

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**EFEITOS DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA EM DIFERENTES TEMPOS,
ASSOCIADO AO POLIMORFISMO 163 C>A DA CYP1A2 (rs762551), SOBRE
DESEMPENHO FÍSICO E ESPORTIVO EM ATLETAS DE VOLEIBOL: UMA
ANÁLISE METABOLÔMICA**

HIGOR VINÍCIUS RODRIGUES SPINELI SILVA

**MACEIÓ-AL
2023**

HIGOR VINÍCIUS RODRIGUES SPINELI SILVA

**EFEITOS DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA EM DIFERENTES
TEMPOS, ASSOCIADO AO POLIMORFISMO 163 C>A DA CYP1A2
(rs762551), SOBRE DESEMPENHO FÍSICO E ESPORTIVO EM ATLETAS DE
VOLEIBOL: UMA ANÁLISE METABOLÔMICA**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências
Biológicas e da Saúde da Universidade Federal
de Alagoas como requisito parcial à obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Gomes de Araujo
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas

**MACEIÓ-AL
2023**

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586e Silva, Higor Vinícius Rodrigues Spineli.

Efeitos da ingestão aguda de cafeína em diferentes tempos, associado ao polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 (rs762551), sobre desempenho físico e esportivo em atletas de voleibol: uma análise metabolômica / Higor Vinícius Rodrigues Spineli Silva. – 2023.

111 f. : il., grafs., tabs. color.

Orientador: Gustavo Gomes de Araujo.

Tese (doutorado em ciências da saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 106-111.

1. Xantina. 2. Genótipo. 3. Suplementos nutricionais. 4. Substâncias para melhoria do desempenho. 5. Citocromo P450 CYP1A2. 6. Cafeína. 7. Metabolômica. I. Título.

CDU: 547.857.4:796.325

Dedico este trabalho aos meus avós/pais que nunca desistiram. E dedico também ao eterno professor, orientador e amigo Fernando de Oliveira (*in memorian*). Alguém que, sem dúvidas, cruzou o meu caminho e mudou a visão de mundo e da educação física que eu tinha. Alguém que com certeza me tirou da zona de conforto e me mostrou que a gente sempre pode mais. “O istudu vale alguma coisa” “ATP – aqui é trabalho...”

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, à Deus por me conceder a vida e permitir que eu chegasse até aqui, por permitir que pessoas cruzassem o meu caminho e me mostrassem, de forma direta ou indireta, o Norte para onde seguir.

Agradeço aos meus pais e aos avós, que foram ainda mais pais, em toda minha caminhada. Sem eles eu nem sei onde eu estaria, e se estaria.

Agradeço aos amigos que acreditaram e deram o apoio necessário para não desistir dessa caminhada. Aqui não cabe citar nomes, pois foram tantas reclamações e tantos desabafos que prefiro não arriscar para não esquecer ninguém. Mas em especial, Pam e Meiry, uma por me ouvir e me irritar e a outra por embarcar comigo numa parte do meu doutorado (inconclusiva, mas teve rsrs) e me ajudar, mesmo que apenas por amizade, se dedicou e me ajudou demais.

Agradeço aos sujeitos da pesquisa, meus atletas do FCT, os atuais, os antigos e aos novatos, por toparem entrar na brincadeira, por me aturar e por aguentar meus estresses e meus pantinhos, mas que estavam ali firmes e fortes, em todas as coletas e em todos os dias. Vocês podem não perceber, mas são meu alicerce para me manter de pé na maioria das vezes.

Agradeço ao meu orientador pela paciência, pela impaciência (rsrs) e por acreditar e embarcar em todos os projetos que fizemos nesses 10 anos de trajetória (sim, foram vários, só no doutorado foram 3 projetos diferentes kkkk). Obrigado por acreditar no mineirinho do interior.

Agradeço aos amigos mais próximos que sem os quais, com certeza esse trabalho não sairia. Por cada dedicação, cada dia ali correndo comigo, coletando, aprendendo coisas que nem era das suas áreas ou, em alguns casos, era, mas nem faziam ideia de como mexer e se dispuseram, entraram de cabeça e ajudaram a sair o projeto. Will foi essencial na trajetória e toda entrega só mostra o grande profissional que já é e nem se formou ainda. João, a mesma coisa, sem ele o trabalho não teria saído. É bom ter um técnico em enfermagem e profissional de educação física particular. Alex é outro grande ser humano e um futuro profissional de excelência que entrou na nossa vida. Nunca diz um não e está sempre disposto a ajudar e fazer tudo que é preciso. Juntamente ao Jadson, sempre ali disponível para o trabalho.

Agradeço ao professor Fernando de Oliveira (*in memoriam*) pela indicação para vir morar em Alagoas, pela orientação profissional e por, indiretamente, orientação na vida.

Onde você estiver, negão, saiba que isso aqui é culpa sua! E hoje posso dizer que valeu a pena!

Por fim, agradeço a mim mesmo, exatamente, egocêntrico? Talvez! Rsr... mas só quem realmente vive tudo sabe a luta que é não desistir, correr a cada dia, nascer onde nasci, viver como vivi e chegar onde cheguei. Obrigado, Higor, por não desistir de você e obrigado se permitir ser diferente, correr atrás e não ser mais um nas estatísticas sociais que permaneceram onde saíram e sem tentar algo diferente. “Loucura é querer algo diferente fazendo sempre tudo igual.” e “faça o teu melhor na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores para fazer melhor ainda!” do Mario Sergio Cortella, com certeza viraram suas frases de referência.

A vocês, meu muito obrigado!

Gostaríamos também de agradecer às entidades que financiaram a pesquisa. Este estudo foi financiado em partes pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Prêmio número: 60030 1121/2015, pela Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Alagoas (FAPEAL) número: 60030 1121/2015 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) – processo número: 408972/2021-1.

♪♪ Aí, maloqueiro, aí, maloqueira
Levanta essa cabeça
Enxuga essas lágrimas, certo? (Você memo)
Respira fundo e volta pro ringue (vai)
Cê vai sair dessa prisão
Cê vai atrás desse diploma
Com a fúria da beleza do Sol, entendeu?
Faz isso por nós
Faz essa por nós (vai)
Te vejo no pódio ♪♪
Emicida - AmarElo

RESUMO

A presente tese foi estruturada em 2 estudos. O primeiro construiu uma revisão de literatura para analisar o atual estado da arte sobre a suplementação de cafeína (CAF) e o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 e o desempenho físico aeróbio e anaeróbio. Os achados indicam que a CAF melhora o desempenho em testes aeróbios, mas os resultados da interação com o genótipo ainda são muito controversos e carecem de mais estudos com metodologias mais robustas, principalmente em relação ao número amostral, e consequentemente uma inferência populacional mais fidedigna. Sobre o desempenho anaeróbio, a análise mostra que a CAF parece ter influência em relação à dosagem e à duração do exercício. Em exercícios anaeróbios de curta duração os resultados da CAF são menos efetivos e mais controversos, enquanto para os exercícios anaeróbios com duração um pouco superior e com movimentos repetitivos de forma cíclica, a CAF apresenta maiores evidências. Em relação ao polimorfismo no desempenho anaeróbio, ainda são bem controversos os resultados, mas os poucos artigos que encontraram interação significativa da suplementação de CAF e os genótipos da CYP1A2 estudados, mostraram que os homozigotos AA parecem ter mais influência sobre o desempenho físico. Contudo, apesar de os estudos com polimorfismo associarem os diferentes genótipos da CYP1A2 como possíveis causas das divergentes respostas à suplementação de CAF, sobretudo nos exercícios anaeróbios, nenhum trabalho comprovou se há ou não respostas diferentes no metabolismo humano com esses polimorfismos, após a ingestão da CAF. O segundo estudo, com caráter experimental, foi dividido em duas etapas. A primeira teve como objetivo analisar a característica metabólica usando a análise metabolômica nos genótipos AA e AC da CYP1A2 de atletas de voleibol. Foi identificado que, independentemente da administração da CAF, os grupos apresentaram diferenças, representando um perfil metabólico específico entre os genótipos AA e AC. Na sequência, sabendo que a literatura propunha uma diferenciação entre os genótipos, hipotetizamos que essa diferenciação poderia ser a nível metabólico onde homozigotos AA são diferentes dos heterozigotos AC da CYP1A2 e consequentemente, a magnitude do efeito ergogênico da CAF poderia sofrer influência no desempenho esportivo, potência muscular e execução técnica durante jogos simulados. Apesar de grandes diferenças no perfil metabólico entre os grupos AA e AC da CYP1A2, esse fator não refletiu aumento do desempenho de potência muscular de membros inferiores quando suplementados com CAF. As ações técnicas no voleibol, entretanto, parecem ser mais efetivas e precisas (com menor índice de erros) no grupo AC quando suplementados com CAF, independente de quanto tempo antes se faça a ingestão deste recurso ergogênico. O grupo placebo aumentou o número de ações técnicas totais, sejam certas ou erradas, indicando uma possível melhora nas execuções motoras quando em uso de CAF. Concluímos que, o perfil metabólico de sujeitos com os diferentes genótipos da 163 C>A da CYP1A2 é diferente quando comparados. Contudo, essa diferença foi refletida apenas para o desempenho técnico no grupo heterozigoto AC da CYP1A2, mas não parece ser suficiente para alteração na potência muscular de membros inferiores. Em todos os jogos simulados, o grupo suplementado com CAF venceu com maior eficiência técnica, em menor tempo e com pontuações similares de jogo, enquanto que, para executar a mesma pontuação que os demais dias suplementados com CAF, no dia suplementado com placebo precisou de um tempo superior e maior desgaste físico para a mesma demanda.

Palavras-chave: Xantina; genótipo; suplementação nutricional; efeitos ergogênicos; Citocromo P450 1A2; cafeína; metabolômica

ABSTRACT

This thesis was structured into 2 studies. The first constructed a literature review to analyze the current state of the art on caffeine supplementation (CAF) and the CYP1A2 163 C>A polymorphism and aerobic and anaerobic physical performance. The findings indicate that CAF improves performance in aerobic tests, but the results of the interaction with the genotype are still very controversial and require more studies with more robust methodologies, especially in relation to the sample number, and consequently a more reliable population inference. Regarding anaerobic performance, the analysis shows that CAF seems to have an influence in relation to the dosage and duration of exercise. In short-duration anaerobic exercises, the results of CAF are less effective and more controversial, while for anaerobic exercises with a slightly longer duration and with cyclically repetitive movements, CAF presents greater evidence. Regarding polymorphism in anaerobic performance, the results are still very controversial, but the few articles that found a significant interaction between CAF supplementation and the CYP1A2 genotypes studied, showed that AA homozygotes seem to have more influence on physical performance. However, although polymorphism studies associate the different genotypes of CYP1A2 as possible causes of divergent responses to CAF supplementation, especially in anaerobic exercise, no work has proven whether or not there are different responses in human metabolism with these polymorphisms, after ingestion of the CAF. The second study, with an experimental nature, was divided into two stages. The first aimed to analyze the metabolic characteristic using metabolomic analysis in the CYP1A2 AA and AC genotypes of volleyball athletes. It was identified that, regardless of CAF administration, the groups showed differences, representing a specific metabolic profile between the AA and AC genotypes. Next, knowing that the literature proposed a differentiation between genotypes, we hypothesized that this differentiation could be at a metabolic level where AA homozygotes are different from AC heterozygotes of CYP1A2 and consequently, the magnitude of the ergogenic effect of CAF could be influenced on sports performance, muscular power and technical execution during simulated games. Despite large differences in the metabolic profile between the AA and AC CYP1A2 groups, this factor did not reflect an increase in lower limb muscle power performance when supplemented with CAF. Technical actions in volleyball, however, seem to be more effective and precise (with a lower rate of errors) in the AC group when supplemented with CAF, regardless of how long before ingesting this ergogenic resource. The placebo group increased the number of total technical actions, whether right or wrong, indicating a possible improvement in motor executions when using CAF. We conclude that the metabolic profile of subjects with different CYP1A2 163 C>A genotypes is different when compared. However, this difference was only reflected in technical performance in the CYP1A2 heterozygous AC group, but does not seem to be sufficient to change lower limb muscle power. In all simulated games, the group supplemented with CAF won with greater technical efficiency, in less time and with similar game scores, whereas, to achieve the same score as the other days supplemented with CAF, on the day supplemented with placebo they needed longer time and greater physical wear and tear for the same demand.

Keywords: Xanthine; genotype; nutritional supplementation; ergogenic effects; Cytochrome P450 1A2; caffeine; metabolomics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Protocolo experimental	49
Figura 2 – modelo de análise do salto com o MatLab.	50
Figura 3 – Eletroforese em gel de agarose 2%.	52
Figura 4 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 60 CAF.	59
Figura 5 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 60 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.	60
Figura 6 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.	61
Figura 7 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no dia 60 CAF.	62
Figura 8 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.	63
Figura 9 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo no dia 60 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento imediatamente antes da partida.	64
Figura 10 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.	65
Figura 11 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo no dia 60 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento após a partida.	66
Figura 12 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 30 CAF.	67
Figura 13– PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 30 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.	68
Figura 14 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.	69
Figura 15 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no dia 30 CAF.	70
Figura 16 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.	71

Figura 17 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo no dia 30 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento imediatamente antes da partida	72
Figura 18 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.....	73
Figura 19 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo no dia 30 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento após a partida.	74
Figura 20 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 90 CAF.	75
Figura 21 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 90 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.	76
Figura 22– PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 90 CAF.	77
Figura 23 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no dia 90 CAF.....	78
Figura 24 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 90 CAF.....	79
Figura 25 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo no dia 90 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento imediatamente antes da partida.....	80
Figura 26– PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 90 CAF.....	81
Figura 27 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo no dia 90 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento após a partida.	82
Figura 28– PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.	83
Figura 29 – PLS-DA metabolômico dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia PLA. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.	84
Figura 30 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.	85

Figura 31 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-suplementação. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no dia PLA.....	86
Figura 32 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.....	87
Figura 33 – PLS-DA metabolômico da coleta pré-jogo no dia PLA. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento imediatamente antes da partida.	88
Figura 34 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.....	89
Figura 35 – PLS-DA metabolômico da coleta pós-jogo no dia PLA. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento após a partida.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da amostra do estudo separados por genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).....	54
Tabela 2: Altura de salto de ataque simulado, em tapete de salto, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).....	54
Tabela 3: Altura de salto de bloqueio simulado, em tapete de salto, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).....	55
Tabela 5: Altura (cm) e potência (W) de salto com contramovimento com braço livre, em plataforma de força, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).	57
Tabela 6: Altura (cm) e potência (W) de salto com contramovimento sem balanço do braço, em plataforma de força, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).	57
Tabela 7: Ações técnicas durante jogos de voleibol nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).....	58

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO GERAL	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1.	INTRODUÇÃO	21
2.2.	MÉTODOS	23
2.2.1.	Estratégia de busca	23
2.2.2.	Critérios de inclusão e extração de dados	23
2.2.3.	Qualidade metodológica	24
2.3.	RESULTADOS	24
2.3.1.	Seleção De Artigos	24
2.4.	DISCUSSÃO	28
2.4.1.	CYP1A2, cafeína e desempenho físico aeróbio	28
	Tabela 3: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho aeróbio com e sem o polimorfismo da CYP1A2.	29
2.4.2.	CYP1A2, cafeína e desempenho físico anaeróbio	31
2.4.3.	Tarefas específicas anaeróbias com curta duração	32
	Tabela 4: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho anaeróbio de curta duração com e sem o polimorfismo da CYP1A2.	34
2.4.4.	Tarefas específicas anaeróbias com longa duração	35
	Tabela 5: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho anaeróbio de longa duração com e sem o polimorfismo da CYP1A2.	37
2.5.	Considerações finais	38
	REFERÊNCIAS	39
3.	ARTIGO DE RESULTADOS	43
3.1.	Introdução	45
3.2.	METODOLOGIA	47

3.2.1. População, Amostra e Tipo de Estudo	47
3.2.2. Dados e coletas antropométricas	48
3.2.3. Protocolo de testes	48
3.2.4. Protocolo experimental	48
3.2.5. Saltos verticais	49
3.2.6. Jogos de voleibol e <i>scout</i> técnico	50
3.2.7. Suplementação de CAF	51
3.2.8. Coleta sanguínea	51
3.2.9. Genotipagem	51
3.2.9.1. CYP1A2	51
3.2.10. Análise metabolômica	52
3.2.11. Análise Estatística	53
3.3. Resultados	54
3.3.1. Salto de ataque	54
3.3.2. Salto de bloqueio	55
3.3.3. Altura e potência de salto com contramovimento braço livre	55
3.3.4. Altura e potência de salto com contramovimento sem balanço do braço	56
3.3.5. Ações técnicas durante as partidas de voleibol	58
3.3.6. Análise metabolômica	59
3.4. Discussão	91
3.5. Conclusões	95
3.6. Aplicações práticas	96
Referências	97
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
Referências gerais	105

1. INTRODUÇÃO GERAL

O perfil atlético humano é dependente de vários fatores como a morfologia corporal, além dos funcionais como força muscular, potência e resistência definindo o desempenho físico do indivíduo (GUTH; ROTH, 2013). A excelência esportiva requer a combinação integrada de múltiplos fatores internos (genética privilegiada e a idade cronológica) com os fatores externos (ambiente, nutrição, treinamento físico adequado, psicológico, participação em competições, aspectos socioculturais e econômicos, motivação, gerenciamento da carreira e suporte científico) (VANCINI; PESQUERO; LIRA, 2016). Esse perfil atlético é associado ao perfil genético e sua hereditariedade para definir seu desempenho físico, seja em habilidades motoras específicas ou no esporte em si. A partir das evidências disponíveis, entende-se que os fatores genéticos são responsáveis por uma variação aproximada de 40-60% no desempenho aeróbico e a função cardíaca, 50-90% da variação no desempenho anaeróbico, 30-70% da variação na aptidão muscular e 20-30% da variação nas dimensões cardíacas (PÉRUSSE, 2011). É difícil quantificar, porém é aceito na ciência esportiva que os genes podem representar cerca de 50% da variação no desempenho atlético do indivíduo, sendo os outros 50% a resposta aos fatores ambientais (SESSA et al., 2011).

Cerca de 99,9% do DNA é comum nos seres humanos, o outro 0,1% restante é responsável pela série de variações individuais (SESSA et al., 2011) que podem alterar características físicas, habilidades e respostas individuais a diversos fatores e pode alterar também o desempenho físico (AHMETOV; FEDOTOVSKAYA, 2015). Mesmo o treinamento físico ocasionando adaptações em diversos sistemas fisiológicos, o grau da adaptação depende de uma combinação de múltiplos genes que por sua vez são modulados por uma série de variações genéticas denominadas “polimorfismos genéticos”. Essas alterações quando presentes podem modificar tanto a expressão quanto a atividade da proteína alterada, levando a um fenótipo específico e determinante do desempenho físico (DIAS et al., 2007). Uma linha mais recente associando a nutrição com a genética, chamada nutrigenômica, começou a investigar os efeitos da alimentação associada ao perfil genético individual e os estudos começaram a associar essas duas variáveis com o desempenho físico (FENECH et al., 2011; GUEST et al., 2021). Um recurso ergogênico amplamente utilizado no meio esportivo, e com elevados índices de evidência ergogênica, é a cafeína (CAF).

Existem muitos mecanismos pelos quais a CAF pode melhorar o desempenho físico. Essa substância (1, 3, 7-trimetilxantina) é derivada do grupo das metilxantinas e um dos principais efeitos ocorre pela estimulação ao nível central. Evidências apontam que o principal mecanismo é o antagonismo aos receptores de adenosina (FREDHOLM et al., 1999). Esses

receptores são subdivididos em 4 tipos – A1, A2a, A2b e A3 – mas em humanos e ratos os níveis de receptores A3 são baixos e pouco afetados pelas metilxantinas, assim como os receptores A2b são pouco afetados por requerer uma quantidade de CAF muito alta, para além do consumo padrão humano (FREDHOLM et al., 1999; SMITH; GUPTA; GUPTA, 2006). Já os receptores A1 e A2a são ativados em condições mais fáceis e são, provavelmente, os principais alvos da cafeína (SMITH; GUPTA; GUPTA, 2006).

A ligação da CAF aos receptores de adenosina A1 e A2a, levam a uma maior excitabilidade neural e estado de alerta nos indivíduos, reduzindo as respostas provocadas pela adenosina como a redução sináptica, aumento da sensação de cansaço e sono (ALTIMARI et al., 2006; CAPPELLETTI et al., 2015; SPINELI et al., 2020) e aumentando a liberação de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e glutamato (CAPPELLETTI et al., 2015). Esses efeitos centrais estão associados a uma redução da percepção da dor e da percepção subjetiva de esforço (PSE), que atrasam o início da fadiga (ASTORINO; ROBERSON, 2010; CAPPELLETTI et al., 2015; FREDHOLM et al., 1999; TEMPLE, 2009). Além disso, achados recentes de músculos isolados sugerem que CAF, em uma concentração plasmática não tóxica em humanos (micromolar), pode aumentar a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, resultando em aumento da força muscular (TALLIS; DUNCAN; JAMES, 2015). Estudos *in vitro* também sugerem que CAF pode inibir a fosfodiesterase, levando à fosforilação de algumas enzimas envolvidas no metabolismo de glicose e lipídios; esses efeitos, entretanto, foram demonstrados apenas com concentrações milimolares de CAF, que seriam tóxicas em humanos (CAPPELLETTI et al., 2015; FREDHOLM et al., 1999; MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016). Além desse fator dose-dependente, os efeitos da CAF também podem ser alterados por fatores como tempo de ingestão (de acordo com sua meia-vida) e os polimorfismos genéticos.

A CAF é metabolizada em cerca de 95% por isoenzimas da CYP, como a CYP1A2. Uma substituição de um nucleotídeo C por um A em uma região específica do gene decodificador da CYP1A2, caracteriza o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 (rs762551), que na presença do genótipo homozigoto AA, causa um aumento na expressão e ativação da enzima CYP1A2, garantindo assim uma potencialização no metabolismo e uma distribuição mais rápida da cafeína pela corrente sanguínea (WOMACK et al., 2012).

Os efeitos da CAF sobre o desempenho físico já são bem estabelecidos em atividades aeróbias (ALTIMARI et al., 2005; GUEST et al., 2021; SPINELI et al., 2020), mas os efeitos sobre o desempenho anaeróbio ainda são bem controversos (GRGIC et al., 2018; GRGIC;

MIKULIC, 2017; RAHIMI, 2018; SPINELI et al., 2020), podendo ser alterados de acordo com a forma de consumo (GUEST et al., 2021), o tempo entre o consumo e o início do exercício (PICKERING, 2018), pelas variações nos genes que metabolizam essa substância após sua ingestão (GRGIC et al., 2020; SACHSE et al., 1999; SPINELI et al., 2020) e, novas tendências, com exercícios de corpo todo (LIMA-SILVA et al., 2021), sugerem que o perfil do exercício para indução à fadiga também podem alterar a efetividade da CAF sobre o desempenho físico.

Visto todos esses fatores, a presente tese teve como meta preencher 3 principais lacunas científicas envolvendo a suplementação aguda de CAF e polimorfismo genético da 163 C>A da CYP1A2. A primeira, investigar se as contradições na literatura em relação ao efeito ergogênico da CAF em atividades de alta intensidade apresentam relação com o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2. Ainda não está claro se a CAF apresenta efeito ergogênico em atividades de alta intensidade e curta duração bem como os mecanismos e vias fisiológicas responsáveis. Nesse sentido, o polimorfismo genético da CYP1A2 tem sido especulado como um fator responsável pela variação na magnitude do efeito e consequentemente no desempenho físico. A segunda, comparar o efeito da ingestão aguda de CAF no desempenho esportivo de atletas de voleibol em diferentes tempos de administração pré-teste (30, 60 e 90 minutos) com o polimorfismo genético. De acordo com a literatura, o polimorfismo da CYP1A2 pode determinar a velocidade na taxa de metabolização da CAF e consequentemente a cinética, pico de concentração e momento ideal para o efeito ergogênico. A terceira, verificar se os homozigotos AA são metabolicamente diferentes dos heterozigotos AC do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2. Para auxiliar nas respostas à essas variáveis, escolhemos o voleibol como modalidade esportiva, por ser uma modalidade intermitente com numerosos picos anaeróbios de força e potência, assim podendo ajudar a analisar as variações na literatura sobre a utilização da CAF.

O documento foi dividido em dois tópicos: 1 – artigo de revisão narrativa sobre a influência do 163 C>A da CYP1A2 e a suplementação de cafeína no desempenho físico aeróbio e anaeróbio; 2 – trabalho de resultados que verificou a ingestão de CAF sob diferentes tempos, associado ao polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 e o desempenho em testes de saltos, desempenho esportivo e o perfil metabólico de atletas de voleibol

2. REVISÃO DA LITERATURA

SILVA, HVRS; ARAUJO, GG. A ingestão de cafeína e o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 sobre o desempenho físico aeróbio e anaeróbio: uma revisão narrativa

RESUMO

A CAF (1,3,7 trimetilxantina) é uma substância da família das xantinas que tem grandes efeitos sobre os aspectos físicos e cognitivos, com um pico de concentração máxima na corrente sanguínea após 15 a 120 minutos da sua ingestão. Os efeitos da CAF sobre o desempenho físico já são bem estabelecidos em atividades aeróbias, mas os efeitos dela sobre o desempenho anaeróbio ainda são bem controversos, podendo ser alterados de acordo com a forma de consumo, o tempo entre o consumo e o início do exercício e a variações nos genes que metabolizam essa substância após sua ingestão. O objetivo da presente revisão foi fazer um levantamento bibliográfico sobre os polimorfismos genéticos associados ao desempenho físico e debater os resultados e metodologias utilizadas nos trabalhos publicados sobre a interação suplemento vs. 163 C>A da CYP1A2. Os achados indicam que a CAF, quando comparada somente ao PLA, melhora o desempenho em testes aeróbios, mas os resultados da interação com o genótipo ainda são controversos carecendo de mais estudos, principalmente com um número amostral mais alto. Sobre o desempenho anaeróbio, a análise mostra que a CAF parece ter influência em relação à dosagem e à duração do exercício. Em exercícios de curta duração, os resultados da CAF são menos efetivos e mais controversos, enquanto para os exercícios com duração um pouco superior, a CAF tem um benefício mais preciso. Em relação ao polimorfismo no desempenho anaeróbio, ainda são bem controversos os resultados, mas os poucos artigos que encontraram interação significativa da suplementação de CAF e os genótipos da CYP1A2 estudados, mostraram que os homozigotos AA parecem ter mais influência sobre o desempenho. É recomendado pensar diferentes metodologias de trabalho com diferentes picos plasmáticos de CAF e diferentes tempos para início dos testes após a ingestão deste suplemento, de acordo com as taxas de metabolização dos genótipos ditos “metabolizadores lentos” e “metabolizadores rápidos” de CAF.

Palavras-chave: Xantina; Genótipo; Suplementação; Aeróbio; Anaeróbio;

2.1. INTRODUÇÃO

O desempenho físico humano e a busca pela melhoria no desempenho atlético tem sido um grande desafio para profissionais e pesquisadores da área da ciência esportiva nas últimas décadas (BORTOLOTTI et al., 2011). Além disso, por ser um componente multifatorial, influenciado pelo estado de treinamento, nutrição, perfil psicológico, biomecânica e genética, juntamente com todas as interações dos sistemas corporais, torna-se difícil afirmar quais destes fatores estaria contribuindo de forma mais significativa para o sucesso esportivo (GUTH; ROTH, 2013; VANCINI; PESQUERO; LIRA, 2016). A partir disso, iniciou-se uma investigação dos fatores que pudessem influenciar esse desempenho físico e, conseqüentemente, auxiliar a seleção e detecção de talentos esportivos, até o início dos estudos sobre a influência genética no desempenho esportivo (DIAS et al., 2007).

A genômica esportiva e os estudos acerca da área começaram no início dos anos 2000, com a decodificação do DNA e a descoberta dos primeiros genes humanos associados com o desempenho físico (AHMETOV; FEDOTOVSKAYA, 2015). A identificação genética das variações no DNA humano (polimorfismos genéticos) pode ser uma chave para uma melhora no desempenho físico, se baseando em potenciais genes candidatos a melhorar o perfil atlético do indivíduo (BEUNEN; PEETERS; MALINA, 2011). Embora seja difícil de quantificar, é aceito na ciência esportiva que os genes podem representar cerca de 50% da variação no desempenho atlético do indivíduo, sendo os outros 50% a resposta aos fatores ambientais (SESSA et al., 2011). Nas respostas aos fatores ambientais, os estudos já são bem avançados, com a nutrição sendo um grande componente chave como recurso ergogênico, utilizando produtos como a cafeína (CAF) para melhora do desempenho.

A CAF (1,3,7 trimetilxantina) é uma substância da família das xantinas que tem grandes efeitos sobre os aspectos físicos e cognitivos (ALTIMARI et al., 2001; SOUZA JUNIOR et al., 2012). Apesar de não possuir um valor nutricional significativo, é bastante presente em diversos alimentos que fazem parte do consumo diário de muitas pessoas, como chás, refrigerantes, cafés, chocolates, bebidas energéticas e alguns anestésicos (ALTIMARI et al., 2005, 2001, 2006). É frequentemente utilizada e comercializada abertamente, pois apresenta uma baixa capacidade de indução à dependência. Após o consumo, sua distribuição no organismo é feita através da corrente sanguínea e por isso sua ação pode atingir todos os tecidos, com um pico de concentração máxima na corrente sanguínea após

15 a 120 minutos da sua ingestão (ALTIMARI et al., 2001; SOUZA JUNIOR et al., 2012) levando a melhoras, ou alterações, no desempenho físico, cognitivo e psicológico. Tais ganhos no desempenho podem ser justificados pelos diversos mecanismos de ação decorrentes da ingestão da CAF. Evidências apontam que o principal mecanismo da CAF é o antagonismo aos receptores de adenosina, através da sua ligação aos receptores de adenosina A1 e A2a, que levam a uma maior excitabilidade neural e estado de alerta nos indivíduos, reduzindo as respostas provocadas pela adenosina como a redução sináptica, aumento da sensação de cansaço e sono (HOLTZMAN; MANTE; MINNEMAN, 1991; CAPPELLETTI et al., 2015; SPINELI et al., 2020) e aumentando a liberação de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e glutamato (CAPPELLETTI et al., 2015). Esses efeitos centrais estão associados a uma redução da percepção da dor e da percepção subjetiva de esforço (PSE), que atrasam o início da fadiga (ASTORINO; ROBERSON, 2010; CAPPELLETTI et al., 2015; FREDHOLM et al., 1999; TEMPLE, 2009). Além disso, achados recentes de músculos isolados sugerem que CAF em uma concentração plasmática não tóxica em humanos (micromolar) pode aumentar a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, resultando em aumento da força muscular (TALLIS; DUNCAN; JAMES, 2015). Estudos in vitro também sugerem que CAF pode inibir a fosfodiesterase, levando à fosforilação de algumas enzimas envolvidas no metabolismo de glicose e lipídios; esses efeitos, entretanto, foram demonstrados apenas com concentrações milimolares de CAF, que seriam tóxicas em humanos (CAPPELLETTI et al., 2015; FREDHOLM et al., 1999; MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016).

Os efeitos da CAF sobre o desempenho físico já são bem estabelecidos em atividades aeróbias (ALTIMARI et al., 2005; GUEST et al., 2021; SPINELI et al., 2020), mas os efeitos dela sobre o desempenho anaeróbio ainda são bem controversos (GRGIC et al., 2018; GRGIC; MIKULIC, 2017; RAHIMI, 2018; SPINELI et al., 2020), podendo ser alterados de acordo com a forma de consumo (GUEST et al., 2021), o tempo entre o consumo e o início do exercício (PICKERING, 2018) e a variações nos genes que metabolizam essa substância após sua ingestão (GRGIC et al., 2020; SACHSE et al., 1999; SPINELI et al., 2020).

