

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

EFEITOS DA AÇÃO DA CAFEÍNA SOBRE O DESEMPENHO DE CORREDORES
METABOLIZADORES RÁPIDOS E LENTOS: um ensaio randomizado

RODRIGO QUEVEDO

Porto Alegre, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

EFEITOS DA AÇÃO DA CAFEÍNA SOBRE O DESEMPENHO DE CORREDORES
METABOLIZADORES RÁPIDOS E LENTOS: um ensaio randomizado

Documento apresentado para defesa de tese de doutorado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

RODRIGO QUEVEDO

ORIENTADOR: Dr. ÁLVARO REISCHAK DE OLIVEIRA

CO-ORIENTADOR: Dr. NELSON JURANDI ROSA FAGUNDES

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Quevedo Carvalho, Rodrigo

EFEITOS DA AÇÃO DA CAFEÍNA SOBRE O DESEMPENHO DE
CORREDORES METABOLIZADORES RÁPIDOS E LENTOS: um ensaio
randomizado / Rodrigo Quevedo Carvalho. -- 2023.

88 f.

Orientador: Alvaro Reischak de Oliveira.

Coorientador: Nelson Jurando Rosa Fagundes.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de
Educação Física, Bacharelado em Educação Física, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Cafeína. 2. Desempenho. 3. Corrida de pista. 4.
Resistência aeróbica. I. Reischak de Oliveira, Alvaro,
orient. II. Jurando Rosa Fagundes, Nelson, coorient.
III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. **Alvaro Reischak de Oliveira**, que numa conversa de bar, tomando café e comendo pão de queijo me “convidou” para participar do GEFEX. Eu sei lá de onde ele tirou que eu poderia contribuir. Deu nisso. **OBRIGADO PROFESSOR**, por toda orientação, puxadas de orelha, mas principalmente por acreditar que valia a pena, porque eu tive muitas dúvidas.

Ao meu co-orientador **Nelson Jurandi Rosa Fagundes**, que numa corrida sem nenhuma pretensão se ofereceu para me auxiliar com a genética da tese. Temos até artigo com quenianos e etíopes!

Aos amigos **Fábio Lanferdini, Francesco Boeno, César Moritz** e ao **Thiago Ramis**, que foram os caras que me convenceram a fazer esse (2º) doutorado.

Aos colegas que formaram a minha equipe de trabalho: **Rodrigo Leal, Gabriel Tossi, Raquel Bender, Cassiano Silva, Vítor Delavald, Emerson Fragoso e Samuel Munhoz**, sem vocês a mágica nunca aconteceria. Vocês seguram muitas encrencas. Agradeço de coração.

As colegas **Gabriela dos Santos, Jéssica Queiroz e Josiane Krause**, que sempre estavam por perto para me ajudar e me ensinar principalmente a como fazer uma revisão sistemática (em 2024 sai, prometo!).

Aos professores **Nadia Cristina Valentin, Flávio Castro, Jerri Ribeiro, Giovanni Cunha, Jean Geremia, Ronei Pinto, Maurício Krause, Janice Mazo, Leonardo Tartaruga e Ricardo Petersen**, professores que marcaram muito minha trajetória acadêmica na Educação Física dentro da ESEFID/UFRGS, pela competência, excelência e carinho.

Aos servidores do LAPEX: **Marli A. de Melo, Alex Fagundes, Luciano Wutke, Márcio Maldonado, Ricardo E. Santos e Cláudio Gonçalves**, que estavam sempre dispostos a me ajudar a entender o quão complexo é o LAPEX.

Agradecimento *in memoriam* ao servidor **Luiz Pinto Ribeiro** (onde quer que tu estejas agora), pela amizade e pelas resenhas todos os dias de manhã com nosso amigo **Anderson Osório**.

A amigo e colega de barra (2016/1) **Rodrigo Leal**. Teu sobrenome fala muito (ou quase tudo) de ti. Grande parceiro que a ciência me presenteou. Nesta reta final de tese, tu foste incansável me ajudando nas análises finais, montando os gráficos e criticando o manuscrito com muito critério e clareza. Muito obrigado Xará!

Gostaria de mencionar meus dois filhos **Davi e Bernardo**... foi por vocês que eu me sacrifiquei tanto, só que a recompensa que eu queria era outra: mais convívio com vocês dois juntos, o que não veio. Não me arrependo de nada. Amo vocês dois cada vez mais!

Agradecer ao meu amigo de longa data **Cleimar Rodrigo Tomazelli**, colega de assessoria (em nome de toda a **Companhia dos Cavalos**), que sempre me incentivou, apoiou e muito conversou comigo sobre ciência aplicada. FORZA E BOA PROVA!

E finalmente a minha esposa, **Adriana Wolf Friedrich**, que quando escrevia essas palavras, ela completava 27 semanas de gestação da nossa filha **Betina**, que logo vai nascer e nos alegrar muito (3º IRONMAN). Eu não saberia por onde começar a te agradecer e descrever tudo que tu já fizeste por mim. TE AMO!!

ABSTRACT

Endurance sports have seen an exponential increase in the number of practitioners. These are sports characterized by demanding long periods of training and competition typically defined as resistance to fatigue during short-term intense physical activity or even during prolonged submaximal exercise, in which the intensity used can be moderate to high, between 75% and 85% of maximum oxygen consumption (VO_2Max) or frequency maximum heart rate. Exercise in this intensity range places a high energy demand on the body. Caffeine (CAF) is the most popular psychoactive natural alkaloid in existence. It is easily found in many plant foods. It is not considered a pharmacological drug, but a drug with a stimulating effect on the central nervous and muscular systems, mainly. It is a competitive antagonist of adenosine receptors, reducing its negative regulation and neurological activity. The CYP1A1 gene affects the rate of CAF metabolism. Individuals with the A/A genotype are fast metabolizers, while A/C and C/C individuals are slow metabolizers. The aim of this work was to compare the effect of CAF action on the performance of endurance athletes trained from a 5000 m test and a fixed load test until exhaustion, through a randomized, crossover and double-blind trial. Countermovement jump height was a performance variable evaluated as a secondary objective because it is a strength/power variable, not endurance. 26 runners (13 men aged 30.4 (\pm 6.8 years); 68.7 (\pm 7.2 kg); 173.6 (\pm 4.8 cm); and 13 women aged 35.5 (\pm 5.1 years); 57.6 (\pm 5.8 kg); 165.2 (\pm 5.9 cm), VO_2Max 52,16 (\pm 5.27 ml.kg⁻¹.min⁻¹) constituted the sample. No significant differences were found between acute 4 mg.kg⁻¹ supplementation in athletes trained in aerobic endurance running, whether they are fast metabolizers (A/A) or slow metabolizers (A/C or C/C) in a 5000 m sprint on a track; fixed load test on treadmill; countermovement jump (CMJ) and energy expenditure (GE). There was also no significant difference in mean heart rate (HRm), subjective perception of exertion (RPE) and respiratory exchange rate (RER). Even though there were no significant differences, it is possible to observe, in general, an improved marginal effect in the use of CAF compared to placebo (PLA). Individual responses also varied between participants. A significant difference was observed when comparing the sexes in the two PLA and CAF conditions. Men had a better response than women, especially in the initial three kilometers of the running test. The field tests were under environmental conditions in which the temperature was very high and the ergogenic effect of CAF would be expected to overcome this bias. These results reinforce the need for more studies that compare

male and female populations, especially where all participants are previously identified as fast and slow metabolizers based on a genetic test.

Keywords: *caffeine, performance, track running, aerobic endurance*

RESUMO

Os esportes de resistência têm registrado um aumento exponencial no número de praticantes. São esportes caracterizados por exigir longos períodos de treinamento e competição tipicamente definidos como resistência à fadiga durante atividade física intensa de curta duração ou mesmo durante exercício submáximo prolongado, em que a intensidade utilizada pode ser moderada a alta, entre 75% e 85% do consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{Max}$) ou frequência cardíaca máxima. O exercício nesta faixa de intensidade exige uma alta demanda de energia do corpo. A cafeína (CAF) é o alcaloide natural psicoativo mais popular que existe. É facilmente encontrado em muitos alimentos vegetais. Não é considerado um fármaco, mas sim uma droga com efeito estimulante do sistema nervoso central e muscular, principalmente. É um antagonista competitivo dos receptores de adenosina, reduzindo sua regulação negativa e atividade neurológica. O gene CYP1A1 afeta a taxa de metabolismo do CAF. Indivíduos com o genótipo A/A são metabolizadores rápidos, enquanto indivíduos A/C e C/C são metabolizadores lentos. O objetivo deste trabalho foi comparar o efeito da ação da CAF no desempenho de atletas de resistência aeróbica treinados a partir de um teste de 5000 m e um teste de carga fixa até a exaustão, por meio de um ensaio randomizado, cruzado e duplo-cego. A altura do salto com contramovimento foi uma variável de desempenho avaliada como objetivo secundário por ser uma variável de força/potência e não de resistência. 26 corredores (13 homens com idade de 30,4 (\pm 6,8 anos); 68,7 (\pm 7,2 kg); 173,6 (\pm 4,8 cm); e 13 mulheres com idade de 35,5 (\pm 5,1 anos); 57,6 (\pm 5,8 kg); 165,2 (\pm 5,9 cm), $VO_2\text{Max}$ 52,16 (\pm 5,27 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) constituíram a amostra. Não foram encontradas diferenças significativas entre a suplementação aguda de 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em atletas treinados em corrida de resistência aeróbica, sejam eles metabolizadores rápidos (A/A) ou metabolizadores lentos (A/C ou C/C) em corrida de 5000 m em pista; teste de carga fixa em esteira; salto com contramovimento (SCM) e gasto energético (GE). Também não houve diferença significativa na frequência cardíaca média (FCm), percepção subjetiva de esforço (PSE) e taxa de troca metabólica (RER). Mesmo não havendo diferenças significativas, é possível observar, de forma geral, um efeito marginal melhorado no uso da CAF em comparação com placebo (PLA). As respostas individuais também variaram entre os participantes. Foi observada diferença significativa quando comparados os sexos nas duas condições PLA e CAF. Os homens tiveram resposta melhor que as mulheres, principalmente nos três quilômetros iniciais

do teste de corrida. Os testes de campo foram realizados em condições ambientais em que a temperatura era muito elevada e seria esperado que o efeito ergogênico do CAF superasse esse viés. Estes resultados reforçam a necessidade de mais estudos que comparem populações masculinas e femininas, especialmente onde todos os participantes são previamente identificados como metabolizadores rápidos e lentos com base num teste genético.

