: A Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 5773, 2021. Disponível em: /pmc/articles/PMC8199301/. Acesso em: 15 out. 2022.
- GRGIC, J.; MIKULIC, P. Effects of caffeine on rate of force development: A meta-analysis. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 644–653, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861076/>. Acesso em: 1 ago. 2022.
- GRGIC, J.; PICKERING, C. The effects of caffeine ingestion on isokinetic muscular strength: A meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 353–360, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217692/>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- GRGIC, J.; VAROVIC, D. Ergogenic Effects of Caffeine on Ballistic (Throwing) Performance: A Meta-Analytical Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 19, 2022. Disponível em: /pmc/articles/PMC9572449/. Acesso em: 30 out. 2023.
- GRZEGORZEWSKI, J. *et al.* Pharmacokinetics of Caffeine: A Systematic Analysis of Reported Data for Application in Metabolic Phenotyping and Liver Function Testing. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 12, p. 752826, 2022. Disponível em: /pmc/articles/PMC8914174/. Acesso em: 7 jun. 2022.
- GU, L. *et al.* Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. **Pharmacogenetics**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 73–77, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1302044/>. Acesso em: 7 jun. 2022.
- GUEST, N. *et al.* Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 1570–1578, 2018.
- GUEST, N. S. *et al.* International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 1–37, 2021. Disponível em: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-020-00383-4>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- GUEST, N. S. *et al.* Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 6, n. 8, 2019. Disponível em: /pmc/articles/PMC6389634/. Acesso em: 3 set. 2022.
- GUEST, N.S. *et al.* Effect of Caffeine on Endurance Performance in Athletes May Depend on HTR2A and CYP1A2 Genotypes. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 2486–2492, 2022.
- HAKOOZ, N.; HAMDAN, I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. **Current drug metabolism**, [s. l.], v. 8, n. 1, p.

9–15, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17266520/>. Acesso em: 19 jun. 2022.

HAMMAMI, M. M.; ALVI, S. N. Large Intra-subject Variability in Caffeine Pharmacokinetics: Randomized Cross-over Study of Single Caffeine Product. **Drug research**, [s. l.], v. 67, n. 9, p. 539–546, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28561231/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

HARDER, S. *et al.* Ciprofloxacin-caffeine: a drug interaction established using in vivo and in vitro investigations. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 87, n. 5A, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2589393/>. Acesso em: 16 out. 2022.

HARTLEY, C. *et al.* Maltodextrin-Based Carbohydrate Oral Rinsing and Exercise Performance: Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 52, p. 1833–1862, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01658-3>. Acesso em: 28 ago. 2023.

HIGGINS JPT, ELDRIDGE S, Li T (editors). Chapter 23: Including variants on randomized trials. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.

HOGERVORST, E. *et al.* Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 40, n. 10, p. 1841–1851, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799996/>. Acesso em: 31 maio 2022.

HUDSON, G. M. *et al.* Effects of caffeine and aspirin on light resistance training performance, perceived exertion, and pain perception. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 1950–1957, 2008. Disponível em: https://journals.lww.com/nsca-jscr/fulltext/2008/11000/effects_of_caffeine_and_aspirin_on_light.32.aspx. Acesso em: 30 ago. 2023.

INBAR, O.; BAR-OR, Oded.; SKINNER, J. S. **The Wingate Anaerobic Test**. Champaign IL: Human Kinetics, 1996. *E-book*.

IOM - Institute of Medicine. Committee on Military Nutrition Research. **Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations**. Washington (DC): National Academies Press, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223802/> doi: 10.17226/10219.

JAMES, R. S.; WILSON, R. S.; ASKEW, G. N. Effects of caffeine on mouse skeletal muscle power output during recovery from fatigue. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 545–552, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506097/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

JEPPESEN, U. *et al.* A fluvoxamine-caffeine interaction study. **Pharmacogenetics**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 213–222, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8807660/>. Acesso em: 15 out. 2022.

JIMÉNEZ, S. L. *et al.* Caffeinated Drinks and Physical Performance in Sport: A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8466927/>. Acesso em: 31 maio 2022.