A CAF é metabolizada, em sua maioria, por isoenzimas da CYP, especialmente pela CYP1A2, a qual é responsável por aproximadamente 95% das catalizações (RAHIMI, 2018). A presença de um alelo polimórfico (163C>A, rs762551) no gene dessa enzima pode atenuar o metabolismo da CAF, causando uma queda no desempenho físico, devido os

carreadores do alelo C serem caracterizados como metabolizadores lentos da CAF (PATAKY et al., 2015; RAHIMI, 2018; WOMACK et al., 2012). O homozigoto AA para a CYP1A2 tem uma alta atividade da enzima e um possível acúmulo mais rápido dos metabólitos (paraxantina, teobromina e teofilina) do que os carreadores do alelo C que contêm menos enzimas ativas da CYP1A2 (RAHIMI, 2018). Nesse sentido, as variações nas respostas ergogênicas, principalmente nas atividades de alta intensidade, podem ocorrer pela taxa de aparecimento sanguíneo da CAF modulado pelo polimorfismo genético da CYP1A2 (KOONRUNGSESOMBOON et al., 2018).

Os polimorfismos genéticos têm uma influência sobre o desempenho físico humano, mas os estudos da área são realizados, em sua maioria, com atletas já consagrados no esporte e poucos estudos abrangem perfis de atletas em fase de detecção e seleção de talentos esportivos. Sendo assim, o objetivo da presente revisão foi fazer um levantamento bibliográfico sobre os polimorfismos genéticos associados ao desempenho físico aeróbio e anaeróbio e debater os resultados e metodologias utilizadas nos trabalhos publicados sobre a interação suplemento vs. 163 C>A da CYP1A2.

2.2. MÉTODOS

2.2.1.Estratégia de busca

A revisão foi realizada segundo as diretrizes dos Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). Após definição das palavras-chave do texto, foi realizada uma busca nas bases de dados PUBMED, SCIELO e SCOPUS por artigos publicados até o dia 30 de junho de 2021 usando a seguinte combinação de palavras:

“(((caffeine) AND (polymorphism OR genetic polymorphism)) AND (cyp1a2)) AND (performance OR exercise performance)”

2.2.2.Critérios de inclusão e extração de dados

Dentre todos os artigos encontrados, foram selecionados os artigos originais que abordassem os seguintes critérios: a) análise da influência do polimorfismo genético 163 C>A da CYP1A2 sobre o desempenho físico aeróbio ou anaeróbio; b) Fossem escritos em

português, inglês ou espanhol; c) utilizassem humanos como amostra, independente de etnia, nível socioeconômico, gênero ou classificação antropométrica; d) não fossem estudos com bases patológicas.

2.2.3. Qualidade metodológica

Para se avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos nessa revisão, foi utilizada a escala PEDro e seus 11 pontos de análise. Seguindo as recomendações, o item 1 da escala PEDro não foi incluído no escore total por se tratar de validade externa. Cada item recebe 1 ponto se satisfazer o critério analisado ou 0 pontos e não satisfazer o critério analisado. Sabendo assim que a pontuação máxima na lista de verificação PEDro foi 10, classificamos os estudos como qualidade “excelente” (9–10 pontos), qualidade “boa” (6–8 pontos), qualidade “regular” (4–5 pontos) ou “pobre” de qualidade metodológica se ≤ 3 pontos. As análises foram feitas por dois avaliadores independentemente e um terceiro avaliador analisava o artigo, caso houvesse discordância entre os dois primeiros.

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Seleção De Artigos

Os artigos encontrados foram agrupados e verificados quanto a duplicidade de trabalho e na sequência foi realizada uma seleção por título e resumo. Posteriormente, realizou-se uma leitura completa dos trabalhos para seleção final dos artigos que compuseram esta revisão. O diagrama de fluxo do processo de pesquisa está exposto na figura 1. Os 10 artigos selecionados tiveram seus dados extraídos e expostos na tabela 1, as pontuações individuais do artigo de acordo com a escala PEDro estão expostas na tabela 2 e uma discussão sobre os principais resultados na sequência.

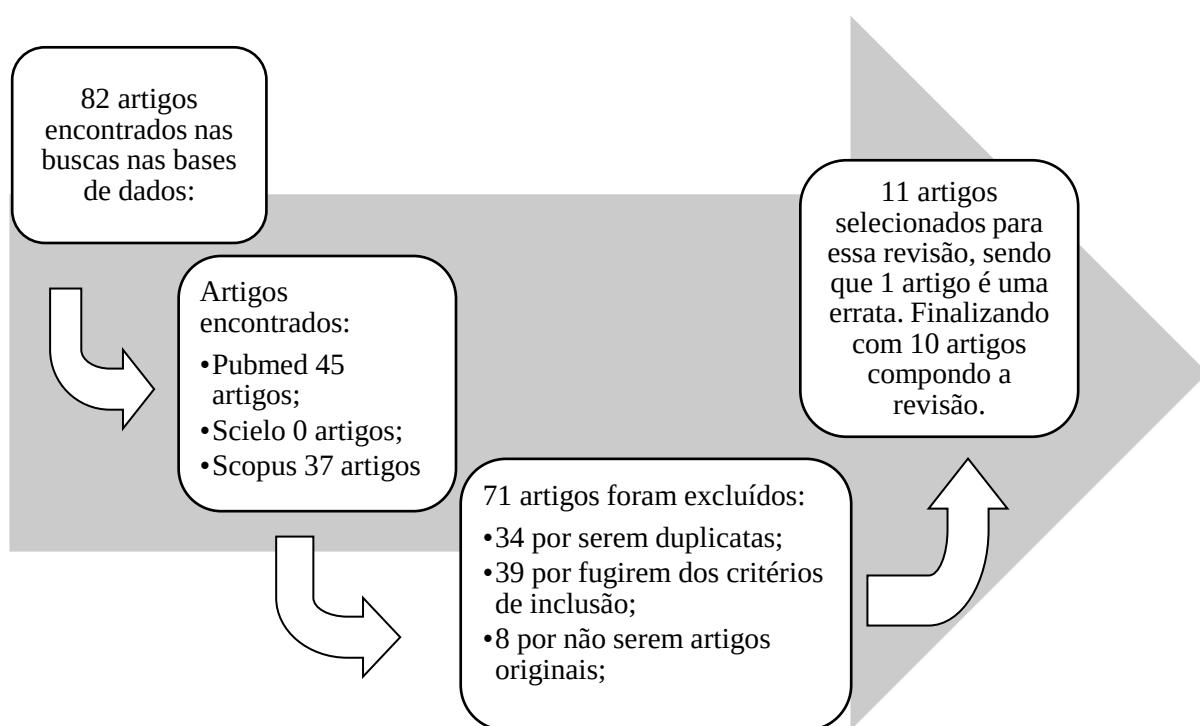


Figura 1: diagrama de fluxo do processo de pesquisa.

Tabela 1: Artigos selecionados para compor essa revisão.

AUTOR (ANO)	PERIÓDICO PUBLICADO	IDADE (ANOS)	N AMOSTRAL	TESTES AVALIADOS	DOSE DE CAFEÍNA
Womack et al. (2012)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	25,0 ± 7,3	35	40 km <i>time trial</i> em cicloergômetro	6 mg.kg ⁻¹
Womack et al. (2015)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	-	-	Errata do artigo 1	-
Pataky et al. (2015)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	21,0 ± 1,0	38	3 km <i>time trial</i> em cicloergômetro	6 mg.kg ⁻¹
Salinero et al. (2017)	Nutrients	29,3 ± 7,7	21	Teste de wingate	3 mg.kg ⁻¹
Puente et al. (2018)	PlosOne	28,0 ± 4,7	19	10 repetições do Salto de Abalakov, CODAT e 20' de um jogo simulado de basquetebol	3 mg.kg ⁻¹
Guest et al. (2018)	Medicine & Science in Sports & Exercise	25,0 ± 4,0	101	10 km <i>time trial</i> em cicloergômetro	0, 2 ou 4 mg.kg ⁻¹
Rahimi (2018)	Irish Journal of Medical Science	21,7 ± 3,7	30	Supino reto, Leg press, remada sentado e desenvolvimento a 85% de 1RM até a falha	6 mg.kg ⁻¹
Carswell et al. (2020)	European Journal of Applied Physiology	24,0 ± 4,0	18	15' <i>time trial</i> em cicloergômetro	3 mg.kg ⁻¹
Grgic et al. (2020)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	28,4 ± 4,6	22	Supino reto com diferentes cargas a 1RM; CMJ e Teste de Wingate	3 mg.kg ⁻¹
Muñoz et al. (2020)	Genes	23,7 ± 2,8	31	CMJ; 30m Sprint; Teste T de agilidade; Força de preensão manual; Lançamento de bola; Simulação de jogo de handebol (2 x 20')	3 mg.kg ⁻¹
Spineli et al. (2020)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	15,0 ± 2,0	100	Força de preensão manual; Teste de agilidade; CMJ; Spike Jump; Teste de abdominal. Teste de flexão de braços; Yoyo IR1;	6 mg.kg ⁻¹

Dados expressos em Média ± Desvio padrão. CODAT = Teste de mudança de direção e aceleração; RM = Repetição máxima; CMJ = Salto com contramovimento; Yoyo IR1 = Yoyo Intermittent Recovery Test Level 1;

2.4. DISCUSSÃO

O efeito ergogênico da CAF é bem consolidado na literatura para o desempenho físico aeróbio (ALTIMARI et al., 2005; GUEST et al., 2021; SPINELI et al., 2020), mas com resultados concorrentes para o desempenho físico anaeróbio (GRGIC et al., 2018; GRGIC; MIKULIC, 2017; RAHIMI, 2018; SPINELI et al., 2020). As possíveis justificativas para essas variações nas respostas à CAF no desempenho físico estão relacionadas às dosagens consumidas, no tipo do exercício realizado e no polimorfismo 163 C>A da CYP1A2. Pensando nisso, uma análise dos artigos encontrados sobre estes perfis, associando-os entre si, foram realizadas para tentar encontrar uma hipótese mais forte sobre essas especulações.

O polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 é dividido em três genótipos (AA, AC e CC) (SACHSE et al., 1999). Contudo, sendo um genótipo mais raro, o CC é presente em cerca de 10% da população apenas (GUEST et al., 2018; SPINELI et al., 2020), demandando estudos com maiores amostras ou com grupos amostrais já genotipados para análise. Como os genótipos AC e CC são denominados “metabolizadores lentos” de CAF, uma maioria dos estudos costumam clusterizar esses dois genótipos em “carreadores do alelo C”. Contudo, em estudos mais recentes, Guest et al. (2018) encontraram uma piora no desempenho do genótipo CC em relação ao AA, mas não encontraram alteração no genótipo AC, mostrando que, provavelmente, não é interessante essa clusterização e que indivíduos AC podem ter um metabolismo diferente dos genótipos CC. Essa mesma separação em três genótipos foi realizada por Spineli et al. (2020) que não encontraram efeitos sobre o desempenho físico entre os genótipos.

2.4.1.CYP1A2, cafeína e desempenho físico aeróbio

Tabela 3: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho aeróbio com e sem o polimorfismo da CYP1A2.

AUTOR/ANO	PERIÓDICO PUBLICADO	TESTE AVALIADO	RESULTADO
Womack et al. (2012)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	40 km <i>time trial</i> em cicloergômetro	• AA melhorou o desempenho, mas AC não; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;
Pataky et al. (2015)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	3 km <i>time trial</i> em cicloergômetro	• AC melhorou o desempenho, mas AA não; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;
Puente et al. (2018)	PlosOne	20' de jogo simulado de basquetebol	• AA e AC aumentaram o número de impactos corporais no jogo; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;
Guest et al. (2018)	Medicine & Science in Sports & Exercise	10km <i>time trial</i> em cicloergômetro	• AA melhorou o tempo com 2 ou 4 mg/kg de CAF; • AC piorou o tempo com 4mg/kg de CAF; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;
Carswell et al. (2020)	European Journal of Applied Physiology	15' <i>time trial</i> em cicloergômetro	• Sem diferenças pelos genótipos; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;
Muñoz et al. (2020)	Genes	2 x 20' de jogo simulado de handebol	• Sem diferença pelos genótipos nas acelerações, desacelerações e impactos corporais;
Spineli et al. (2020)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	Yoyo IR1	• Sem diferenças pelos genótipos; • CAF melhor que PLA independentemente dos genótipos;

Um dos primeiros artigos a estudar o 163 C>A da CYP1A2 sobre o desempenho físico com a suplementação de CAF foi Womack et al. (2012). Com 16 sujeitos homozigotos AA e 19 carreadores do alelo C, os autores avaliaram uma prova em cicloergômetro de 40km, encontrando uma melhora no genótipo AA (-4,7%) comparado aos carreadores do alelo C que tiveram uma redução menor (-2,0%) e com diferença significativa na suplementação vs genótipo. Ainda em durações mais longas, temos os artigos de Puente et al. (2018) avaliando um jogo simulado de basquetebol em 2 tempos de 10 minutos com 2 minutos de intervalo, Guest et al. (2018) em uma prova contra relógio de 10km e Carswell et al. (2020) em 15 minutos contra relógio. Em Guest et al. (2018) com 49 indivíduos com genótipo AA, 44 indivíduos AC e 8 indivíduos CC. Os resultados mostraram que os indivíduos com o genótipo AA tiveram uma melhora no desempenho quando ingeriram CAF, que os indivíduos com genótipo AC não alteraram o desempenho e que os indivíduos com o genótipo CC tiveram um efeito ergolítico, piorando o seu desempenho na prova de 10km contra relógio.

Puente et al. (2018) no jogo simulado de basquetebol com 10 indivíduos AA e 9 indivíduos carreadores do alelo C, fez uma pontuação, em unidades arbitrárias, de autoavaliação do desempenho de potência, de resistência e de esforço durante a simulação de jogo.

Já Carswell et al. (2020) avaliando um teste contra relógio de 15 minutos em 10 indivíduos AA e 8 indivíduos carreadores do alelo C. Não foram verificadas diferenças entre os genótipos com os indivíduos AA melhorando em 7,2% o desempenho quando suplementado com CAF e os carreadores do alelo C melhorando em 7%.

Outros dois artigos ainda avaliaram o desempenho físico aeróbio com CAF e o 163 C>A da CYP1A2 em provas mais curtas no contra relógio de 3km (PATAKY et al., 2015) e no YOYO IR1 (SPINELI et al., 2020). Pataky et al. (2015), avaliando 21 indivíduos AA e 17 AC, encontraram que os indivíduos AC quando ingeriram CAF, melhoraram o desempenho no teste em 5% comparado ao AA. Por outro lado, Spineli et al. (2020), avaliando o desempenho no YOYO IR1 em 42 indivíduos AA, 49 AC e 9 CC, não encontraram diferença entre os genótipos no desempenho.

Em uma análise mais geral, 3 artigos (GUEST et al., 2018; PUENTE et al., 2018; WOMACK et al., 2012) encontraram uma melhora dos genótipos AA sobre o desempenho aeróbio com 2, 3, 4 ou 6mg.kg⁻¹ de CAF ingerida. Os outros 3 artigos avaliados não encontraram influência do genótipo sobre o desempenho aeróbio em média 60 minutos após a ingestão de CAF. Os artigos que encontraram uma influência dos genótipos, tiveram provas com no mínimo 17 minutos de duração, até 70 minutos aproximadamente, indicando que talvez provas mais

longas possam sofrer maior influência do genótipo AA, independente da dosagem utilizada. Outro dado interessante encontrado foi sobre a CAF melhorando o desempenho aeróbio, independente do genótipo da CYP1A2, em 4 dos 6 artigos avaliados com dosagem de 3 a 6mg.kg⁻¹, enquanto os outros dois artigos não viram melhoras com a suplementação.

O polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 parece ter pouca ou nenhuma influência sobre o desempenho aeróbio quando os testes são realizados com aproximadamente 60 minutos após a ingestão de CAF. Contudo, talvez essa não influência possa acontecer devido aos tempos de metabolização diferentes baseados na presença de determinado genótipo da CYP1A2. Conforme sugerido por Pickering (2018), os picos plasmáticos de CAF podem ser diferentes de acordo com os diferentes genótipos, uma vez que a hipótese do polimorfismo 163 C>A é a alteração na velocidade de metabolização da CAF ingerida. Logo, suplementar com 60 minutos antes, especificamente, pode levar a uma metabolização diferente da CAF e não ter o efeito ergogênico esperado dentro da tarefa avaliada. Outros estudos, baseados no pico plasmático de CAF nos diferentes genótipos da CYP1A2, devem ser conduzidos com o desempenho aeróbio para verificar melhor a influência desses genes sobre este desempenho físico.

2.4.2.CYP1A2, cafeína e desempenho físico anaeróbio

Em relação ao desempenho anaeróbio, a literatura afirma ser ainda muito variável os efeitos da CAF sobre esta via energética (GRGIC et al., 2018; GRGIC; MIKULIC, 2017; RAHIMI, 2018; SPINELI et al., 2020). Contudo, o campo do desempenho físico anaeróbio é bem amplo, com tarefas específicas com execuções de maior tempo e com execuções e tarefas de curtas durações. Pensando por esse lado, nossa hipótese é de que diferentes mecanismos de ação poderiam estar presentes na atuação da CAF sobre as tarefas em específico, podendo as tarefas com maior duração de execução estarem mais susceptíveis a uma atuação da CAF no sistema nervoso central nos receptores de adenosina, enquanto as tarefas de curta duração, estarem mais susceptíveis a mecanismos como a liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático, por exemplo, mas este mecanismo apenas foi visto com concentração micromolar (TALLIS; DUNCAN; JAMES, 2015), logo, depende da dosagem da CAF ingerida.

Sendo assim, a análise apresentada nessa revisão separou os artigos em dois subtópicos: Em tarefas específicas anaeróbias com curta duração e tarefas específicas anaeróbias com longa duração

2.4.3. Tarefas específicas anaeróbicas com curta duração

Definimos as atividades anaeróbicas com curta duração, como as tarefas de força pura, agilidade e potência sem repetições cíclicas, como as tarefas que não geram a atividade máxima dos estoques energéticos e, conseqüentemente, não levam o indivíduo ao esforço máximo. Alguns artigos avaliaram esse tipo de atividade (GRGIC et al., 2020; MUÑOZ et al., 2020; PUENTE et al., 2018; SPINELI et al., 2020) em testes específicos com a suplementação de CAF e o 163 C>A da CYP1A2.

Em relação aos saltos, quatro trabalhos avaliaram essa tarefa com a suplementação de CAF e o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 (GRGIC et al., 2020; MUÑOZ et al., 2020; PUENTE et al., 2018; SPINELI et al., 2020) e não encontraram efeitos dos diferentes genótipos sobre os saltos com contra movimento ou o *Spike Jump*. Além disso, os artigos avaliaram o *main effect* da CAF, sendo que dois trabalhos (GRGIC et al., 2020; MUÑOZ et al., 2020) encontraram uma melhora dos saltos com contra movimento com a suplementação de CAF independente do genótipo, mas Spineli et al. (SPINELI et al., 2020) não encontrou aumento na altura de salto com a CAF no salto com contra movimento ou no *Spike Jump*. No trabalho de Puente et al. (2018), foram avaliados uma sequência com repetições individuais do salto de Abalakov, um tipo de salto com contra movimento, mas com os braços livres para auxiliar na impulsão, e foi encontrada uma melhora no teste com o genótipo AA da CYP1A2 quando suplementado com CAF. Contudo, este trabalho não avaliou o *main effect* para saber se a CAF tem efeito independente do genótipo. Os autores afirmam que apesar de apenas o genótipo AA ter encontrado uma melhora significativa, em uma análise do tamanho do efeito, os portadores do alelo C tiveram uma magnitude de melhora igual aos homozigotos AA. Além disso, ainda em Puente et al. (2018) os indivíduos com genótipos AA reportaram uma maior sensação de potência durante o jogo quando suplementados com CAF (+ 26,4%), o que foi menor em portadores do alelo C (+ 14,3%). Em suma, os trabalhos mostram que talvez o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 não tenha efeito sobre esse tipo de teste, mas que os saltos talvez possam sofrer uma influência da CAF independente do polimorfismo da CYP1A2. Já a CAF isolada pode ter um efeito maior no desempenho esportivo, alterando a sensação de potência que o atleta tem durante o jogo, levando a uma maior percepção de esforço e melhores execuções das ações técnicas.

Quando analisadas tarefas de agilidade, três artigos (MUÑOZ et al., 2020; PUENTE et al., 2018; SPINELI et al., 2020) avaliaram essa capacidade física. Puente et al. (2018) encontraram que não houve interação dos genótipos com a suplementação de CAF, porém, não

foi realizado o *main effect* para ver a influência do suplemento em separado. Por outro lado, Muñoz et al. (2020) não encontraram um efeito do genótipo ou efeito da CAF isolada sobre o teste de agilidade, bem como Spineli et al. (2020) também não encontraram efeitos da CAF isolada sobre a agilidade. Contudo, Spineli et al. (2020) verificaram uma melhora do genótipo AA e do genótipo CC comparados ao genótipo AC nos resultados deste teste.

Os resultados sobre o teste de agilidade são bem variáveis, mas este tipo de teste parece não ter influência da CAF na sua execução. Além disso, as pesquisas com os testes de agilidade não têm um teste padrão ouro para análise, o que dificulta ainda mais as avaliações dos efeitos da suplementação sobre esta tarefa, como no caso de Spineli et al. (2020) que utilizou um teste autoral com duração na casa dos 15 segundos, comparados aos demais que utilizaram teste na casa dos 5/6 segundos.

O trabalho de Muñoz et al. (2020) ainda avaliou teste de velocidade de 30m, onde foram encontradas melhoras com a CAF, independente do genótipo apenas, teste de força de preensão manual, onde não foram encontradas influência da CAF ou do polimorfismo, e teste de lançamento de handebol de 7m com goleiro, 7m sem goleiro, 9 metros com goleiro e 9m sem goleiro. Neste último teste, o polimorfismo teve um efeito apenas no lançamento de 7m sem goleiro, com o genótipo AA sofrendo influência da CAF no desempenho, mas não os carregadores do alelo C, e no *main effect* apenas o lançamento de 9m sem goleiro melhoraram o desempenho.

Esses resultados sugerem uma variabilidade da CAF para ações específicas, dificultando uma interpretação sobre os reais efeitos dela no desempenho físico, mas os dados apontam para uma não-influência do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 sobre o desempenho anaeróbio em testes de curta duração.

Tabela 4: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho anaeróbio de curta duração com e sem o polimorfismo da CYP1A2.

AUTOR/ANO	PERIÓDICO PUBLICADO	TESTE AVALIADO	RESULTADO
Puente et al. (2018)	PlosOne	Salto de Abalakov; Teste de agilidade; 20' simulados de basquetebol	• AA melhor que os carreadores do alelo C para saltos; • <i>Effect size</i> foi similar entre os dois grupos para saltos; • Sem diferença entre os genótipos para o teste de agilidade; • Maior sensação de potência no jogo para o genótipo AA;
Grgic et al. (2020)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	Saltos com contra movimento;	• Sem diferenças entre os genótipos; • CAF melhorou o salto
Muñoz et al. (2020)	Genes	Saltos com contra movimento; Teste de agilidade; Velocidade de arremessos do handebol em 7m ou 9m com ou sem goleiro; Teste de velocidade de 30m; Força de preensão manual;	• Sem diferenças entre os genótipos para saltos; para o teste de agilidade e para força de preensão manual; • CAF melhorou o salto e o teste de velocidade de 30m; • AA melhor que os carreadores do alelo C para o arremesso de 7m sem goleiro; • CAF melhorou o lançamento de 9m sem goleiro independente do genótipo; • Sem melhoras com a CAF para a força de preensão manual;
Spineli et al. (2020)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	Saltos com contra movimento; <i>Spike Jump</i> ; Teste de agilidade;	• Sem diferenças entre os genótipos para saltos; • AA e CC melhor que o AC no teste de agilidade;

2.4.4. Tarefas específicas anaeróbicas com longa duração

Definimos atividades anaeróbicas com longa duração aquelas tarefas específicas que, ainda dentro da via energética anaeróbia, são executadas de forma cíclica e que levam à uma queda no desempenho físico ou levam à exaustão, envolvendo força, resistência de força e potência, com repetições cíclicas, como os exercícios resistidos ou o teste de Wingate. Alguns artigos avaliaram esse tipo de atividade (GRGIC et al., 2020; RAHIMI, 2018; SALINERO et al., 2017; SPINELI et al., 2020) em testes específicos com a suplementação de CAF e o genótipo 163 C>A da CYP1A2.

Analisando o desempenho no teste de Wingate, dois artigos avaliaram os parâmetros de potência do teste com a suplementação de CAF e os diferentes genótipos da CYP1A2 (GRGIC et al., 2020; SALINERO et al., 2017). Ambos os artigos encontraram um *main effect* positivo, com a CAF melhorando o pico de potência e a potência média no teste de Wingate. Grgic et al. (2020), por sua vez, ainda avaliou a potência mínima e encontrou uma melhora favorecendo com a suplementação. Em relação aos genótipos, Grgic et al. (2020) não encontraram influência destes sobre os parâmetros avaliados, enquanto Salinero et al. (2017) verificaram uma melhora no pico de potência e na potência média, mas não no índice de fadiga, para os portadores do alelo C quando suplementados. Contudo, os autores não encontraram diferença entre os genótipos, mas, curiosamente, esses resultados não foram discutidos no artigo. Uma limitação do trabalho de Salinero et al. (2017) é o *n* amostral, onde os homozigotos AA tinham apenas 5 indivíduos como amostra e os portadores do alelo C eram compostos por 16 sujeitos, o que pode alterar os resultados estatísticos por uma heterogeneidade dos grupos amostrais.

Em relação aos exercícios resistidos, Grgic et al. (2020) avaliou o exercício supino e Rahimi (2018) avaliou os exercícios supino, *leg press*, remada sentada e desenvolvimento de ombros, em ambos os artigos com 85% de 1RM até a falha. A CAF foi eficiente em melhorar o número de repetições em todos os exercícios em ambos os artigos, independente do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2, quando analisamos o número total de repetições. Em relação aos genótipos, Rahimi (2018) encontrou que os homozigotos AA tiveram uma influência da suplementação de CAF, melhorando o número de repetições comparados aos portadores do alelo C nos exercícios supino, *leg press*, remada sentada, mas não no desenvolvimento de ombros. Os autores discutem sobre os achados dizendo que a CAF parece ter influência sobre o exercício resistido por diferentes mecanismos, principalmente pelo bloqueio dos receptores de adenosina no Sistema Nervoso Central, mas não está claro se esse é o único mecanismo desse efeito. A CAF parece reduzir a sensação de esforço e dor e isso pode

levar a uma melhora no desempenho em exercícios resistidos e, talvez, um metabolismo mais rápido da CAF com os homozigotos AA, podem ter uma melhor e mais rápida distribuição dos metabólitos gerados na quebra dessa substância, melhorando o desempenho nestes testes.

Um artigo ainda estudou a resistência muscular em testes abdominais e flexão de braço de 1 minuto, com a suplementação de CAF e os diferentes genótipos da CYP1A2 (SPINELI et al., 2020). Os autores trazem que a CAF foi eficiente em melhorar o desempenho nos testes, aumentando o número de repetições em 1 minuto, mas que essa melhora é independente dos genótipos do 163 C>A. Uma possível explicação para os achados é a melhora da CAF através do mecanismo de bloqueio dos receptores de adenosina a nível central, melhorando o perfil motor e uma excitabilidade corticoespinal, reduzindo assim a percepção de dor e esforço. O trabalho conclui que a CAF melhora o desempenho nestes testes, mas que não há efeitos do genótipo no desempenho físico com a suplementação deste recurso ergogênico.

Os genótipos da enzima metabolizadora de CAF parecem ter pouca ou nenhuma interação com os efeitos desta substância sobre o desempenho anaeróbio. Conforme sugerido por Pickering (2018), os picos plasmáticos de CAF podem ser diferentes de acordo com os diferentes genótipos, uma vez que a hipótese do polimorfismo 163 C>A é a alteração na velocidade de metabolização da CAF ingerida. Pensando que uma maior indução e atividade da enzima CYP1A2 poderia causar uma alteração na velocidade da metabolização da CAF ingerida, picos plasmáticos diferentes também poderiam ser encontrados e 60 minutos prévios à ingestão não seria a melhor lógica para ser fazer pré-teste com a suplementação deste recurso ergogênico. Outros estudos, baseados no pico plasmático de CAF nos diferentes genótipos da CYP1A2 devem ser conduzidos para verificar se eles realmente têm influência sobre o desempenho físico anaeróbio.

Tabela 5: Resultados dos artigos que fizeram análises do desempenho anaeróbio de longa duração com e sem o polimorfismo da CYP1A2.

AUTOR/ANO	PERIÓDICO PUBLICADO	TESTE AVALIADO	RESULTADO
Salinero et al. (2017)	Nutrients	Teste de Wingate	• CAF melhorou pico de potência e potência média no Wingate, mas não melhorou o índice de fadiga; • Carreadores do alelo C melhorou o pico de potência e a potência média comparados ao placebo, mas sem diferença entre os genótipos;
Rahimi et al. (2018)	Irish Journal of Medical Science	Supino reto; <i>Leg press</i> ; Remada sentado; Desenvolvimento de ombro;	• CAF melhorou o número de repetições independente do genótipo; • AA melhor que o carreador do alelo C no supino reto, <i>leg press</i> e remada sentada, mas não no desenvolvimento de ombros;
Grgic et al. (2020)	Journal of the International Society of Sports Nutrition	Teste de wingate; Supino Reto;	• CAF melhorou pico de potência; potência média e potência mínima no Wingate; • Sem diferença entre os genótipos no Wingate; • CAF melhorou o número de repetições independente do genótipo no supino reto;
Spineli et al. (2020)	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	Resistência abdominal e de flexão de braços em 1 minuto;	• CAF melhorou o número de repetições independente do genótipo em ambos os testes;

2.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão avaliou artigos que versam sobre a suplementação de CAF, associada ao polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 em exercícios anaeróbios e aeróbios. Os achados indicam um efeito benéfico da CAF sobre o desempenho físico aeróbio e anaeróbio, independente do genótipo individual do metabolismo de CAF.

Sobre o desempenho anaeróbio, a análise mostra que a CAF parece ter influência em relação à dosagem e à duração do exercício. Em exercícios de curta duração, sem repetições cíclicas, os resultados da CAF são menos efetivos e mais controversos, enquanto para os exercícios com duração superior, com mais repetições de movimentos, a CAF tem um benefício mais preciso, sendo mais benéfica para melhora do desempenho, possivelmente por uma melhor ação dos mecanismos de ação, sobretudo a nível central. Em relação ao polimorfismo, a análise ainda é muito variada, mas os poucos artigos que encontraram interação significativa da suplementação de CAF e os genótipos da CYP1A2 estudados, mostraram que os homozigotos AA parecem ter mais influência sobre o desempenho, talvez por uma maior e mais efetiva metabolização da CAF, distribuindo mais rapidamente os metabólitos dessa reação e garantindo uma melhor utilização destes sobre o desempenho físico anaeróbio.

Apenas um artigo encontrou uma ergogenicidade dos carreadores do alelo C sobre o desempenho anaeróbio, um achado isolado e sem explicação, e um artigo encontrou um perfil ergolítico dos homozigotos CC no desempenho aeróbio, mas esse achado é muito inconsistente e isolado na literatura, necessitando de mais estudos para uma conclusão.

Por fim, mais estudos devem ser realizados com diferentes dosagens de CAF sobre o desempenho anaeróbio e aeróbio com o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2, pensando em diferentes picos plasmáticos de CAF e diferentes tempos para início dos testes após a ingestão deste suplemento, de acordo com as taxas de metabolização dos genótipos ditos “metabolizadores lentos” e “metabolizadores rápidos” de CAF.

REFERÊNCIAS

- AHMETOV, I. I.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Chapter six - Current Progress in Sports Genomics. **Adv Clin Chem**, v. 70, p. 247–314, 2015.
- ALTIMARI, L. et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 5, n. 1, p. 87–101, 2005.
- ALTIMARI, L. R. et al. Caffeine: nutritional ergogenic in sport. **Braz J Sci Mov**, v. 9, n. 3, p. 57–64, 2001.
- ALTIMARI, L. R. et al. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 42, n. 1, p. 17–27, 2006.
- ASTORINO, T. A.; ROBERSON, D. W. Efficacy of acute caffeine ingestion for short-term high-intensity exercise performance: A systematic review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 257–265, 2010.
- BEUNEN, G. P.; PEETERS, M. W.; MALINA, R. M. Twin Studies in Sport Performance. In: BOUCHARD, C.; HOFFMAN, E. P. (Eds.). . **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance**. [s.l: s.n.]. p. 101–109.
- BORTOLOTTI, H. et al. Enxágue bucal com carboidrato: Recurso ergogênico capaz de otimizar o desempenho físico. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 13, n. 2, p. 158–161, 2011.
- CAPPELLETTI, S. et al. Caffeine : Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? **Curr Neuropharmacol**, v. 13, n. 1, p. 71–88, 2015.
- 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. **Eur J Appl Physiol**, v. 120, n. 7, p. 1495–1508, 2020.
- DIAS, R. G. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3, p. 209–216, 2007.

FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev**, v. 51, n. 1, p. 83–133, 1999.

GRGIC, J. et al. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 15, n. 11, p. 1–10, 2018.

GRGIC, J. et al. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 17, n. 1, p. 21, 2020.

GRGIC, J.; MIKULIC, P. Caffeine ingestion acutely enhances muscular strength and power but not muscular endurance in resistance-trained men. **Eur J Sport Sci**, v. 17, n. 8, p. 1029–1036, 2017.

GUEST, N. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Med Sci Sports Exerc**, 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.

GUTH, L. M.; ROTH, S. M. Genetic influence on athletic performance. **Curr Opin Pediatr**, v. 25, n. 6, p. 653–658, 2013.

KOONRUNGSESOMBOON, N. et al. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacogenomics J**, v. 18, n. 6, 2018.

MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 71, p. 294–312, 2016.

MUÑOZ, A. et al. Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. **Genes (basel)**, v. 11 (8), n. 933, 2020.

PATAKY, M. W. et al. Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. **Scand J Med Sci Sports**, v. 26, n. 6, p. 613–619, 2015.

PICKERING, C. Caffeine, CYP1A2 genotype, and sports performance: is timing important? **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 349–350, 2018.

PUENTE, C. et al. The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2018.

RAHIMI, R. The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 337–345, 2018.

SACHSE, C. et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **Br J Clin Pharmacol**, v. 47, n. 4, p. 445–449, 1999.

SALINERO, J. J. et al. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. **Nutrients**, v. 9, n. 269, p. 1–12, 2017.

SESSA, F. et al. Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 15, n. 4, p. 285–290, 2011.

SOUZA JUNIOR, T. P. DE et al. A Cafeína potencializa o desempenho em atividades de endurance? **Brazilian Journal of Biomotricity**, v. 6, n. 3, p. 144–152, 2012.

SPINELLI, H. et al. Caffeine improves various aspects of athletic performance in adolescents independent of their 163C>A CYP1A2 genotypes. **Scand J Med Sci Sports**, v. 30, n. 10, p. 1869–1877, 2020.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; JAMES, R. S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 15, p. 3703–3713, 2015.

TEMPLE, J. L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 6, p. 793–806, 2009.

VANCINI, R. L.; PESQUERO, J. B.; LIRA, C. A. B. DE. Aspectos genéticos do desempenho esportivo. In: ANDRADE, M. DOS S.; LIRA, C. A. B. DE (Eds.). . **Fisiologia do Exercício**. Barueri - SP: Manole, 2016. p. 853–870.

WOMACK, C. J. et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 9, n. 7, p. 1–6, 2012.

WOMACK, C. J. et al. Erratum to: The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 12, n. 24, p. 1, 2015.

3. ARTIGO DE RESULTADOS

SILVA, HVRS.; ARAÚJO, GG.; A INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA, ASSOCIADA OU NÃO AO POLIMORFISMO 163 C>A DA CYP1A2, SOBRE O DESEMPENHO FÍSICO E ESPORTIVO EM ATLETAS DE VOLEIBOL

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação de cafeína (CAF) em diferentes momentos prévios à execução de testes físicos e de partidas de voleibol simuladas, associados ou não ao polimorfismo 163C>A da CYP1A2 (rs762551), em atletas de voleibol. **Metodologia:** Estudo do tipo experimental, randomizado, duplo cego. Amostra: 21 homens, atletas de voleibol de nível regional participaram do estudo ($20,6 \pm 3,4$ anos; $74,6 \pm 9,6$ kg; $1,8 \pm 0,1$ m). Foram realizadas avaliações antropométricas e orientações de ingestão energética para padronização do estado nutricional em relação ao consumo de CAF nas 24h que precediam os testes. O protocolo de testes foi dividido em 4 dias após randomização: dia 1 – suplementação com CAF 60 CAF do jogo de voleibol; dia 2 - suplementação com CAF 30 CAF do jogo de voleibol; dia 3 - suplementação com CAF 90 CAF do jogo de voleibol; dia 4 - suplementação com placebo 60 CAF do jogo de voleibol. Ao iniciar o protocolo experimental, o sujeito realizou uma coleta de urina em coletor específico e fez a ingestão da cápsula do suplemento do dia. Após a ingestão da CAF os sujeitos passavam, em ordem, pelos protocolos de saltos pré-jogo, onde foram realizados os saltos de ataque, salto de bloqueio, salto com contramovimento com braço livre, salto com contramovimento sem balanço do braço. Seguindo o protocolo de testes, após os saltos o sujeito realizou nova coleta de urina e cumpriu um protocolo oficial de uma partida de voleibol em melhor de 3 sets que foi gravada para posterior análise técnica das ações de jogo. Ao finalizar o jogo, os sujeitos fizeram novamente o protocolo de saltos em mesma ordem e, ao final deste, a última coleta de urina. **Resultados:** Os genótipos do 163 C>A da CYP1A2 apresentam diferentes perfis metabólicos em humanos e, por serem diferentes, podem apresentar diferentes respostas ao treinamento e à suplementação de CAF. A metabólômica, sobretudo no dia 60CAF apresentou uma diferenciação metabólica evidente entre os genótipos, mostrando que eles podem ser sensíveis de acordo com o perfil genotípico e a suplementação. O número de ações técnicas foi maior nos indivíduos com o genótipo AC, comparados ao AA, contudo, esses dados precisam de mais análises devido ao tamanho do n amostral e avaliando as diferentes posições de jogo dentro de cada genótipo. Uma melhora nos saltos no salto de ataque (SJ) nos 3 dias com CAF em comparação ao PLA, indicando uma melhor ação da CAF em testes com as passadas antecedendo a ação, mas essa melhora foi independente do polimorfismo. **Conclusão:** Os perfis metabólicos humanos são diferentes entre os genótipos AA e AC do 163 C>A da CYP1A2. A CAF parece ser efetiva para melhorar o desempenho esportivo em relação ao tempo de execução de atividades, mas não isoladamente sobre o desempenho de saltos, com exceção de saltos que utilizam passadas prévias. A suplementação com 6mg.kg^{-1} de CAF parece ser efetiva para melhorar o desempenho esportivo em atletas de voleibol.

3.1. INTRODUÇÃO

A cafeína (CAF, $C_8H_{10}N_4O_2$) é um alcaloide do grupo das metilxantinas (Teofilina, Teobromina e Paraxantina) classificado como 1,3,7-trimetilxantina e é uma das substâncias mais consumidas no âmbito esportivo para melhorar o desempenho físico. Os efeitos ergogênicos dessa substância em exercícios de *endurance* estão bem consolidados na literatura (ALTIMARI et al., 2005; SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018). No entanto, ainda existem divergências sobre a contribuição dessa substância no desempenho físico de alta intensidade.

Essa substância é uma das mais utilizadas no âmbito esportivo uma vez que age como recurso ergogênico em diversas atividades, sendo encontrada em muitos produtos de consumo comum, como refrigerantes, chocolates, chá, café, entre outros. Nas últimas décadas as pesquisas sobre os efeitos da CAF vêm aumentando, por ser uma substância de fácil acesso, por estar presente na dieta habitual e por seus consolidados efeitos positivos sobre o desempenho físico, principalmente nos esforços de longa duração e baixa intensidade.

Após a metabolização no fígado, a CAF apresenta diferentes mecanismos de ação tanto a nível central como periférico (TEMPLE, 2009). No SNC, a CAF é considerada uma substância psicoestimulante e atua como inibidor aos receptores de adenosina, causando um maior estado de agitação e excitabilidade, além de aumentar a propagação dos sinais neurais entre o cérebro e a junção neuromuscular (DAVIS et al., 2003; GOLDSTEIN et al., 2010; GRAHAM; SPRIET, 1995). A CAF também pode aumentar a mobilização de cálcio através do retículo sarcoplasmático pelo desacoplamento da ATPase, auxiliando nas propriedades contráteis dos músculos (MOHR; NIELSEN; BANGSBO, 2011). Outros mecanismos apontam que a ingestão de CAF aumenta a liberação de catecolaminas e o metabolismo energético, desencadeando em aumento na frequência cardíaca, broncodilatação e na lipólise (CAPPELLETTI et al., 2015). Esses efeitos são dose-dependentes e em alguns casos são efeitos suprafisiológicos que podem ser tóxicos em humanos.

É bem postulado na literatura que doses entre 3 e 9mg/kg de peso corporal são completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal gerando picos plasmáticos em até 60 minutos (GRAHAM; SPRIET, 1995; LIMA-SILVA et al., 2021). Outros estudos afirmam que doses entre 3 e 6mg/kg de peso corporal são suficientes para alterar o desempenho físico em humanos, sobretudo o desempenho de resistência aeróbia

(ALTIMARI et al., 2005; ASTORINO et al., 2012; AZEVEDO et al., 2016; CAPPELLETTI et al., 2015; SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018) e que doses acima desses valores não tem efeitos adicionais extras. Contudo, os efeitos da CAF sobre o desempenho anaeróbio ainda são controversos (ALTIMARI et al., 2006; CAPUTO et al., 2012; DAVIS; GREEN, 2009; GRGIC et al., 2018, 2019; LIMA-SILVA et al., 2021).

Em uma revisão sobre a CAF em exercícios de força e potência muscular foi visto que os efeitos da CAF parecem ser mais visíveis na musculatura superior do corpo em relação a musculatura inferior (GRGIC et al., 2018). Contudo, este mesmo autor afirma que os resultados de sua meta-análise são baseados em evidências limitadas e precisam de mais estudos. Além disso, alguns estudos mostram as variações que a suplementação de CAF tem sobre os exercícios anaeróbios e a dificuldade de concluir sobre os efeitos ergogênicos da CAF no desempenho anaeróbio, devido às grandes variações nos resultados das pesquisas até então realizadas, com muitas variações metodológicas e pouco controle sobre variáveis externas (ALTIMARI et al., 2006; DAVIS; GREEN, 2009). Por outro lado, outros estudos ressaltam os benefícios da suplementação com CAF para os exercícios anaeróbios (CAPUTO et al., 2012; MCCORMACK; HOFFMAN, 2012). Uma possível resposta para essas variações nas respostas da CAF sobre o desempenho anaeróbio, pode ser os polimorfismos genéticos que alteram o metabolismo desta substância, principalmente o polimorfismo da CYP1A2.

Recentemente um estudo sugeriu que as variantes da CYP1A2 podem levar a picos de CAF no plasma em tempos diferentes, podendo alterar as respostas desta xantina no desempenho físico de alta intensidade (PICKERING, 2018). A principal justificativa para a variação das respostas à CAF em exercícios de alta intensidade é pautada no metabolismo dessa substância pela CYP1A2, enzima responsável por cerca de 95% do metabolismo da CAF ingerida (RAHIMI, 2018). O gene responsável pela indutibilidade dessa enzima tem um polimorfismo, nomeado 163 C>A da CYP1A2, e a variação genética pode criar indivíduos homozigotos AA, chamados na literatura de metabolizadores mais rápidos de CAF e que, conseqüentemente, apresentam um pico sanguíneo antecipado em relação a indivíduos portadores do alelo C (AC e CC, as outras duas variações nesse polimorfismo, que são conhecidas como metabolizadores lentos), devido as variações na atividade deste enzima na presença de um indutor, como a ingestão de CAF, por exemplo (PATAKY et al., 2015; RAHIMI, 2018; SPINELI et al., 2020; WOMACK et al., 2012).

O homozigoto AA para a CYP1A2 tem uma alta atividade da enzima e um possível acúmulo mais rápido dos metabólitos de CAF (ex: paraxantina, teobromina e teofilina) do que os carreadores do alelo C que contêm menos enzimas ativas da CYP1A2 (RAHIMI, 2018; SACHSE et al., 1999). Nesse sentido, as variações nas respostas ergogênicas, principalmente nas atividades de alta intensidade, podem ocorrer pela taxa de aparecimento sanguíneo da CAF modulado pelo polimorfismo genético da CYP1A2 (PICKERING, 2018). O uso da CAF em indivíduos AA poderia resultar em antecipação do pico plasmático enquanto os indivíduos AC e CC uma redução na taxa de aparecimento na corrente sanguínea (PICKERING, 2018). Além disso, outro estudo encontrou resultados ainda mais controversos sobre o polimorfismo 163 C>A da CYP1A2, onde os indivíduos CC tiveram uma queda no desempenho em relação aos demais genótipos em um exercício de *endurance* (GUEST et al., 2018).

O desenho experimental da presente tese busca: 1) avaliar os efeitos da suplementação de CAF em diferentes momentos prévios à execução de testes físicos e de partidas de voleibol, associados ou não ao polimorfismo 163C>A da CYP1A2 (rs762551); 2) verificar a influência do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2 sobre o desempenho de alta intensidade e curta duração e o desempenho esportivo; 3) analisar se existe diferença metabólica entre os grupos AA e AC do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2. As hipóteses do estudo: 1) os genótipos da CYP1A2 influenciam a velocidade de metabolização da CAF, no tempo para atingir a concentração pico e consequentemente o desempenho físico; 2) o polimorfismo da CYP1A2 interfere na resposta ergogênica em exercício de alta intensidade e curta duração; 3) os genótipos da CYP1A2 apresentam características metabólicas distintas.

3.2. METODOLOGIA

3.2.1. População, Amostra e Tipo de Estudo

Estudo experimental, randomizado, duplo cego, no qual a amostra foi obtida por conveniência a partir de um projeto social com atletas de voleibol, participantes de competições a nível regional. 21 homens, com média de idade de $20,6 \pm 3,4$ anos, foram recrutados, participaram da pesquisa e os dados de caracterização da amostra estão expostos na tabela 1. Após aprovação desse projeto no Comitê Ética e Pesquisa local (parecer nº: 1.541.599) foi realizado o recrutamento da amostra. Todos foram informados antecipadamente dos procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.2.2.Dados e coletas antropométricas

A massa corporal foi coletada usando uma balança digital da marca GTech® com graduação de 100g. A estatura foi coletada com um estadiômetro de uma balança mecânica Welmy®. Para mensurar as dobras cutâneas usando um adipômetro clínico tradicional da marca Cescorf® coletando 7 dobras cutâneas (subescapular, tricipital, peitoral, subaxilar, supra ilíaca, abdominal e de coxa) para análise da adiposidade corporal por meio da equação de Jackson e Pollock (JACKSON; POLLOCK, 1978) para cálculo da densidade corporal e a equação de Siri (SIRI, 1961) para estimar a porcentagem de gordura.

3.2.3.Protocolo de testes

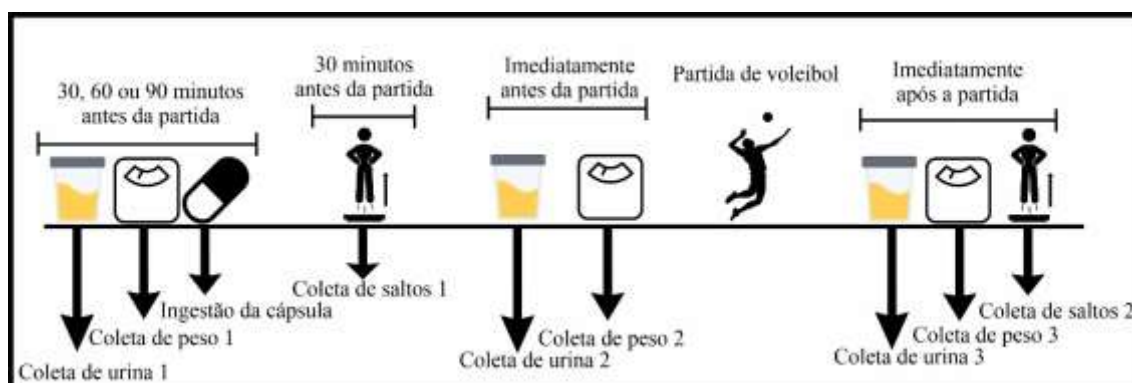
O protocolo de testes foi dividido em 4 dias após sorteio da condição: dia 1 – suplementação com CAF 60 minutos antes do jogo de voleibol (60 CAF); dia 2 - suplementação com CAF 30 minutos antes do jogo de voleibol (30 CAF); dia 3 - suplementação com CAF 90 minutos antes do jogo de voleibol (90 CAF); dia 4 - suplementação com placebo (PLA) 60 minutos antes do jogo de voleibol.

Aos avaliados, alguns protocolos dietéticos e físicos foram indicados, como ficar ao menos 24h sem consumir cafeína, bebidas alcoólicas ou qualquer suplemento extra fora do padrão básico de dieta; também foi solicitado que mantivessem uma dieta padrão e similar nos 4 dias de testes; não realizar esforços físicos vigorosos e controlar o sono nas 24h antecedentes ao protocolo experimental. Os dias de testes foram separados com um intervalo mínimo de 48h.

3.2.4.Protocolo experimental

Ao iniciar o protocolo experimental (Figura 1), o sujeito realizou uma coleta de urina em coletor específico e fez a ingestão da cápsula do suplemento do dia. 30 minutos antes do jogo os sujeitos passavam, em ordem, pelos protocolos de saltos pré-jogo, onde foram realizados os saltos de ataque, salto de bloqueio, salto com contramovimento com braço livre, salto com contramovimento sem balanço do braço. Seguindo o protocolo de testes, após os saltos o sujeito realizou nova coleta de urina e cumpriu um protocolo oficial de uma partida de voleibol em melhor de 3 sets que foram gravados para posterior análise técnica das ações de jogo. Ao finalizar o jogo, os sujeitos fizeram novamente o protocolo de saltos em mesma ordem e, ao final deste, a última coleta de urina para análise metabólica.

Figura 1 – Protocolo experimental



Fonte: autoria própria.

3.2.5. Saltos verticais

Os saltos verticais foram realizados em 4 testes, sendo dois em plataforma de força (Plataforma de força BIOMECH400-412, nº série BIO 00490-09, *EMG System* do Brasil, São Paulo, Brasil[®]) e os outros dois saltos em uma plataforma de contato (Plataforma S2 *Elite Jump System*, Brasil[®]).

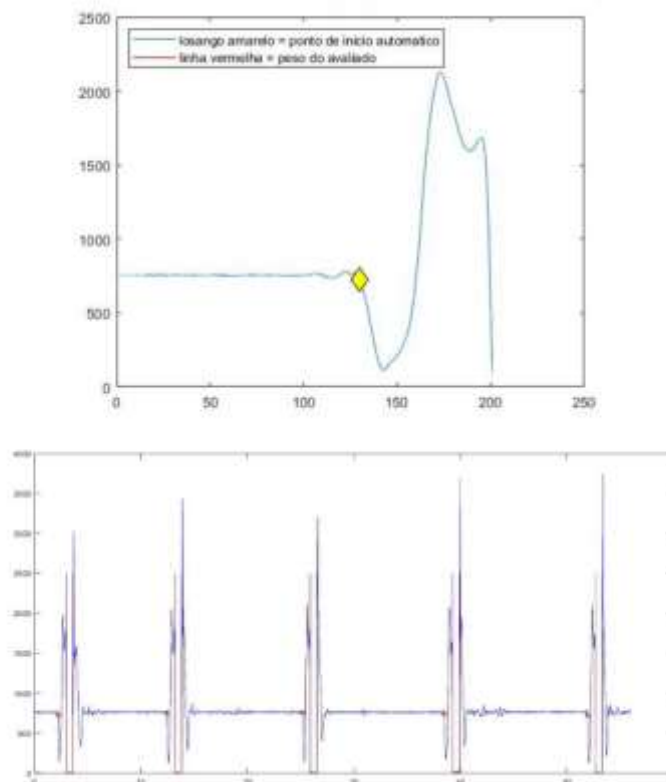
Os testes de *countermovement jump* (CMJ) foram realizados a partir da posição ortostática precedido por um contra movimento de membros com a descida do centro de massa corporal antes da decolagem em extensão total de membros inferiores, na altura máxima de salto que o sujeito conseguir (ORYSIAK et al., 2015). Já o *Spike Jump* (SJ) foi realizado com 3 a 4 passadas precedidas ao salto (ORYSIAK et al., 2015; SPINELI et al., 2020), para simular o salto de ataque no voleibol.

No tapete de saltos os testes foram realizados com o CMJ (simulando um salto de bloqueio no voleibol) e o SJ (simulando um salto de ataque), para garantir a validade externa do protocolo, com a rede de voleibol posicionada em altura oficial para estimular o sujeito. Na plataforma de força foram realizados o CMJ em modelo padrão com as mãos fixadas na cintura e o CMJ com o braço livre onde o sujeito pode usar os membros superiores para fazer uma chamada para o salto, realizando um movimento dos braços para controlar a impulsão.

Os saltos foram convertidos em documentos .txt e analisados com o software MatLab[®] (MathWorks, versão 21). Os dados foram convertidos e o gráfico de pontos de análise do salto foi confirmado por um avaliador que efetuou todas as análises. Quando em dúvida, o avaliador buscava um segundo avaliador para análise do ponto de início do

salto (Figura 2). Todos os testes foram realizados em 5 tentativas para posterior análise onde foram apresentados a média das 5 tentativas do sujeito.

Figura 2 – modelo de análise do salto com o MatLab.



Fonte: autoria própria.

3.2.6. Jogos de voleibol e scout técnico

A cada dia de coleta, os sujeitos eram divididos em duas equipes, sempre os mesmos sujeitos na mesma equipe, e participavam de um jogo simulado de melhor de 3 sets (venceria com dois sets ganhos). Os jogos seguiam em modelos oficiais segundo os padrões da Federação internacional da modalidade, com aquecimento livre, aquecimento de rede e todo o protocolo de regras da modalidade. Os jogos foram gravados com um aparelho celular modelo Redmi Note 10 (Xiaomi®) e transmitidos para uma plataforma de armazenamento oficial, para posterior análise técnica e quantificações de ações técnicas certas e erradas, baseadas nos fundamentos técnicos da modalidade. Para fins de equidade, foram considerados apenas os dois primeiros sets de jogo para cada dia, contudo, o dia PLA apresentou uma condição de jogo com 3 sets jogados, tendo um *Tie Break*.

As ações técnicas avaliadas foram divididas em ações certas e erradas para os seguintes fundamentos: saque, passe (recepção), levantamento, ataque, bloqueio e defesa.

3.2.7. Suplementação de CAF

Um avaliador ficou responsável por sortear o tipo de suplementação realizada nos dias de teste (CAF 30, 60, 90 ou PLA) para o dia do estudo, caracterizando dessa forma a suplementação duplo-cego. A suplementação continha 6 mg.kg⁻¹ de CAF na forma anidra ou PLA de celulose, em condições, formato e peso idênticos da cápsula de CAF. A água foi ofertada *ad libitum*, uma vez que era um jogo de voleibol simulado e as demandas de ingesta hídrica são diferentes para cada indivíduo de acordo com o desejo individual. Todos os atletas realizavam o protocolo com a ingestão igual e no mesmo tempo do dia.

3.2.8. Coleta sanguínea

A coleta do sangue para análise genética foi realizada por flebotomia periférica em tubos a vácuo de 4mL com EDTA (BD Vacutainer®). Os tubos foram armazenados a -20°C até a extração do DNA que foi realizada após a finalização das coletas de dados, para manter o cegamento do projeto.

O material coletado foi armazenado no Biorrepositório do Laboratório de Biologia Molecular e Celular (LBCM) do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde ou no Laboratório de Nutrição Experimental da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas para posterior análise.

As amostras de sangue para análise genética passavam pelos processos abaixo descritos.

3.2.9. Genotipagem

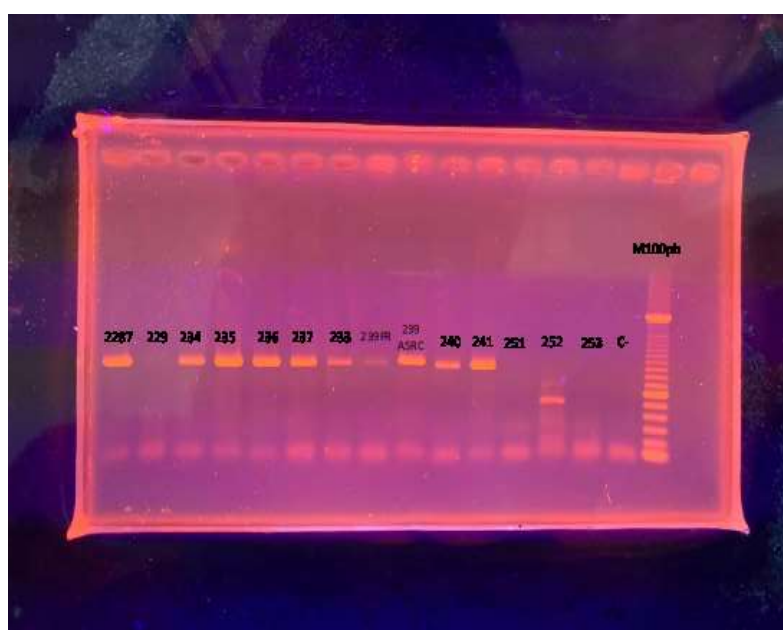
A extração do DNA foi realizada a partir de 300µl de sangue total, de acordo com protocolo fornecido pelo fabricante do *Kit Genomic Blood DNA Purification* (QIAGEN).

3.2.9.1. CYP1A2

A genotipagem do polimorfismo C734A, localizado no íntron um do gene CYP1A2 foi realizada através da *Polimerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)* conforme descrito por Cornelis, El-Sohemy e Campos (CORNELIS; EL-SOHEMY; CAMPOS, 2004). Para amplificação do fragmento de 920pb foram utilizados os iniciadores (*primers*) 5'-CAACCCTGCCAATCTCAAGCAC-3' e 5'-AGAAGCTCTGTGGCCGAGAAGG-3'.

As condições de amplificação consistiram numa desnaturação inicial a 95 °C durante cinco minutos, seguida por trinta e nove ciclos a 94°C durante quinze segundos, 61° C durante um minuto e 72 ° C durante um minuto, e uma etapa de extensão final de 72°C durante dez minutos. Para a reação de restrição foi utilizada a enzima de restrição *ApaI* (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante. Os produtos da restrição foram avaliados através da eletroforese em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio, e visualizado sob luz UV. A presença de um fragmento de 920pb após a digestão com *Apa I* caracteriza o genótipo A/A, enquanto a presença dos fragmentos de 709pb e 211pb o genótipo C/C, como brevemente descrito (WOMACK et al., 2012) (Figura 3).

Figura 3 – Eletroforese em gel de agarose 2%.



Raia M: Marcador de peso molecular 100pb. Raias 1-15: Produtos de reação de PCR para diferentes amostras submetidas à restrição. Obs: 500pb – banda espúria. Fonte: Autoria própria.

3.2.10. Análise metabolômica

As amostras de urina foram coletadas em 3 momentos a cada dia de teste (conforme explicado na Figura 1), então separadas em uma alíquota de 1,5mL cada amostra e congelada a -80°C para posterior análise. As amostras foram então centrifugadas a 14000rpm, em centrífuga modelo MIKRO 220r, da empresa HETTICH, por 20 minutos, em seguida 300µl do sobrenadante mais 300µl do tampão fosfato (pH = 7,4, D₂O = 100%), foram transferidos para tubos de RMN de 5mm. As comparações foram feitas entre as condições (dias de teste) onde tivemos 3 dias com suplementação de CAF em momentos diferentes pré-jogo e um dia com PLA. Devido a problemas nas

coletas (contaminação ou valores metabólicos para sujeitos *outliers*) tivemos perdas amostrais em alguns dias de teste e a amostra média foi rearranjada a cada análise, de acordo com a média diária, com aproximadamente 10-14 sujeitos para o genótipo AA e 4-6 para o genótipo AC. O número total de sujeitos em cada análise está na legenda de cada figura.

Os experimentos da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram conduzidos com um espectrômetro BRUKER 600MHz (AVANCE III) equipado com uma sonda de 5mm a 300K (PABBO). Todos os espectros de ¹H-NMR foram registrados utilizando uma sequência de pulsos *noesygppr1d* com supressão da ressonância de água por pré-saturação. Para todas as amostras, foram coletados os seguintes parâmetros: 128 transientes em 64K pontos de dados em um ângulo de pulso de 90°, relaxamento de 4s, tempo de mistura de 0,09s e tempo de aquisição de 2,72s. Todos os espectros foram pré-processados no software TopSpin® 3.2, além de serem ajustados com correção de fase e desvio químicos (δ) tendo como referência o sinal TSP (0,00 ppm) e exibidos no formato ppm. A matriz de dados foi preparada no software R, utilizando-se do pacote PepsNMR (MARTIN et al., 2018), onde os dados foram sobrepostos, alinhados, cortados e normalizados, também foi realizado a integração das regiões de interesse, correspondentes os metabólitos identificados. Em seguida, todos os dados foram transferidos para o Excel®, formando uma matriz de dados com as amostras distribuídas em linhas e as variáveis (concentração dos metabólitos) em colunas. A identificação de picos do metabólito ocorreu por meio do Chenomx® e da plataforma on-line *Human Metabolome Database* (www.hmdb.ca).

3.2.11. Análise Estatística

Os dados da metabolômica foram descritivos e estão apresentados em figuras conforme o software utilizado. Para cada modelo, é gerado um valor de R² e Q², onde R² diz respeito à validade interna do modelo e o Q² diz respeito à capacidade de inferência populacional para esse modelo de separação. Valores de R² e Q² maiores que 0,5 são considerados valores ótimos para a análise e valores maiores que 0,8 são considerados valores excelentes. Enquanto valores abaixo de 0,5 não são considerados valores satisfatórios para o modelo.

Os dados dos testes e ações técnicas foram expressos como média e desvio padrão (DP). Foram aplicados o teste de análise de variância – ANOVA – de medidas repetidas para comparação entre os dias de testes, utilizando os genótipos como fatores. O teste de

Fisher – LSD foi usado como uma análise *post hoc*. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* Statistica® versão 13.2 (StatSoft, Tulsa, OK). O nível de significância adotado foi de $P < 0,05$.

3.3. RESULTADOS

A Tabela 1 expõe a caracterização da amostra. Não foram encontrados sujeitos com o genótipo CC, se fazendo assim um trabalho apenas com os demais genótipos do 163 C>A da CYP1A2. As tabelas foram construídas utilizando uma avaliação sempre entre os genótipos (AA e AC) e avaliando também o grupo unificado (agrupado) independente do genótipo.

Tabela 1: Caracterização da amostra do estudo separados por genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

	AA (n = 15)	AC (n = 6)	AGRUPADO (n = 21)
Massa corporal (kg)	76,2 ± 10,5	70,8 ± 6,3	74,6 ± 9,6
Idade (anos)	20,4 ± 2,3	21,2 ± 5,5	20,6 ± 3,4
Estatura (m)	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1
% gordura	10,2 ± 4,3	11,1 ± 5,3	10,4 ± 4,5
IMC (kg/m²)	23,2 ± 3,0	22,3 ± 2,5	22,9 ± 2,9

Dados expressos em média ± desvio padrão.

3.3.1. Salto de ataque

Os dados do salto de ataque estão expostos na Tabela 4. Quando avaliado entre as condições não houveram alterações significativas nos valores de salto pré-jogo. Contudo uma redução na altura de salto foi verificada ($p = 0,001$) no PLA comparado às 3 condições suplementadas (60 CAF – $p < 0,001$; 30 CAF – $p < 0,001$; 90 CAF – $p < 0,001$) no momento pós-jogo.

Quando avaliado no mesmo dia de teste, foram encontradas mudanças nas alturas de saltos pré-jogo e pós-jogo no dia 60 CAF ($p = 0,04$), com o pós-jogo maior que o pré-jogo e independente dos genótipos.