Palavras-chave: cafeína, desempenho, corrida em pista, resistência aeróbica

RODRIGO QUEVEDO CARVALHO

EFEITOS DA AÇÃO DA CAFEÍNA SOBRE O DESEMPENHO DE CORREDORES
METABOLIZADORES RÁPIDOS E LENTOS: um ensaio randomizado

Conceito Final:

Aprovado em: 22 de dezembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Prof. Dr. Mauricio da Silva Krause

Prof. Dr. Fernando Diefenthaler

Orientador - Prof. Dr. Alvaro Reischak de Oliveira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
3. BREVE REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. Absorção, metabolização e cinética da CAF	17
3.2. Efeito da CAF na contração muscular	18
3.3. Efeito da CAF na metabolização de lipídios	20
3.4. Efeito da CAF no sistema nervoso central	22
3.5. CYP1A2	23
4. MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1. Participantes do estudo e recrutamento	28
4.2. Saliva, DNA e Genotipagem	29
4.3. Ensaio, randomização e suplementação	30
4.4 Desenho experimental	31
4.4.1. Visitas 1 a 5 (V1, V2, V3, V4 e V5)	32
4.5. Cafeína	35
4.6. Composição Corporal	36
4.7. Consumo máximo de oxigênio – VO ₂ Máx	36
4.8. Salto contra movimento - SCM	38
4.9. Índice de Bulbo Úmido – Termômetro de Globo - IBUTG	39
4.10. Gasto energético (GET) e Taxa de troca respiratória (RER)	40
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
6. RESULTADOS	44
6.1. Testes principais	44

6.1.1. Teste de 5000 m rasos	45
6.1.2. Teste de carga fixa em esteira	50
6.2. Gasto energético	52
6.3. Desempenho de salto contra movimento - SCM	55
6.4. Estresse térmico (IBUTG)	56
7. DISCUSSÃO	58
8. CONCLUSÃO	74
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	76
10. PERSPECTIVAS FUTURAS	77
11. REFERÊNCIAS	78

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, os esportes de resistência aeróbica, principalmente as corridas de longa distância, têm ganhado grande popularidade. Um número cada vez maior de pessoas está participando de competições de longa distância, especialmente meia maratona, maratona, triatlo e trilhas. Esses esportes exigem uma quantidade considerável de tempo dedicado ao treinamento e às competições, com atletas amadores levando de 2 horas a até 17 horas para completar provas de meia maratona e IRONMAN, respectivamente (JEUKENDRUP, 2011). Para ANDERSON (2013), resistir a fadiga é o mais importante preditor de desempenho. Ou seja, é a capacidade de sustentar uma velocidade ou ritmo de alta qualidade, ou uma fração do consumo máximo de oxigênio ($VO_2Máx$), ou ainda uma porcentagem específica da velocidade máxima de corrida por um longo período sem que ocorra uma queda no ritmo ou intensidade.

Nesse contexto, a intensidade aplicada, varia de moderada a alta, correspondendo a cerca de 75% a 85% do $VO_2Máx$ ou 78% a 88% da frequência cardíaca máxima (FCMáx) (SYLTA, TØNNESEN E SEITER, 2014). Realizar atividades físicas nessa faixa de intensidade demanda uma grande quantidade de energia do organismo, resultando em aumento da temperatura corporal, desidratação elevada, esgotamento das reservas energéticas e perda considerável de eletrólitos. Além disso, há um alto estresse muscular que pode levar a danos nos tecidos, fadiga, câibras e outros efeitos fisiológicos. Também ocorre uma diminuição na capacidade motora e um impacto psicológico significativo (LAURSEN et al., 2005).

Uma estratégia para a melhoria do desempenho esportivo é a utilização de recursos ergogênicos nutricionais ou farmacológicos. Seja no meio competitivo ou recreacional, com frequência se observa o uso da CAF, considerado o alcaloide

psicoativo mais consumido do planeta (WICKHAM e SPRIET, 2018; WANG et al., 2023). A CAF, quimicamente chamada de 1,3,7 trimetilxantina, é conhecida por sua capacidade de induzir a vigília e restaurar o estado de alerta, agindo como um estimulante do sistema nervoso central (SNC) (VOLK e CREIGHTON, 2013; NEHLIG, 2018; GUEST et al., 2021; WANG et al., 2023). É interessante observar que a CAF não é considerada um fármaco. É comercializada de forma livre justamente por apresentar baixíssima capacidade de induzir seu consumidor à dependência. A CAF é encontrada em muitos produtos que são de fácil acesso e que diariamente são consumidos pela população, tanto pelo seu baixo custo, como pela facilidade de acesso (MELLO et al., 2007; HECKMAN, WEIL e MEJIA, 2010; LOPES, 2015; NEHLIG, 2018; GUEST et al., 2021). A CAF é absorvida de forma rápida e eficiente pelo trato gastrointestinal logo após a sua administração/ingestão com praticamente 100% de biodisponibilidade. As doses de 3 a 6 mg.kg⁻¹ são consideradas tipicamente ergogênicas, quando ingeridas entre 30 e 90 minutos antes de iniciar o exercício (GLAISTER e GISSANE, 2018). Aproximadamente 15 minutos após a ingestão, concentrações elevadas de CAF aparecem na circulação sanguínea, atingindo pico aproximadamente 60 minutos; a meia vida da CAF é de 3 a 4 horas. O fígado é o principal órgão metabolizador da CAF, quase que exclusivamente pelas enzimas do citocromo P450, que são expressas pelo gene CYP1A2. O resultado dessa metabolização produz três metabólitos principais: paraxantina, teobromina e teofilina, que podem estar relacionados a mediação de alguns dos efeitos na melhora do desempenho esportivo. Por ser uma substância tanto lipossolúvel quanto hidrossolúvel, ela se move/desloca através das membranas celulares com a mesma eficiência e facilidade em que é absorvida e assim passa a circular por vários tecidos e órgãos do corpo (ALTIMARI et al., 2006; GOLDSTEIN et al., 2010, GUEST et al. 2021), como no SNC (principalmente), tecido muscular

esquelético, no músculo cardíaco, na função renal, na musculatura lisa dos brônquios e no trato gastrointestinal (DÂMASO, 2001 apud ALTERMANN et al., 2005). No estudo de VOLK e CREIGHTON (2013), após atravessar a barreira hematoencefálica, a CAF promove o aumento de vários neurotransmissores essenciais que são críticos para suas ações fisiológicas. Há um consenso de que a CAF tem a habilidade de se ligar aos receptores de adenosina ADORA1 e ADORA2A. Esse possivelmente seja o principal mecanismo que explica a ergogenicidade da CAF durante atividades físicas locomotoras (DAVIS et al. 2009; GUEST et al. 2021). A CAF bloqueia esses receptores impedindo a ação da adenosina, reduzindo a regulação negativa dos receptores excitatórios. A CAF ao se ligar a esses receptores aumenta a liberação de catecolaminas, acetilcolina e serotonina, e possivelmente outros neurotransmissores, promovendo repercussões nas taxas de ativação muscular, na secreção de adrenalina, altera a utilização do substrato, promove o aumento da liberação de íons celulares e diminui a percepção de dor e fadiga, ou seja, fatores que podem melhorar o desempenho no exercício (PICKERING E KIELY, 2018; WANG et al. 2023). Esse mecanismo poderia explicar os efeitos ergogênicos da CAF não apenas nas práticas de resistência aeróbica (SOUTHWARD, RUTHERFURD-MARKWICK e ALI 2018); exercícios de capacidade anaeróbica, força e potência (GRGIC 2018; GRGIC et al. 2018); e em esporte de natureza mais intermitente com é o caso de esportes de combate e coletivos (GOMEZ-BRUTON et al. 2021; DIAZ-LARA et al. 2023).

A grande maioria dos ensaios laboratoriais encontrou evidências do efeito agudo da CAF em testes de contrarrelógio com ciclismo comparado a ensaios PLA (GLAISTER e GISSANE, 2018; SOUTHWARD, RUTHERFURD-MARKWICK e ALI, 2018; MIELGO-AYUSO et al., 2019;). Segundo FERGUSON, HARNISH E CHASE (2021) não existem estudos descritivos de eventos de ciclismo em pista, ou mesmo em

competições. Os estudos são todos em cicloergômetros, eventualmente na bicicleta dos próprios participantes, e em ambientes laboratoriais controlados. Isso também vale para estudos com corrida, que reforçam essas evidências do efeito ergogênico partir do consumo agudo de CAF (GLAISTER; GISSANE, 2018; SOUTHWARD, RUTHERFURD-MARKWICK e ALI, 2018; MIELGO-AYUSO et al., 2019;).

WANG et al. (2023) apresentam uma meta-análise demonstrando que o consumo agudo de CAF, comparados com ensaios PLA, tem efeitos tanto positivos quanto negativos em protocolos de corrida, com foco no desempenho dos corredores até a exaustão. Na meta-análise de GLAISTER e GISSANE (2028), analisa o efeito da CAF em desfechos fisiológico, como FC, VO₂ e RER, concluindo que mais estudos sobre o efeito da CAF sobre essas variáveis são necessários, ou seja, bem inconclusivos. Nos estudos com corrida, a grande maioria dos protocolos também envolve um de contrarrelógio, onde o tempo é a principal variável de desempenho analisada. São raros os trabalhos onde o teste é realizado no campo, pista ou evento esportivo (BRIDGE e JONES 2006; O'ROURKE et al., 2008; CHURCH et al., 2015). Variáveis fisiológicas como consumo de oxigênio em carga fixa, taxa de troca respiratória, percepção subjetiva de esforço e frequência cardíaca em geral são variáveis avaliadas junto com desempenho por tempo (BELL e MCLELLAN, 2003; BLACK, WADDELL e GONGLACH, 2015; GONÇALVES et al., 2017). E muito dos estudos avalia parâmetros bioquímicos, como lactato, perfil lipídico e glicêmico, cortisol, entre outros (BELL e MCLELLAN, 2003; FERNÁNDEZ-ELÍAS et al., 2015; GONÇALVES et al., 2017).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi analisar a influência da ação da CAF no desempenho de atletas de corrida de resistência aeróbica metabolizadores rápidos e lentos treinados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da CAF no desempenho de corredores de resistência aeróbica em dois testes de corrida de 5000m na pista atlética e em dois testes de carga fixa em esteira.
- Avaliar o efeito da CAF comparando o tempo de corrida e a percepção subjetiva de esforço no teste de 5000m rasos na pista.
- Avaliar o efeito da CAF comparando o tempo de corrida, o consumo médio de oxigênio, a taxa de troca metabólica, o gasto energético e a frequência cardíaca do teste de carga fixa em esteira.
- Avaliar o efeito da CAF no desempenho da altura de salto contramovimento pré e pós corrida de 5000m rasos na pista.

3. BREVE REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ABSORÇÃO, METABOLIZAÇÃO E CINÉTICA DA CAF

A CAF é absorvida de forma rápida e eficiente pelo trato gastrointestinal logo após a sua administração/ingestão com praticamente 100% de biodisponibilidade. Por ser uma substância tanto lipossolúvel quanto hidrossolúvel, ela se move/desloca através das membranas celulares com a mesma eficiência e facilidade em que é absorvida e assim passa a circular por vários tecidos e órgãos do corpo (ALTIMARI et al. 2006; GOLDSTEIN et al., 2010), como no SNC, tecido muscular esquelético, no músculo cardíaco, na função renal, na musculatura lisa dos brônquios e no trato gastrointestinal (DÂMASO, 2001 *apud* ALTERMANN et al. 2005). No estudo de VOLK e CREIGHTON, (2013), após atravessar a barreira hematoencefálica, a CAF promove o aumento de vários neurotransmissores essenciais que são críticos para suas ações fisiológicas.