KAMIMORI, G. H. *et al.* The effect of the menstrual cycle on the pharmacokinetics of caffeine in normal, healthy eumenorrheic females. **European journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 445–449, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492057/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

KAMIMORI, G. H. *et al.* The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology 1987 31:5**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 595–600, 1987. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00606637>. Acesso em: 7 jun. 2022.

KAMIMORI, G. H. *et al.* The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 234, n. 1–2, p. 159–167, 2002. Disponível em: Acesso em: 31 maio 2022.

KASHUBA, A. D. M. *et al.* Quantitation of three-month intraindividual variability and influence of sex and menstrual cycle phase on CYP1A2, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activity determined with caffeine phenotyping. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 63, n. 5, p. 540–551, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630827/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

KIM, J.; KIM, J. Nutritional Supplement for Athletic Performance: Based on Australian Institute of Sport Sports Supplement Framework. **Exercise Science**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 211–220, 2019. Disponível em: <http://www.ksep-es.org/journal/view.php?doi=10.15857/ksep.2019.28.3.211>. Acesso em: 2 jan. 2023.

KJELLBERG, S. R.; RUDHE, U.; SJÖSTRAND, T. Increase of the Amount of Hemoglobin and Blood Volume in Connection with Physical Training. **Acta Physiologica Scandinavica**, [s. l.], v. 19, n. 2–3, p. 146–151, 1949. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-1716.1949.tb00146.x>. Acesso em: 16 nov. 2022.

KLEIN, C. S. *et al.* The Effect of Caffeine on Performance in Collegiate Tennis Players. **Journal of Caffeine Research**, [s. l.], v. 2, n. 3, 2012.

KNAPIK, J. J. *et al.* Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine (Auckland, N.z.)**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 103, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4697915/>. Acesso em: 18 jul. 2023.

KOONRUNGSESOMBOON, N. *et al.* The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. **The Pharmacogenomics Journal 2017 18:6**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 760–768, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41397-017-0011-3>. Acesso em: 28 ago. 2023.

KOT, M.; DANIEL, W. A. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. **Biochemical pharmacology**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 543–551, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619574/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

KR, S.-E. *et al.* **Caffeine Withdrawal**. 2022, *E-Book*. 8p. PMID: 28613541. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613541/>. Acesso em: 16 out. 2022.

LAMPE, J. W. *et al.* Brassica vegetables increase and apiaceous vegetables decrease cytochrome P450 1A2 activity in humans: Changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1157–1162, 2000.

LANE, J. D. *et al.* Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. **European journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 543–546, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1483492/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

LAZIĆ, A. *et al.* Acute Effects of Caffeine on Overall Performance in Basketball Players—A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 9, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9099691/>. Acesso em: 30 out. 2023.

LOPES-SILVA, J. P. *et al.* Isolated ingestion of caffeine and sodium bicarbonate on repeated sprint performance: A systematic review and meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 962–972, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036532/>. Acesso em: 15 ago. 2022.

LOUREIRO, L. M. R. *et al.* Coffee Increases Post-Exercise Muscle Glycogen Recovery in Endurance Athletes: A Randomized Clinical Trial. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 10, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684336/>. Acesso em: 23 jul. 2022.

LOY, B. D. *et al.* Caffeine Is Ergogenic for Adenosine A 2A Receptor Gene (ADORA2A) T Allele Homozygotes: A Pilot Study. **Journal of Caffeine Research**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 73–81, 2015.

MAGKOS, F.; KAVOURAS, S. A. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 45, n. 7–8, p. 535–562, 2005. Disponível em: Acesso em: 23 jul. 2022.

MAHER, C. G. *et al.* Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical Therapy**, [s. l.], v. 83, n. 8, p. 713–721, 2003.

MAISH, W. A. *et al.* Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1046–1052, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8947977/>. Acesso em: 19 jun. 2022.

MAUGHAN, R. J. *et al.* IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. **British Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 7, p. 439, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5867441/>. Acesso em: 29 maio 2022.