Tabela 2: Altura de salto de ataque simulado, em tapete de salto, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

		AA (n = 15)	AC (n = 6)	AGRUPADO (n = 21)
60 CAF	Pré-jogo	53,1 ± 6,4	55,8 ± 4,8	54,0 ± 6,0
	Pós-jogo	55,1 ± 7,5	56,1 ± 4,4	55,4 ± 6,6*
30 CAF	Pré-jogo	52,7 ± 7,3	54,9 ± 5,9	53,1 ± 7,0
	Pós-jogo	55,2 ± 6,5	57,1 ± 7,7	55,7 ± 6,6*
90 CAF	Pré-jogo	55,0 ± 6,9	58,0 ± 6,8	55,8 ± 6,8
	Pós-jogo	55,6 ± 8,6	57,0 ± 7,5	56,0 ± 8,2*
PLACEBO	Pré-jogo	54,1 ± 6,3	53,3 ± 7,3	53,9 ± 6,4
	Pós-jogo	51,9 ± 6,3	54,9 ± 7,2	52,7 ± 6,5

Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão. * - diferença significativa para a condição Placebo apenas no pós-jogo; CAF = Cafeína.

3.3.2.Salto de bloqueio

Os dados do salto de bloqueio estão expostos na Tabela 5. Quando avaliado entre as condições não houveram alterações significativas nos valores de salto pré-jogo ou pós-jogo.

Quando avaliado no mesmo dia de teste, somente foram verificadas alterações na altura de salto no 30 CAF ($p = 0,04$) onde o pós-jogo foi maior que o pré-jogo ($p = 0,009$), também no 90 CAF ($p = 0,01$), onde a amostra teve uma média de salto maior pós-jogo comparado ao pré-jogo ($p = 0,001$).

Tabela 3: Altura de salto de bloqueio simulado, em tapete de salto, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

		AA (n = 15)	AC (n = 6)	AGRUPADO (n = 21)
60 CAF	Pré-jogo	45,8 $\pm$ 7,4	47,6 $\pm$ 4,1	46,3 $\pm$ 6,6
	Pós-jogo	48,9 $\pm$ 7,2	48,0 $\pm$ 5,2	48,6 $\pm$ 6,5
30 CAF	Pré-jogo	46,2 $\pm$ 5,2	47,0 $\pm$ 4,5	46,4 $\pm$ 4,9*
	Pós-jogo	49,1 $\pm$ 8,3	48,5 $\pm$ 6,5	49,0 $\pm$ 7,8
90 CAF	Pré-jogo	46,3 $\pm$ 7,1	47,9 $\pm$ 4,7	46,7 $\pm$ 6,5*
	Pós-jogo	48,6 $\pm$ 8,1	49,0 $\pm$ 5,8	48,7 $\pm$ 7,4
PLACEBO	Pré-jogo	45,6 $\pm$ 6,0	47,8 $\pm$ 5,4	46,1 $\pm$ 5,8
	Pós-jogo	45,8 $\pm$ 5,9	46,2 $\pm$ 6,0	45,9 $\pm$ 5,8

Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão. * - diferença significativa para o pós-jogo.

3.3.3.Altura e potência de salto com contramovimento braço livre

Os dados do salto com contramovimento e braço livre estão expostos na Tabela 6. Quando avaliado a altura de salto entre as condições houveram alterações nos valores de salto pré-jogo ($p = 0,02$) com o dia 90 CAF melhor que o dia 60 CAF ($p = 0,003$) e melhor que o PLA ($p = 0,04$). No momento pós-jogo também houveram alterações ($p = 0,007$), onde o dia 60 CAF ($p = 0,006$) e o dia 90 CAF ($p = 0,009$) foram melhores que o dia 30 CAF. Já em relação à potência do salto, também foram encontradas variações no pré-jogo ($p = 0,006$). No dia 90 CAF, o momento pré-jogo apresentou uma maior altura de salto quando comparado ao dia 60 CAF ($p = 0,002$) e em relação ao dia PLA ($p = 0,005$). Em relação ao pós-jogo, não foram encontradas mudanças na potência do salto com contramovimento.

Quando avaliado no mesmo dia de teste, não foram encontradas mudanças nas alturas de saltos no dia 30 CAF ou no dia PLA, contudo, nos dias 60 CAF e 90 CAF foi encontrada uma variação na altura de salto com o pós-jogo sendo maior que o pré-jogo ($p = 0,01$ e $p = 0,03$, respectivamente). Já em relação à potência do salto, no dia 60 CAF

o pós-jogo foi maior que o pré-jogo (0,005), mas não foram encontradas outras alterações nas potências nos demais dias de avaliação do salto com contramovimento e braço livre.

3.3.4. Altura e potência de salto com contramovimento sem balanço do braço

Os dados do salto com contramovimento e sem balanço do braço estão expostos na Tabela 7. Quando avaliada a altura de salto entre as condições não houveram alterações nos valores de salto pré-jogo ou pós-jogo entre as condições ou qualquer interação com o genótipo. Já em relação à potência de salto entre as condições, o momento pré-jogo apresentou uma diferença ($p = 0,03$), com o dia 30 CAF saltando mais que o 60 CAF ($p = 0,01$) e também saltando mais que o PLA ($p = 0,002$), além disso, o 90 CAF também teve um valor de salto maior que o PLA ($p = 0,01$). No momento pós-jogo, foram encontradas variações apenas entre as condições ($p = 0,008$), onde o PLA teve uma diferença para os 3 dias suplementados com CAF (30 CAF $p < 0,001$; 60 CAF $p < 0,001$; 90 CAF $p = 0,003$).

Avaliando no mesmo dia de suplementação, foi encontrado uma diferença no pré-jogo em comparação ao pós-jogo ($p = 0,02$) com o pós-jogo saltando mais que o pré-jogo ($p < 0,001$) somente no 60 CAF. Também foi encontrada uma interação com os genótipos apenas no 60 CAF ($p = 0,03$) com um aumento na altura de salto no genótipo AA pós-jogo em relação ao pré-jogo ($p < 0,001$). Em relação à potência de salto no mesmo dia de suplementação, foram encontradas alterações entre as condições ($p = 0,02$), onde no dia 60 CAF, o pós-jogo foi maior que o pré-jogo ($p < 0,001$). Na interação com os genótipos no 60 CAF ($p = 0,04$), o genótipo AA apresentou uma potência de salto pós-jogo maior que o pré-jogo no mesmo genótipo ($p < 0,001$).

Tabela 4: Altura (cm) e potência (W) de salto com contramovimento com braço livre, em plataforma de força, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

		AA (n = 15)		AC (n = 6)		AGRUPADO (n = 21)	
		Salto (cm)	Potência (W)	Salto (cm)	Potência (W)	Salto (cm)	Potência (W)
60 CAF	Pré-jogo	44 ± 5	1089,2 ± 150,7	46 ± 4	1013,5 ± 130,2	45 ± 5	1070,3 ± 146,4 ^{\$}
	Pós-jogo	48 ± 7	1094,9 ± 144,0	47 ± 4	1036,3 ± 112,2	47 ± 6 ^{#†}	1075,4 ± 133,9 [†]
30 CAF	Pré-jogo	45 ± 5	1121,8 ± 142,1	45 ± 5	1018,1 ± 129,6	45 ± 5	1091,3 ± 143,0
	Pós-jogo	44 ± 6	1074,4 ± 177,7	41 ± 2	956,6 ± 118,9	43 ± 5	1050,8 ± 170,9
90 CAF	Pré-jogo	46 ± 6	1121,1 ± 136,2	48 ± 4	1070,4 ± 106,6	46 ± 5 [*]	1107,8 ± 128,3 [*]
	Pós-jogo	47 ± 7	1139,4 ± 140,7	49 ± 5	1076,7 ± 117,6	48 ± 7 ^{#†}	1122,0 ± 134,4
PLACEBO	Pré-jogo	45 ± 5	1092,1 ± 151,5	43 ± 5	989,8 ± 105,8	44 ± 5	1066,5 ± 146,1 ^{\$}
	Pós-jogo	44 ± 6	1089,9 ± 149,1	45 ± 5	1003,4 ± 91,7	45 ± 5	1067,1 ± 139,5

Dados expressos em média ± desvio padrão. * - diferença significativa para o pré-jogo no dia CAF 60. # - diferença significativa para o dia CAF 30 no pós-jogo. \$ - diferença significativa para o pré-jogo no dia CAF 90. † - diferença significativa para o pré-jogo no mesmo dia.

Tabela 5: Altura (cm) e potência (W) de salto com contramovimento sem balanço do braço, em plataforma de força, pré-jogo e pós-jogo nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

		AA (n = 15)		AC (n = 6)		AGRUPADO (n = 21)	
		Salto (cm)	Potência (W)	Salto (cm)	Potência (W)	Salto (cm)	Potência (W)
60 CAF	Pré-jogo	38 ± 5	993,8 ± 117,7	40 ± 5	959,8 ± 125,3	38 ± 5	983 ± 117,7 [*]
	Pós-jogo	41 ± 6 [#]	1041,5 ± 119,3 [#]	41 ± 5	985,1 ± 137,2	41 ± 6 [#]	1029,6 ± 121,5 ^{#‡}
30 CAF	Pré-jogo	40 ± 7	1035,1 ± 111,0	44 ± 2	968,8 ± 115,5	40 ± 6	1020,4 ± 112,2
	Pós-jogo	41 ± 6	1043,1 ± 131,2	41 ± 6	962,0 ± 132,5	41 ± 5	1020,6 ± 132,9 [‡]
90 CAF	Pré-jogo	39 ± 5	1042,5 ± 123	42 ± 4	995,2 ± 110,1	40 ± 5	1029,4 ± 118,3 [∞]
	Pós-jogo	40 ± 5	1034,5 ± 120,2	43 ± 5	1009,5 ± 131,2	40 ± 6	1027,9 ± 119,9 [‡]
PLACEBO	Pré-jogo	38 ± 5	1004,4 ± 129,0	38 ± 6	928,0 ± 123,5	38 ± 5	985,3 ± 128,9 [*]
	Pós-jogo	38 ± 4	996,9 ± 122,0	38 ± 5	983,6 ± 153,0	38 ± 5	993,6 ± 126,2

Dados expressos em média ± desvio padrão. * - diferença significativa para o pré-jogo no dia CAF 30. ∞ - diferença significativa para o PLA no pré-jogo. # - diferença significativa para o pré-jogo no mesmo dia e mesmo genótipo. † - diferença significativa para o pós-jogo do CAF 60 no genótipo AA. ‡ - diferença significativa no pós-jogo para o Placebo.

3.3.5. Ações técnicas durante as partidas de voleibol

As ações técnicas (certas e erradas) durante os jogos foram analisadas e estão expostas na Tabela 8. Quando avaliado entre as condições houve uma alteração nas ações certas apenas entre as condições, independentemente dos genótipos ($p = 0,01$), com o 30 CAF maior que o 60 CAF ($p = 0,01$) e o PLA maior que o 60 CAF ($p < 0,001$) e do que o 90 CAF ($p = 0,004$). Ainda nessa análise, houve uma diferença entre os genótipos ($p = 0,02$), onde o genótipo AC teve um índice técnico de acertos superior ao genótipo AA ($0,02$). Contudo, não houveram diferenças na interação da condição com o genótipo. Em relação às ações erradas, também houve uma alteração apenas entre as condições independentes do genótipo ($p = 0,02$), com o PLA errando mais ações que o 60 CAF ($p = 0,01$), do que o 30 CAF ($p = 0,048$) e do que o 90 CAF ($p = 0,002$). Não foram encontradas diferenças somente entre os genótipos e tampouco na interação entre os genótipos e as condições. Não foram realizadas as comparações das ações certas com as erradas, uma vez que estatisticamente não seria justificável essa análise e também devido as posições de jogo, uma vez que algumas posições recebem mais bolas e são mais passíveis de erros e acertos.

Tabela 6: Ações técnicas durante jogos de voleibol nos genótipos AA e AC da CYP1A2 e independente dos genótipos (Agrupado).

		AA (n = 15)	AC (n = 6)	AGRUPADO (n = 21)
60 CAF	Ações certas	13,5 ± 8,5	20,3 ± 15,5‡	15,8 ± 11,3
	Ações erradas	7,5 ± 5,2	10,8 ± 6,4	8,5 ± 5,7†
30 CAF	Ações certas	15,6 ± 10,1	29,8 ± 17,5‡	19,2 ± 13,4*
	Ações erradas	7,9 ± 5,4	9,8 ± 5,0	8,4 ± 5,2†
90 CAF	Ações certas	13,1 ± 8,1	25,8 ± 14,8‡	16,5 ± 11,3
	Ações erradas	6,7 ± 3,7	9,0 ± 5,4	7,3 ± 4,1†
PLACEBO	Ações certas	20,1 ± 11,6	35,8 ± 10,4‡	23,6 ± 12,9*#
	Ações erradas	10,6 ± 4,0	15,0 ± 2,2	11,6 ± 4,1

Dados expressos em média ± desvio padrão. * - diferença significativa entre as condições para o CAF 60. # - diferença significativa entre as condições para o CAF 90. † - diferença significativa para o PLA entre as condições. ‡ - diferença significativa para o genótipo AA. CAF = cafeína

Sobre os sets jogados, no 60 CAF os sets terminaram com um placar de 25x19 e 25x20, um total de 89 pontos em 38 minutos de jogo. No 30 CAF os sets terminaram com um placar de 25X17 e 27x25 um total de 94 pontos em 39 minutos de jogo. No 90 CAF os sets terminaram com um placar de 25X16 e 25x20 um total de 86 pontos em 39 minutos de jogo. Já no PLA os sets terminaram com um placar de 23X25 e 25x17 um total de 90 pontos em 46 minutos de jogo, um tempo mais alto em relação aos dias suplementados com CAF.

3.3.6. Análise metabolômica

Os dados metabolômicos estão expostos nas figuras abaixo. A figura 4 mostra os dados do PLS-DA, no dia 60 CAF, combinado nos 3 momentos de coleta de urina (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores ótimos Q^2 ($> 0,5$) e excelente para R^2 ($> 0,8$). A figura 5 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito agrupado nos 3 momentos de coleta.

Figura 4 – PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 60 CAF.

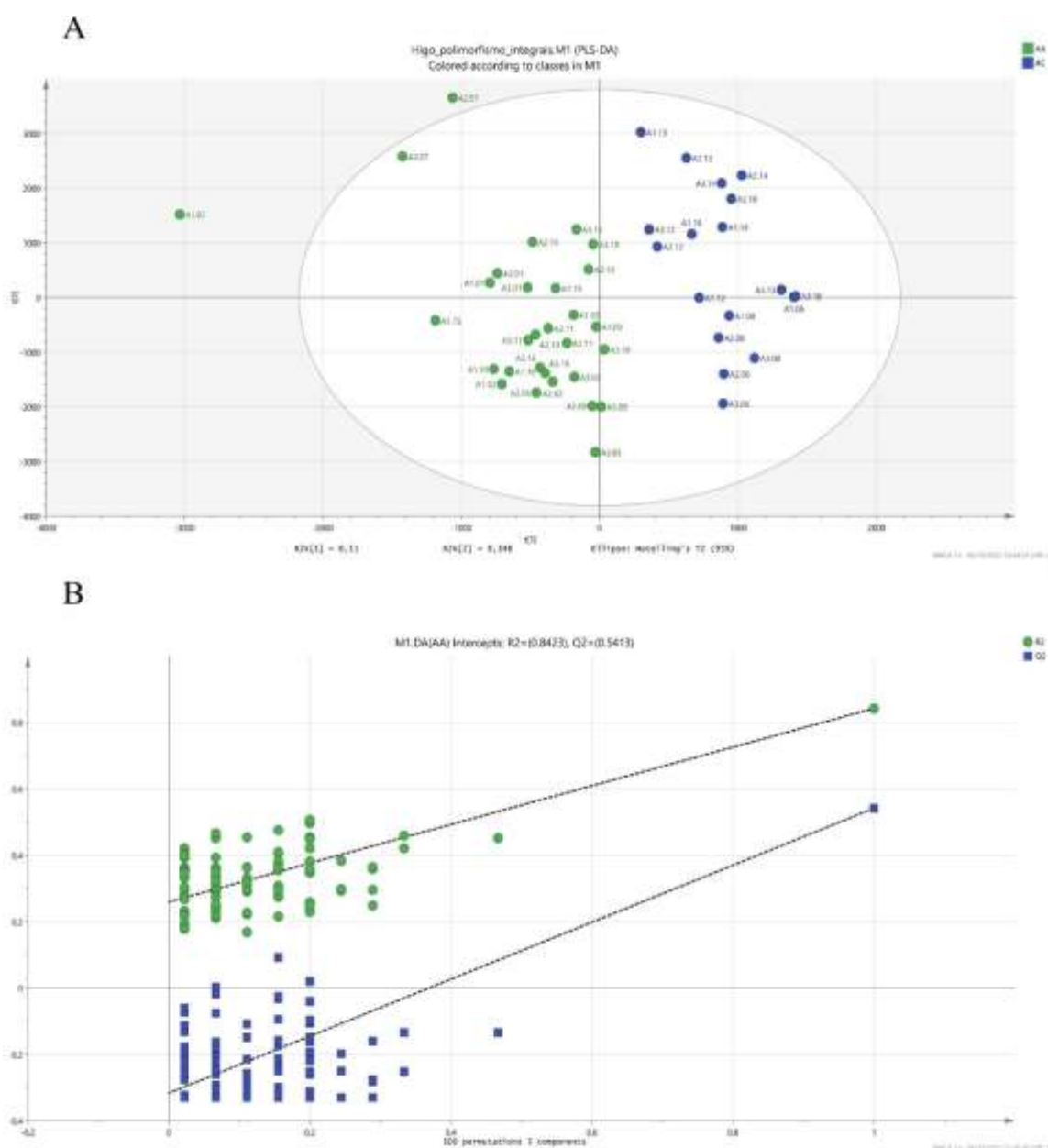
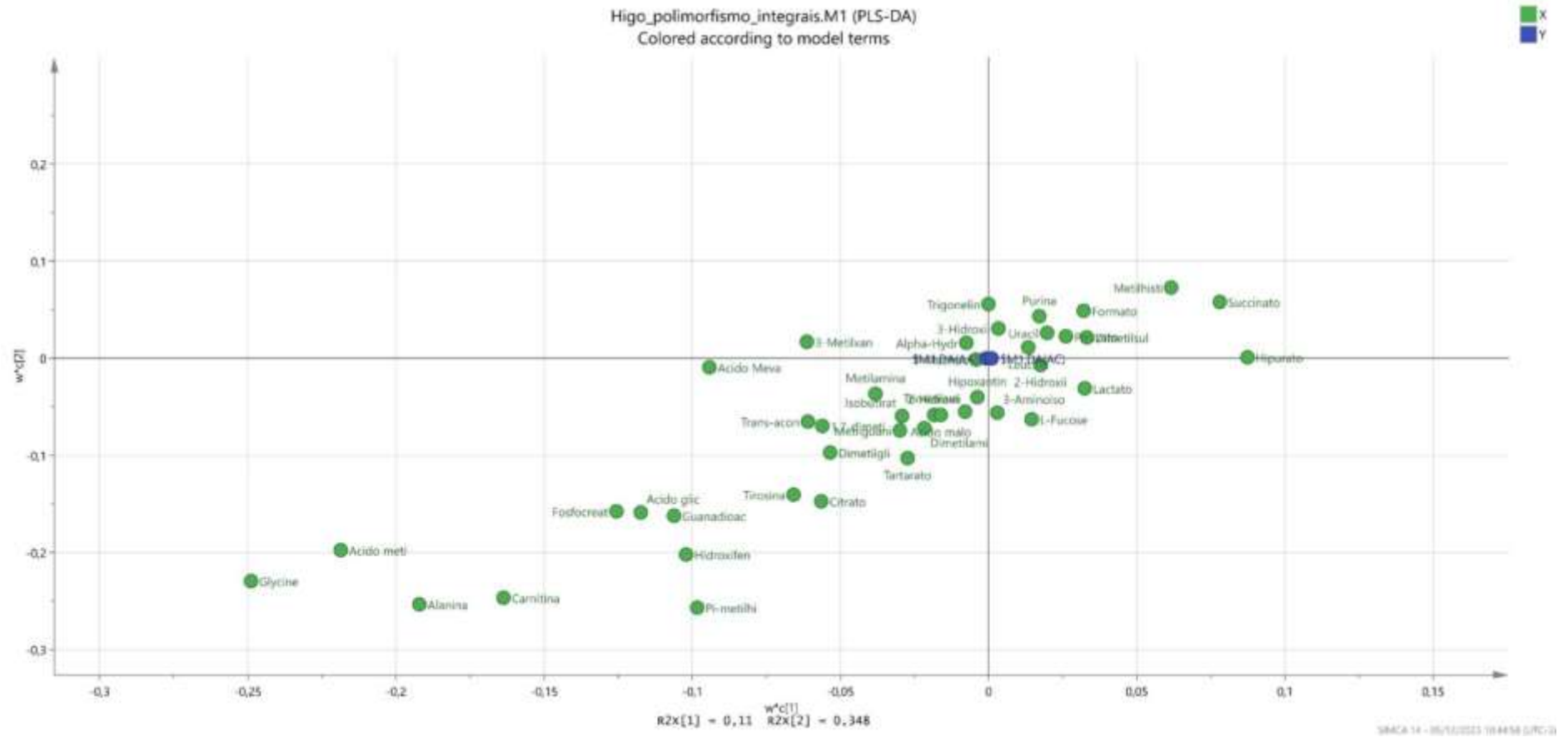


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Figura 5 – PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 60 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.

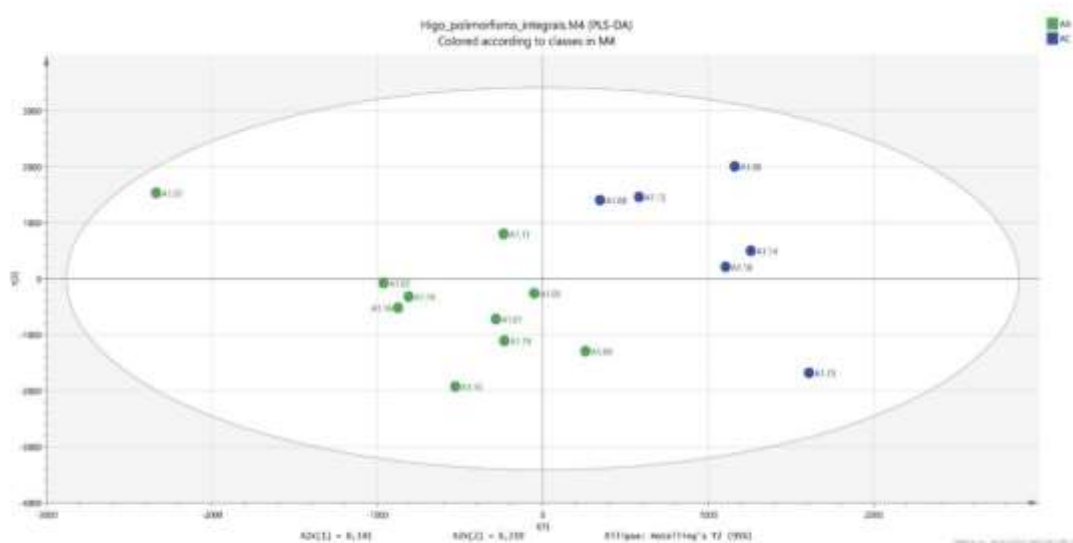


N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 6 mostra os dados do PLS-DA, no dia 60 CAF apenas no momento 1 (pré-suplementação) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (0,3), mas excelente para R2 (> 0,8). A figura 7 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-suplementação.

Figura 6 – PLS-DA da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.

A



B

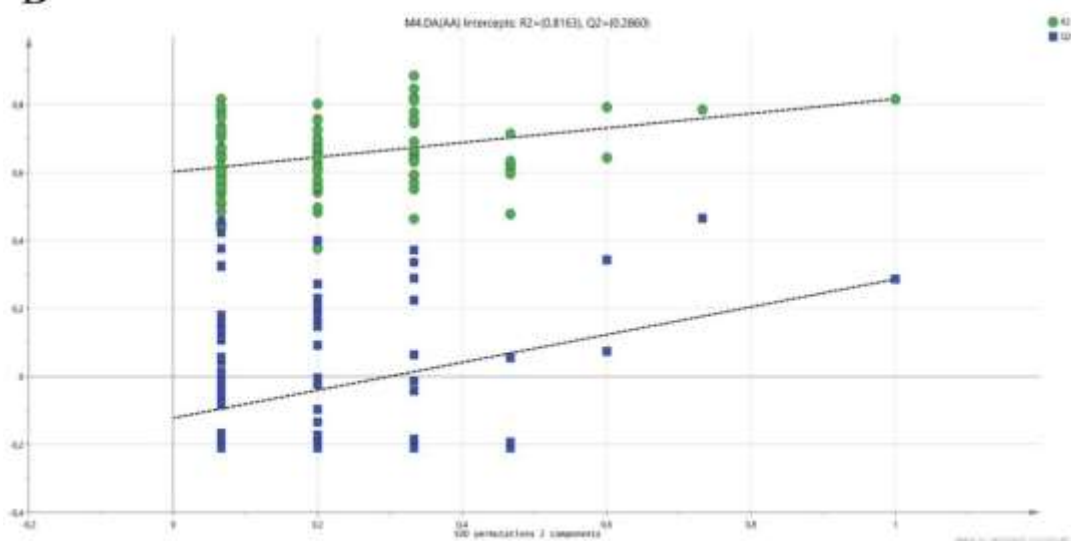


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Higo_polimorfismo_integrals.M4 (PLS-DA)
Colored according to model terms

Biplot showing the first two PLS-DA components (R2X[1] = 0.145, R2X[2] = 0.219) and the influence of model terms (w*[1] and w*[2]). The plot shows a clear separation between the 'Control' group (top right) and the 'Treated' group (bottom left).

N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 8 mostra os dados do PLS-DA, no dia 60 CAF apenas no momento 2 (pré-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para o Q2 (0,1), mas excelente para R2 (> 0,8). A figura 9 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-jogo.

Figura 8 – PLS-DA da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.

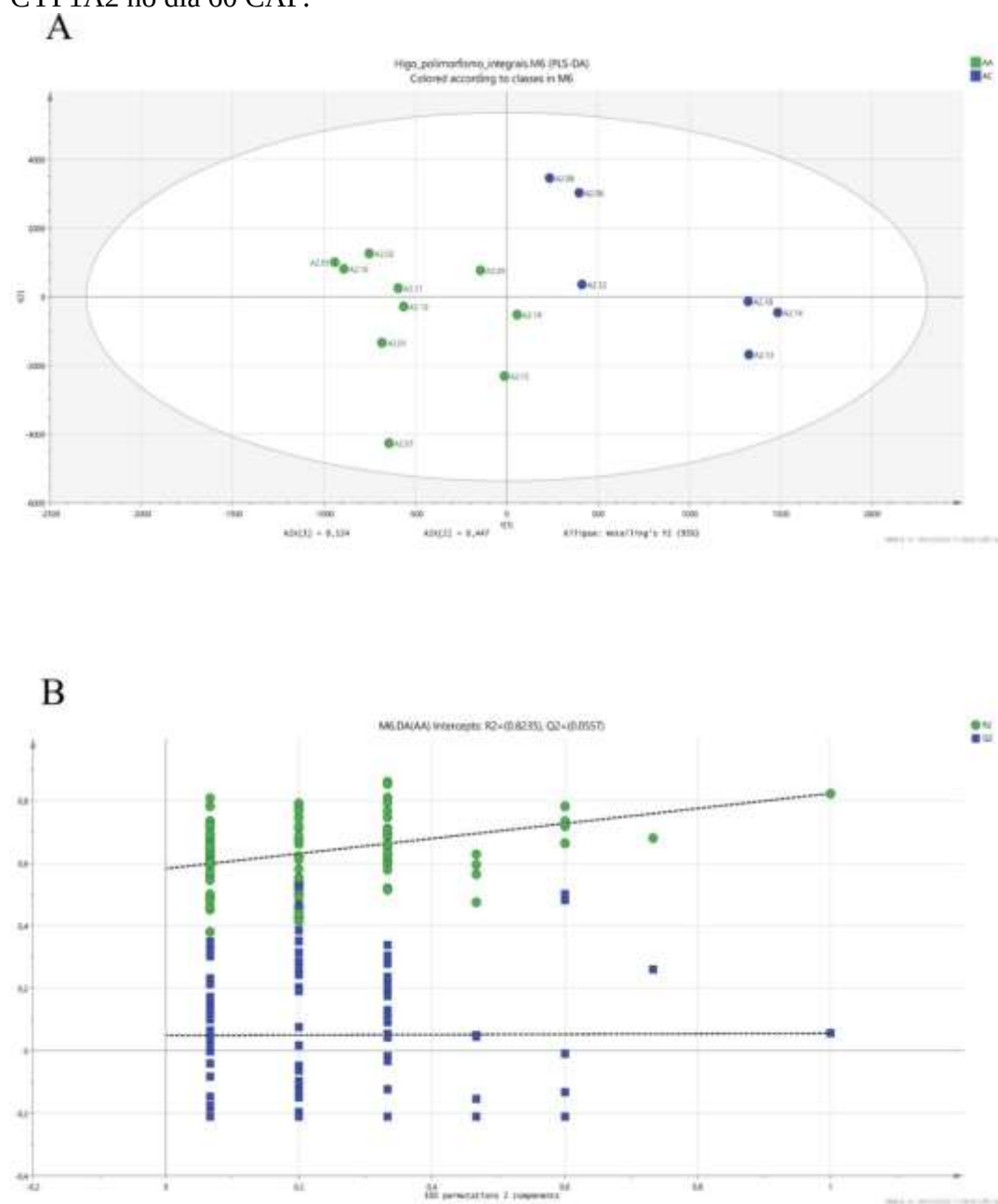
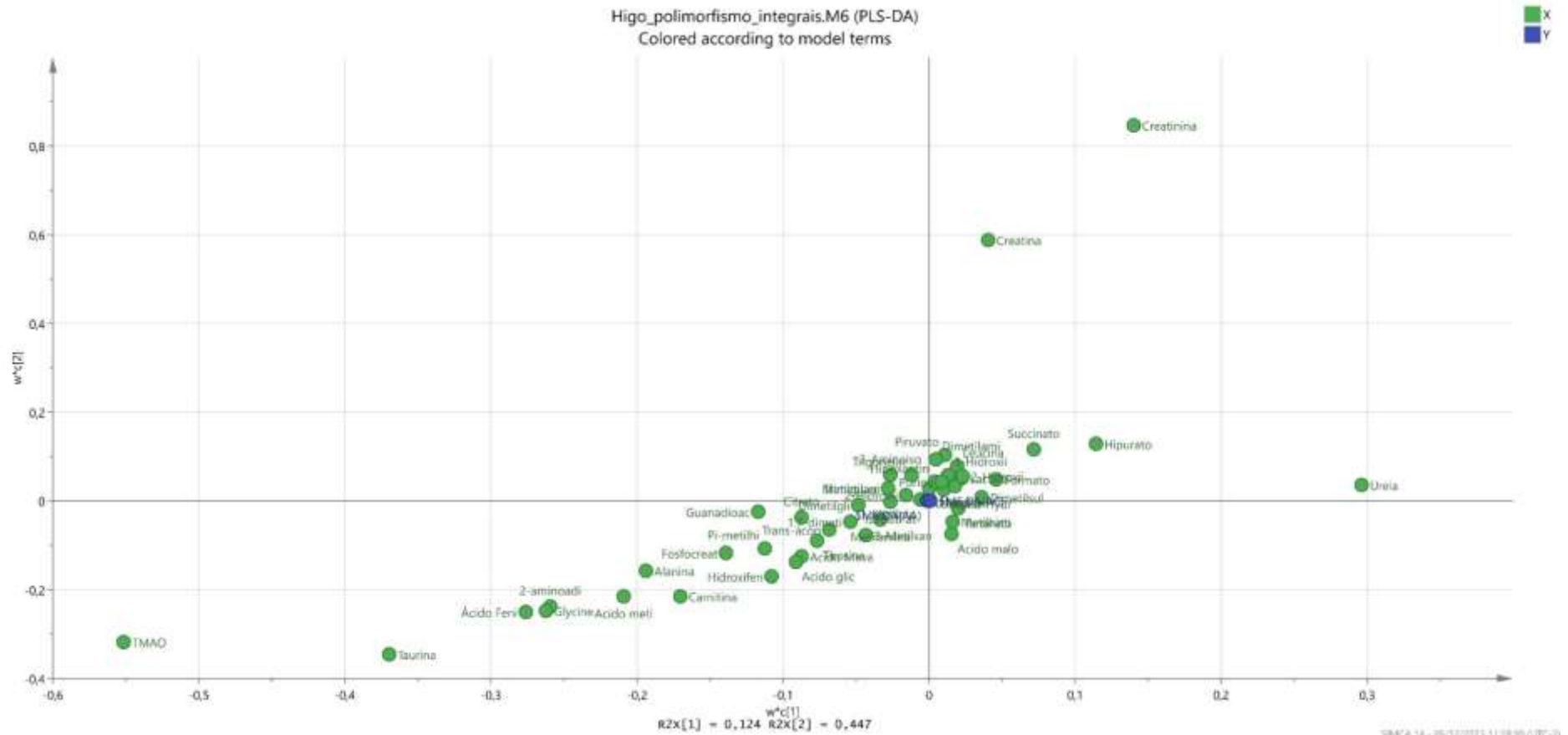


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

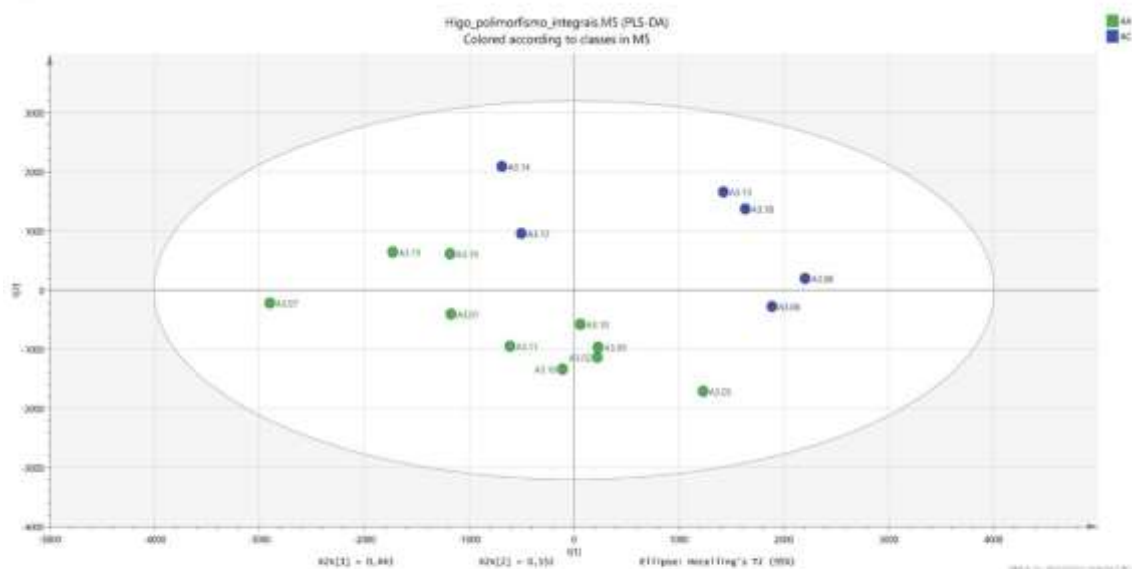
N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 10 mostra os dados do PLS-DA, no dia 60 CAF apenas no momento 3 (pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores ótimos para Q^2 ($> 0,6$) e excelente para R^2 ($> 0,8$). A figura 11 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pós-jogo.

