

INFLUÊNCIA DO GENÓTIPO CYP1A2 NA PERFORMANCE ESPORTIVA DE INDIVÍDUOS FISICAMENTE ATIVOS SOB SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA: REVISÃO SISTEMÁTICA

GABRIEL PERES MESSENBURGER¹; FERNANDA FERREIRA NUÑEZ²; OLAVO POREPP³; LUCAS DAS NEVES COLLARES⁴; FELIPE DELPINO⁵; SIMONE PIENIZ⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – gabrielmessenburger@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fernandafnunez@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul – olavo_sc@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – lucasnevescollares@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – fmdsocial@outlook.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – nutrisimone@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina), encontrada naturalmente em bebidas como chá, café e erva-mate, é uma substância psicoativa que atua como antagonista competitivo não seletivo da adenosina, um dos compostos responsáveis pela regulação do ciclo sono-vigília, comportamento e motivação (BARONE; ROBERTS, 1996). A cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com a concentração plasmática máxima ocorrendo entre 15 a 120 minutos após a ingestão, e sua resposta é dose dependente (NEHLIG, 2016). O metabolismo ocorre principalmente no fígado, por meio do complexo enzimático citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (GOASDUFF et al., 1996).

Atletas de todo o mundo têm utilizado cafeína na tentativa de melhorar seu desempenho físico (DEL COSO; MUÑOZ; MUÑOZ-GUERRA, 2011). Devido à influência da variação genética na expressão da isoenzima CYP1A2, a resposta individual dos atletas à ingestão de cafeína tem sido questionada (YANG; PALMER; DE WIT, 2010). Um polimorfismo de nucleotídeo único no íntron 1 do gene CYP1A2 (-163C > A; rs762551) influencia o metabolismo da enzima CYP1A2. A substituição -163C > A resulta em três diferentes combinações alélicas: indivíduos homozigotos para o alelo AA apresentam um metabolismo mais rápido da cafeína (metabolizadores rápidos), em comparação com a combinação de alelos AC (metabolizadores intermediários) e alelos CC (metabolizadores lentos) (DJORDJEVIC et al., 2008; SACHSE et al., 1999). Assim, os metabolizadores rápidos poderiam se beneficiar do processo acelerado de metabolização da cafeína, resultando em várias respostas fisiológicas que podem influenciar diretamente o desempenho esportivo (GANIO et al., 2009; GUEST et al., 2018). Nesse contexto, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar o efeito da suplementação de cafeína e a influência do polimorfismo no gene CYP1A2 sobre o desempenho esportivo de atletas e indivíduos fisicamente ativos em diversas modalidades esportivas.

2. METODOLOGIA

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4*, e reportada conforme as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A intervenção foi definida como a suplementação de cafeína em qualquer dosagem. O placebo foi definido como grupo controle. O desfecho principal

é a performance esportiva. E além disso, deveria ser analisada a influência do genótipo CYP1A2, avaliando o desempenho das três diferentes combinações alélicas.

Para alcançar os objetivos da pesquisa aplicamos critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Não houve restrição quanto ao idioma dos estudos avaliados na busca. Foram excluídos estudos que investigaram outros suplementos, dietas específicas ou estratégias dietéticas além do escopo da cafeína. Não houve restrição quanto à idade dos participantes. Além disso, foram excluídos estudos transversais, aqueles com populações sedentárias, investigações em andamento e ensaios clínicos não randomizados. Todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação de cafeína nos desfechos relacionados ao desempenho esportivo, desempenho no exercício, desempenho de resistência ou *endurance* foram incluídos.

As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), CINAHL, e SPORTDiscus. A busca foi feita até fevereiro de 2024, sem restrição de data ou idioma. A estratégia de busca incluiu diversas combinações de termos livres e *Medical Subject Headings* (MeSH) relacionados a cafeína (e.g., '*caffeine supplementation*', '*caffeine*', '*trimethylxanthine*'), genótipo CYP1A2 (e.g., '*polymorphisms*', '*CYP1A2*'), e performance ou exercício (e.g., '*performance*', '*physical exercise practitioners*', '*athletes*', '*trained individuals*'). Os operadores booleanos OR e AND foram utilizados para construir a estratégia de busca com esses descritores.