- MCDANELL, R. E. *et al.* The effect of brassica vegetable consumption on caffeine metabolism in humans. **Human & experimental toxicology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 167–172, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1352111/>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- MCGRATH, M. C. **The significance of CYP1A2 genotype on caffeine metabolism and exercise performance**. 2015. p. 173. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Massey University, New Zealand, 2015.
- MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 71, p. 294–312, 2016.
- MCPHERSONX, P. S. *et al.* The brain ryanodine receptor: a caffeine-sensitive calcium release channel. **Neuron**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 17–25, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1648939/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- MEEUSEN, R. *et al.* Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. **Sports medicine**, [s. l.], v. 36, n. 10, p. 881–909, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17004850/>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- MENDES, G. F. *et al.* Can the Brazilian Caffeine Expectancy Questionnaires Differentiate the CYP1A2 and ADORA2A Gene Polymorphisms?—An Exploratory Study with Brazilian Athletes. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 16, p. 3355, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9414247/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- MIELGO-AYUSO, J. *et al.* Effect of Caffeine Supplementation on Sports Performance Based on Differences Between Sexes: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2313, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2313/htm>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- MINAEI, S. *et al.* CYP1A2 Genotype Polymorphism Influences the Effect of Caffeine on Anaerobic Performance in Trained Males. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 16–21, 2022a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611052/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- MOHR, M. *et al.* Potassium kinetics in human muscle interstitium during repeated intense exercise in relation to fatigue. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, [s. l.], v. 448, n. 4, p. 452–456, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15048574/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- MOHR, M.; NIELSEN, J. J.; BANGSBO, J. Caffeine intake improves intense intermittent exercise performance and reduces muscle interstitial potassium accumulation. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 1372–1379, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21836046/>. Acesso em: 4 dez. 2022.
- MORA-RODRÍGUEZ, R. *et al.* Improvements on neuromuscular performance with caffeine ingestion depend on the time-of-day. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 338–342, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24816164/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

- MORRIS, C. *et al.* Caffeine release and absorption from caffeinated gums. **Food & function**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 1792–1796, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919868/>. Acesso em: 4 jun. 2022.
- MUNOZ, A. *et al.* Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. **Genes**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02207284/full>.
- MURRAY, S. *et al.* Effect of cruciferous vegetable consumption on heterocyclic aromatic amine metabolism in man. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 1413–1420, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11532863/>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- NADEEM, I. M. *et al.* Energy Drinks and Their Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sports Health**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 265, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8083152/>. Acesso em: 31 maio 2022.
- NAKAJIMA, M. *et al.* Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. **Journal of biochemistry**, [s. l.], v. 125, n. 4, p. 803–808, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10101295/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- NCAA. **NCAA DRUG-TESTING**. [S. l.: s. n.], 2020. *E-book*. Disponível em: https://ncaaorg.s3.amazonaws.com/ssi/substance/2020-21SSI_DrugTestingProgramBooklet.pdf. Acesso em: 31 maio 2022.
- NEHLIG, A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 563–576, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10073894/>. Acesso em: 29 maio 2022.
- NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. **Pharmacological reviews**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 384–411, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514871/>. Acesso em: 18 jul. 2022.
- NEWTON, R. *et al.* Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 45–52, 1981. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00609587>. Acesso em: 4 jun. 2022.
- NIELSEN, J. J. *et al.* Effects of high-intensity intermittent training on potassium kinetics and performance in human skeletal muscle. **The Journal of physiology**, [s. l.], v. 554, n. Pt 3, p. 857–870, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634198/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- NYÉKI, Á. *et al.* Extractionless method for the simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of urinary caffeine metabolites for N-acetyltransferase 2, cytochrome P450 1A2 and xanthine oxidase activity assessment. **Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications**, [s. l.], v. 755, n. 1–2, p. 73–84, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11393735/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