Figura 10 – PLS-DA da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 60 CAF.

A



B

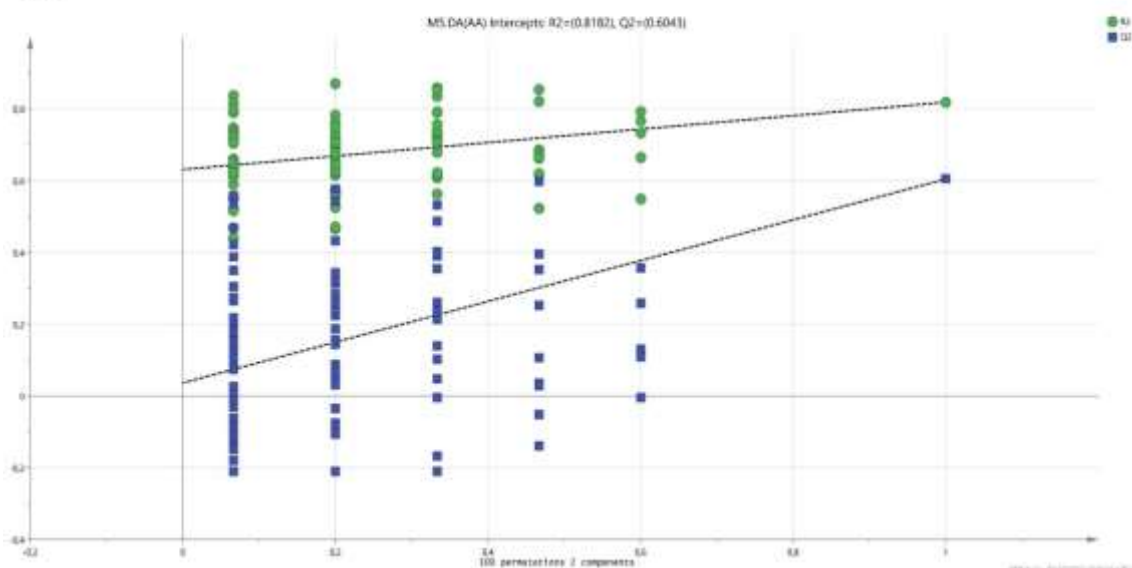
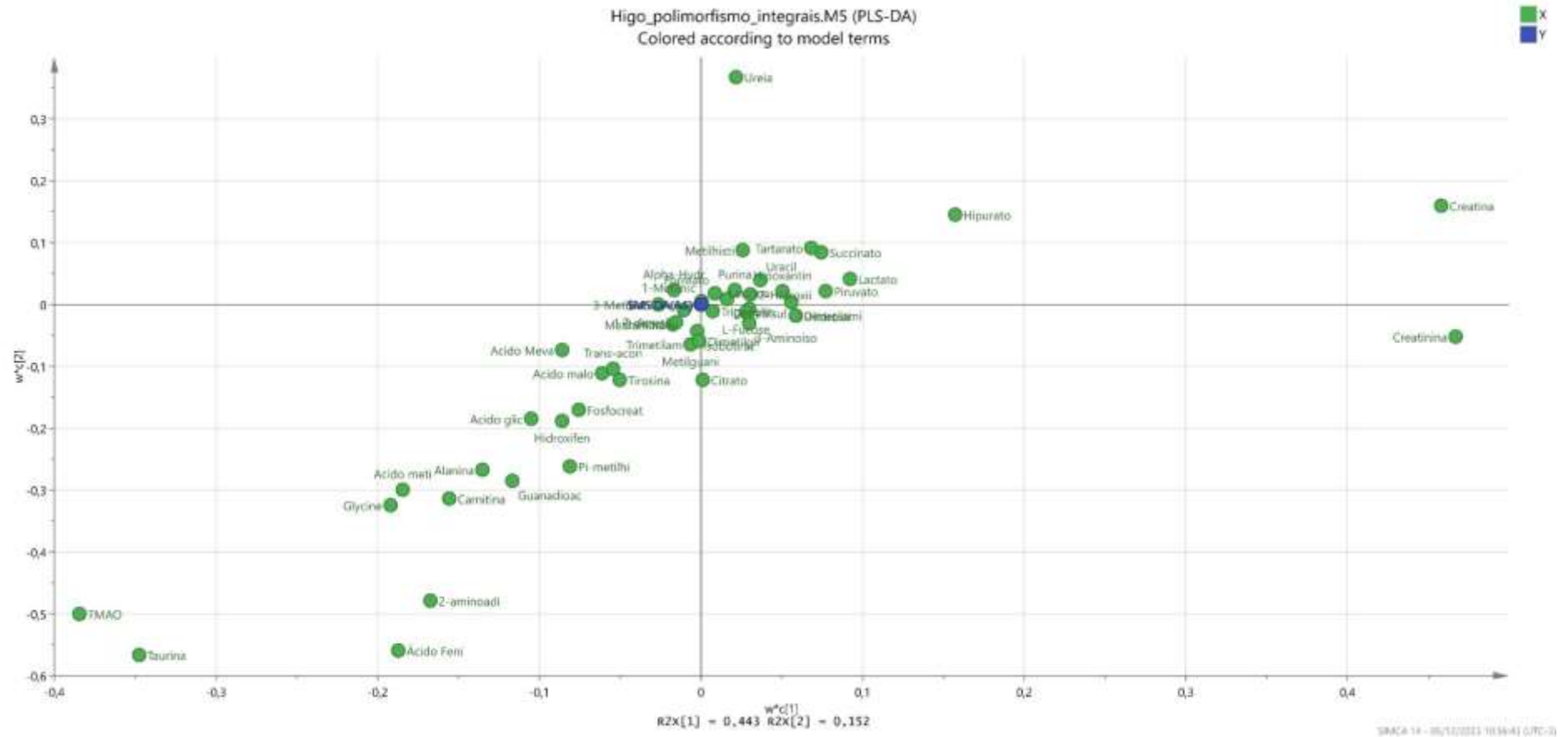


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 10 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 12 mostra os dados do PLS-DA, no dia 30 CAF, combinado nos 3 momentos de coleta de urina (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores ótimos para Q2 (0,7) e excelente para R2 (0,8). A figura 13 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito agrupado nos 3 momentos de coleta.

Figura 12 – PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 30 CAF.

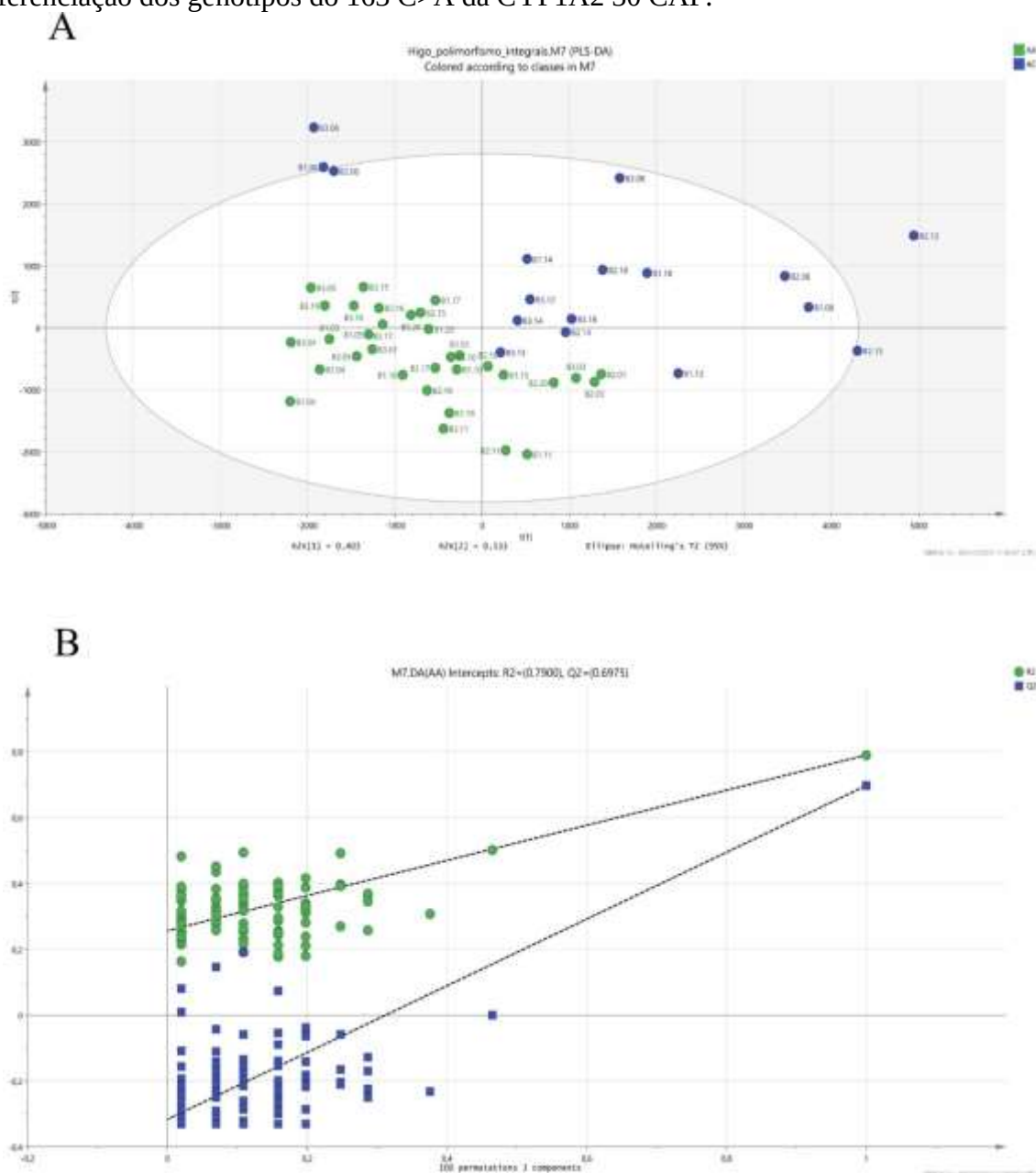
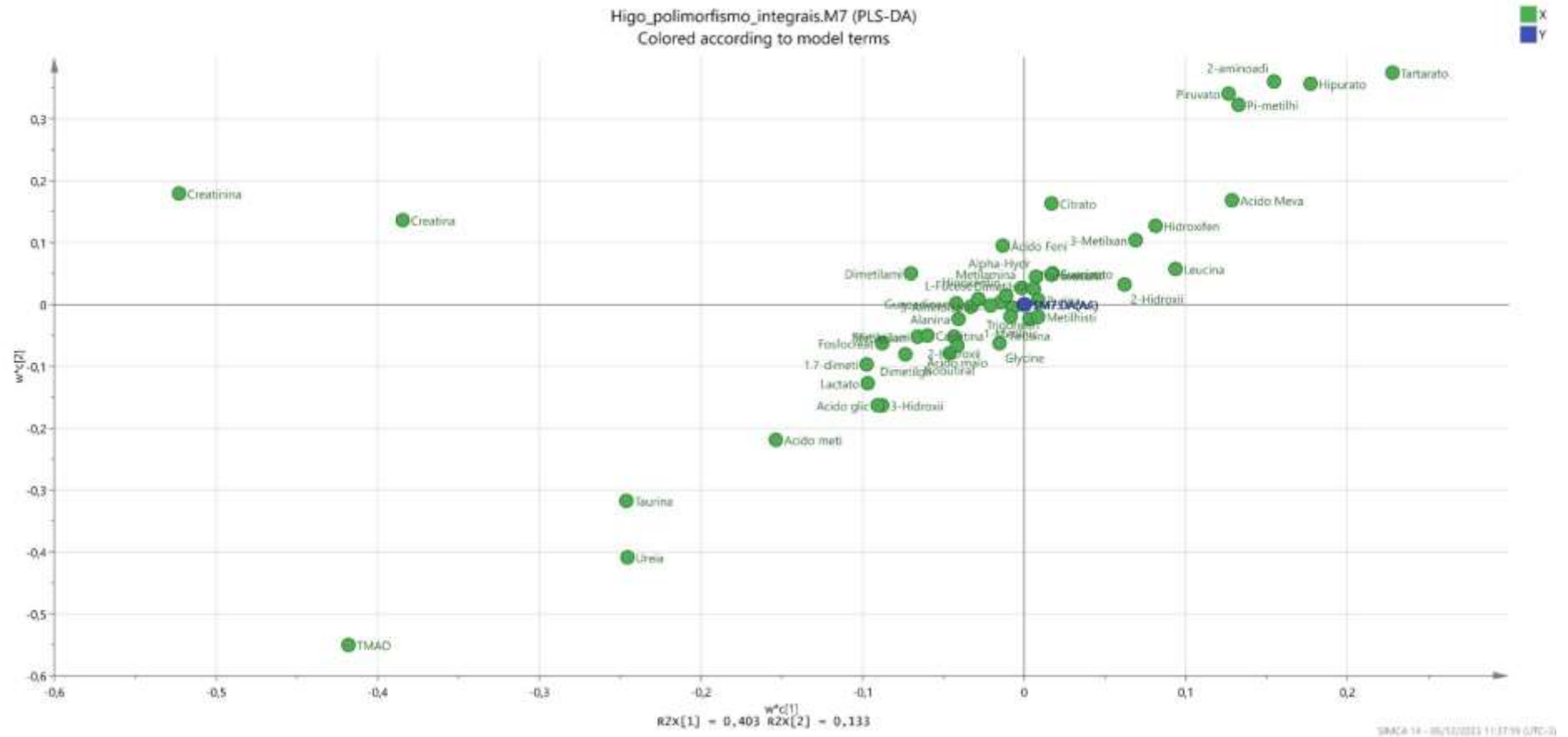


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Figura 13– PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 30 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.



N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 14 mostra os dados do PLS-DA, no dia 30 CAF apenas no momento 1 (pré-suplementação) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (0,4), mas excelente para R2 (0,8). A figura 15 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-suplementação.

Figura 14 – PLS-DA da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.

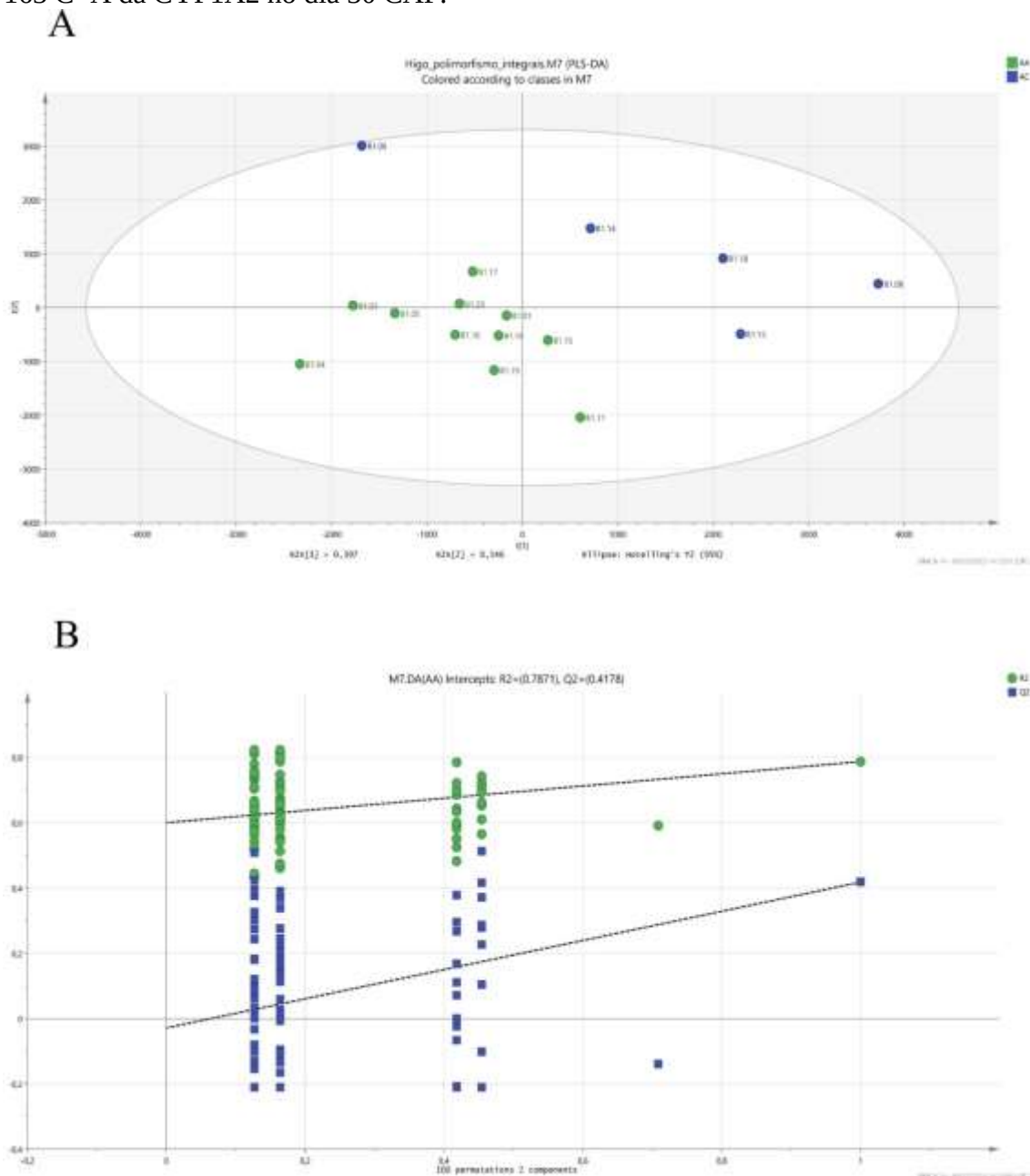
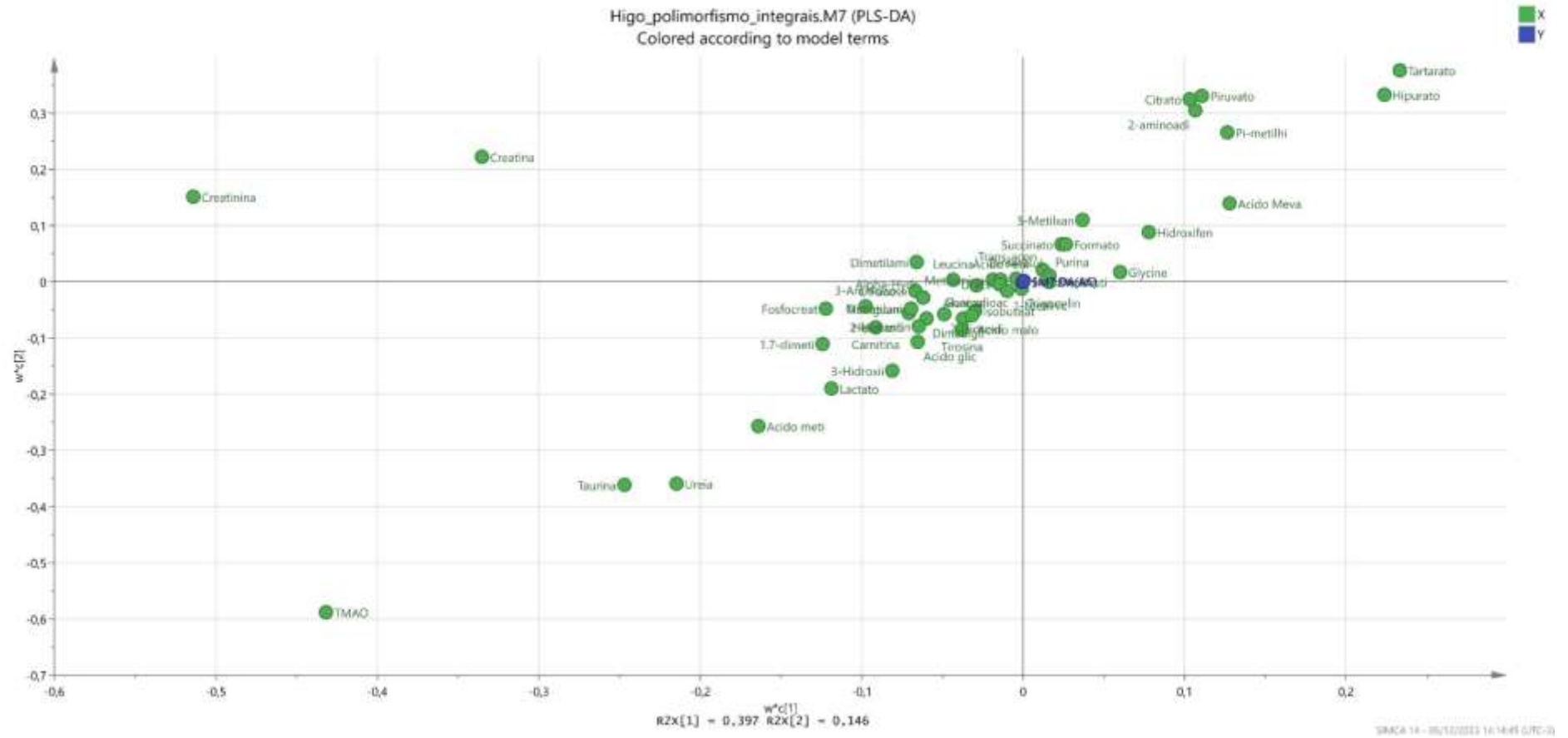


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Figura 15 – PLS-DA da coleta pré-suplementação. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no dia 30 CAF.



N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 16 mostra os dados do PLS-DA, no dia 30 CAF apenas no momento 2 (pré-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores ótimos para Q^2 ($> 0,5$) e excelentes para R^2 ($> 0,9$). A figura 17 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-jogo.

Figura 16 – PLS-DA da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.

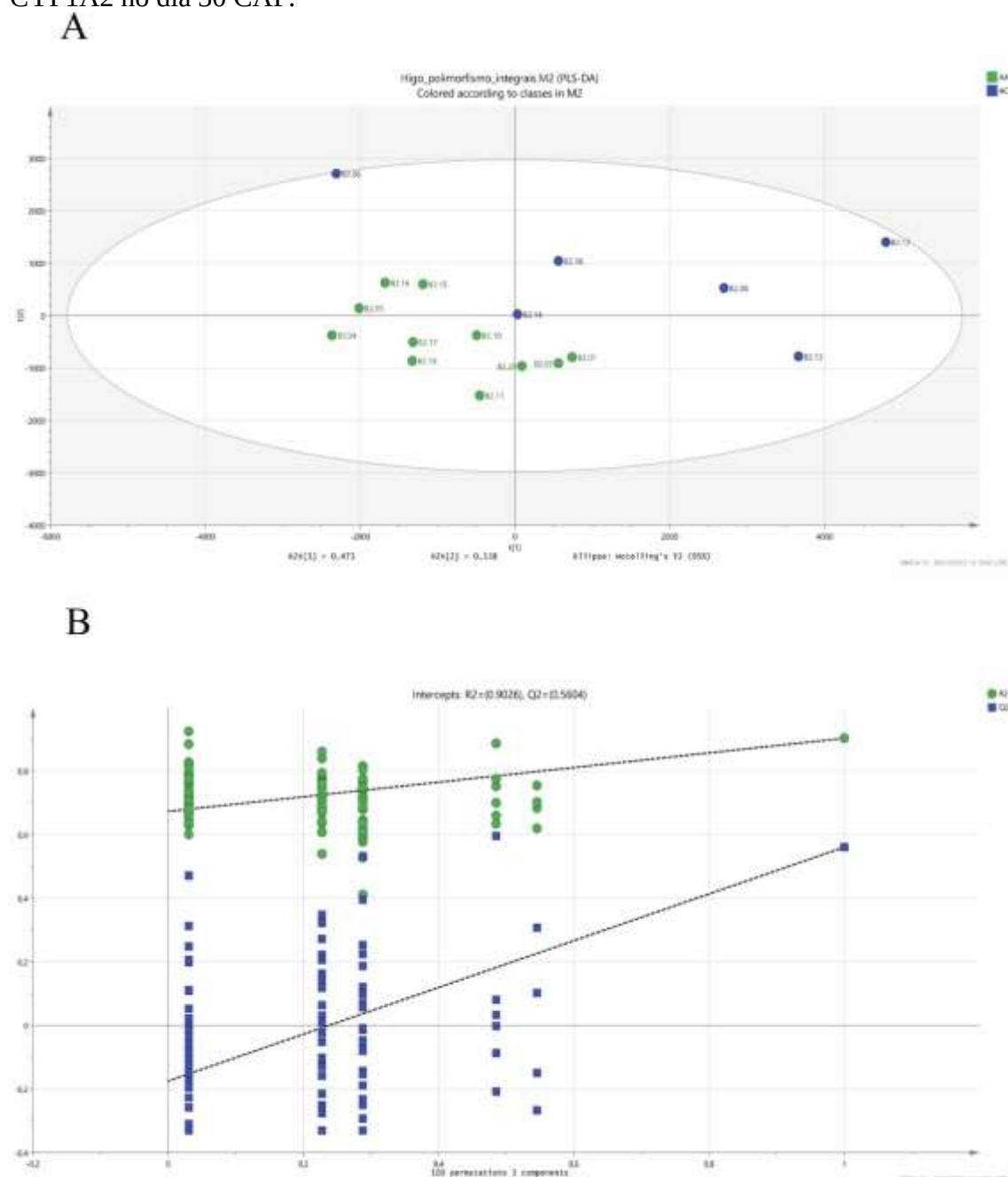
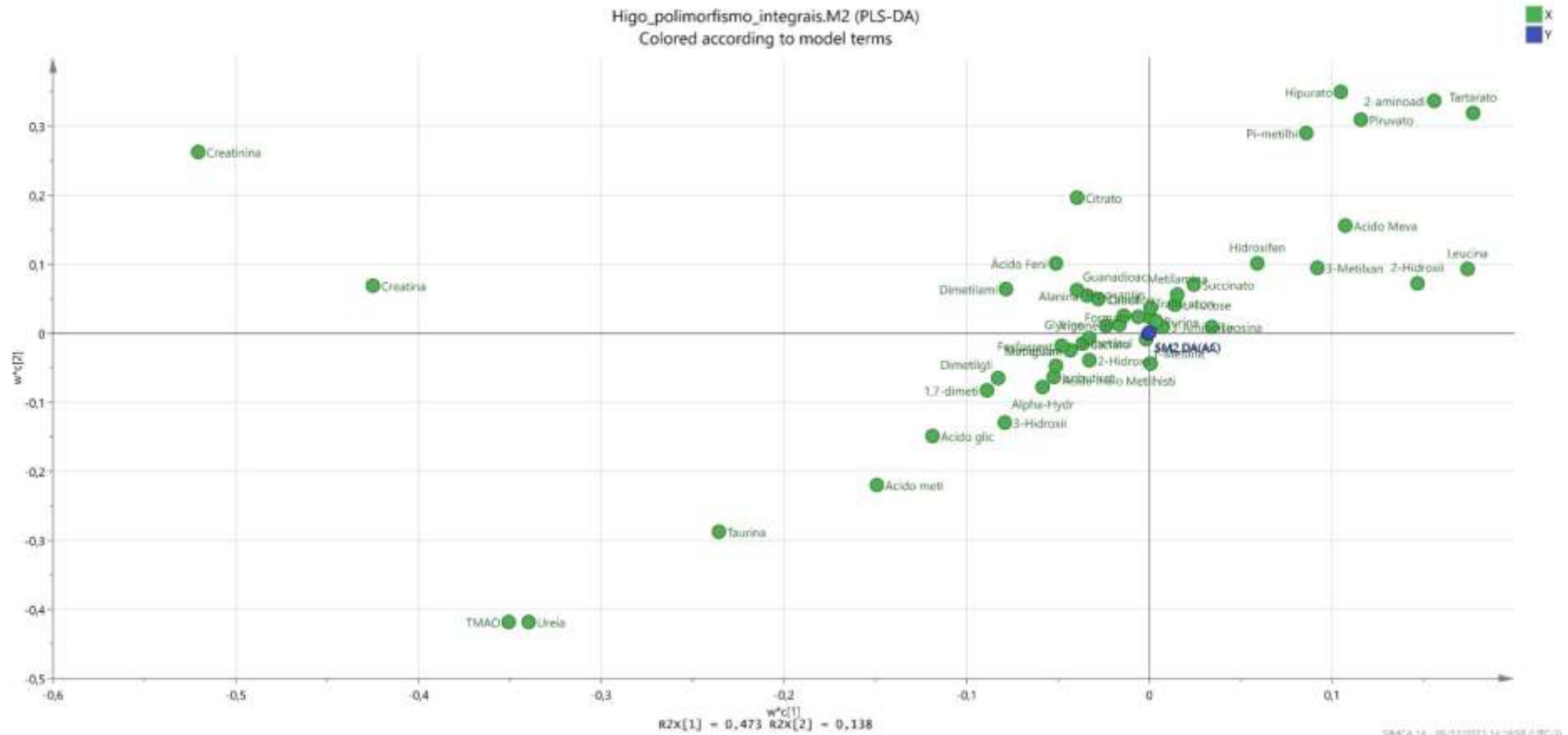


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 18 mostra os dados do PLS-DA, no dia 30 CAF apenas no momento 3 (pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (0,1) e excelente para R2 (0,8). A figura 19 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pós-jogo.