Os níveis da CAF na corrente sanguínea aparecem elevados dentro de 15 a 60 minutos após o consumo. O pico máximo de concentrações plasmáticas pode ser evidente de 30 a 90 minutos após o consumo, com uma meia-vida de 3 a 6 horas (SINCLAIR e GEIGER, 1999; GRAHAM, 2001; ALTERMANN et al, 2008; GOLDSTEIN et al. 2010; PICKERING E KIELY, 2018). Esses fatores podem, por consequência também influenciar na quantidade de CAF total excretada podendo variar entre 1 e 3% na urina como CAF livre (DUTHEL et al. 1991 *apud* ALTIMARI et al. 2005 e MELLO et al., 2007). Segundo PERERA et al. 2010; PERERA et al. 2011, apesar da depuração da CAF e a razão metabólica no plasma serem consideradas “padrão ouro” para a atividade da CYP1A2, a correlação CAF/paraxantina também se apresentou alta a partir de amostras de saliva (FUHR E ROST, 1994; KALOW E TANG, 1991). Estudos sugerem que a razão de concentração de CAF/paraxantina na saliva produz

correlações consistentes e reprodutíveis com a razão metabólica de CAF/paraxantina no plasma ou no soro (ALKAYSI et al., 1988; CARRILLO et al., 2000; FUHR e ROST, 1994).

Segundo MARTINS et al (2020) os mecanismos que explicam o desempenho no exercício mediados pela CAF incluem a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (KLEIN et al., 1990); impedir que o glicogênio muscular seja depletado pela inibição da enzima fosfodiesterase (GRAHAM E SPRIET, 1991); e a ação antagônica da CAF nos receptores de adenosina ADORA1 e ADORA2A no SNC (McLELLAN, CALDWELL, LIEBERMAN (2016). Possivelmente um desses fatores, ou mesmo a combinação deles, possa ser responsável pelos mecanismos de ação, após ingestão de CAF, no desempenho dos esportes. Todavia, apenas um desses mecanismos tem maior força no que tange, de fato, explicar a ação ergogênica da CAF no desempenho esportivo. Para melhor compreensão, um breve relato dos três mecanismos será descrito na sessão abaixo.

3.2. EFEITO DA CAF NA CONTRAÇÃO MUSCULAR

CAF tem a capacidade de reduzir o limiar de excitabilidade e prolongar a duração do período ativo da contração muscular, ou seja, aumento da liberação de cálcio (Ca^{2+}) do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma e inibição do mecanismo de recaptção do cálcio pelo retículo, tornando o cálcio mais disponível para contração muscular. No estudo proposto por KONISHI E KURIHARA (1987) esse mecanismo de potenciação de contração por CAF foi estudado em fibras musculares dissecadas do músculo tibial anterior de anfíbio. Foi observado que baixas concentrações de CAF entre 2 e 4 mmol^{-1} , potencializam a tensão de contração. A partir destes resultados levantou-se a hipótese de que baixas concentrações de CAF induzem diretamente a liberação de

Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS) no estado de repouso e facilitando a liberação de Ca^{2+} , induzida pelo potencial de ação durante a contração muscular.

Resultados similares foram observados no trabalho de FRYER E NEERING (1989), porém com roedores. Os músculos utilizados no experimento foram o sóleo, músculo com fibras de contração lenta, e no músculo do extensor longo dos dedos, de contração mais rápida. A concentração molar de CAF para observar esse aumento na concentração de Ca^{2+} nos músculos do foi entre 0,2 e 1 mmol^{-1} corroborando a com os achados de KONISHI E KURIHARA (1987) em que a CAF potencializam a força de tetania nos músculos esqueléticos de mamíferos, neste caso roedores, aumentando a liberação de Ca^{2+} por estímulo basal e por estímulo do RS. Mecanismo similar foi observado em experimentos realizados *in vitro* a partir das fibras do músculo flexor curto de camundongos por ALLEN E WESTERBLAD (1995). Eles observaram que a concentração de Ca^{2+} aumenta na presença da CAF (5 mmol^{-1} de CAF), tanto no músculo em repouso quanto em tetania. Os mesmos autores observaram que a sensibilidade das proteínas miofibrilares ao Ca^{2+} medida na fibra intacta aumentou na presença da CAF. Os achados destes estudos demonstraram um efeito nítido da CAF no aumento da força em experimentos com modelo animal associados a liberação facilitada de Ca^{2+} do RS, desaceleração de recaptção pelo mesmo e aumento da sensibilidade miofibrilar. De fato, a descoberta do receptor de rianodina 1 do músculo esquelético, recentemente descoberta por DES GEORGES et al. (2016) vem ao encontro da ação da CAF no aumento da probabilidade de abertura dos canais de Ca^{2+} no RS. Cabe ressaltar que que nestes experimentos os músculos, fibras e canais de rianodina 1, foram expostos a concentrações milimolares (mmol^{-1}) de CAF. As mesmas concentrações relativizadas pela massa corporal em humanos seria altamente tóxica, ou seja, em quantidades e concentrações muito superiores as doses observadas no

plasma humano após a ingestão de quantidades típicas de CAF contidas em bebidas, alimentos ou suplementos (FREDHOLM et al. 1999). Cabe reforçar que esses procedimentos foram realizados em modelo animal: roedores e anfíbios. Não se tem relatos na literatura desse tipo de procedimento em seres humanos, mesmo em doses consideradas seguras.

3.3. EFEITO DA CAF NA METABOLIZAÇÃO DE LIPÍDIOS

A ação da CAF e sua influência no metabolismo de gorduras tem sido bem estudadas, com vários estudos mostrando que esse alcaloide pode aumentar a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo de reserva para oxidação nas mitocôndrias durante o exercício (CHESLEY et al. 1998; SPRIET; MACLEAN e DYCK, 1992; ESSIG, COSTIL e VAN HANDEL, 1980). No entanto, na maioria dos estudos, os ácidos graxos são estudados como um componente lipídico único, em oposição a analisá-los de acordo com o tipo, apesar dos diferentes papéis e funções individuais (OLCINA et al. 2012).

BELLET, KERSHBAUM; FINCK (1968) foram os primeiros a publicar um estudo demonstrando os efeitos da CAF no metabolismo como estimulador e mobilizador de ácidos graxos livres (AGL) promovendo uma economia na depleção de glicogênio muscular e, por consequência, melhorando o desempenho físico de resistência. Estes achados foram confirmados no estudo de COSTILL, DALSKY; FINK (1978), que demonstraram que o uso da CAF aumentou o desempenho de ciclistas competitivos em teste de exaustão a 80% do $VO_2Máx$ quando comparados a um ensaio PLA. Os autores também concluíram que o metabolismo de lipídeos foi maior durante o ensaio CAF, e que o metabolismo de carboidrato (CHO), calculado a partir dos dados da taxa de troca respiratória (RER), foram similares nos dois ensaios, sugerindo uma economia

deste substrato. ESSIG; COSTILL; VAN HANDEL (1980) também apontaram que o uso da CAF em 30 minutos de exercício submáximo em um teste de exaustão, a 70% do $VO_2Máx$ em bicicleta ergométrica, promoveu uma diminuição no catabolismo de glicogênio muscular e um aumento no uso dos triglicerídeos musculares quando comparados a um grupo controle. RUÍZ-MORENO et al. (2020), sugere que 3 mg.kg^{-1} , dose considerada moderada, antes do exercício promove uma mudança na utilização de substrato energético em direção a uma maior dependência de lipídios como fonte energética. Esse efeito foi evidente durante todo o tempo de exercício, do início ao fim. Durante 1 hora de ciclismo na taxa máxima de oxidação de gorduras (Fatmax), que representou $52,1 \pm 9,8\%$ do $VO_2Máx$ dos participantes, o aumento da Fatmax foi de 27%. Curiosamente, esse aumento da oxidação de gordura foi acompanhado de uma redução na oxidação de carboidratos (-22%), mas sem nenhuma diferença no gasto energético. Apesar desses novos achados, ainda não está claro que a CAF promova uma modificação no tipo de substrato oxidativo para a obtenção de energia durante exercícios submáximos após administração aguda de entre 3 e 9 mg.kg^{-1} de CAF (GRAHAM e SPRIET, 1995; BEAULMONT E JAMES, 2017).

Estudos que analisaram as mudanças no perfil dos ácidos graxos plasmáticos individuais após exercício (MOUGIOS et al. 1995) e ingestão de CAF (MOUGIOS, et al. 2003) sugerem que a combinação dessas condições provoca uma influência maior na lipólise e mudanças nas concentrações individuais de ácidos graxos plasmáticos do que qualquer estímulo sozinho. A CAF sozinha pode atuar como um pró-oxidante, aumentando a produção de catecolaminas, e a inativação metabólica das catecolaminas pode aumentar a peroxidação lipídica, convertendo os ácidos graxos insaturados em ácidos graxos saturados de cadeia pequena a média. No entanto, pouco se sabe sobre modificações nos perfis de ácidos graxos individuais sob as

condições combinadas de CAF e exercício (GRAHAN e SPRIET, 1995; OLCINA et al. 2012). O estudo de OLCINA et al. (2012) comparou o consumo máximo de oxigênio ($VO_2Máx$) nas condições de CAF e PLA. No ensaio com CAF apenas os ácidos graxos saturados demonstraram mudança significativamente maior do pré-exercício para o pós-exercício quando comparados ao ensaio PLA. No mesmo estudo ainda foi observado que com o uso de CAF, o ácido araquídico (C20:0), foi o único ácido graxo saturado a mudar significativamente em comparação com o teste PLA, assim como o ácido trans oleico (C18:1t), que foi único ácido graxo monoinsaturado que teve alteração do pré para pós exercício significativamente diferente ao ensaio PLA, com diminuição na condição CAF.

3.4. EFEITO DA CAF NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A CAF afeta quase todos os sistemas do organismo, sendo o mais óbvio o sistema nervoso central. Em dosagem reduzida (2 mg.kg^{-1}) ela provoca aumento no estado de vigília, diminui a sonolência, alivia fadiga, promove aumento de liberação de catecolaminas por ser um competidor dos receptores de adenosina, promove o aumento da frequência cardíaca e diurese (GOLDSTEIN et al. 2010). Porém, em doses elevadas (acima de 12 mg/kg) provoca efeitos negativo como insônia, nervosismo, ansiedade e desidratação, além de efeitos colaterais como taquicardia e prejuízos no desempenho esportivo (AZEVEDO, et al., 2004; GRAHAM e SPRIET, 1991; 1995).

A CAF e seus metabólitos são substâncias antagonistas dos receptores de adenosina no SNC (FREDHOLM et al. 1999) e o efeito fisiológico tem sido atribuído a ligação competitiva, mais especificamente ao receptor ADORA2A (A2A) (NEHLIG, 2018). A adenosina é o resultado do metabolismo do ATP e demonstrou uma ação inibitória no sistema nervoso simpático, em particular pela liberação de norepinefrina e

epinefrina, catecolaminas responsáveis pela inibição da liberação de glicose e aumento da mobilização da mesma, respectivamente (BANKS, 2019). No sistema nervoso central (SNC) a CAF é considerada uma substância simpatomimética dos receptores de adenosina. Apenas dois estudos são voltados para afeição da CAF nos receptores ADORA2A no SNC. O estudo piloto de LOY et al. (2015) avaliou 12 mulheres em cicloergômetro, que apresentavam alta sensibilidade a CAF, mas que tinham o baixo consumo diário. Foi observado que as portadoras do alelo T (genótipo TT) apresentaram melhor desempenho em relação às que apresentavam alelo C (genótipo CT ou CC). E o estudo de GRGIC et al. (2020) que avaliou 20 homens treinados em força, todos portadores do alelo C (genótipo CT ou CC), e das 25 variáveis analisadas (e.g.: CMJ e teste de Wingate), em 21 participantes a CAF teve efeito ergogênico. Os dois estudos avaliaram populações diferentes e apresentam desenhos experimentais também diferentes, dificultando a comparação entre os resultados. É sabido que a atuação da CAF nos receptores de adenosina vão repercutir na liberação aumentada de catecolaminas, diminuição da percepção de esforço, aumento da tolerância à fadiga, aumento do desempenho cognitivo, e supressão da dor, possivelmente colaborando para o efeito ergogênico da CAF (GOLDSTEIN, et al. 2010; VITALE E GETZIN, 2019; GUEST et al. 2021; WANG, et al. 2023).