- O'CONNOR, P. J. *et al.* Adenosine A2A receptor gene polymorphisms (ADORA2A) are associated with maximal concentric contraction pain. **Meta Gene**, [s. l.], v. 18, p. 53–57, 2018.
- PAGALA, M. K. D.; TAYLOR, S. R. Imaging caffeine-induced Ca²⁺ transients in individual fast-twitch and slow-twitch rat skeletal muscle fibers. **The American journal of physiology**, [s. l.], v. 274, n. 3, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530093/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 134, p. 178–189, 2021.
- PARSONS, W. D.; NEIMS, A. H. Effect of smoking on caffeine clearance. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 40–45, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/657717/>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- PATAKY, M. W. *et al.* Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 613–619, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26062916/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- PATON, C.; COSTA, V.; GUGLIELMO, L. Effects of caffeine chewing gum on race performance and physiology in male and female cyclists. **J Sports Sci**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1076–1083, 2015.
- PATWARDHAN, R. v. *et al.* Impaired elimination of caffeine by oral contraceptive steroids. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, [s. l.], v. 95, n. 4, p. 603–608, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7359014/>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- PEDERSEN, D. J. *et al.* High rates of muscle glycogen resynthesis after exhaustive exercise when carbohydrate is coingested with caffeine. **Journal of applied physiology**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 7–13, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467543/>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- PETERSON, S. *et al.* CYP1A2, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and diet effects on CYP1A2 activity in a crossover feeding trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 3118, 2009. Disponível em: </pmc/articles/PMC2784188/>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- PICKERING, C.; GRGIC, J. Caffeine and Exercise: What Next?. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 7, p. 1007, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6548757/>. Acesso em: 2 jan. 2023.
- PICKERING, C.; KIELY, J. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 7, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5752738/>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- PIRES, F. O. *et al.* Caffeine and Placebo Improved Maximal Exercise Performance Despite Unchanged Motor Cortex Activation and Greater Prefrontal Cortex Deoxygenation. **Frontiers in physiology**, [s. l.], v. 9, n. AUG, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246799/>. Acesso em: 29 ago. 2023.

PORRINI, M.; DEL BO, C. Ergogenic Aids and Supplements. **Frontiers of hormone research**, [s. l.], v. 47, p. 128–152, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348226/>. Acesso em: 26 abr. 2022.

POTGIETER, S. **The effect of caffeine supplementation on Olympic-distance triathletes and triathlon performance in the Western Cape, South Africa**. 2013. p. 317. Tese de Doutorado (Ciências da Nutrição) - Faculty of Medicine and Health Sciences at Stellenbosch University, South Africa, 2013.

POTGIETER, S.; WRIGHT, H. H.; SMITH, C. Caffeine Improves Triathlon Performance: A Field Study in Males and Females. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 228–237, 2018. Disponível em: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/28/3/article-p228.xml>. Acesso em: 29 dez. 2022.

PUENTE, C. *et al.* Caffeine Improves Basketball Performance in Experienced Basketball Players. [s. l.], 2017. Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients. Acesso em: 28 ago. 2023.

PUENTE, C. *et al.* The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. e0195943, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195943>. Acesso em: 3 set. 2022.

PURI, B. K.; HEARD, C. R.; MONRO, J. A. Is there a sex difference in adult salivary clearance of caffeine (1,3,7-trimethylpurine-2,6-dione)? **Journal of oral biology and craniofacial research**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 20–22, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071850/>. Acesso em: 19 jun. 2022.

RAHIMI, R. The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Irish journal of medical science**, [s. l.], v. 188, n. 1, p. 337–345, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532291/>. Acesso em: 3 set. 2022.

RASMUSSEN, B. B. *et al.* The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. **Pharmacogenetics**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 473–478, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172216/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

RAYA-GONZÁLEZ, J. *et al.* Acute Effects of Caffeine Supplementation on Movement Velocity in Resistance Exercise: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 717–729, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-019-01211-9>. Acesso em: 22 jun. 2022.

REPANTIS, D. *et al.* Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 238, n. 2, p. 441–451, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201262/>. Acesso em: 22 out. 2022.