Figura 18 – PLS-DA da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 30 CAF.

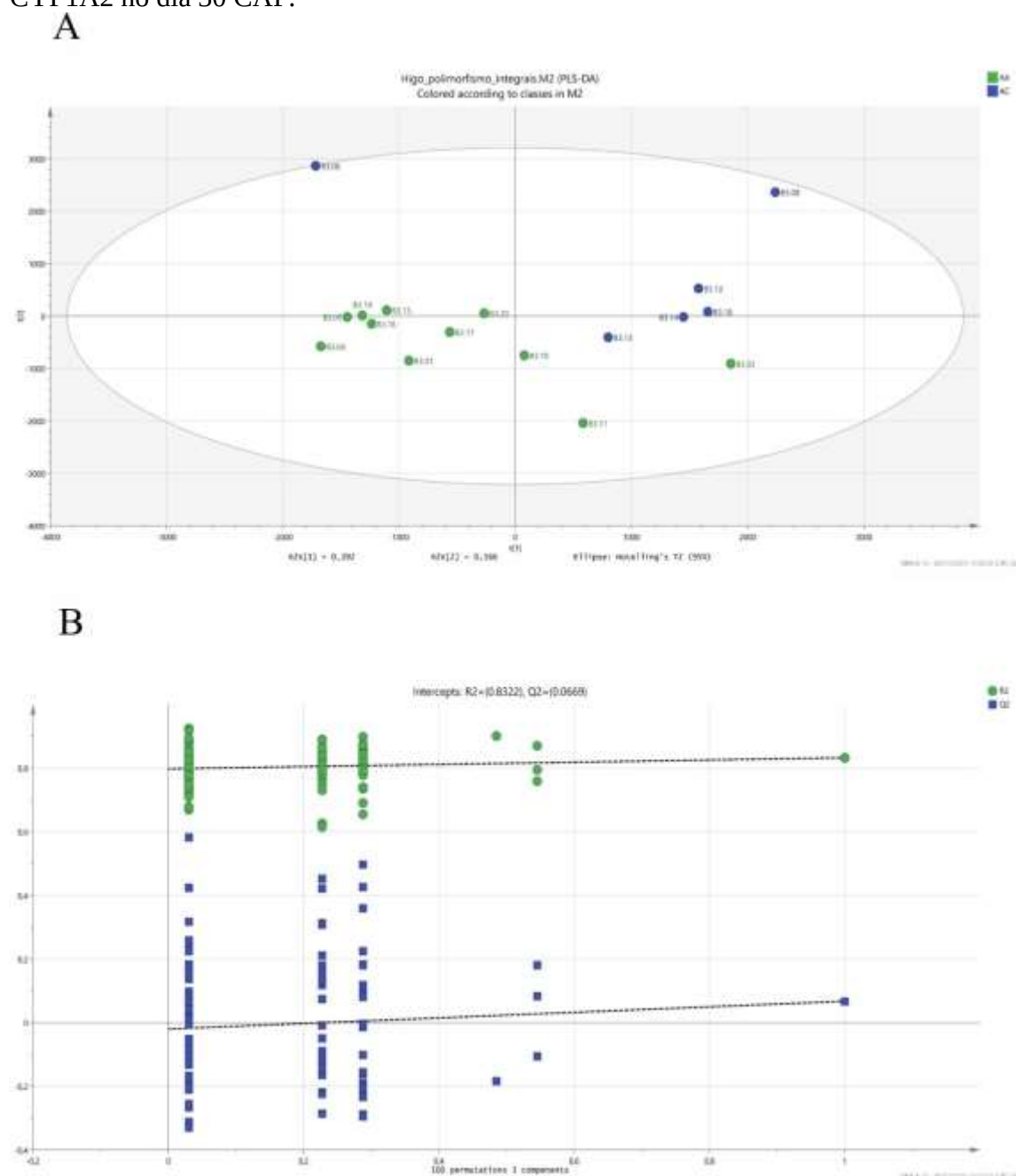
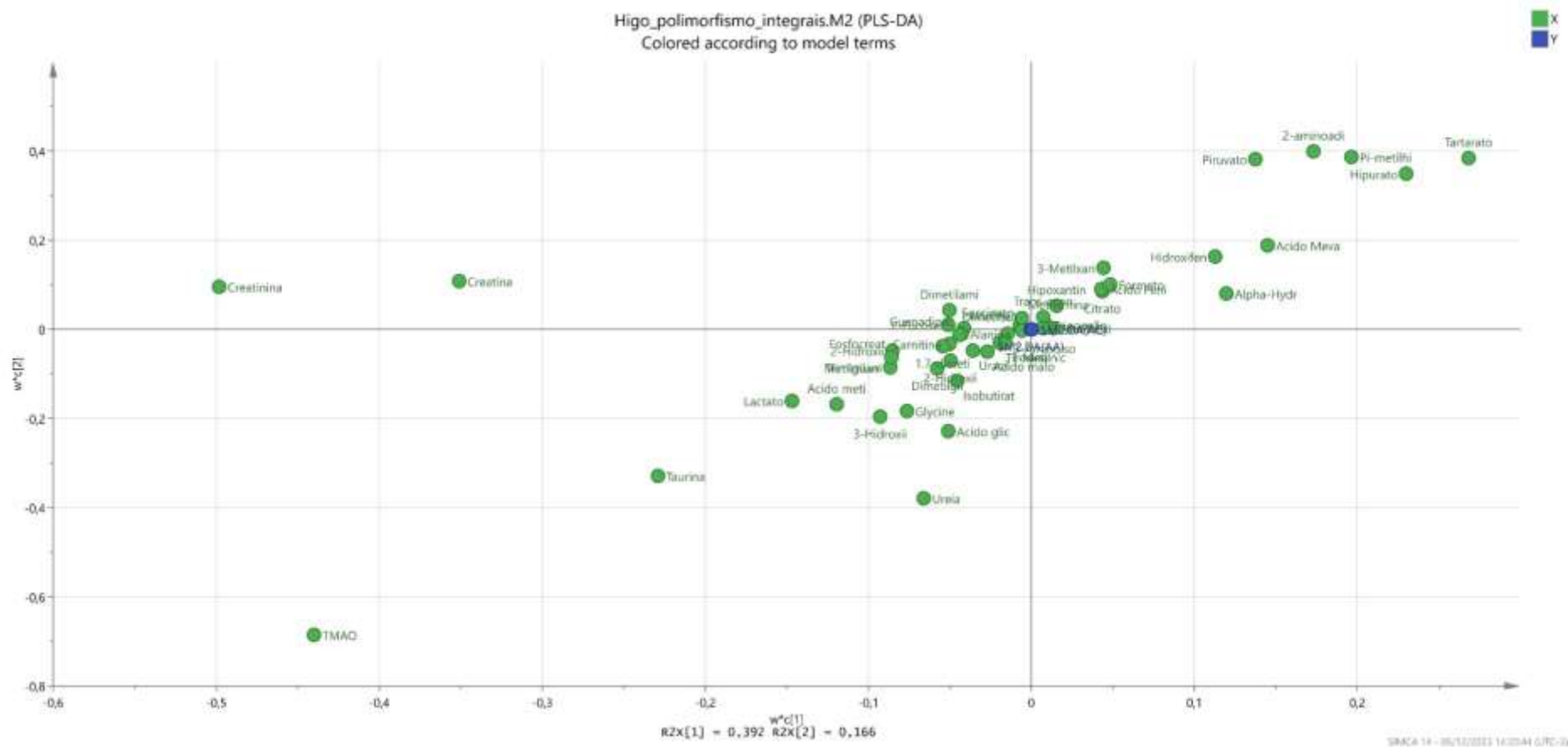


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Figura 19 – PLS-DA da coleta pós-jogo no dia 30 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise apenas no momento após a partida.



N amostral 11 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 20 mostra os dados do PLS-DA, no dia 90 CAF, combinado nos 3 momentos de coleta de urina (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores ótimos para ambos os genótipos AC e AA ($> 0,5$). A figura 21 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito agrupado nos 3 momentos de coleta.

Figura 20 – PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 90 CAF.

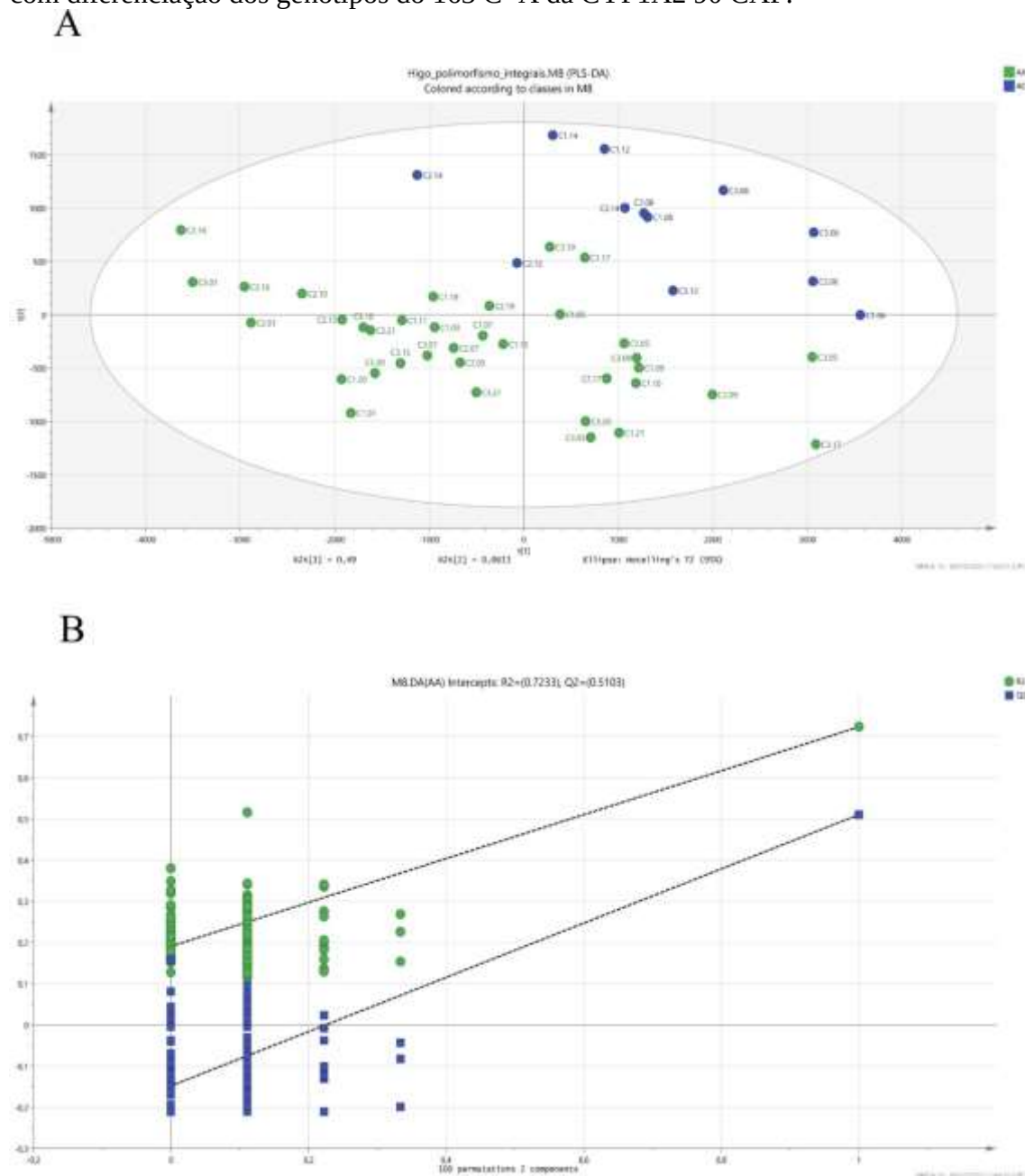
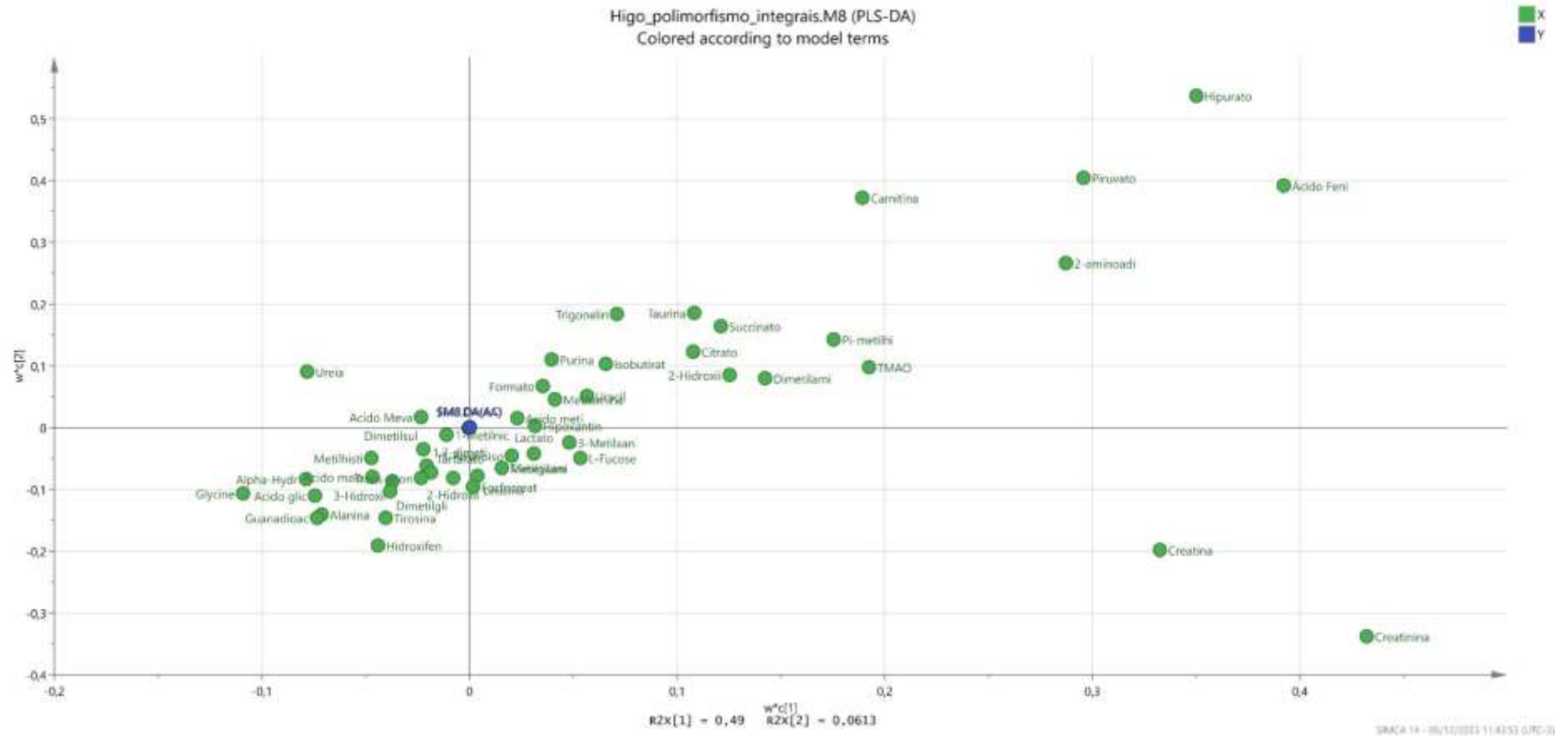


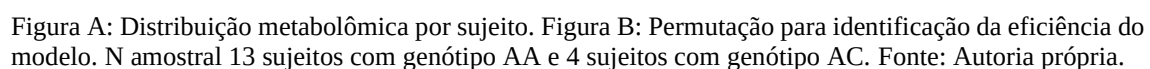
Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

Figura 21 – PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) no dia 90 CAF. Representação de cada metabólito encontrado em uma análise agrupada.

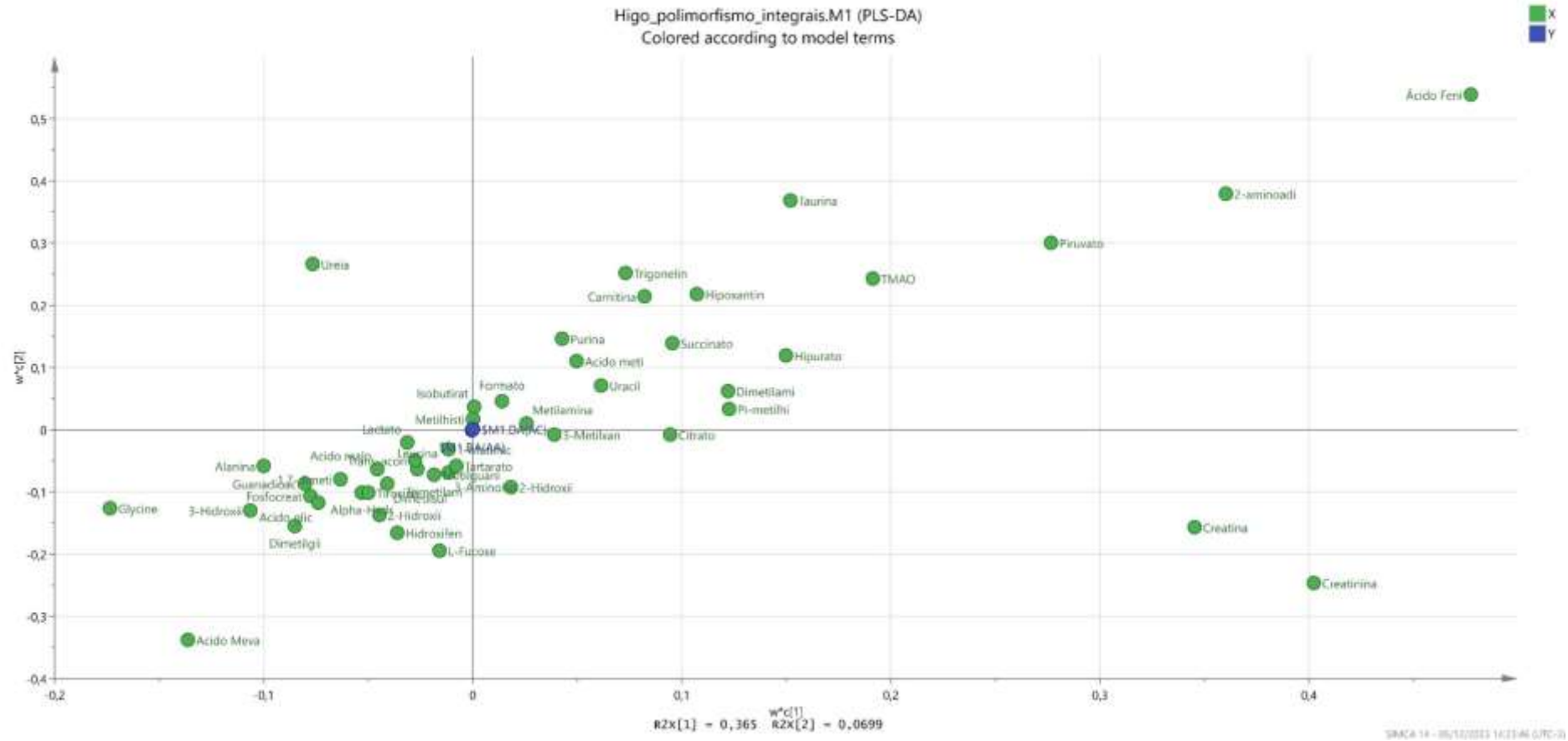


N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 6 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A



N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 24 mostra os dados do PLS-DA, no dia 90 CAF apenas no momento 2 (pré-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (-0,2) e excelentes para R2 (> 0,9). A figura 25 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-jogo.

Figura 24 – PLS-DA da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 90 CAF.

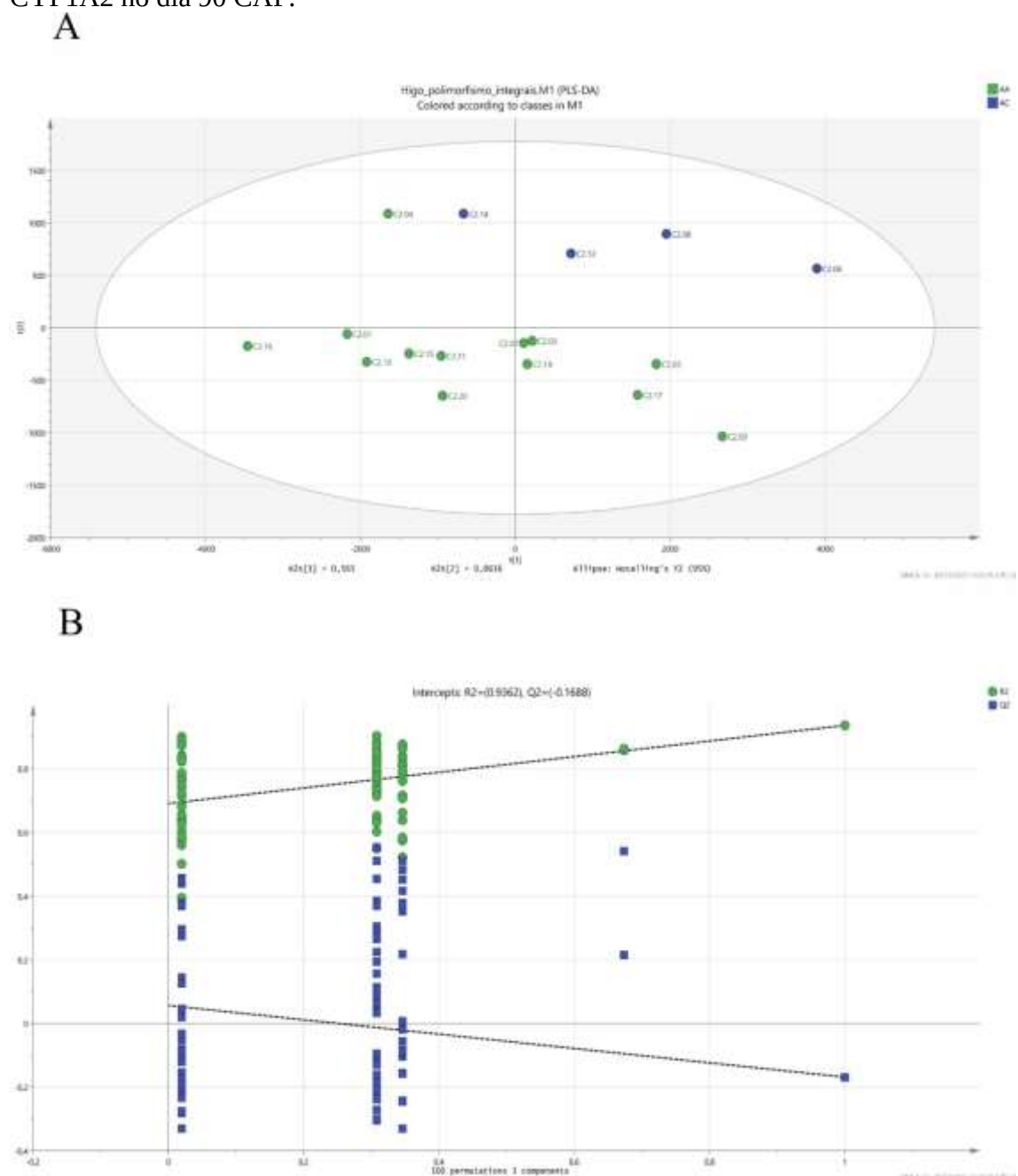
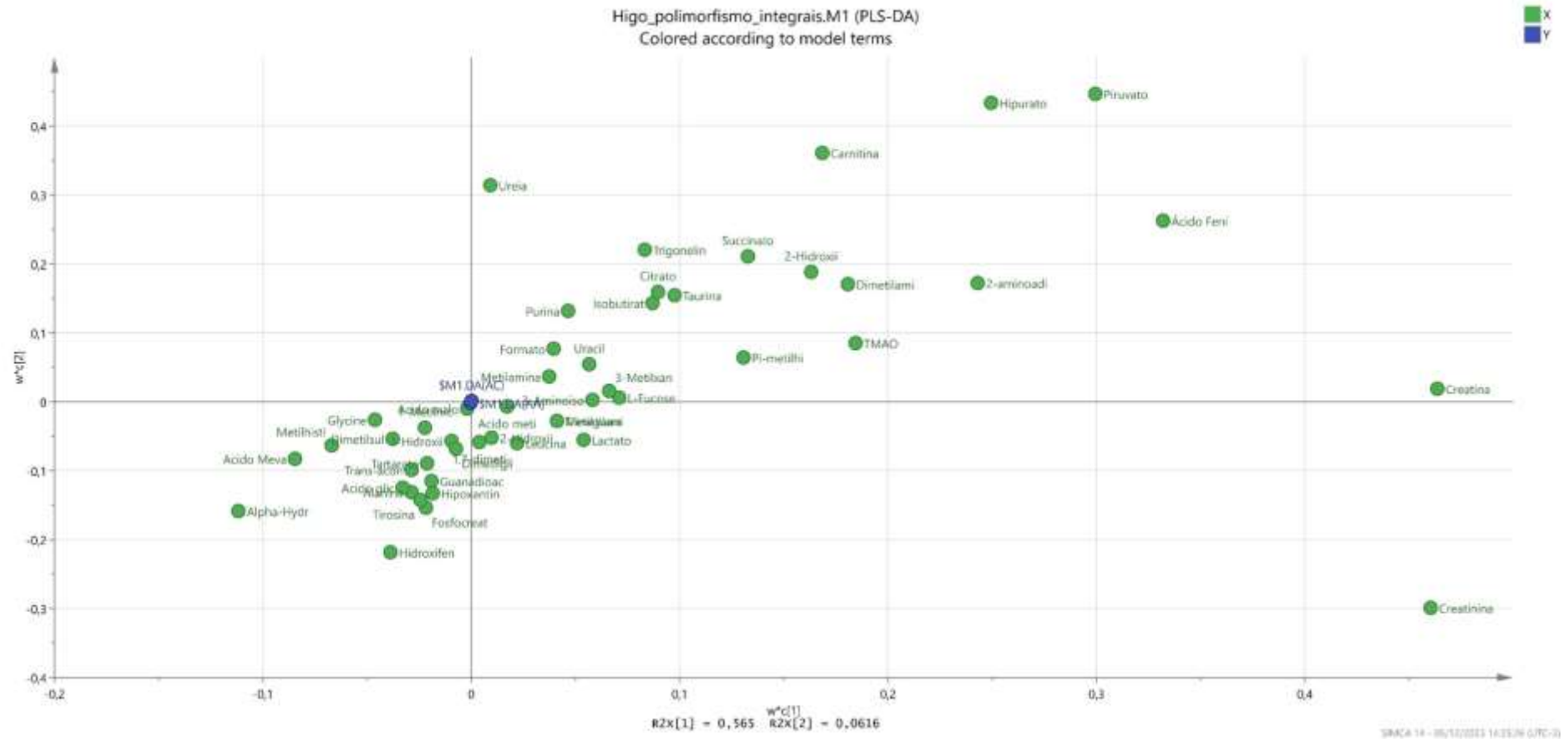


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 26 mostra os dados do PLS-DA, no dia 90 CAF apenas no momento 3 (pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 ($> 0,2$), mas ótimos para R2 ($> 0,6$). A figura 27 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pós-jogo.

Figura 26– PLS-DA da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia 90 CAF

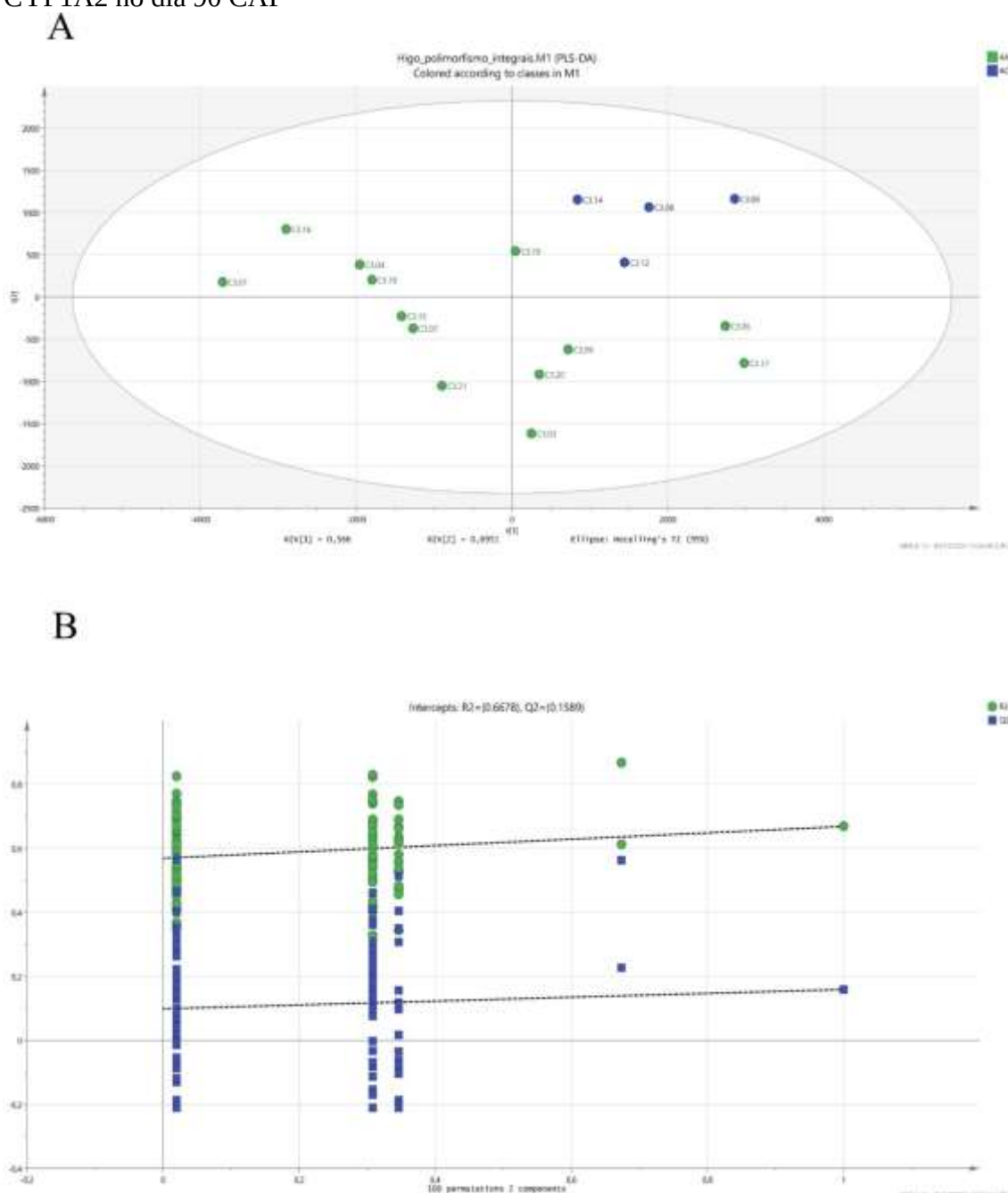
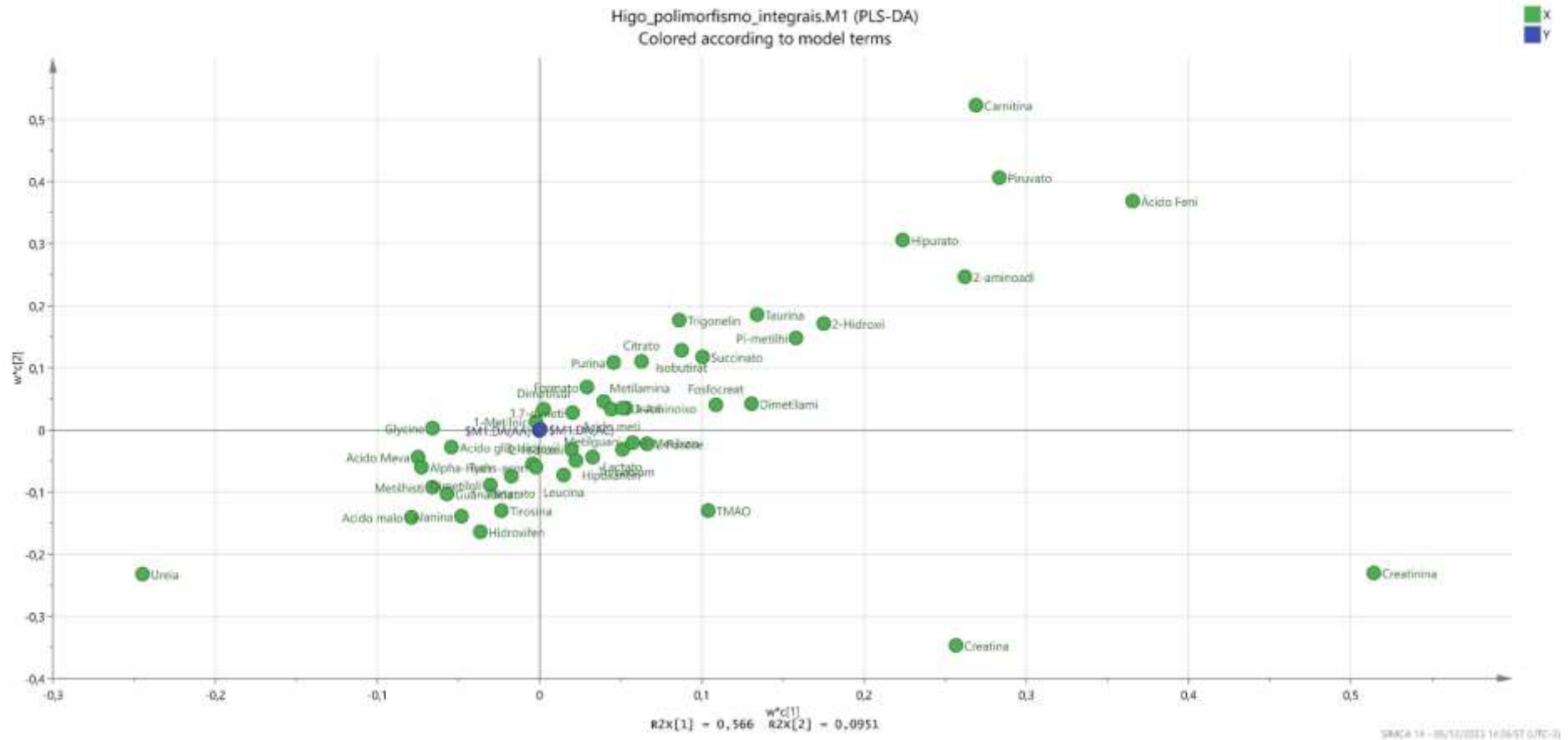


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 13 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 28 mostra os dados do PLS-DA, no dia PLA, combinado nos 3 momentos de coleta de urina (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (0,3) e ótimo para R2 (> 0,5). A figura 29 mostra a mesma distribuição metabolômica, mas discriminando cada metabólito agrupado nos 3 momentos de coleta.