3.5. CYP1A2

O gene CYP1A2 codifica o citocromo P450 1A2, enzima responsável por até 95% do metabolismo da CAF (CORNELIS et al. 2006; SANSEN et al. 2007; FULTON et al. 2018) e da metionina, além de medicamentos comercializados como a flutamina e lidocaína (SANSEN et al. 2007). O gene CYP1A2 está localizado no cromossomo 15, na banda 15q24.1 (figura 1).

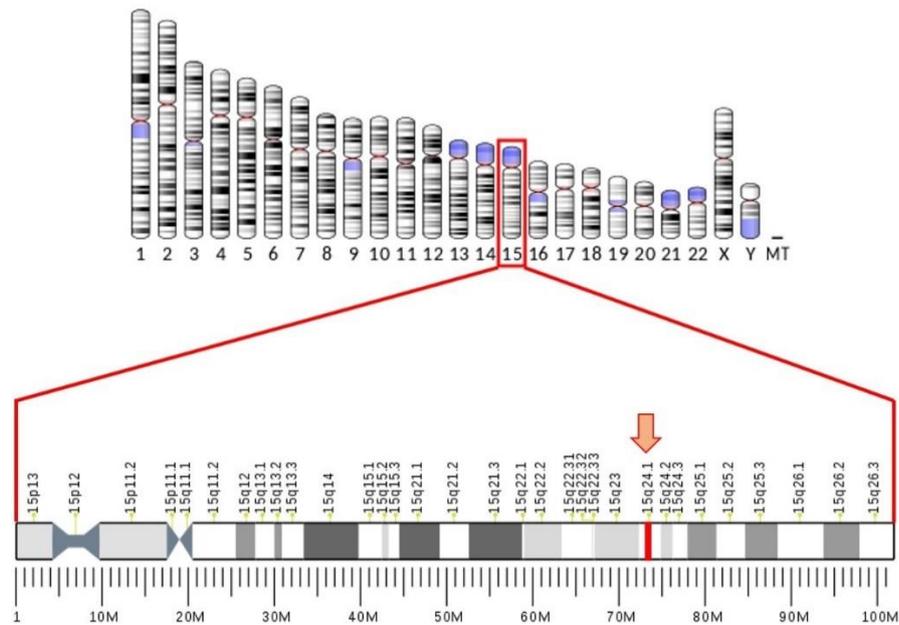


Figura 1. Ideograma do cromossomo humano. Cromossomo 15 em destaque. 850 bphs (bandas por conjunto haploide). Cromossomo 15 em destaque: Banda 15q24.1. 15 = número do cromossomo; q = braço longo; região 2; banda 4; sub-banda 1. (Fonte: NCBI; Ensembl; SANSE et al. 2007).

O fígado é o órgão que contém a maior concentração do citocromo P450, principal responsável pela desmetilação da CAF em metabólitos dimetil xantina, que são a paraxantina (1,7 dimetil xantina - 84%) (PXN); a teobromina (3,7 dimetil xantina - 12%) (TBN); e a teofilina (1,3 dimetil xantina - 4%) (TFN) (ALTIMARI et al. 2005; YANG, PALMER, WITT. 2010; HECKMAN, WEIL, MEJIA, 2010; NEHLIG, 2018). Estes são apenas três dos 17 metabólitos eliminados pela urina a partir do consumo da CAF. Cada uma desses metabólitos ainda está sujeito a desmetilação adicional em monometil xantinas (MINERS E BIRKETT, 1996). A figura 2 representa melhor e com mais clareza a destinação dos principais metabólitos da CAF.

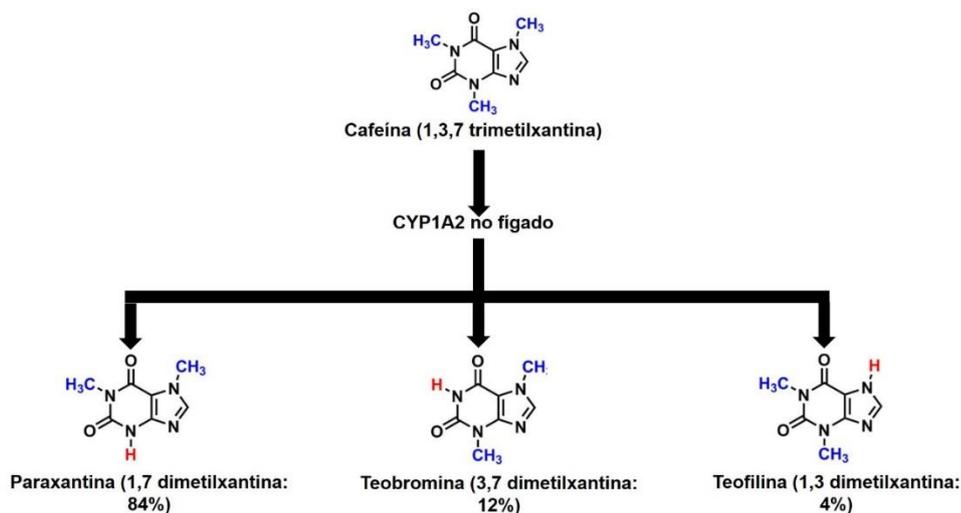


Figura 2. Metabólitos primários da cafeína e proporções representativas via metabolismo (adaptado de HECKMAN, WEIL e MEJIA, 2010; VOLK e CREIGHTON, 2013).

Além da CYP1A2, os genes CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2E1, também estão envolvidos no metabolismo primário da CAF. Entre elas a CYP2E1 é responsável principalmente pela formação de TFN e TBN, parecendo ser a principal enzima envolvida nos componentes de baixa afinidade de desmetilação (GU et al. 1992, THORN et al. 2012). Essa depuração intrínseca de outras CYPs é menor para todas as rotas metabólicas quando comparadas a capacidade de desmetilação da CYP1A2 (THORN et al. 2012). A *N*-acetiltransferase-2 (NAT-2) também está envolvida no metabolismo da CAF, mas principalmente catalisando e convertendo paraxantina em 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil (AFMU). E finalmente a enzima xantina oxidase (XO ou XAO) que catalisa a conversão da 1-metilxantina (1MX) em ácido 1-metilúrico (1MU) (THORN et al. 2012; NEHLIG, 2018).

Segundo VOLK e CREIGHTON, (2013) órgãos como cérebro e os rins também produzem a enzima P450, sugerindo que os tecidos desses órgãos também podem metabolizar a CAF. GOASDUFF et al. (1996) ao analisar a expressão dos genes da CYP1A1 e 1A2 em rins de ratos pelo método de *Northern blot*, o mRNA (RNA

mensageiro) da CYP1A2 no rim não foi detectável de forma significativa por esse método. E ainda sugere que o mecanismo transcricional de ativação da CYP1A2 é regulado de maneira bem específica no tecido renal pela CAF.

A maioria das enzimas do citocromo P450 (CYPs) já foram identificadas em cérebros de animais e de seres humanos. Há uma extensa quantidade de informações sobre a distribuição regional e celular da maioria das famílias CYPs no cérebro de roedores, mas ainda pouco se sabe sobre o cérebro humano (MIKSYS E TYNDALE, 2002). Apenas a CYP2D6 foi mapeada em todo o cérebro humano (MIKSYS et al. 2002; SIEGLE et al. 2001), enquanto a CYP1A2 foi encontrada na região cerebelar, frontal, occipital, ponte, núcleo vermelho e substância negra do cérebro humano (FARIN e OMIECINSKI, 1993). Segundo PICKERING e KIELY (2018) os metabólitos da CAF podem mediar alguns efeitos no desempenho. Permanece a hipótese de que ocorra o metabolismo no SNC, haja vista que esses resultados foram obtidos a partir de estudos com modelos animais. Eles ainda colocam que há evidências da expressão e atividade do citocromo P450 dentro do SNC, levantando a hipótese de que o metabolismo da CAF neste tecido seja mediado por essas enzimas.

O exercício pode contribuir positivamente na regulação da P450 (gene CYP1A2), aumentando a taxa de metabolização da CAF, assim como a diminuição dos níveis plasmáticos de pico e a meia-vida, possivelmente devido ao aumento da circulação. Flavonoides (encontrado em frutas, chás e no vinho, por exemplo), tabagismo e o consumo frequente e regular de crucíferas ou brassicáceas (família vegetal da couve-flor, brócolis e mostarda) são fatores adicionais que podem vir a aumentar o metabolismo da CAF. Já o consumo de álcool parece inibir o metabolismo da CAF, assim como doenças hepáticas podem levar a um acúmulo, aumentando a sua meia-vida (VOLK e CREIGHTON, 2013; NEHLIG, 2018).

O polimorfismo rs762551 (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) do gene CYP1A2, afeta a velocidade de metabolização da CAF (GUEST, COREY, et al. 2018). Indivíduos com genótipo homocigoto para os alelos A/A (alelos para metabolizadores rápidos) tendem a produzir mais desta enzima e, portanto, metabolizam a CAF mais rapidamente. Por outro lado, os portadores do alelo C (alelo para metabolizadores lentos) tendem a ter uma depuração mais lenta da CAF (SACHSE et al. 1999). Os efeitos variáveis deste SNP estão bem estabelecidos em relação à saúde, como o elevado risco de infarto do miocárdio, aumento da hipertensão e pré-diabetes em metabolizadores lentos consumindo quantidades moderadas (3-4 xícaras) de café, enquanto os metabolizadores rápidos exibem um efeito protetor do consumo moderado de café (CORNELIS et al. 2006; PALATINI et al. 2009; GUEST et al. 2018). Segundo GUEST et al. (2018) relatam que alguns estudos, entre eles PATAKY et al. (2016); SALINERO et al. (2017); ALGRAIN et al. (2016) demonstraram que a taxa de metabolismo da CAF também pode ter variações no desempenho esportivo, e ressaltam que os resultados ainda permanecem equivocados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. PARTICIPANTES DO ESTUDO E RECRUTAMENTO

A amostra foi composta por homens e mulheres especializados em corrida de resistência aeróbica, incluindo corredores de asfalto, trilha e triatletas. Todos os voluntários eram membros de assessorias especializadas em corrida de resistência ou clubes. Os critérios de elegibilidade para participar do estudo foram: 1) homens e mulheres com idade entre 20 e 45 anos; 2) ter rotina regular de treinamento de três a quatro vezes por semana; 3) ser praticante de corrida de resistência aeróbica a pelo menos 2 anos; 4) ter participado de eventos esportivos de corrida de resistência; 5) e ter marca recente nos 10km (corrida de rua ou pista) em até 45 minutos para os homens, e em até 55 minutos para as mulheres.