- RÉTEY, J. v. *et al.* A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 81, n. 5, p. 692–698, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329997/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- RIVERS, W. H. R.; WEBBER, H. N. The action of caffeine on the capacity for muscular work. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 33, 1907. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1533733/>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- ROGERS, N. L.; DINGES, D. F. Caffeine: Implications for Alertness in Athletes. **Clinics in Sports Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. e1–e13, 2005.
- ROMIJN, J. A. *et al.* Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **The American journal of physiology**, [s. l.], v. 265, n. 3 Pt 1, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8214047/>. Acesso em: 29 ago. 2023.
- ROUSSEAU, E. *et al.* Activation of the Ca²⁺ release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum by caffeine and related compounds. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 267, n. 1, p. 75–86, 1988.
- SACHSE, C. *et al.* Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 445, 1999. Disponível em: </pmc/articles/PMC2014233/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- SALINERO, J. J. *et al.* CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28287486/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- SAWILOWSKY, S. S.; UK, A. New Effect Size Rules of Thumb. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 597–599, 2009. Disponível em: <http://digitalcommons.wayne.edu/jmasmhttp://digitalcommons.wayne.edu/jmasm/vol8/iss2/26>. Acesso em: 29 set. 2023.
- SCHNEIKER, K. T. *et al.* Effects of caffeine on prolonged intermittent-sprint ability in team-sport athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 578–585, 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2006/03000/effects_of_caffeine_on_prolonged.25.aspx. Acesso em: 30 ago. 2023.
- SCOTT, A. T. *et al.* Improvement of 2000-m rowing performance with caffeinated carbohydrate-gel ingestion. **International journal of sports physiology and performance**, v. 10, n. 4, p. 464–468, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365032/>. Acesso em: 31 maio 2022.
- SHEN, J. G. *et al.* Establishing a relationship between the effect of caffeine and duration of endurance athletic time trial events: A systematic review and meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 232–238, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170953/>. Acesso em: 31 jul. 2022.

SHUSTER, J. J. *CRC Handbook of Sample Size Guidelines for Clinical Trials*. **CRC Handbook of Sample Size Guidelines for Clinical Trials**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781315150864/crc-handbook-sample-size-guidelines-clinical-trials-jonathan-shuster>. Acesso em: 31 out. 2023.

SICOVA, M. *et al.* Caffeine, genetic variation and anaerobic performance in male athletes: a randomized controlled trial. **European Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 121, n. 12, p. 3499–3513, 2021.

SKINNER, T. L. *et al.* Coinciding exercise with peak serum caffeine does not improve cycling performance. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 54–59, 2013a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658588/>. Acesso em: 29 ago. 2023.

SKINNER, T. L. *et al.* Factors influencing serum caffeine concentrations following caffeine ingestion. **Journal of science and medicine in sport**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 516–520, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932441/>. Acesso em: 18 jul. 2022.

SKINNER, T. L. *et al.* Influence of carbohydrate on serum caffeine concentrations following caffeine ingestion. **Journal of Science and Medicine in Sport**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 343–347, 2013b. Disponível em: <http://www.jsams.org/article/S1440244012001788/fulltext>. Acesso em: 2 jul. 2023.

SMITH, C. R. *et al.* The Influence of Caffeine and the –163 A>C CYP1A2 Polymorphism on Peak and Mean Power during a Wingate Test. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 33, n. S1, p. 839.6-839.6, 2019. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.839.6. Acesso em: 3 set. 2022.

SOUTHWARD, K. *et al.* The Role of Genetics in Moderating the Inter-Individual Differences in the Ergogenicity of Caffeine. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 10, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248915/>. Acesso em: 18 jul. 2022.

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-018-0939-8>. Acesso em: 30 jul. 2022.

SOUTHWARD; KYLE. **Effect of caffeine ingestion on aspects of endurance performance and cognition in CYP1A2 heterozygous A/C male recreational athletes**. 2016. p. 150. Dissertação (Mestrado em Ciências do Esporte e do Exercício) - Massey University, New Zealand, 2016.

SPINELLI, H. *et al.* Caffeine improves various aspects of athletic performance in adolescents independent of their 163 C > A CYP1A2 genotypes. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 1869–1877, 2020.

SPRIET, L. L. Exercise and sport performance with low doses of caffeine. **Sports medicine**, [s. l.], v. 44 Suppl 2, n. Suppl 2, p. 175–184, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355191/>. Acesso em: 15 out. 2022.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 366, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>. Acesso em: 29 set. 2023.