Figura 28– PLS-DA dos 3 momentos de coleta (pré-suplementação, pré-jogo e pós-jogo) com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.

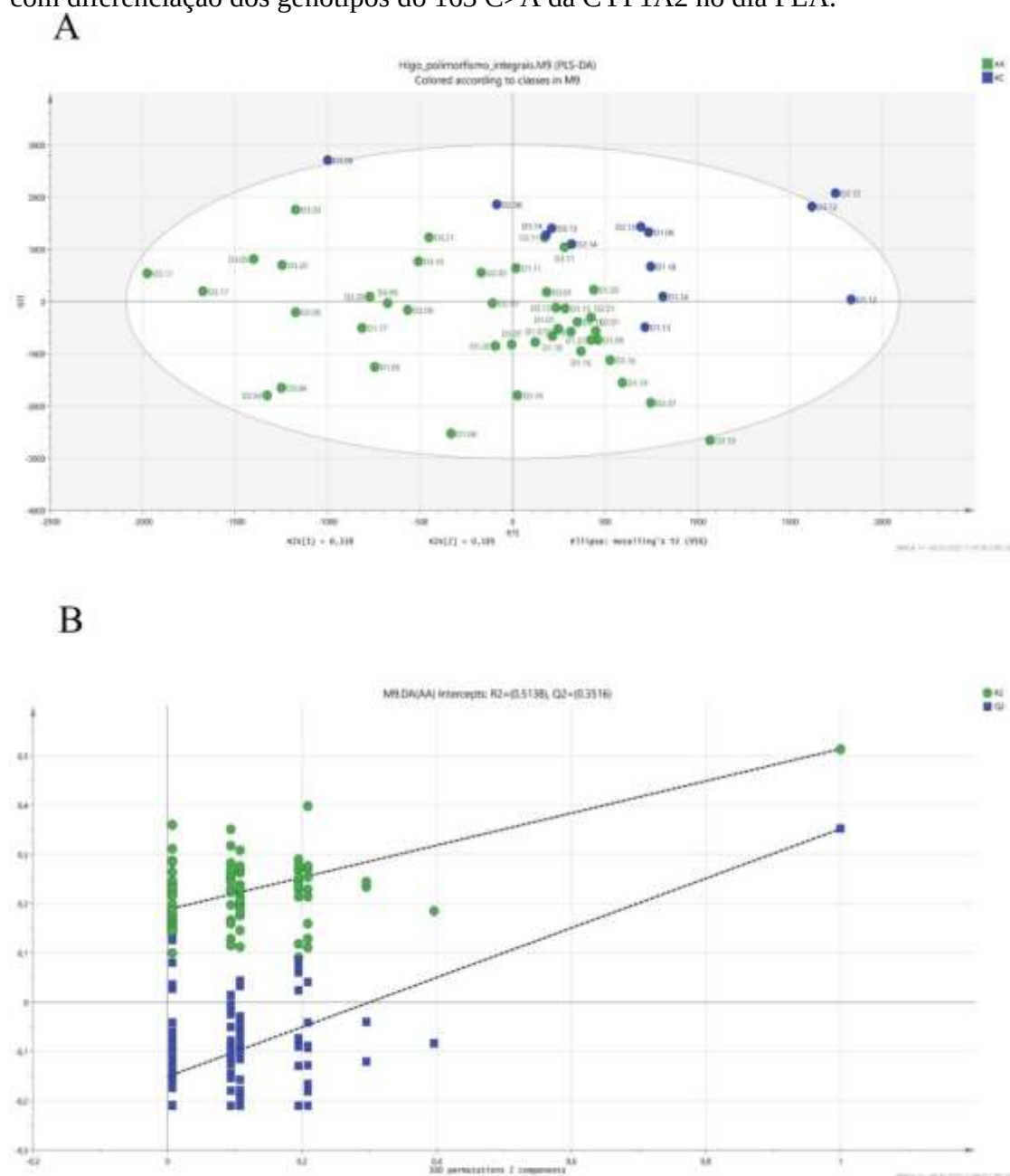
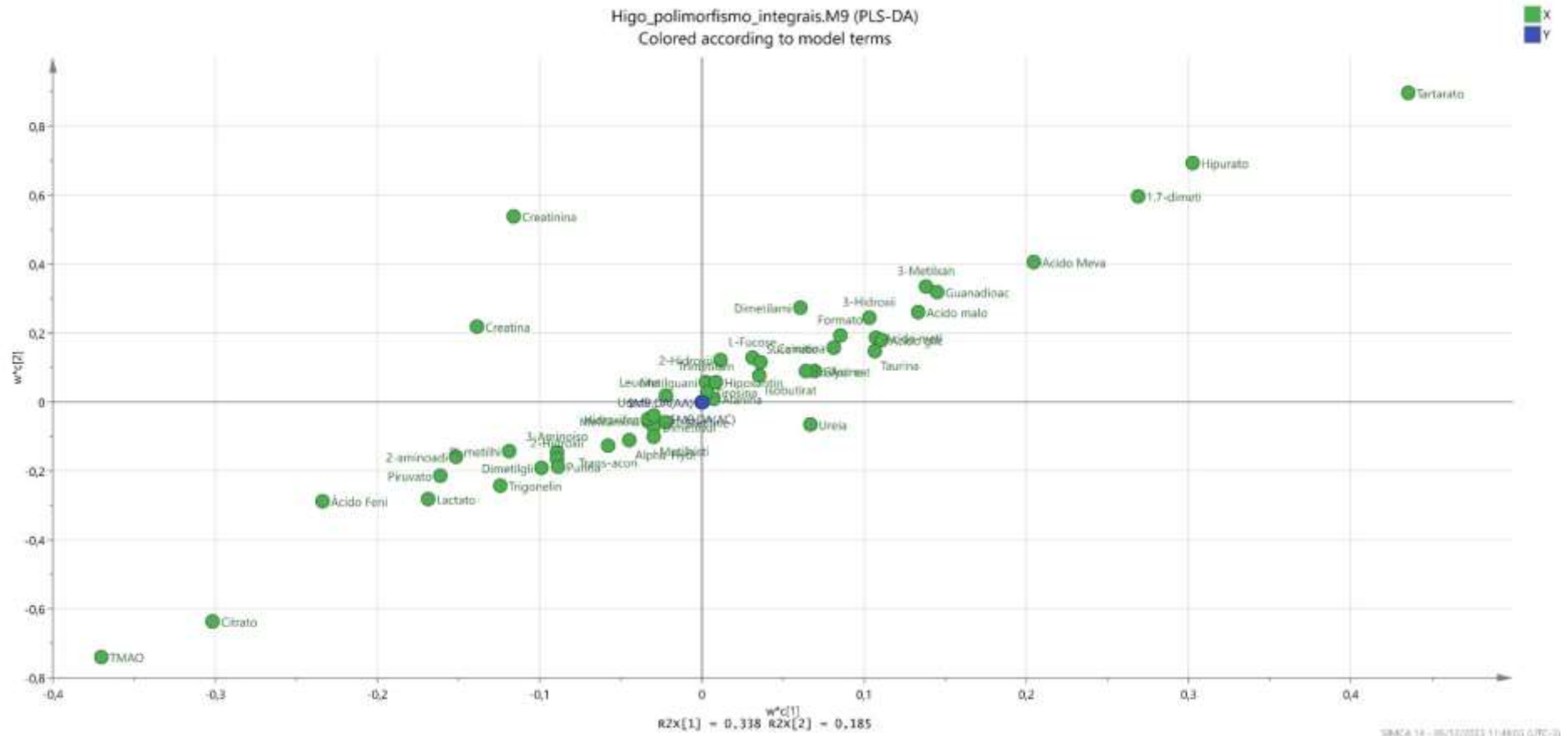


Figura A: Distribuição metabolômica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 30 mostra os dados do PLS-DA, no dia PLA apenas no momento 1 (pré-suplementação) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (-0,2), mas excelente para R2 (> 0,5). A figura 31 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-suplementação.

Figura 30 – PLS-DA da coleta pré-suplementação com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.

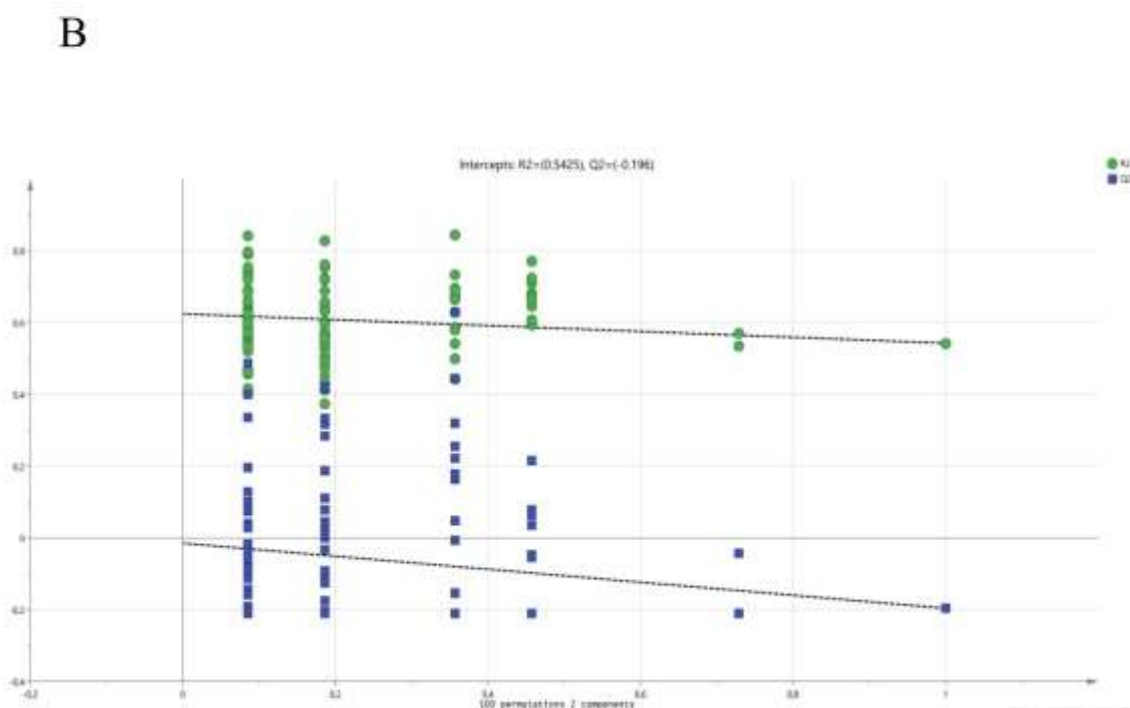
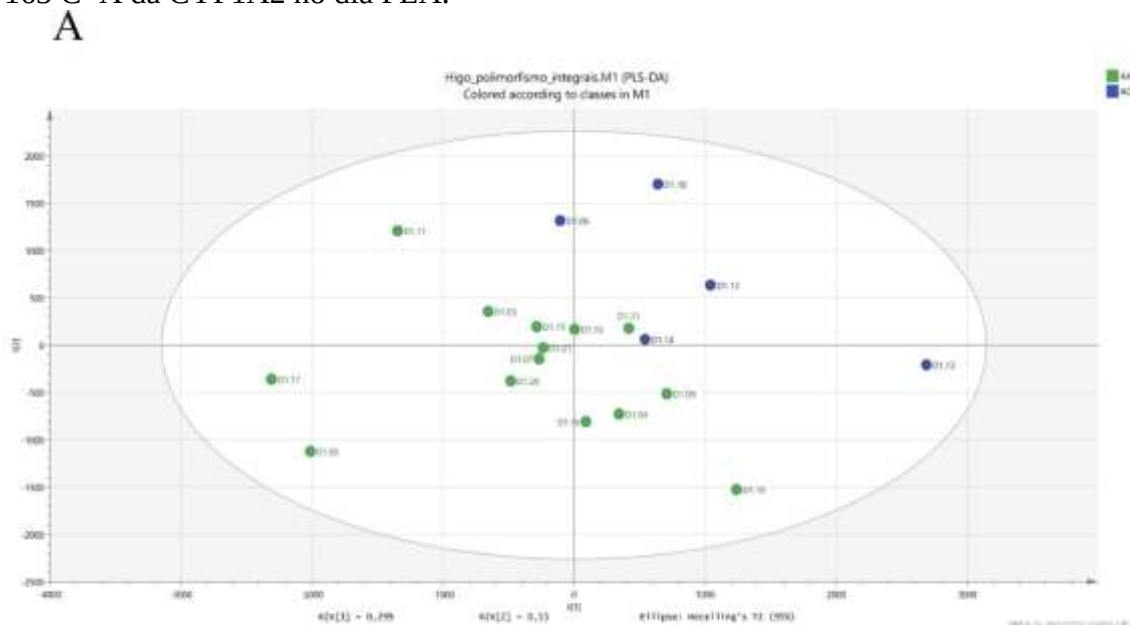


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 5 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

A figura 32 mostra os dados do PLS-DA, no dia PLA apenas no momento 2 (pré-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (0,04), mas ótimos para R2 (0,6). A figura 33 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pré-jogo.

Figura 32 – PLS-DA da coleta pré-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.

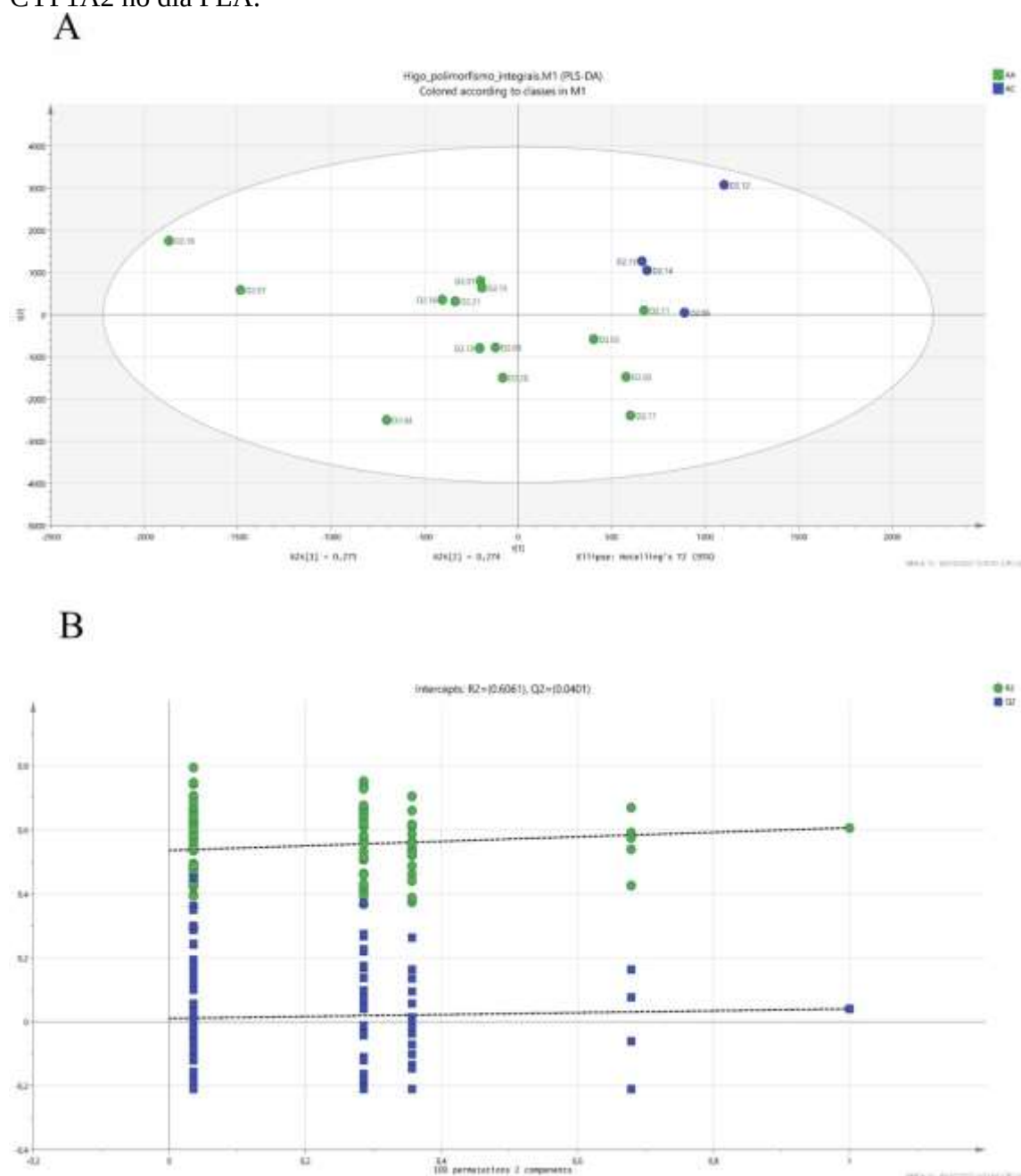
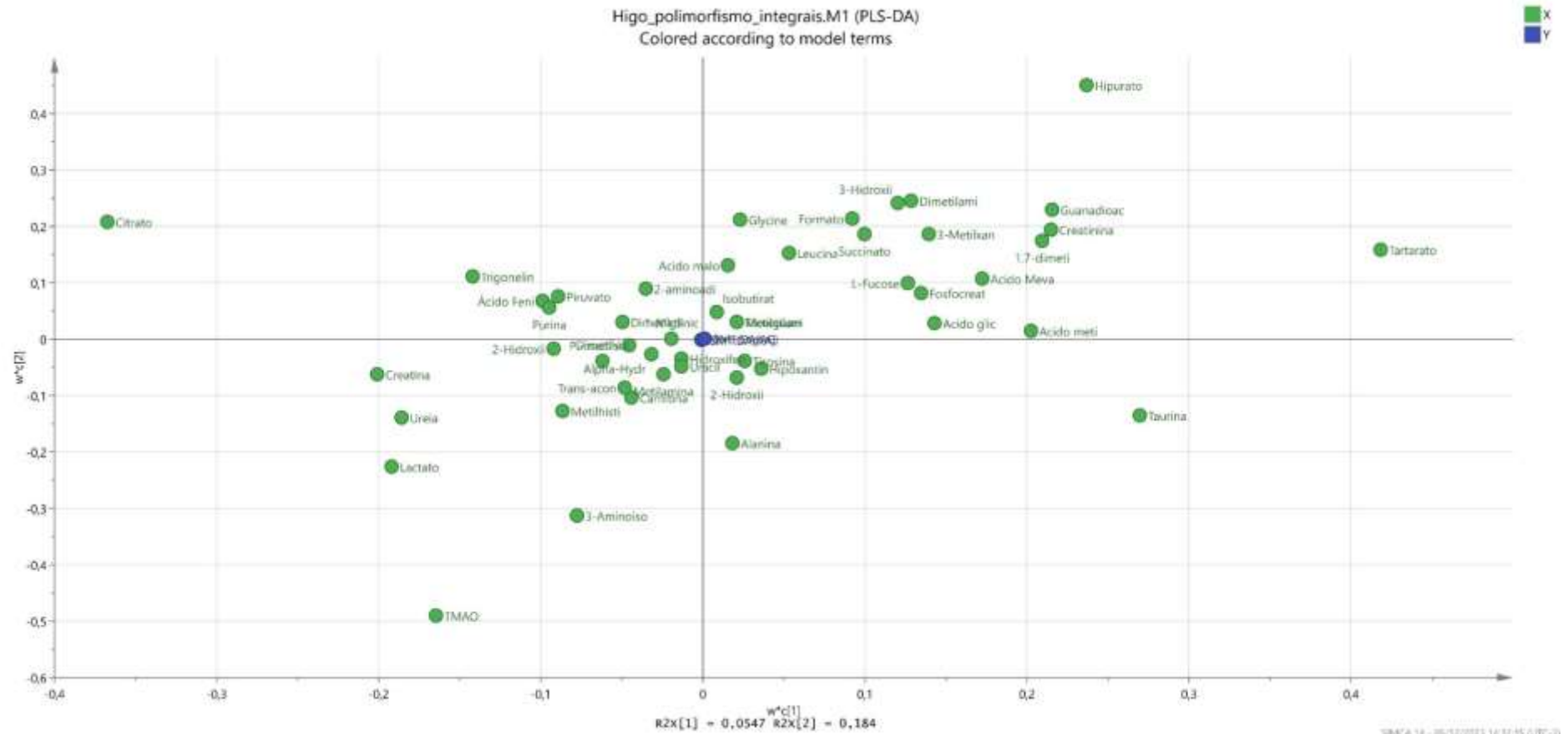


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



A figura 34 mostra os dados do PLS-DA, no dia PLA apenas no momento 3 (pós-jogo) com os genótipos AA e AC, bem como a permutação do modelo com valores baixos para Q2 (-0,2) e excelente para R2 (> 0,6). A figura 35 mostra a mesma distribuição metabólica, mas discriminando cada metabólito no momento pós-jogo.

Figura 34 – PLS-DA da coleta pós-jogo com diferenciação dos genótipos do 163 C>A da CYP1A2 no dia PLA.

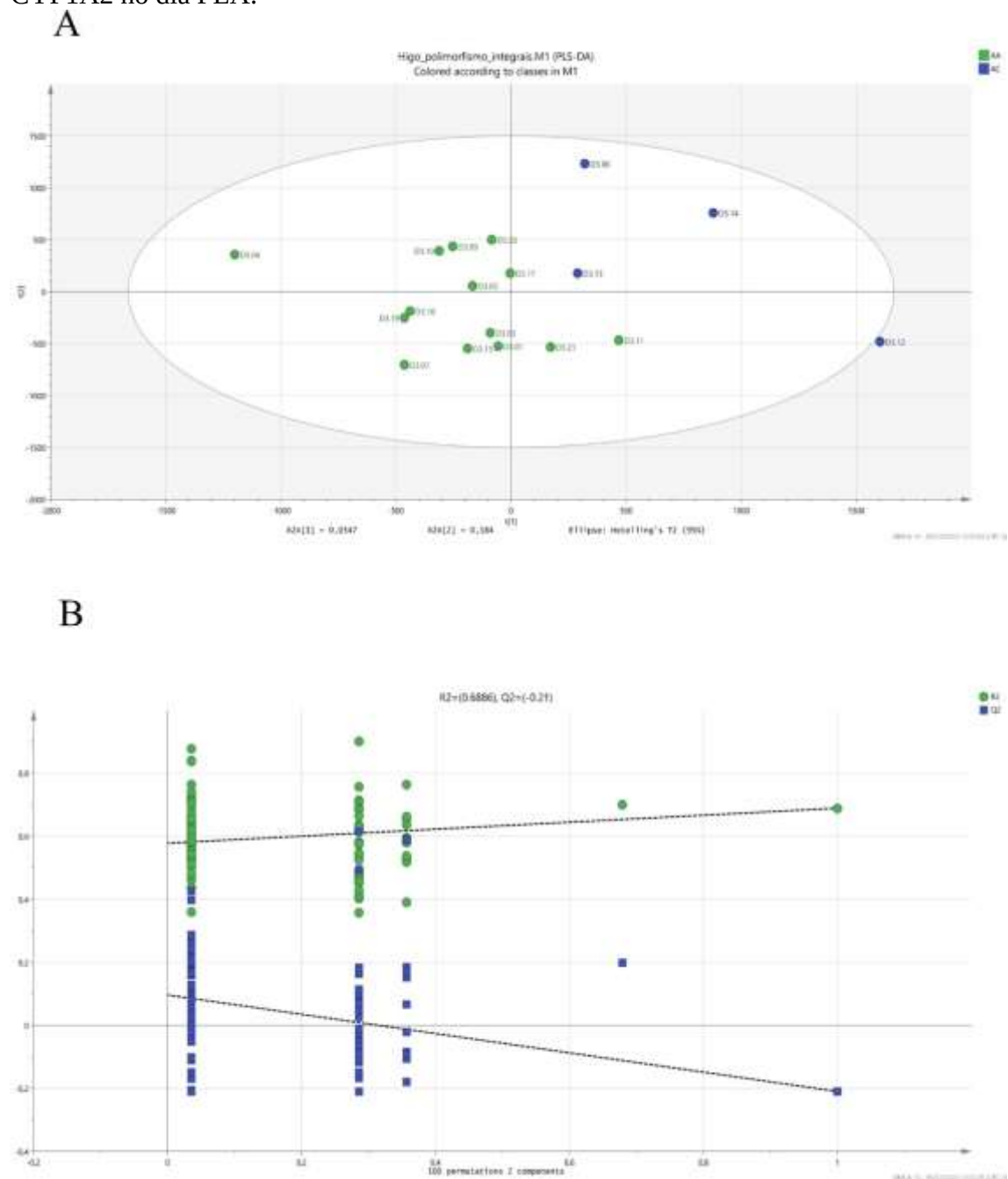
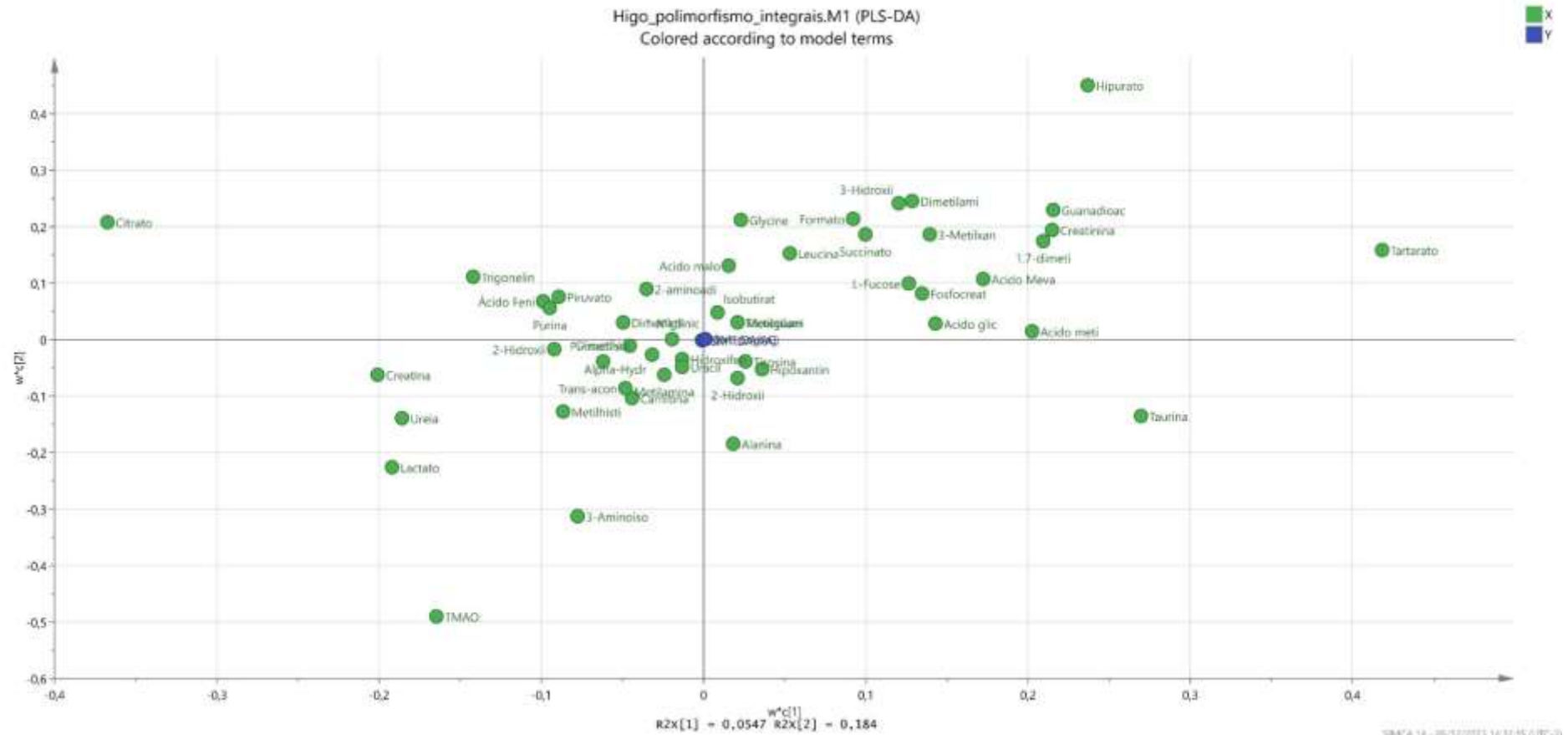


Figura A: Distribuição metabólica por sujeito. Figura B: Permutação para identificação da eficiência do modelo. N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.

N amostral 14 sujeitos com genótipo AA e 4 sujeitos com genótipo AC. Fonte: Autoria própria.



3.4. DISCUSSÃO

Ao que é de nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho avaliando as alterações causadas pelo polimorfismo genético 163C>A da CYP1A2 sobre o perfil metabólico com suplementação de CAF ou PLA, além de verificar as alterações causadas sobre os desempenhos físico e esportivo. Os principais achados deste trabalho foram: 1) Mostrar que, apesar da diferenciação metabólica, não parece haver efeitos significativos entre os polimorfismos no que tange ao desempenho físico anaeróbio e esportivo em um jogo de voleibol para atletas da modalidade; 2) Identificar que a suplementação com CAF parece influenciar ainda mais o estresse metabólico, com uma possível diferenciação entre as vias energéticas com os diferentes genótipos do 163C>A da CYP1A2; 3) Identificar cientificamente que existe um perfil metabólico diferentes entre os genótipos AA e AC do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2. Como hipotetizado, encontramos uma diferenciação metabólica entre os diferentes genótipos e encontramos também uma ação da CAF, independente dos polimorfismos, agindo sobre o desempenho esportivo, mas com pouca ou nenhuma ação sobre o desempenho de saltos com contramovimento, contrariando nossa hipótese.