Um folheto contendo informações padronizadas sobre o estudo foi divulgado nas redes sociais e enviado por e-mail aos diretores de assessorias esportivas e clubes. Participaram do estudo 26 voluntários, sendo 13 homens, com idade média de $30,4 \pm 6,8$ anos; massa média de $67,8 \pm 7,1$ kg; altura média de $174,0 \pm 4,3$ cm; $VO_2Máx$ médio de $58,7 \pm 4,6$ ml.kg⁻¹.min⁻¹; $vVO_2Máx$ média de $19,2 \pm 0,9$ km.h⁻¹; $FCMáx$ média de 176 ± 17 bpm; PSE médio de 17 ± 1 . Também participaram 13 mulheres, com idade média de $35,5 \pm 5,1$ anos; massa média de $57,4 \pm 5,6$ kg; altura média de $165,9 \pm 6,4$ cm; $VO_2Máx$ médio de $52,2 \pm 5,3$ ml.kg⁻¹.min⁻¹; vVO_2 médio de $17,5 \pm 1,5$ km.h⁻¹; $FCMáx$ média de $172 \pm 14,0$ bpm; $PSEmáx$ médio de 18 ± 1 (tabela 1).

Todos os participantes eram atletas com uma rotina de treinamento de pelo menos quatro sessões por semana e possuíam no mínimo dois anos de experiência em competições. Na primeira visita (V1), os atletas foram entrevistados sobre seus hábitos alimentares e rotina de treinamento, e todas essas informações foram registradas na anamnese. Todos os participantes atenderam aos critérios de inclusão

e deram seu consentimento após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participar deste ensaio. O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEPE/UFRGS), sob o parecer de número 5.593.931, e todas as condutas éticas seguiram a Declaração de Helsinque. Além disso, todos os participantes eram consumidores habituais de café e/ou cafeína.

4.2. SALIVA, DNA E GENOTIPAGEM (CYP1A2 - P450 - RS762551)

Para a coleta de amostras salivares, utilizou-se um kit Orange-DNA (DNA Genotex, Inc. Ottawa, ON, Canada) destinado à coleta de DNA humano. A saliva foi combinada ao líquido estabilizador, e as amostras foram imediatamente encaminhadas ao Departamento de Genética da UFRGS para a determinação do perfil de metabolização de cafeína por genotipagem. As amostras de saliva antes (PRÉ) e após (PÓS) cada teste (pista e esteira) foram coletadas, solicitando aos participantes que expectorassem em tubos para centrifuga esterilizados de 15ml. Essas amostras foram armazenadas em um ultra freezer a -80°C.

A extração de DNA proveniente da saliva seguiu o método de LAHIRI E NURNBERGER (1991). Conforme os autores, esse procedimento extrai mais DNA do que qualquer outro método, geralmente na faixa de 130-160µg a partir de 5ml de saliva, com maior rendimento e em menos tempo do que o uso de um kit de isolamento de DNA. Esse método permite trabalhar com sucesso com 20 amostras de saliva de indivíduos diferentes. A preparação do DNA fica livre de RNA, proteínas e enzimas degradantes. O DNA não clivado é identificado por sua migração lenta, alto peso molecular e não degradação em um gel de agarose corado com brometo de etídio. A Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) possibilita monitorar o

progresso da RT-PCR em tempo real, coletando dados ao longo do processo, em oposição à obtenção apenas no final da reação (NAVARRO et al., 2015). A partir deste processo, foi possível determinar os três tipos de genótipos que indicam os diferentes perfis de metabolização, rápidos (A/A) e lentos (A/C e CC). O número absoluto e relativo de cada tipo de metabolizador está expresso na Tabela 1. Na saliva a concentração de CAF pode chegar a 85% dos níveis plasmáticos, é uma forma não invasiva, comparada a coleta de sangue, considerada minimamente invasiva (CALLANHAN, et al 1982).

Tabela 1. Valores descritos em média e desvio (\pm DP) de atletas homens e mulheres treinados em corrida de resistência aeróbica.

CRITÉRIO	HOMENS (n = 13)	MULHERES (n = 13)	TOTAL (n = 26)
IDADE (anos)	30,4 \pm 6,8	35,5 \pm 5,1	32,96 \pm 6,5
MASSA (kg)	67,8 \pm 7,5	57,4 \pm 5,5	62,5 \pm 8,2
ESTATURA (cm)	174,0 \pm 4,9	165,6 \pm 5,9	169,8 \pm 6,7
MASSA MUSCULAR (kg)	34,5 \pm 4,5	24,9 \pm 2,8	29,7 \pm 6,0
MASSA ADIPOSITA (kg)	16,2 \pm 3,0	18,0 \pm 3,9	16,91 \pm 3,2
VO ₂ MÁX (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	58,74 \pm 4,6	52,16 \pm 5,2	55,45 \pm 5,9
vVO ₂ MÁX (km.h ⁻¹)	19,15 \pm 0,9	17,53 \pm 1,5	18,3 \pm 1,5
FCMÁX (bpm)	163 \pm 51	159 \pm 5,0	174,6 \pm 15,4
PSE	17 \pm 1	18 \pm 1	17,5 \pm 1,3
GENÓTIPO A/A	8,0 (61,53%)	4,0 (30,76%)	12 (46,15%)
GENÓTIPO A/C	5,0 (38,47%)	5,0 (38,47%)	10 (38,46%)
GENÓTIPO C/C	0,0 (0%)	4,0 (30,76%)	4 (15,38%)

Legenda. VO₂Máx = consumo máximo de oxigênio; vVO₂ = velocidade crítica; FCMáx = frequência cardíaca máxima; PSEMáx = percepção subjetiva de esforço máximo; genótipo A/A = metabolizador rápido de CAF homocigoto; genótipo A/C = metabolizador lento de CAF heterocigoto; genótipo C/C = metabolizador lento de CAF homocigoto.

4.3. ENSAIO, RANDOMIZAÇÃO E SUPLEMENTAÇÃO

O desenho experimental adotado foi um ensaio randomizado, cruzado e duplo-cego. A randomização da suplementação, seja com CAF ou PLA, ocorreu por meio de um computador, em blocos, utilizando um site especializado (randomization.com). Da

mesma forma, os metabolizadores rápidos e lentos foram randomizados. Para garantir a integridade do ensaio, apenas um avaliador foi encarregado da aplicação tanto da CAF quanto da PLA nos voluntários. Foi assegurado que nem os voluntários, ou mesmo os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados, tivessem conhecimento sobre qual substância, CAF ou PLA, estava sendo administrada a quais sujeitos. As suplementações eram dadas aos participantes uma hora antes de iniciar os testes. A lista de sujeitos e seus códigos alfanuméricos foram gerados no momento da genotipagem. A codificação da suplementação foi realizada por um avaliador externo à pesquisa, que estava ciente dos códigos correspondentes a cada sujeito e se este havia consumido CAF ou PLA.

No período de 24 horas que antecedeu os testes, os participantes foram orientados, durante a entrevista, a evitar a ingestão de cafeína em qualquer forma, bem como a abster-se do consumo de bebidas alcoólicas, da prática de exercícios extenuantes e do uso de substâncias que pudessem influenciar nos resultados dos testes.

4.4. DESENHO EXPERIMENTAL

Cada participante passou por um total de 5 visitas, conforme ilustrado na figura 3. A seguir a descrição completa de cada visita.

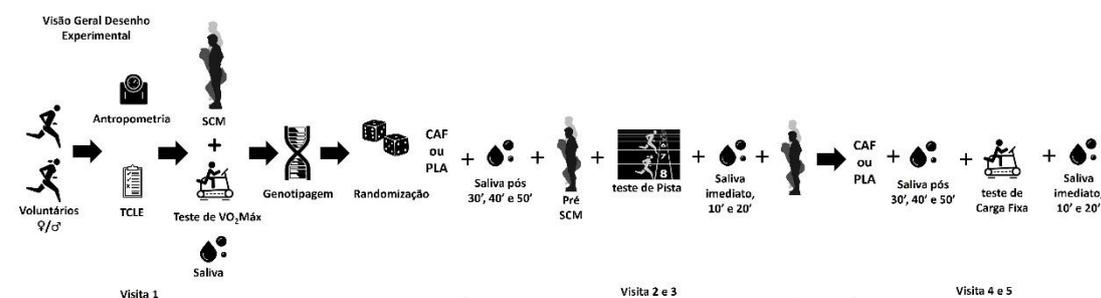


Figura 3. Visão geral do desenho experimental. SMC = salto contra movimento; VO₂Máx = consumo máximo de oxigênio; CAF = cafeína; PLA = placebo;

4.4.1. VISITAS 1 a 5 (V1, V2, V3, V4 e V5)

Na Visita 1 (V1) (figura 4), os atletas foram conduzidos até o Laboratório de pesquisa do Exercício da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LAPEX/UFRGS), e lá foram conduzidas as seguintes etapas: 1) anamnese sobre as condições atléticas e de saúde; 2) explicações detalhadas sobre o estudo; 3) leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); 4) Avaliação antropométrica por avaliador credenciado; 5) teste incremental para determinação do consumo máximo de oxigênio ($VO_2Máx$), frequência cardíaca (FC) a cada 30 segundo e percepção subjetiva de esforço (PSE) pela escala de BORG (1987); 6) sessão de familiarização com o teste de salto contra movimento (SCM); e 7) o transporte da saliva coletada para o Departamento de Genética da UFRGS, para genotipagem dos tipos de metabolizadores e randomização (quando o transporte não era realizado no mesmo, a saliva coletada ficava armazenada em ambiente refrigerado (geladeira). Para determinar o $VO_2Máx$ pelo teste incremental, foram registrados no sistema *Omnia Cosmed* o nome completo dos participantes, data de nascimento/idade, massa corporal em quilos (kg) e altura em centímetros (cm).

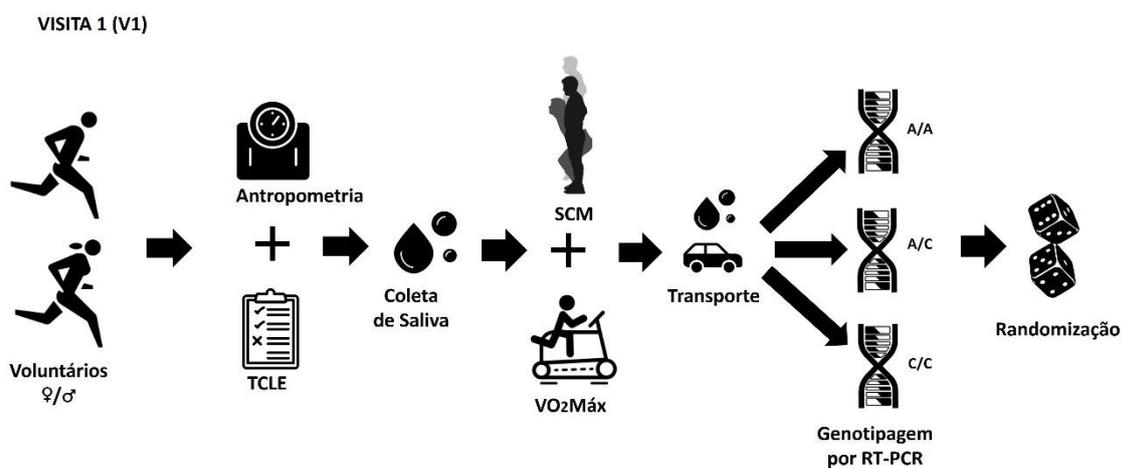


Figura 4. Visita 1 (V1). TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido; SCM = salto contra movimento; $VO_2Máx$ = consumo máximo de oxigênio; genótipo A/A = metabolizador rápido de CAF homozigoto; genótipo A/C = metabolizador lento de CAF heterozigoto; genótipo C/C = metabolizador lento de CAF homozigoto.