STOJANOVIĆ, E. *et al.* Acute caffeine supplementation improves jumping, sprinting, and change-of-direction performance in basketball players when ingested in the morning but not evening. **European Journal of Sport Science**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 360–370, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461391.2021.1874059>. Acesso em: 31 out. 2023.

SUBBIAH, M. T. R. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. **Transl Res**, [s. l.], v. 149, n. 2, p. 55–61, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240315/>. Acesso em: 17 out. 2022.

SURESH, K.; CHANDRASHEKARA, S. Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. **Journal of Human Reproductive Sciences**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 7, 2012. Disponível em: </pmc/articles/PMC3409926/>. Acesso em: 31 out. 2023.

TANG LIU, D. D. S.; WILLIAMS, R. L.; RIEGELMAN, S. Disposition of caffeine and its metabolites in man. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, [s. l.], v. 224, n. 1, p. 180–185, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6848742/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

TEUCHER, B. *et al.* Dietary patterns and heritability of food choice in a UK female twin cohort. **Twin Res Hum Genet**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 734–748, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17903115/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

THEIN, L. A.; THEIN, J. M.; LANDRY, G. L. Ergogenic aids. **Physical therapy**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 426–439, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7732086/>. Acesso em: 29 jul. 2022.

THOMAS, R. M. *et al.* Influence of a CYP1A2 polymorphism on post-exercise heart rate variability in response to caffeine intake: a double-blind, placebo-controlled trial. **Irish Journal of Medical Science**, [s. l.], v. 186, n. 2, p. 285–291, 2017. Disponível em: Acesso em: 3 set. 2022.

THORN, C. F. *et al.* PharmGKB summary: caffeine pathway. **Pharmacogenetics and genomics**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 389–395, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22293536/>. Acesso em: 29 ago. 2023.

VAN THUYNE, W.; DELBEKE, F. T. Distribution of caffeine levels in urine in different sports in relation to doping control before and after the removal of caffeine from the WADA doping list. **International Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 745–750, 2006.

- VERHAGEN, A. P. *et al.* The Delphi list: A criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 51, n. 12, p. 1235–1241, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086815/>. Acesso em: 20 set. 2023.
- VICENTE-SALAR, N.; SANTOS-SÁNCHEZ, G.; ROCHE, E. Nutritional Ergogenic Aids in Racquet Sports: A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1–20, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957505/>. Acesso em: 30 out. 2023.
- VINK, J. M.; STAPHORSIUS, A. S.; BOOMSMA, D. I. A genetic analysis of coffee consumption in a sample of Dutch twins. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 127–131, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19335181/>. Acesso at: 28 Aug. 2022.
- VISTISEN, K.; LOFT, S.; POULSEN, H. E. Cytochrome P450 1A2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli and exercise. **Advances in experimental medicine and biology**, [s. l.], v. 283, p. 407–411, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2069014/>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- WANG, Z. *et al.* Effects of Caffeine Intake on Endurance Running Performance and Time to Exhaustion: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2023. Disponível em: </pmc/articles/PMC9824573/>. Acesso em: 29 ago. 2023.
- WHALLEY, P.; PATON, C.; DEARING, C. G. Caffeine metabolites are associated with different forms of caffeine supplementation and with perceived exertion during endurance exercise. **Biology of Sport**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 261, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8139353/>. Acesso em: 4 jun. 2022.
- WICKHAM, K. A.; SPRIET, L. L. Administration of Caffeine in Alternate Forms. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 48, n. Suppl 1, p. 79, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5790855/>. Acesso em: 31 maio 2022.
- WOMACK, C. J. *et al.* The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420682/>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- WONG, O. *et al.* CYP1A2 Genotype Modifies the Effects of Caffeine Compared With Placebo on Muscle Strength in Competitive Male Athletes. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 420–426, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284351/>. Acesso em: 3 set. 2022.
- WONG, T. H.; SIM, A.; BURNS, S. F. The effect of beetroot ingestion on high-intensity interval training: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 11, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8618171/>. Acesso at: 29 Sep. 2023.
- YANG, A.; PALMER, A. A.; DE WIT, H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 211, n. 3, p. 245, 2010. Disponível em: </pmc/articles/PMC4242593/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