Seguida da finalização das buscas nessas diversas bases de dados, uma revisão manual foi feita para eliminar artigos duplicados. Dois revisores (FFN e LNC) avaliaram títulos, resumos e textos completos dos artigos. Qualquer discordância que tenha aparecido durante o processo de revisão, foi resolvida em consenso. Caso fosse necessário, um terceiro revisor (GPM) era consultado para resolver as discordâncias. O processo de seleção foi facilitado pela plataforma *Rayyan* (OUZZANI et al., 2016).

A RoB 2, versão atualizada da *Cochrane tool* para avaliar o risco de viés foi utilizada. Os seguintes domínios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido a dados de desfecho ausentes, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral. Cada um desses domínios foi classificado como *low risk of bias* (baixo risco de viés), "*some concerns*" (algumas preocupações) ou *high risk of bias* (alto risco de viés). Com base nesses domínios, dois autores (GPM e LNC) avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo. Em caso de discordância entre as avaliações e impossibilidade de alcançar um consenso, um terceiro autor (S.P.) foi consultado para tomar a decisão final.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura resultou em 1333 registros. Após a remoção de duplicatas, 536 artigos foram excluídos, restando 797 para avaliação posterior. Após a avaliação do título e resumo dos estudos restantes, 768 foram considerados inelegíveis por não atenderem aos critérios de inclusão especificados. Entre os 28 estudos restantes, 11 estudos foram excluídos durante a leitura do texto completo. Finalmente, 17 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão sistemática. Desses estudos incluídos, um estudo foi realizado na Austrália, três no Brasil, um no Canadá, um no Iraque, três na Espanha, dois no Reino Unido e cinco nos Estados Unidos. O tamanho das amostras variou de 10 a 113 indivíduos. Um estudo foi conduzido com mulheres, nove com homens e sete com ambos os gêneros.

Na análise do risco de viés apenas dois estudos demonstraram baixo risco de viés em todos os domínios. Cinco estudos foram classificados como "algumas preocupações" no domínio processo de randomização. Apenas um estudo foi classificado como tendo "algumas preocupações" no domínio de desvios das intervenções pretendidas. Todos os estudos foram classificados como de baixo risco de viés no domínio de dados de desfecho ausentes. Apenas um estudo foi classificado como "algumas preocupações" na mensuração do desfecho. Entre os 17 estudos incluídos nesta revisão sistemática, apenas dois foram classificados como de baixo risco de viés na seleção dos resultados relatados, enquanto os outros 15 estudos foram classificados com "algumas preocupações" no mesmo domínio. No geral, apenas dois estudos foram classificados como de baixo risco de viés. Nenhum estudo foi classificado como de alto risco de viés.

Os estudos incluídos avaliaram diversas modalidades esportivas ou testes físicos, como exercício resistido, diversos exercícios aeróbicos, ciclismo, e testes relacionados a esportes coletivos como handebol e basquete. Em sumário, a suplementação de cafeína melhora o desempenho esportivo de forma geral, seja em exercícios aeróbicos, treinos de resistência ou esportes coletivos. Alguns estudos parecem não demonstrar diferença entre os genótipos, enquanto outros mostram que o genótipo AA apresenta melhora no desempenho em alguns tipos de exercícios, os portadores de AC podem experimentar uma leve melhora, e os portadores de CC parecem não apresentar efeito ou potencialmente uma queda no desempenho. Os polimorfismos no gene CYP1A2 influenciaram o desempenho dos indivíduos no ciclismo, em exercícios de resistência e em alguns testes físicos relacionados a esportes coletivos. No entanto, alguns dos resultados positivos relatados não estão diretamente relacionados aos desfechos de desempenho de interesse nos esportes, mas sim em vários testes físicos que não refletem exatamente o desempenho esportivo competitivo. Da mesma forma, a interação entre a intervenção e o genótipo parece ocorrer com maior frequência em testes físicos variados, em vez de na prática esportiva real.