Na (V2) e (V3) (figura 5), os atletas chegavam no LAPEX/UFRGS sempre 1 hora e 30 minutos antes de iniciar os testes, quando eram conduzidos até o Laboratório de Fisiologia e Bioquímica. Imediatamente foi oferecido um dos dois tipos de suplementos, CAF ou PLA. 30 minutos após a ingestão, foi realizada a 1ª coleta de saliva; transcorrido 40 minutos ocorreu a 2ª coleta de saliva; e transcorrido 50 minutos, ocorreu a 3ª coleta de saliva. Logo após, o atleta era conduzido até a pista atlética onde foram realizados os 3 saltos contra movimento (SCM) e na sequência os testes de corrida de 5000 m rasos na pista atlética (12 voltas de 400 m + 200 m) para avaliar o desempenho. Os participantes foram fortemente recomendados a correrem na melhor intensidade possível, ou seja, em tempo de prova ou tempo *run*). Não foi permitido aos participantes ligarem seus relógios durante o teste, para que não houvesse influência a partir do controle da corrida pelo ritmo ou *pace*. Durante os testes de corrida foram coletadas as seguintes variáveis: 1) percepção subjetiva de esforço a cada 1000 m; 2) tempo percorrido a cada 1000 m; 3) tempo total do teste de corrida; e 4) as temperaturas a partir do medidor de stress térmico. Ao término da corrida nova coleta de saliva foi realizada imediatamente ao final, transcorrido 10 minutos, e após transcorrido 20 minutos.

VISITA 2 e 3 (V2 e V3)

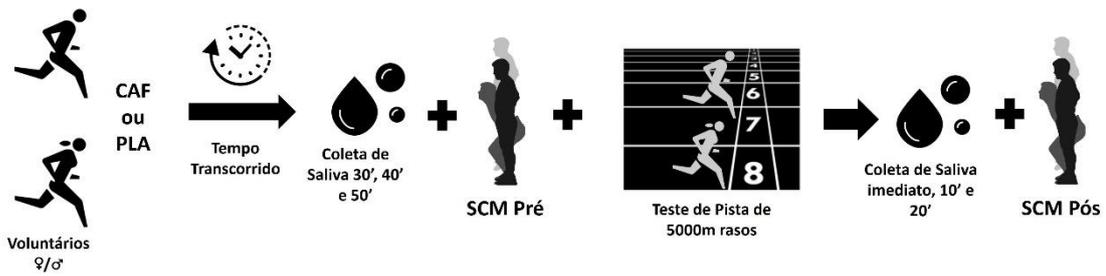


Figura 5. Visita 2 (V2) e Visita 3 (V3). CAF = cafeína; PLA = placebo; SCM = salto contra movimento.

Na (V4) e (V5) (figura 6), os atletas chegavam no LAPEX/UFRGS sempre 1 hora e 30 minutos antes de iniciar os testes, onde eram conduzidos até o Laboratório de Fisiologia e Bioquímica, onde imediatamente foi administrada um dos dois tipos de suplementos, CAF ou PLA. Após 30 minutos transcorridos, foi realizada a 1ª coleta de saliva; transcorrido 40 minutos ocorreu a 2ª coleta de saliva; e transcorrido 50 minutos, ocorreu a 3ª coleta de saliva. Concluída essa etapa, os participantes eram conduzidos até a esteira e preparados para realização do teste de carga fixa. o consumo de oxigênio foi coletado durante todas as etapas do teste (aquecimento, teste e volta a calma). Durante todo o tempo de realização do teste, os avaliadores incentivavam verbalmente os participantes a irem além dos seus limites, e a não desistirem. O teste era interrompido, sempre que o participante não conseguisse mais sustentar a intensidade (velocidade) que estava fixada na esteira. Também durante o teste, foram coletadas as seguintes variáveis: 1) tempo total do teste; 2) frequência cardíaca a cada 30 segundos transcorridos; e 3) percepção subjetiva de esforço (PSE) pela escala de BORG. Imediatamente ao final de teste, foi feita a 1ª coleta de saliva, transcorrido 10 minutos a 2ª coleta de saliva, e transcorrida 20 minutos a 3ª coleta de saliva. A velocidade da esteira foi determinada a partir da velocidade do teste de 5000 m rasos na pista na condição PLA, como condição controle.



Figura 6. Visita 4 (V4) e visita 5 (V5). CAF = cafeína; PLA = placebo

4.5. CAFEÍNA

MAUGHAN et al. (2018) estabelecem um consenso indicando que a dosagem de cafeína (CAF) para promover efeitos ergogênicos pode variar entre 3-6 mg/kg de CAF. Essa faixa de dosagem encontra respaldo em revisões sistemáticas de ALTERMANN et al. (2008), BURKE (2008), GANIO et al. (2009), RIBAS (2010), GRGIC et al. (2018) e SOUTHWARD et al. (2018), que observaram melhorias no desempenho com quantidades iguais ou superiores a 3 mg.kg⁻¹ de CAF. Doses usualmente empregadas variam até 6 mg.kg⁻¹ de CAF, enquanto doses próximas a 9 mg.kg⁻¹ de CAF não parecem conferir benefícios adicionais em relação às doses previamente citadas. Doses acima de 10 mg.kg⁻¹, nem sempre resultam em melhorias no desempenho. E em muitos casos, doses elevadas podem ocasionar efeitos adversos, como irritabilidade, mau humor, privação de sono e aumento da sudorese, entre outros.

Para o presente estudo, optou-se por utilizar uma quantidade de 4 mg.kg⁻¹ de CAF, que foi considerada uma quantidade moderada (GUEST, et al. 2021). Tanto a CAF quanto o PLA foram administrados em cápsulas de 250 mg, ambos manipulados em uma farmácia de manipulação. Ambos as cápsulas de suplementos apresentaram

textura, coloração e forma idênticas, impossibilitando a identificação tanto pelos participantes quanto pelos pesquisadores principais. Apenas um avaliador tinha conhecimento sobre o tipo de suplemento fornecido ao participante, sem saber se este era um metabolizador rápido ou lento, caracterizando assim um estudo com cegamento, tanto para os pesquisadores quanto para os voluntários.

4.6. COMPOSIÇÃO CORPORAL

Para a mensuração das dobras cutâneas, empregou-se um plicômetro (modelo Harpenden Científico, marca Cescorf, Porto Alegre, Brasil). Os diâmetros e comprimentos ósseos foram medidos com paquímetros e antropômetro (Cescorf, Porto Alegre, Brasil), enquanto os perímetros foram avaliados por meio de uma fita antropométrica (Cescorf, Porto Alegre, Brasil). A massa corporal e estatura foram aferidas utilizando uma balança digital e um estadiômetro, respectivamente (modelo OS-180, marca Urano, RS/Brasil). As marcações dos pontos de coleta das dobras cutâneas e a técnica de medição seguiram os padrões estabelecidos pela *International Society for the Advancement of Kineanthropometry* (ISAK). A composição corporal foi calculada empregando o modelo fracionado de cinco componentes (KERR, 1998; ROSS, 1991) por um avaliador/colaborador experiente e devidamente credenciado.

4.7. CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO - VO₂MÁX

Para a determinação do VO₂Máx, foi realizado um teste de incremento de carga. Foi utilizado um sistema de ergoespirometria de circuito aberto, utilizando o modo de coleta a cada respiração (sistema *breath by breath*) da COSMED, modelo QUARK CPET, Itália. Antes do início do teste, o analisador de gases foi ligado com antecedência

mínima de uma hora, seguido pela calibração manual dos gases (ambiente e composição gasosa de referência), e calibração da turbina.

O teste incremental foi conduzido em uma esteira ergométrica modelo Reab 01, da marca INBRAMED (Porto Alegre, Brasil), seguindo um protocolo em escada. Os voluntários iniciaram o aquecimento a uma velocidade de 5 km.h⁻¹, caminhando por 3 minutos. O aquecimento foi completado com uma corrida de mais 3 minutos a uma velocidade de 8 km.h⁻¹ para mulheres e 10 km.h⁻¹ para homens. O teste começou com as mesmas velocidades mencionadas anteriormente a partir do 7º minuto, com um aumento progressivo de 1 km.h⁻¹ a cada minuto.

Uma fita telemétrica (cinta cardíaca, modelo H10, marca POLAR) foi posicionada na região torácica dos voluntários para monitorar continuamente a frequência cardíaca (FC), coletada a cada 30 segundos, coincidindo com a metade de cada estágio e durante a troca dos mesmos. A duração dos testes variou de 10 a 13 minutos no grupo masculino e de 9 a 13 minutos no grupo feminino.

O teste incremental seguiu as recomendações do *American College of Sports Medicine* (FERGUSON, 2014) e poderia ser interrompido quando os participantes atingissem pelo menos dois dos seguintes critérios: A) platô no consumo de oxigênio; B) frequência cardíaca maior ou igual à predita para idade ($FC_{Máx} = 220 - \text{idade}$ ou fórmula similar); C) valor da taxa de troca respiratória (RER) maior que 1,15; D) percepção subjetiva de esforço (PSE) maior que 17; ou E) interrupção voluntária do participante. Além desses critérios, o teste poderia ser interrompido pelo avaliador na observação de sinais de descoordenação motora que pudessem levar a uma possível queda e sinais evidentes de fadiga. O $VO_2Máx$ foi considerado atingido quando os valores de VO_2 atingiram um platô, com uma variação inferior a 1,5 ml.kg⁻¹.min⁻¹,

mesmo com incrementos subsequentes na intensidade do exercício. Caso o platô não fosse alcançado, foi considerado o VO_2 de pico (VO_{2pico}).

4.8. SALTO VERTICAL – SALTO CONTRA MOVIMENTO (SCM)

Para avaliar desempenho pela altura de saltos, empregou-se o teste de salto com contramovimento (SCM) (figura 7). Inicialmente, foram conduzidos de três a cinco saltos submáximos (em alguns casos mais) para familiarização e ajustes na execução, assim como para fornecer comandos claros. Após um intervalo de cinco minutos, os participantes realizaram três saltos máximos. Se algum dos saltos não fosse validado devido a erros de execução, era solicitada a realização de um quarto salto. Durante o teste, os participantes foram instruídos a posicionar as mãos nos quadris e mantê-las nessa posição ao longo de toda a execução.

O SCM foi executado sem o auxílio dos braços, partindo da posição ereta inicial, com as mãos na cintura para isolar os movimentos dos braços. O salto envolveu uma flexão dos joelhos a um ângulo próximo de 90° , com o primeiro e último contato com o solo ocorrendo no início e no final do salto, respectivamente (SAYERS et al., 1999; DAL PUPO et al., 2013; ALI et al., 2016), de acordo com o protocolo descrito por GRGIC et al., 2020 e BURKE et al., 2021. Eles foram orientados a executar os três saltos da maneira mais rápida e potente possível. Durante a avaliação, os participantes foram motivados por incentivos verbais para garantir uma execução ótima. O intervalo entre os saltos foi de aproximadamente um minuto, sendo considerada o melhor desempenho dos três saltos.