ZAIGLER, M. *et al.* Variation of CYP1A2-dependent caffeine metabolism during menstrual cycle in healthy women. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 235–244, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839467/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

ZAWIEJA, E. *et al.* The Effect of Caffeine Supplementation on Resistance and Jumping Exercise: The Interaction with CYP1A2 and ADORA2A Genotypes. **Nutraceuticals**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 274–289, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1661-3821/3/2/22/htm>. Acesso em: 29 jun. 2023.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA

Banco de dados	Estratégia de Busca	Nº de estudos
PUBMED 24.03.2023	((("Genetics"[Mesh] OR "Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena"[Mesh] OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation"[Mesh] OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND ("Coffee"[Mesh] OR "Coffee" OR "Caffeine"[Mesh] OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercise"[Mesh] OR "Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training"[Mesh] OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training"[Mesh] OR "Endurance Training" OR "Athletes"[Mesh] OR "Athletes" OR "Athlete"))	385
EMBASE 24.03.2023	('genetics'/exp OR 'genetics' OR genetic* OR 'genetic phenomena'/exp OR 'genetic phenomena' OR 'genetic variation'/exp OR 'genetic variation' OR 'polymorphism, genetic'/exp OR 'polymorphism, genetic' OR polymorphism*) AND ('coffee'/exp OR 'coffee' OR 'caffeine'/exp OR 'caffeine' OR '1,3,7-trimethylxanthine'/exp OR '1,3,7-trimethylxanthine' OR caffe* OR coffe*) AND ('exercise'/exp OR 'exercise' OR 'exercises' OR 'physical activities' OR 'physical activity'/exp OR 'physical activity' OR 'body practice' OR 'body practices' OR 'resistance training'/exp OR 'resistance training' OR 'training'/exp OR 'training' OR 'weight-lifting'/exp OR 'weight-lifting' OR 'weight lifting'/exp OR 'weight lifting' OR 'endurance training'/exp OR 'endurance training' OR 'athletes'/exp OR 'athletes' OR 'athlete'/exp OR 'athlete')	947
SCOPUS 24.03.2023	TITLE-ABS-KEY ((("Genetics" OR genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR polymorphism*) AND ("Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR caffe* OR coffe*) AND ("Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete")))	526
Cochranelibrary 24.03.2023	((("Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND ("Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete"))	71
Web of Science 24.03.2023	((("Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND	229

	("Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete"))	
SportDiscuss 24.03.2023	((("Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND ("Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete"))	48
SCIELO 24.03.2023	((("Genética" OR "Fenômenos Genéticos" OR "Variação Genética" OR "Polimorfismo Genético" OR Polimorfismo* OR "Variación Genética" OR "Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND ("Café" OR "Cafeína" OR "Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercício Físico" OR "Atividade Física" OR "Atividades Físicas" OR "Exercício" OR Treinamento* OR "Pratica corporal" OR "Praticas corporais" OR "Treinamento de Força" OR "Musculação" OR Treino* OR "Treino Aeróbico" OR "Atletas" OR "Atleta" OR "Ejercicio Físico" OR "Actividad Física" OR "Ejercicio" OR "Entrenamiento Físico" OR "Práctica corporal" OR "Prácticas corporales" OR "Entrenamiento de Fuerza" OR Entrenamiento* OR "musculación" OR "elevación de pesos" OR "elevación de peso" OR "Entrenamiento Aeróbico" OR "Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete") AND ("Ensaio Clínico" OR "Estudo de intervenção" OR "Estudos de intervenções" OR "Estudos Cross-Over" OR "Ensayo Clínico" OR "estudio de intervención" OR "estudios de intervención" OR "Estudios Cruzados" OR "Clinical Trial" OR Trial* OR "Intervention Study" OR "Cross-Over Studies"))	0
LILACS 24.03.2023	((("Genética" OR "Fenômenos Genéticos" OR "Variação Genética" OR "Polimorfismo Genético" OR Polimorfismo* OR "Variación Genética" OR "Genetics" OR Genetic* OR "Genetic Phenomena" OR "Genetic Variation" OR "Polymorphism, Genetic" OR Polymorphism*) AND ("Café" OR "Cafeína" OR "Coffee" OR "Caffeine" OR "1,3,7-Trimethylxanthine" OR Caffe* OR Coffe*) AND ("Exercício Físico" OR "Atividade Física" OR "Atividades Físicas" OR "Exercício" OR Treinamento* OR "Pratica corporal" OR "Praticas corporais" OR "Treinamento de Força" OR "Musculação" OR Treino* OR "Treino Aeróbico" OR "Atletas" OR "Atleta" OR "Ejercicio Físico" OR "Actividad Física" OR "Ejercicio" OR "Entrenamiento Físico" OR "Práctica corporal" OR "Prácticas corporales" OR "Entrenamiento de Fuerza" OR Entrenamiento* OR "musculación" OR "elevación de pesos" OR "elevación de peso" OR "Entrenamiento Aeróbico" OR "Exercise" OR "Exercises" OR "Physical Activities" OR "Physical Activity" OR "Body Practice" OR "Body Practices" OR "Resistance	0