Ao considerar as limitações das evidências incluídas em nossa revisão sistemática, nossa análise revela que apenas dois estudos apresentaram baixo risco de viés na seleção dos resultados relatados. Os outros 15 artigos incluídos foram classificados como "algumas preocupações". Essa discrepância nas classificações se deve ao fato de que apenas dois estudos foram registrados antes de sua execução. Assim, não sabemos se os desfechos analisados e relatados foram exatamente aqueles que os autores pretendiam relatar antes de conduzir o estudo. É importante o pré-registro dos estudos para evitar a ocultação de possíveis efeitos negativos ou nulos, reduzindo, assim, a possibilidade de viés de publicação. Vale ressaltar que consideramos inadequada a realização de uma meta-análise neste contexto. Os estudos incluídos em nossa análise são altamente heterogêneos, abrangendo diversas modalidades esportivas, diferentes testes físicos e populações de participantes distintas. Além disso, os estudos relatam seus resultados de maneiras variadas. Realizar uma análise estatística e resumir esses dados não apenas seria impossível para todos os estudos, mas também imprudente. Tal abordagem poderia levar à superestimação dos resultados e conclusões prematuras e imprecisas.

Com base nas evidências apresentadas, ainda não parece apropriado recomendar testes de genotipagem para atletas ou indivíduos fisicamente ativos. Ao considerar recomendações práticas e suas implicações para a saúde pública, o alto custo dos testes de genotipagem representa uma barreira significativa na avaliação de tais recomendações. É evidente que isso depende de cada contexto, e há

situações em que organizações podem ter os meios para testar seus atletas, mas isso é improvável para toda a população fisicamente ativa. Embora saibamos que as evidências apontam para uma melhora geral no desempenho físico com a suplementação de cafeína, nem todos respondem da mesma maneira, como observado nesta revisão. Além disso, é importante que mais estudos sejam realizados nesse contexto. São necessários estudos com tamanhos de amostra maiores, desfechos bem definidos e uma população maior de homozigotos CC. Além disso, é crucial que esses novos estudos sejam registrados antes de sua execução. O registro melhora a transparência do processo de pesquisa, prevenindo a ocultação e a não publicação frequente de resultados negativos ou não significativos, ao mesmo tempo que protege contra modificações de dosagem e a execução de múltiplas análises estatísticas.

4. CONCLUSÕES

Embora não haja consenso entre os estudos analisados, os resultados indicaram que os metabolizadores rápidos (AA) apresentam uma melhora no desempenho atlético quando suplementados com cafeína, enquanto os metabolizadores intermediários (AC) mostram efeitos nulos ou triviais. No entanto, os metabolizadores lentos (CC) podem experimentar efeitos nulos ou, ocasionalmente, prejudiciais com a suplementação de cafeína. Esses efeitos podem ser influenciados pela dosagem e pelo tempo de ingestão da cafeína antes do exercício.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARONE, J. J.; ROBERTS, H. R. Caffeine consumption. **Food and Chemical Toxicology**, v. 34, n. 1, p. 119–129, 1 jan. 1996.
- DEL COSO, J.; MUÑOZ, G.; MUÑOZ-GUERRA, J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 36, n. 4, p. 555–561, ago. 2011.
- DJORDJEVIC, N. et al. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 381–385, abr. 2008.
- GANIO, M. S. et al. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 23, n. 1, p. 315–324, jan. 2009.
- GOASDUFF, T. et al. Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat. **Biochemical Pharmacology**, v. 52, n. 12, p. 1915–1919, 24 dez. 1996.
- GUEST, N. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 50, n. 8, p. 1570, ago. 2018.
- NEHLIG, A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? **Practical Neurology**, v. 16, n. 2, p. 89–95, abr. 2016.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.
- SACHSE, C. et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 445–449, abr. 1999.
- YANG, A.; PALMER, A. A.; DE WIT, H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. **Psychopharmacology**, v. 211, n. 3, p. 245–257, ago. 2010.