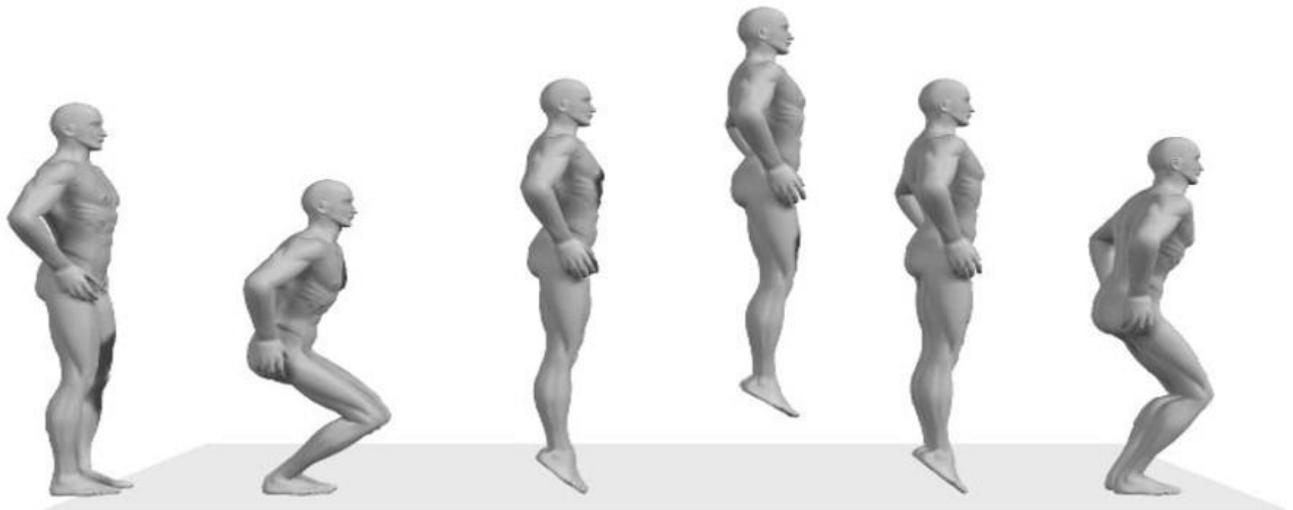


Figura 7. Desenho esquemático das fases de execução do Salto Contra Movimento (SCM).

Todos os saltos foram registrados em câmera lenta por meio de uma câmera de um celular modelo iPhone 12, marca *Apple*; e posteriormente analisados utilizando o aplicativo *JumPo 2*. Para a análise, era necessário registrar o peso do voluntário em quilogramas, bem como as medidas do comprimento das pernas flexionadas a 90° e estendidas a 180°. Todos os saltos foram executados na posição frontal. A altura do salto foi calculada a partir do momento em que o calcanhar se desprendia do solo, com a medição do retorno iniciando quando a ponta dos pés tocava novamente o solo (VIEIRA et al., 2023).

4.9. ÍNDICE DE BULBO ÚMIDO - TERMÔMETRO DE GLOBO - IBUTG

As medidas de condições térmicas (tabela 2) foram registradas utilizando um medidor de estresse térmico digital, modelo portátil TGD-200, da marca INSTRUTHERM (figura 8). O equipamento foi posicionado próximo à pista atlética entre 30-40 minutos antes do início das coletas de dados. Para iniciar as leituras, era

necessário aguardar 25 minutos após ligar o equipamento, período necessário para a estabilização dos sensores das sondas.

O equipamento consiste em três sensores que medem a temperatura de bulbo úmido natural (tbn), a temperatura de bulbo seco (tbs), e a temperatura do termômetro de globo (tg). A partir desses dados, é calculado o estresse térmico gerado pelo ambiente, utilizando a seguinte equação:

$$IBUTG = 0,7 \times TBN + 0,1 \times TBS + 0,2 \times TG, \text{ onde:}$$

TBN = temperatura de bulbo úmido natural;

TBS = temperatura de bulbo seco;

TG = temperatura de globo



Figura 8. Medidor de estresse térmico digital.

4.10. GASTO ENERGÉTICO (GET) E TAXA DE TROCA RESPIRATÓRIA (RER)

Para a determinação do gasto energético (GET), inicialmente os dados gráficos foram tratados. Foram excluídos os pontos espúrios e foi desconsiderando a fase de

aquecimento e a fase de recuperação, considerando apenas o tempo de corrida em carga fixa, pré-determinada a partir do teste de 5000m rasos na condição PLA.

Para o cálculo foi utilizada a seguinte equação: 1 litro de oxigênio equivale a 20,92 KJ, que equivale a 5 Kcal (GASTIN, 2001). Essa relação foi utilizada para o GET de corrida em esteira.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral para este estudo foi realizado no *software G*Power* versão 3.1.9.7 (FAUL et al., 2007). Para um tamanho de efeito de 0,24, alfa de 5% e um poder estatístico de 85%, considerando 4 grupos de análise (homens, mulheres, metabolizadores rápidos e lentos), chegamos a uma amostra de 60 participantes (15 participantes por grupo).

Para verificação da normalidade dos dados utilizamos o teste de Shapiro-Wilk, enquanto para verificar a esfericidade e a homocedasticidade foram utilizados os testes de Mauchly e Levene, respectivamente. Os dados de caracterização estão expressos em média, desvio padrão e intervalo de confiança de (95%) para as variáveis contínuas e em valores absolutos (n) e percentuais para variáveis categóricas.

A comparação entre os tempos dos testes de pista com o uso de cafeína ou placebo, foi realizada a partir de um teste t dependente. Equações de Estimativas Generalizadas (EEG) foram utilizadas para comparar as variáveis dependentes em função dos fatores sexo (homens ou mulheres), quilômetro do teste de pista (1 km, 2 km, 3 km, 4 km e 5 km), metabolizadores (rápido ou lento) e suplemento (CAF ou PLA), sendo os resultados apresentados como média, desvio padrão e intervalo de confiança (95%). Quando necessário, nós utilizamos teste *post-hoc* de Bonferroni para localizar as diferenças encontradas.

O “d” de Cohen foi adotado como tamanho de efeito para os testes t (COHEN, 1988) e recebem classificação qualitativa conforme proposto por COHEN (1992): pequeno, entre 0,2 e 0,5; médio, entre 0,5 e 0,8; e grande, acima de 0,8. Para as comparações a partir das EEG, adotamos como tamanho de efeito o eta quadrado parcial (η^2_P), classificado como tamanho de efeito pequeno para valores entre 0,01 e 0,06; médio, entre 0,06 e 0,14; e grande, acima de 0,14 (COHEN, 1992).

Os dados foram organizados e analisados utilizando o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, version 25.0, IBM, United States*). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

8. CONCLUSÃO

Apesar da literatura ser bastante ampla quanto ao ergogenicidade da CAF (SOUTHWARD, RUTHERFURD-MARKWICK, ALI, 2018; GLAISTER E GISSANE, 2017), no nosso estudo a suplementação aguda de 4 mg.kg^{-1} de CAF não apresentou diferenças significativas no seu efeito ergogênico o tempo geral um teste de corrida de 5000 m rasos e no tempo total em um teste de carga fixa em esteira quando comparado a suplementação placebo. Foi observada diferença quando estratificado por sexo e por metabolizador, ainda sim os nossos resultados corroboram, mesmo que em parte com alguns estudos supracitados na discussão. A possibilidade do efeito da CAF ter sido mascarado pelo calor parece perder força, pois mesmo os testes tendo sido realizados em um período do ano muito quente, nos tempos por quilômetro, mesmo não sendo significativo, é possível verificar que a CAF tem efeito ergogênico no desempenho dos 3 primeiros quilômetros. A resposta individual também se mostrou inconclusiva, possivelmente pelo tamanho da amostra que tira o poder estatístico das análises.

Dados como VO_{2m} , RER_m , GET e FC_m , apesar de não apresentarem significância estatística, sugerem que a CAF colabora na mobilização dos substratos energético, dando a entender que a utilização de lipídios colabora na preservação do glicogênio muscular, mesmo sendo o substrato predominante durante exercícios prolongados em intensidades submáximas. O teste de salto contra movimento também não apresentou diferença significativa, mas assim como nos outros dados analisados,

apresentou melhora no desempenho do salto, independente dos participantes treinarem ou não pliometria. Finalmente a diferença de tempo de um medalhista de ouro, de um campeão mundial, para seus outros concorrentes possivelmente seja de menos de 1%, e é esse 1% que todo atleta de alto rendimento e desempenho busca quando lança mão de um recurso ergogênico com a CAF.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo foi elaborado com a ideia de avaliar a influência da enzima CYP1A2 na metabolização da CAF em atletas de corrida treinados. Entretanto, o período que seria de convocações, testes e parte das análises foi abreviado por conta da pandemia de COVID-19. Com o laboratório fechado e sem a mínima perspectiva de retorno, dois anos foram perdidos. Com o retorno gradativo das atividades presenciais, um dos maiores limitadores do estudo foi não poder coletar sangue, por não haver um técnico servidor responsável pela coleta, preparo e análise do sangue e outros materiais biológicos. A solução foi coletar saliva. Toda a saliva está armazenada no ultra freezer (-80°C), para futuras análises. A técnica empregada neste caso é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O cálculo amostral original previu 4 grupos de 12 participantes. Por uma necessidade de ajuste, um novo cálculo *a posteriori* foi feito para ajustar a nova amostragem. Algumas variáveis poderiam ter sido controladas melhor, entre elas o tempo entre as visitas, a dieta, o uso do relógio durante os testes de pista, o tênis utilizado, entre outros.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Analisar as amostras de saliva em parceria com o laboratório de Bioquímica da UFRGS.
- Finalizar a revisão sistemática iniciada durante a pandemia de COVID-19, que chegou a ser uma alternativa ao projeto original de tese.
- Publicar os resultados dos dados tratados nesta tese.

11. REFERÊNCIAS

ANDERSON, O. Running Science. Human Kinetics. 595p. 2013.

ALGRAIN, H. A.; R. M. THOMAS; A. E. CARRILLO, et al. The Effects of a Polymorphism in the Cytochrome P450 *CYP1A2* Gene on Performance Enhancement with Caffeine in Recreational Cyclists. *Journal of Caffeine Research*, Vol 6, No 1, 2016.

ALI, A.; J. O'DONNELL; A. FOSKETT and K. RUTHERFURD-MARKWICK. The influence of caffeine ingestion on strength and power performance in female team-sport players. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 13:46. 2016.
<http://doi:10.1186/s12970-016-0157-4>

ALKAYSI, H. N.; M. S. SALEM; Y. M. EL-SAYED. High performance liquid chromatographic analysis of caffeine concentrations in plasma and saliva. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 13, 109-115. 1988.

ALLEN, D. G.; H. WESTERBLAD. The effects of caffeine on intracellular calcium, force and rate of relaxation of mouse skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 487.2. pp. 331-342. 1995.

ALTERMANN, A. M., C. S. DIAS, M. V. LUIZ, F. NAVARRO. A influência da cafeína como recurso ergogênico no exercício físico: sua ação e efeitos colaterais. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 2, n. 10, p. 225-239, Julho/Agosto, 2008.

ALTIMARI, L. R., J. MELO, M. TRINDADE, et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance e, m exercícios de média e longa duração. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. Vol. 5, nº 1 [87–101]. 2005.

ALTIMARI, L. R., A. C. MORAES, J. TIRAPGUI, R. L. M. MOREAU. Cafeína e *performance* em exercícios anaeróbios. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. vol. 42, n. 1, jan./mar., 2006.