	Training" OR "Training" OR "Weight-Lifting" OR "Weight Lifting" OR "Endurance Training" OR "Athletes" OR "Athlete") AND ("Ensaio Clínico" OR "Estudo de intervenção" OR "Estudos de intervenções" OR "Estudos Cross-Over" OR "Ensayo Clínico" OR "estudio de intervención" OR "estudios de intervención" OR "Estudios Cruzados" OR "Clinical Trial" OR Trial* OR "Intervention Study" OR "Cross-Over Studies"))	
TOTAL		2206
Literatura cinzenta 24.03.2023	Google acadêmico: Genetic* AND (Café OR Cafeína OR Coffee OR Caffeine) AND ("Exercício Físico" OR "Atividade Física" OR Atleta* OR Exercise* OR "Physical Activities" OR Athlete*) AND ("Ensaio Clínico" OR Trial*)	3.910

APÊNDICE B - PRISMA 2020 CHECKLIST

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	P1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	P5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	P15 – 41
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	P41 - 44
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	P45
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	P44 – 46
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	P105- 107
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P45– 46
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P46
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	P46
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	P46
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	P46 – 47
	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	P47 – 48

Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5).	P46
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	P46 - 48
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	P46
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	P47- 48
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	P45 – 46
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	P49
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	P49
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	P56- 60
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	P50 – 53
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	P56- 60

Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	-
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	P73- 79
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	P79- 81
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	P79- 81
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	P82- 83
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	P44
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	P44
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	P44
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	P83-84
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Abbreviation: P, page.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	Yes
Registration	12	Provide the register name and registration number.	Yes

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

ANEXO 1 – ESCALA DE PEDRO

Escala de PEDro – Português (Brasil)

-
- | | |
|--|---|
| 1. Os critérios de elegibilidade foram especificados onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido) onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 3. A alocação dos sujeitos foi secreta onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento” onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |
| 10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave onde: | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> |

11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave

não sim

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (*Verhagen AP et al (1988). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Indicações para a administração da escala PEDro:

Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito**. Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.

Critério 1 Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos eram elegíveis para participar no estudo.

Critério 2 Considera-se que num determinado estudo houve alocação aleatória se o relatório referir que a alocação dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar podem ser considerados como alocação aleatória. Procedimentos de alocação quase-aleatória tais como os que se efetuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.

- Critério 3 *Alocação secreta* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a alocação foi secreta, quando o relatório refere que a alocação foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a alocação implicou o contato com o responsável pela alocação dos sujeitos por grupos, e este último não participou do ensaio.
- Critério 4 No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize a linha de base. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11 *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7 *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito pertence. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados “cegos” se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado “cego” se o sujeito foi “cego”.
- Critério 8 Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente *tanto* o número de sujeitos inicialmente alocados nos grupos *como* o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos em algum destes momentos.
- Critério 9 Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controle) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efetuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controle) que lhes foi atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controle, conforme a alocação por grupos.
- Critério 10 Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controle. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise de variância para analisar os dados, esta última

é frequentemente descrita como interação grupo versus tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p , descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um razão de risco) e respectivo intervalo de confiança.

Critério 11

Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é apresentado para cada grupo