A literatura vem avaliando o desempenho físico em associação com a ingestão de CAF e a presença do polimorfismo 163C>A da CYP1A2 há mais de uma década. Apesar disso, os artigos vêm verificando a presença de alterações ou não nos desempenhos e associando as inconsistências nos resultados, sobretudo no desempenho anaeróbio, às variações genéticas, mas sem comprovações de que essas variações causam reais alterações no metabolismo humano. Em nosso trabalho, resolvemos verificar se haviam essas alterações e se elas poderiam, de alguma forma, explicar essas possíveis variações entre os genótipos que, supostamente, causavam alterações a nível de expressão e atividade enzimática na CYP1A2. Para tanto, os sujeitos foram genotipados, suplementados em diferentes tempos com CAF ou PLA e tiveram coletas de urina realizadas ao longo de uma bateria de testes de potência de membros inferiores e uma simulação de jogos (modalidade voleibol – esporte intermitente). Conseguimos ver que os sujeitos com genótipos diferentes respondem diferente metabolicamente ao estímulo parecido, mas que, apesar dessa diferença metabólica, não foram verificadas grandes alterações associadas aos genótipos sobre o desempenho físico e esportivo.

Uma das alterações encontradas no desempenho esportivo, na comparação entre os genótipos, foi o aumento no número de ações técnicas certas no genótipo AC

comparados ao AA. Contudo, esse dado deve ser melhor explorado e precisa de uma análise mais robusta, uma vez que o n amostral no genótipo AC era muito inferior ao genótipo AA. Além disso, considerando as posições de jogo de voleibol, os levantadores são posições que tem uma quantidade de ações técnicas muito superiores às demais posições de jogo, uma vez que, quase sempre, toda bola passa pelas mãos do levantador a cada *rally*. Em nosso trabalho, de 4 levantadores presentes na amostra, 3 pertenciam ao genótipo AC.

Devido o antagonismo à adenosina no sistema nervoso central, a CAF aumenta o recrutamento de unidades motoras. Contudo, além disso, os receptores A_1 e A_{2A} de adenosina não estão presentes apenas no sistema nervoso central, estando presentes também no coração, vasos sanguíneos, pulmão e músculo esquelético o que sugere que em exercícios que utilizam o corpo todo, outros sistemas possam ser beneficiados com a ingestão de CAF (LIMA-SILVA et al., 2021). Além disso, como evidenciado em um estudo avaliando as ações técnicas durante jogos de voleibol com bebidas energéticas contendo CAF (DEL COSO et al., 2014), essa substância melhora a força muscular máxima devido à uma maior contração voluntária (DEL COSO; ESTEVEZ; MORA-RODRIGUEZ, 2008) e reduz o tempo necessário para obter a potência máxima (DEL COSO et al., 2012).

Contrariamente aos nossos achados, outros trabalhos avaliando o quantitativo de ações técnicas no voleibol em homens (DEL COSO et al., 2014) e em mulheres (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2015) encontraram que os drinks energéticos com 3mg.kg^{-1} de CAF melhoraram o número de ações técnicas certas e mantiveram ou reduziram as ações técnicas erradas. Contudo, apesar de nos nossos achados encontramos um aumento no número de ações técnicas certas e também erradas com o PLA em comparação ao uso da CAF, verificamos também que as pontuações finais dos *sets* foram similares aos demais jogos e o tempo de jogo no PLA foi superior aos tempos de jogos quando suplementados com CAF (e estes foram similares no 30, 60 e 90 CAF), indicando que para garantir uma mesma pontuação geral, a CAF reduz o tempo de exercício. Esse fato pode ser devido à um maior recrutamento de unidades motoras, aumento da força muscular máxima e redução do tempo para se obter a potência máxima em exercícios como verificado em outros trabalhos (DEL COSO et al., 2012; DEL COSO; ESTEVEZ; MORA-RODRIGUEZ, 2008).

A metabolômica nos revela dados muito interessantes, inovadores e que nos direciona a um caminho para confirmar a ação dos polimorfismos sobre os perfis dos sujeitos e suas possíveis alterações no metabolismo humano. As análises foram realizadas nos 4 dias de avaliação (30 CAF, 60 CAF, 90 CAF e PLA), contudo, em alguns momentos tivemos perdas amostrais significativas, sobretudo no genótipo AC, o que dificulta um pouco a análise nos momentos 30 CAF, 90 CAF e PLA. O 60 CAF foi o modelo mais adequado da análise, onde, avaliando os valores de permutações, quando acima de 0,5 é considerado um valor ótimo de eficiência do modelo. Os valores em todas as análises para o genótipo AA foram eficientes ou superiores, enquanto os valores de permutações para o AC foram variados. No 60 CAF, fica perceptível uma separação entre os perfis metabolômicos dos sujeitos com os genótipos AA e AC. Nos demais dias de avaliação, quando olhamos para o agrupado, fica também perceptível, mas não com a eficiência do 60 CAF, o que foi confirmado pelas permutações.

As análises foram realizadas nos 3 momentos de coleta de urina, A1 (pré-suplementação), A2 (pré-jogo) e A3 (pós-jogo). Comparando os momentos A1 com A3, que têm permutações satisfatórias (A1) e ótimas (A3), podemos perceber uma diferenciação metabólica, indicando uma possível maior via energética anaeróbia para o genótipo AC, com princípio de acidose metabólica devido a presença de hipurato, com diferenciação e presença de lactato, piruvato e creatinina, bem como creatina. A razão creatina/creatinina pode ser um forte indicador de dano muscular induzido pelo exercício (JANG et al., 2018). Além desses marcadores, um metabólito muito presente também no genótipo AA foi a taurina, um indicador também de dano muscular induzido pelo exercício que pode estar presente devido ao grande número de ações de *sprints*, acelerações e saltos (MARINHO et al., 2022; STØLEN et al., 2005), característicos da modalidade avaliada. Novas análises devem ser realizadas para além do PLS-DA, avaliando quais são os gráficos de importância variável (VIP's) na metabolômica, para que se possa obter os principais metabólitos discriminantes entre os genótipos do polimorfismo 163 C>A da CYP1A2.

Apesar das variações, o modelo utilizado na RMN se mostrou fidedigno para ser comparado pois foi sensível mesmo com um n amostral baixo e discrepante entre os dois genótipos, o que nos remete à uma maior efetividade nas comparações da influência do 163 C>A da CYP1A2 sobre o metabolismo humano e chama atenção para uma maior

atenção a esses dados quando tratarmos de treinamento esportivo e suplementação de CAF em atletas.

Em relação ao desempenho de potência somente foi encontrada, quanto aos genótipos no dia 60 CAF, uma melhora na altura de salto no AA pós-jogo maior que o AA pré-jogo no CMJ sem balanço do braço, assim como na potência deste mesmo salto o AA pós-jogo foi melhor que o AA pré-jogo, mas nenhuma melhora foi verificada no SJ, salto de bloqueio ou CMJ com braço livre. Esses achados indicam uma melhora com o genótipo que metaboliza mais rápido a CAF em relação à potência de saltos, contudo, é uma melhora em apenas um teste dos quatro avaliados e em apenas uma variação quando da ingestão 60 minutos prévios. Esses achados são interessantes e corroboram com os achados em um trabalho com basquetebol que também encontrou melhora no desempenho do CMJ com o genótipo AA e não com os carreadores do alelo C (PUENTE et al., 2018).

Por outro lado, uma melhora no SJ foi encontrada entre as condições, onde os 3 dias suplementados com o recurso ergogênico tiveram um desempenho melhor que o PLA, independentes do genótipo, indicando uma melhor ação da CAF neste tipo de salto com prévias passadas antes da execução da ação. A CAF parece ter uma ação de melhora sobre o salto, mas independente do polimorfismo, contudo, os achados sobre isso na literatura ainda são contrastantes e precisam de maior embasamento para entender as vias metabólicas de efeito desse recurso (GRGIC et al., 2018; GRGIC; VENIER; MIKULIC, 2021; SPINELI et al., 2020). Uma justificativa para este achado pode estar pautada na melhora periférica associada à CAF devido à uma maior excitação neural e melhora dos mecanismos no sistema pulmonar, muscular e circulatório com a suplementação de CAF em exercícios de alta intensidade e de corpo todo como proposto pela literatura (GRGIC; VENIER; MIKULIC, 2021; LIMA-SILVA et al., 2021).

As principais alterações da CAF sobre o desempenho em testes de saltos foram verificadas com as dosagens após 60 minutos, com exceção da potência de saltos que já encontrou melhoras no pré-jogo no 30 CAF em relação ao 60 CAF e ao PLA. Nas demais avaliações, os resultados foram variados, mas sugerindo uma melhora com a substância independente do polimorfismo. Associar essas pequenas melhoras encontradas com a suplementação de CAF aos metabólitos produzidos ao longo dos exercícios podem ajudar a entender melhor os mecanismos de ação periféricos com este recurso ergogênico e

auxiliar em um melhor entendimento das vias pelas quais a CAF atua em exercícios de alta intensidade.

Em relação às ações técnicas, curiosamente, o PLA teve um número de ações técnicas maior que os dias suplementados com CAF, seja a nível de erros ou acertos. Estes dados nos levam a sugerir que, talvez, a CAF tenha uma ação forte a nível periférico e cause um efeito de melhores execuções técnicas nas ações, mas também a nível central com melhora da concentração e atenção, se provando efetiva para melhora das ações técnicas gerais. O fato de o PLA ter levado a um maior número de ações indica que o jogo pode ter sido mais equilibrado, assim como foi também maior o número de erros nessas ações em comparação aos demais dias. Esses achados podem ser pautados na questão do recrutamento muscular aumentado com a ingestão deste recurso ergogênico, como sugerido pela literatura (BAZZUCCHI et al., 2011; DAVIS; GREEN, 2009; DOS SANTOS et al., 2023; SPINELI et al., 2020), e isso causar uma maior adaptação e melhores execuções técnicas. Se a CAF reduz a percepção de dor e esforço, isso melhora o recrutamento de unidades motoras e, diretamente, a produção de força pelo músculo esquelético (GUEST et al., 2021), o que poderia levar a uma melhora periférica nas ações técnicas individuais.

A principal limitação deste estudo foi em relação ao n amostral, levando a 15 genótipos AA e 6 AC, o que pode atrapalhar as análises e inferências populacionais. Além disso, visando trabalhar com uma maior validade externa, o número de vieses de interferência nas variáveis aumenta e leva a uma menor acurácia e robustez do trabalho. Novas análises, explorando um pouco mais afundo a RMN e os pacotes de avaliações dos metabólitos humanos, aumentando o n amostral e inserindo também, se possível, o genótipo CC do 163 C>A da CYP1A2, é sugerido para que se tenha resultados mais robustos, com melhores permutações e que sejam mais completos para extrapolação populacional.

3.5. CONCLUSÕES

6mg.kg⁻¹ de CAF, ingeridos 30, 60 ou 90 minutos antes de uma bateria de testes físicos ou de um jogo de voleibol melhoram o desempenho comparados ao PLA não no número de ações técnicas, mas na qualidade e tempo de execução das ações. Contudo, esses efeitos parecem não depender dos polimorfismos genéticos do 163 C>A da CYP1A2. Em outra mão, os polimorfismos AA e AC do rs762551 apresentaram

diferentes perfis metabólicos sugerindo que, apesar de ainda não ter evidência suficiente para concluir que eles tenham efeito sobre o desempenho físico e esportivo, o fato de apresentar diferentes perfis metabólicos pode alterar a resposta aos diferentes estímulos do treinamento e modificar as respostas e adaptações em atletas de voleibol. Os achados do presente trabalho podem auxiliar a literatura na resposta das ações da CAF sobre o desempenho anaeróbio, dando um norte para novas pesquisas sobre a temática e efetividade deste recurso ergogênico no desempenho de alta intensidade.

3.6. APLICAÇÕES PRÁTICAS

Conhecendo o perfil genotípico dos atletas e sabendo das diferentes respostas metabólicas que eles podem apresentar, este trabalho auxilia no direcionamento para técnicos e profissionais do treinamento esportivo na elaboração do treinamento e nas respostas que se possam esperar sobre as adaptações aos estímulos provocados. Contudo, novos trabalhos devem ser realizados para que se confirmem essas diferenciações metabólicas, uma vez que no presente estudo o n amostral, sobretudo do genótipo AC do 163 C>A da CYP1A2, foi pequeno, o que dificulta uma inferência estatística sobre a população. Para além dessa análise, outras podem ser realizadas, como os VIP's para saber quais são os metabólitos mais predominantes em cada genótipo, para auxiliar as aplicações práticas dos profissionais de educação física.

Por outro lado, a CAF parece ser uma aliada quando realizamos exercícios físicos que utilizam o corpo todo, por diferentes vias de ação tanto ao nível central quanto ao nível periférico (LIMA-SILVA et al., 2021) e, os esportes coletivos como o avaliado neste trabalho – voleibol, pode ser beneficiado pelas ações dela de forma aguda em jogos, competições e até mesmo em treinamento em algumas situações e sessões. Cabe aos profissionais da área julgar até que ponto elas são válidas e podem auxiliar para o seu público e suas tarefas específicas.

REFERÊNCIAS

- AHMETOV, I. I.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Chapter six - Current Progress in Sports Genomics. **Adv Clin Chem**, v. 70, p. 247–314, 2015.
- ALTIMARI, L. et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 5, n. 1, p. 87–101, 2005.
- ALTIMARI, L. R. et al. Caffeine: nutritional ergogenic in sport. **Braz J Sci Mov**, v. 9, n. 3, p. 57–64, 2001.
- ALTIMARI, L. R. et al. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 42, n. 1, p. 17–27, 2006.
- ARMSTRONG, L. E. et al. Urinary indices of hydration status. **International Journal of Sport Nutrition**, v. 4, p. 265–279, 1994.
- ASTORINO, T. A. et al. Effect of caffeine on RPE and perceptions of pain, arousal, and pleasure/displeasure during a cycling time trial in endurance trained and active men. **Physiol Behav**, v. 106, n. 2, p. 211–217, 2012.
- ASTORINO, T. A.; ROBERSON, D. W. Efficacy of acute caffeine ingestion for short-term high-intensity exercise performance: A systematic review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 257–265, 2010.
- AZEVEDO, R. et al. Effects of caffeine ingestion on endurance performance in mentally fatigued individuals. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 11–12, p. 2293–2303, 2016.
- BAZZUCCHI, I. et al. Caffeine improves neuromuscular function during maximal dynamic exercise. **Muscle and Nerve**, v. 43, n. 6, p. 839–844, 2011.
- BEUNEN, G. P.; PEETERS, M. W.; MALINA, R. M. Twin Studies in Sport Performance. In: BOUCHARD, C.; HOFFMAN, E. P. (Eds.). . **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance**. [s.l: s.n.]. p. 101–109.
- BORTOLOTTI, H. et al. Enxágue bucal com carboidrato: Recurso ergogênico capaz de otimizar o desempenho físico. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 13, n. 2, p. 158–161, 2011.

CAPPELLETTI, S. et al. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? **Curr Neuropsychopharmacol**, v. 13, n. 1, p. 71–88, 2015.

CAPUTO, F. et al. Caffeine and anaerobic performance. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 14, n. 5, p. 602–614, 2012.

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. **Eur J Appl Physiol**, v. 120, n. 7, p. 1495–1508, 2020.

CORNELIS, M. C.; EL-SOHEMY, A.; CAMPOS, H. Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. **J Med Genet**, v. 41, n. 10, p. 758–762, 2004.

DAVIS, J. et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 284, p. 399–404, 2003.

DAVIS, J. K.; GREEN, J. M. Ergogenic Value and Mechanisms of Action. **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 813–832, 2009.

DEL COSO, J. et al. Dose response effects of a caffeine-containing energy drink on muscle performance: A repeated measures design. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 9, n. 21, p. 1–10, 2012.

DEL COSO, J. et al. Enhancing physical performance in male volleyball players with a caffeine-containing energy drink. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 9, n. 6, p. 1013–1018, 2014.

DEL COSO, J.; ESTEVEZ, E.; MORA-RODRIGUEZ, R. Caffeine effects on short-term performance during prolonged exercise in the heat. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 4, p. 744–751, 2008.

DIAS, R. G. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3, p. 209–216, 2007.

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**, v. 62, n. 2, p. 1041–1050, 2023.

FENECH, M. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 4, p. 69–89, 2011.

FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev**, v. 51, n. 1, p. 83–133, 1999.

GOLDSTEIN, E. R. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 7, n. 5, p. 1–15, 2010.

GRAHAM, T. E.; SPRIET, L. L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. **Journal of applied physiology**, v. 78, n. 3, p. 867–874, 1995.

GRGIC, J. et al. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 15, n. 11, p. 1–10, 2018.

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**, p. 1–9, 2019.

GRGIC, J. et al. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 17, n. 1, p. 21, 2020.

GRGIC, J.; MIKULIC, P. Caffeine ingestion acutely enhances muscular strength and power but not muscular endurance in resistance-trained men. **Eur J Sport Sci**, v. 17, n. 8, p. 1029–1036, 2017.

GRGIC, J.; VENIER, S.; MIKULIC, P. Both caffeine and placebo improve vertical jump performance compared with a nonsupplemented control condition. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 16, n. 3, p. 448–451, 2021.

GUEST, N. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Med Sci Sports Exerc**, 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.

GUTH, L. M.; ROTH, S. M. Genetic influence on athletic performance. **Curr Opin Pediatr**, v. 25, n. 6, p. 653–658, 2013.

HOLTZMAN, S. G.; MANTE, S.; MINNEMAN, K. P. Role of adenosine receptors in caffeine tolerance. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 256, n. 1, p. 62–68, 1991.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **The British Journal of Nutrition**, v. 40, p. 497–504, 1978.

JANG, H. J. et al. Metabolic profiling of eccentric exercise-induced muscle damage in human urine. **Toxicological Res**, v. 34, n. 3, p. 199–210, 2018.

KOONRUNGSESOMBOON, N. et al. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacogenomics J**, v. 18, n. 6, 2018.

LIMA-SILVA, A. E. et al. Caffeine during High-Intensity Whole-Body Exercise : An Integrative Approach beyond the Central Nervous System. **Nutrients**, v. 13, n. 2503, p. 1–15, 2021.

MARINHO, A. H. et al. The rating of perceived exertion is able to differentiate the post-matches metabolomic profile of elite U-20 soccer players. **European Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 2, p. 371–382, 2022.

MARTIN, M. et al. PepsNMR for ¹H NMR metabolomic data pre-processing. **Analytica Chimica**, p. 1–13, 2018.

MCCORMACK, W. P.; HOFFMAN, J. R. Caffeine, Energy Drinks, and Strength-Power Performance. **Strength Cond J**, v. 34, n. 4, p. 11–16, 2012.

MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 71, p. 294–312, 2016.

MOHR, M.; NIELSEN, J. J.; BANGSBO, J. Caffeine intake improves intense intermittent exercise performance and reduces muscle interstitial potassium accumulation. **J Appl Physiol**, v. 111, n. 5, p. 1372–1379, 2011.

MUÑOZ, A. et al. Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. **Genes (basel)**, v. 11 (8),

n. 933, 2020.

ORYSIAK, J. et al. Relationship Between ACTN3 R577X Polymorphism and Physical Abilities in Polish Athletes. **J Strength Cond Res**, v. 29, n. 8, p. 2333–2339, 2015.

PATAKY, M. W. et al. Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. **Scand J Med Sci Sports**, v. 26, n. 6, p. 613–619, 2015.

PÉREZ-LÓPEZ, A. et al. Caffeinated energy drinks improve volleyball performance in elite female players. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 4, p. 850–856, 2015.

PÉRUSSE, L. Role of genetics factors in sport performance: Evidence from family studies. In: BOUCHARD, C.; HOFFMAN, E. P. (Eds.). . **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance**. [s.l.] Blackwell Publishing Ltda, 2011. p. 90–100.

PICKERING, C. Caffeine, CYP1A2 genotype, and sports performance: is timing important? **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 349–350, 2018.

PUENTE, C. et al. The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2018.

RAHIMI, R. The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 337–345, 2018.

SACHSE, C. et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **Br J Clin Pharmacol**, v. 47, n. 4, p. 445–449, 1999.

SALINERO, J. J. et al. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. **Nutrients**, v. 9, n. 269, p. 1–12, 2017.

SESSA, F. et al. Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 15, n. 4, p. 285–290, 2011.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. 1961.

SMITH, B. D.; GUPTA, U.; GUPTA, B. S. **Caffeine and activation theory: effects on health and behavior**. 1. ed. Boca Raton: [s.n.].

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, KAY J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance : A Systematic Review and Meta – Analysis. **Sports Med**, v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018.

SOUZA JUNIOR, T. P. DE et al. A Cafeína potencializa o desempenho em atividades de endurance? **Brazilian Journal of Biomotricity**, v. 6, n. 3, p. 144–152, 2012.

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**, v. 30, n. 10, p. 1869–1877, 2020.

STØLEN, T. et al. Physiology of Soccer. **Sports Med**, v. 35, n. 6, p. 501–36, 2005.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; JAMES, R. S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 15, p. 3703–3713, 2015.

TEMPLE, J. L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 6, p. 793–806, 2009.

VANCINI, R. L.; PESQUERO, J. B.; LIRA, C. A. B. DE. Aspectos genéticos do desempenho esportivo. In: ANDRADE, M. DOS S.; LIRA, C. A. B. DE (Eds.). . **Fisiologia do Exercício**. Barueri - SP: Manole, 2016. p. 853–870.

WOMACK, C. J. et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 9, n. 7, p. 1–6, 2012.

WOMACK, C. J. et al. Erratum to: The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 12, n. 24, p. 1, 2015.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CAF melhora o desempenho em testes aeróbios e em testes anaeróbios os resultados são muito controversos. Sobre o desempenho anaeróbio, a análise mostra que a CAF parece ter influência em relação à dosagem, à duração do exercício e ao seu perfil de indução à fadiga. As controvérsias nos resultados com a suplementação de CAF são sempre pautadas no polimorfismo 163 C>A da CYP1A2, contudo, apesar de os estudos com polimorfismo associarem os diferentes genótipos da CYP1A2 como possíveis causas das divergentes respostas à suplementação de CAF, sobretudo nos exercícios anaeróbios, nenhum trabalho comprovou se há ou não respostas diferentes no metabolismo humano com esses polimorfismos. Os resultados da interação com o genótipo ainda são muito controversos e carecem de mais estudos com metodologias mais robustas, principalmente em relação ao número amostral.

Independentemente da administração da CAF, os grupos apresentaram diferenças, representando uma assinatura metabólica específica entre os genótipos AA e AC, comprovando as diferenças entre os genótipos sobre o metabolismo humano. Apesar de grandes variações no perfil metabólico entre os grupos AA e AC da CYP1A2, esse fator não refletiu aumento do desempenho de potência muscular de membros inferiores e causou pouca alteração no desempenho esportivo com o genótipo AC tendo mais ações técnicas certas e erradas do que o genótipo AA. Contudo, apesar da pouca influência dos genótipos, a suplementação com CAF parece ser efetiva para melhorar não o desempenho e quantidade de ações técnicas no voleibol, mas para causar um efeito de maior precisão técnica, comparada ao placebo.

REFERÊNCIAS GERAIS

AHMETOV, I. I.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Chapter six - Current Progress in Sports Genomics. **Adv Clin Chem**, v. 70, p. 247–314, 2015.

ALTIMARI, L. et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 5, n. 1, p. 87–101, 2005.

ALTIMARI, L. R. et al. Caffeine: nutritional ergogenic in sport. **Braz J Sci Mov**, v. 9, n. 3, p. 57–64, 2001.

ALTIMARI, L. R. et al. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 42, n. 1, p. 17–27, 2006.

ARMSTRONG, L. E. et al. Urinary indices of hydration status. **International Journal of Sport Nutrition**, v. 4, p. 265–279, 1994.

ASTORINO, T. A. et al. Effect of caffeine on RPE and perceptions of pain, arousal, and pleasure/displeasure during a cycling time trial in endurance trained and active men. **Physiol Behav**, v. 106, n. 2, p. 211–217, 2012.

ASTORINO, T. A.; ROBERSON, D. W. Efficacy of acute caffeine ingestion for short-term high-intensity exercise performance: A systematic review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 257–265, 2010.

AZEVEDO, R. et al. Effects of caffeine ingestion on endurance performance in mentally fatigued individuals. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 11–12, p. 2293–2303, 2016.

BAZZUCCHI, I. et al. Caffeine improves neuromuscular function during maximal dynamic exercise. **Muscle and Nerve**, v. 43, n. 6, p. 839–844, 2011.

BEUNEN, G. P.; PEETERS, M. W.; MALINA, R. M. Twin Studies in Sport Performance. In: BOUCHARD, C.; HOFFMAN, E. P. (Eds.). . **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance**. [s.l: s.n.]. p. 101–109.

BORTOLOTTI, H. et al. Enxágue bucal com carboidrato: Recurso ergogênico capaz de otimizar o desempenho físico. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 13, n. 2, p. 158–161, 2011.

CAPPELLETTI, S. et al. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? **Curr Neuropharmacol**, v. 13, n. 1, p. 71–88, 2015.

CAPUTO, F. et al. Caffeine and anaerobic performance. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 14, n. 5, p. 602–614, 2012.

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. **Eur J Appl Physiol**, v. 120, n. 7, p. 1495–1508, 2020.

CORNELIS, M. C.; EL-SOHEMY, A.; CAMPOS, H. Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. **J Med Genet**, v. 41, n. 10, p. 758–762, 2004.

DAVIS, J. et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 284, p. 399–404, 2003.

DAVIS, J. K.; GREEN, J. M. Ergogenic Value and Mechanisms of Action. **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 813–832, 2009.

DEL COSO, J. et al. Dose response effects of a caffeine-containing energy drink on muscle performance: A repeated measures design. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 9, n. 21, p. 1–10, 2012.

DEL COSO, J. et al. Enhancing physical performance in male volleyball players with a caffeine-containing energy drink. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 9, n. 6, p. 1013–1018, 2014.

DEL COSO, J.; ESTEVEZ, E.; MORA-RODRIGUEZ, R. Caffeine effects on short-term performance during prolonged exercise in the heat. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 4, p. 744–751, 2008.

DIAS, R. G. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3, p. 209–216, 2007.

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**, v. 62, n. 2, p. 1041–1050, 2023.

FENECH, M. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 4, p. 69–89, 2011.

FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev**, v. 51, n. 1, p. 83–133, 1999.

GOLDSTEIN, E. R. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 7, n. 5, p. 1–15, 2010.

GRAHAM, T. E.; SPRIET, L. L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. **Journal of applied physiology**, v.

78, n. 3, p. 867–874, 1995.

GRGIC, J. et al. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 15, n. 11, p. 1–10, 2018.

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**, p. 1–9, 2019.

GRGIC, J. et al. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 17, n. 1, p. 21, 2020.

GRGIC, J.; MIKULIC, P. Caffeine ingestion acutely enhances muscular strength and power but not muscular endurance in resistance-trained men. **Eur J Sport Sci**, v. 17, n. 8, p. 1029–1036, 2017.

GRGIC, J.; VENIER, S.; MIKULIC, P. Both caffeine and placebo improve vertical jump performance compared with a nonsupplemented control condition. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 16, n. 3, p. 448–451, 2021.

GUEST, N. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Med Sci Sports Exerc**, 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.

GUTH, L. M.; ROTH, S. M. Genetic influence on athletic performance. **Curr Opin Pediatr**, v. 25, n. 6, p. 653–658, 2013.

HOLTZMAN, S. G.; MANTE, S.; MINNEMAN, K. P. Role of adenosine receptors in caffeine tolerance. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 256, n. 1, p. 62–68, 1991.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **The British Journal of Nutrition**, v. 40, p. 497–504, 1978.

JANG, H. J. et al. Metabolic profiling of eccentric exercise-induced muscle damage in human urine. **Toxicological Res**, v. 34, n. 3, p. 199–210, 2018.

KOONRUNGSESOMBOON, N. et al. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacogenomics J**, v. 18, n. 6, 2018.

LIMA-SILVA, A. E. et al. Caffeine during High-Intensity Whole-Body Exercise : An Integrative Approach beyond the Central Nervous System. **Nutrients**, v. 13, n. 2503,

p. 1–15, 2021.

MARINHO, A. H. et al. The rating of perceived exertion is able to differentiate the post-matches metabolomic profile of elite U-20 soccer players. **European Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 2, p. 371–382, 2022.

MARTIN, M. et al. PepsNMR for ¹H NMR metabolomic data pre-processing. **Analytica Chimica**, p. 1–13, 2018.

MCCORMACK, W. P.; HOFFMAN, J. R. Caffeine, Energy Drinks, and Strength-Power Performance. **Strength Cond J**, v. 34, n. 4, p. 11–16, 2012.

MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 71, p. 294–312, 2016.

MOHR, M.; NIELSEN, J. J.; BANGSBO, J. Caffeine intake improves intense intermittent exercise performance and reduces muscle interstitial potassium accumulation. **J Appl Physiol**, v. 111, n. 5, p. 1372–1379, 2011.

MUÑOZ, A. et al. Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. **Genes (basel)**, v. 11 (8), n. 933, 2020.

ORYSIAK, J. et al. Relationship Between ACTN3 R577X Polymorphism and Physical Abilities in Polish Athletes. **J Strength Cond Res**, v. 29, n. 8, p. 2333–2339, 2015.

PATAKY, M. W. et al. Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. **Scand J Med Sci Sports**, v. 26, n. 6, p. 613–619, 2015.

PÉREZ-LÓPEZ, A. et al. Caffeinated energy drinks improve volleyball performance in elite female players. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 4, p. 850–856, 2015.

PÉRUSSE, L. Role of genetics factors in sport performance: Evidence from family studies. In: BOUCHARD, C.; HOFFMAN, E. P. (Eds.). . **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance**. [s.l.] Blackwell Publishing Ltda, 2011. p. 90–100.

PICKERING, C. Caffeine, CYP1A2 genotype, and sports performance: is timing important? **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 349–350, 2018.

PUENTE, C. et al. The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2018.

RAHIMI, R. The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of

caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Ir J Med Sci**, v. 188, n. 1, p. 337–345, 2018.

SACHSE, C. et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **Br J Clin Pharmacol**, v. 47, n. 4, p. 445–449, 1999.

SALINERO, J. J. et al. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. **Nutrients**, v. 9, n. 269, p. 1–12, 2017.

SESSA, F. et al. Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 15, n. 4, p. 285–290, 2011.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. 1961.

SMITH, B. D.; GUPTA, U.; GUPTA, B. S. **Caffeine and activation theory: effects on health and behavior**. 1. ed. Boca Raton: [s.n.].

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, KAY J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance : A Systematic Review and Meta – Analysis. **Sports Med**, v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018.

SOUZA JUNIOR, T. P. DE et al. A Cafeína potencializa o desempenho em atividades de endurance? **Brazilian Journal of Biomotricity**, v. 6, n. 3, p. 144–152, 2012.

SPINELI, 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**, v. 30, n. 10, p. 1869–1877, 2020.

STØLEN, T. et al. Physiology of Soccer. **Sports Med**, v. 35, n. 6, p. 501–36, 2005.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; JAMES, R. S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 15, p. 3703–3713, 2015.

TEMPLE, J. L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 6, p. 793–806, 2009.

VANCINI, R. L.; PESQUERO, J. B.; LIRA, C. A. B. DE. Aspectos genéticos do desempenho esportivo. In: ANDRADE, M. DOS S.; LIRA, C. A. B. DE (Eds.). . **Fisiologia do Exercício**. Barueri - SP: Manole, 2016. p. 853–870.

WOMACK, C. J. et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **J Int Soc Sports Nutr.**, v. 9, n. 7, p. 1–6, 2012.

WOMACK, C. J. et al. Erratum to: The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 12, n. 24, p. 1, 2015.