AZEVEDO, R.C., P. N. Q. FILHO, S. B. RAMOS, et al. Efeitos ergogênicos da cafeína no teste de 3.200 metros. *Fitness & Performance Journal*, v.3, n.4, p. 225-230, 2004.

BANKS, N. F. et al. Genetic Polymorphisms in ADORA2A and CYP1A2 Influence Caffeine's Effect on Postprandial Glycaemia. *Scientific Reports*. 9: 10532. 2019.

BEAULMONT, R. E.; L. J. JAMES. Effect of a moderate caffeine dose on endurance cycle performance and thermoregulation during prolonged exercise in the heat. *Journal of Science and Medicine in Sport* 20. 1024–1028. 2017.

BELL, D.; T. M. MCLELLAN. Effect of Repeated Caffeine Ingestion on Repeated Exhaustive Exercise Endurance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003. <http://Doi:10.1249/01.MSS.0000079071.92647.F2>.

BELLET, S., A. KERSHBAUM, E. M. FINCK. Response of free fatty acids to coffee and caffeine. *Metabolism*. Vol. 17(8). August. 1968.

BENOWITZ NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med*; 41:277–288. 1990.

BERJISIAN, E.; A. NADERI; S. MOJTAHEDI et al. Are caffeine's effects on resistance exercise and jumping performance moderated by training status. *Nutrients*. 14, 4840. 2022. <http://doi.org/10.3390/nu14224840>

BLACK, C. D.; D. E. WADDELL; A. R. GONGLACH. Caffeine's Ergogenic Effects on Cycling: Neuromuscular and Perceptual Factors. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*. 2014. <http://Doi:10.1249/MSS.0000000000000513>

BLOMS, L. P.; J. S. FRITZGERALD; M. W. SHORT, and J. R. WHITEHEAD. *Journal of Strength and Conditioning Research*. Volume 30, number 7. 2015.

BORG, G. Psychophysical scaling with application in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 16(1): 55-58. 1990.

BRIDGE, C. A.; M. A. JONES. The effects of caffeine ingestion on 8 km run performance in a field setting *Journal of Sports Sciences*, 24:4, 433-439. 2006. <http://DOI:10.1080/02640410500231496>

BUDD, G. M. Wet-bulb globe temperature (WBGT) – its history and its limitations. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 11, 20-32. 2008. <http://doi:10.1016/j.jsams.2007.07.003>

BURKE, B. I.; S. K. TRAVIS et al. The effects of caffeine on jumping performance and maximal in female collegiate athletes. *Nutrients*. 13, 2496. 2021. <http://doi.org/10.3390/nu13082496>

BURKE, L. M. Caffeine and Performance. *Appl. Phys. Nutr. Metab.* 33. 1319-1334. 2008.

CALLAHAN, M. M., ROBERTSON, R. S., ARNAUD, M. J., BRANFMAN, A. R., MCCOMISH, M. F., YESAIR, D. W. Human metabolism of [1-methyl-14C]- and [2-14C] caffeine after oral administration. *Drug Metab Dispos*, (4):417–23. 1982.

CARRILLO, J. A.; S. L. RAMOS; C. ALM; M. L. DAHL; J. BENITEZ AND L. BERTILSSON. Evaluation of caffeine as an in vivo probe for CYP1A2 using measurements in plasma, saliva, and urine. *Therapeutic Drug Monitoring*; 22(4): 409–417. 2000.

CHESLEY, A., R. A. HOWLETT, G. J. HEIGENHAUSER, et al. Regulation of muscle glycogenolytic flux during intense aerobic exercise after caffeine ingestion. *Am J Physiol*. 275: 596-603, 1998.

CHRISTENSEN, P. M.; Y. SHIRAI; C. RITZ; N. B. NORDSBORG. Caffeine and bicarbonate for speed. A meta-analysis of legal supplements potential for improving intense endurance exercise performance. *Front Physiol*. 8:240. 2017.

CHURCH, D. D. et al. The effect of an acute ingestion of Turkish coffee on reaction time and time trial performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12:37 2015. <http://Doi10.1186/s12970-015-0098-3>

COHEN, J. A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155-159. 1992. <http://doi:10.1037/0033-2909.112.1.155>

CORNELIS, M. C.; A. EL-SOHEMY; E. K. KABAGAMBE; H. CAMPOS. Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMMA*. Vol 295, No 10, March. 2006.

COSTILL, D. L.; G. P. DALSKY; W. J. FINK. Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Medicine and Science in Sports*. 10(3), 155–158. 1978.

DAL PUPO, J.; F. B. ARINS et al. Physiological and Neuromuscular Indices Associated with Sprint Running Performance. *Research in Sports Medicine An International Journal*. 21:2, 124-135. 2013

DAVIS J. K. e M. GREEN. Caffeine and Anaerobic Performance Ergogenic Value and Mecanismos of Action. *Sports Med*; 39 (10): 813-832. 2009.

DE JONGE, X. J., THOMPSON, B., HAN, A. Methodological Recommendations for Menstrual Cycle Research in Sports and Exercise. 2019. <http://DOI:10.1249/MSS.0000000000002073>

DES GEORGES, A. et al. Structural basis for gating and activation of RyR1. *Cell*. 167. 145-157. 2016.

DIAZ-LARA, J. et al. Effects of acute caffeine intake on combat sports performance: A systematic review and mete-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol. 63, issue 29. 2023. <http://doi.org/10.1080/10408398.2022.2068499>

ESSIG, D., D. L. COSTILL, P. J. VAN HANDEL. Effects of Caffeine Ingestion on Utilization of Muscle Glycogen and Lipid During Leg Ergometer Cycling. *Int. J. Sports Medicine*. 1, 86 – 90, 1980.

FARIN, F. M.; C. J. OMIECINSKI. Regiospecific expression of cytochrome P-450s and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 40:2-3, 317-335. 1993.

FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A.-G.; BUCHNER, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191. 2007.

FERGUSON, B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. *J Can Chiropr Assoc*. Sep, 58(3): 328, 2014.

FERGUSON, H. A.; C. HARNISH; J.G CHASE.Using Field Based Data to Model Sprint Track Cycling Performance. *Sports Medicine*. 7:20. 2021.

FERNÁNDEZ-ELÍAS, V. E. et al. Ingestion of a Moderately High Caffeine Dose Before Exercise Increases Postexercise Energy Expenditure. *International Journal of Sport*

Nutrition and Exercise Metabolism, 25, 46 -53. 2015.
<http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0037>

FREDHOLM, B. B.; et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*. Vol 51. No 1. 1999.

FRANTZ, D. M.; D. V. VELASCO; F. G. AMARAL. Ergonomia no esporte: as condições térmicas ideais para a prática de esgrima. XX Congresso Brasileiro de Ergonomia. 2020.

FRYER, M. W.; I. R. NEERING. Actions of caffeine on fast- and slow-twitch muscle of the rat. *Journal of Physiology*. 416. Pp. 435-454. 1989.

FULTON, J. L. et al. Impact of Genetic Variability on Physiological Responses to Caffeine in Humans: A Systematic Review. *Nutrients*. 10, 1373. 2018.

FUHR, U.; R. K. LUDWIG. Simple and reliable CYP1A2 phenotyping by the paraxanthine/caffeine ratio in plasma and in saliva. *Pharmacogenetics* 4(3): p 109-116, 1994.

GANIO, M. S., J. F. KLAU, D. J. CASA, L. E. ARMSTRONG, C. M. MARESH. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res*. 23(1): 315-24, 2009.

GASTI, P. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med*; 31 (10): 725-741. 2001. [http://doi:0112-1642/01/0010-0725/\\$22.00/0](http://doi:0112-1642/01/0010-0725/$22.00/0)

GLAISTER, M.; C. GISSANE. Caffeine and Physiological Responses to Submaximal Exercise: A Meta-Analysis. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. August, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsp.2017-0312>

GOALSDUFF, T.; Y. DRÉANO; et al. Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat. *Biochemical Pharmacological*. Vol. 52, pp. 1915-1919. 1996.

GOLDSTEIN, E. R. T. ZIEGENFUSS, D. KALMAN, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr*. 7(1): 1-15, 2010.

GOMES-BRUTON, A. J. MARIN-PUYALTO et al. Does Acute Caffeine Supplementation Improve Physical Performance in Female Team-sports Athletes? Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*. 13, 3663. 2021. <http://doi.org/103390/nu13103663>

GONÇALVES, L. S.; V. S. PAINELLI; et al. Dispelling the myth that habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. *J Appl Physiol* 123: 213–220, 2017. <http://doi:10.1152/jappphysiol.00260.2017>

GRAHAM, T. E. Caffeine, Coffee and Ephedrine: Impact on Exercise Performance and Metabolism. *Can. J. Appl. Physiol.* 26 (Suppl.): S 1 03-S 1 19, 2001.

GRAHAM, T. E.; L. L. SPRIET. Performance and metabolic response to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol.* 71(6): 2292-2298, 1991.

GRAHAM, T. E.; L. L. SPRIET. Metabolic, catecholamine, and exercise performance response to various doses of caffeine. *J. Appl. Physiol.* 78(3): 867-874.,1995.

GRGIC, J. Are There Non-Responders to the Ergogenic Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Performance? *Nutrients*. 10, 1736. P. 1-5, 2018.

GRGIC, J.; GRGIC, I.; PICKERING, C.; SCHOENFELD, B.J.; BISHOP, D.J.; PEDISIC, Z. Wake up and smell the coffee: Caffeine supplementation and exercise performance—An umbrella review of 21 published meta-analyses. *Br. J. Sports Med.* 2019.

GRGIC, J.; C. PICKERING; et al. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 17:21. 2020.

GUEST, N.; P. COREY; J. VESCOVI; A. EL-SOHEMY. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 50(8): 1570-1578, August, 2018.

GUEST, N. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 18:1. 2021. <http://doi.org/10.1186/s12970-020-00383-4>

HECKMAN, M.A., J. WEIL, E. G. de MEJIA. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci.* 75(3): Pp 77-87, 2010.

HETTINGA, F. J. et al. Editorial: Regulation of Endurance Performance: New Frontiers. *Frontiers in physiology.* published: 21 September 2017. <http://doi:10.3389/fphys.2017.00727>

HUGHSON, R. L.; L. A. STAUDT, J. M. MACKIE, Monitoring Road Racing in the Heat. *The Physician and Sports Medicine.* Vo. 11. N. 5. 1983.

ISAK. International Society for the Advancement of Kinanthropometry International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). International standards for anthropometric assessment: A manual for teaching materials for accreditation. 2nd. Ed., 2006.

JEUKENDRUP, A. E. Nutrition for endurance sports: Marathon, triathlon, and road cycling. *Journal of Sports Sciences.* V 29, N sup 1, p. 91-99, 2011.

JULIAN, R.; HECKSTEDEN, A.; FULLAGAR, H.H.; MEYER, T. The effects of menstrual cycle phase on physical performance in female soccer players. *PLoS ONE* 2017, 12, e0173951.

KALOW, W.; B-K TANG. Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities. *Clin. Pharmacol. Ther.* Volume 50. Number 5, part 1. 1991.

KERR, Deborah Anne. An anthropometric method for fractionation of skin, adipose, bone, muscle and residual tissue masses in males and females age 6 to 77 years. 1988.

KLEIN, M. G.; SIMON, B. J.; SCHNEIDER, M. F. Effects of caffeine on calcium release from the sarcoplasmic reticulum in frog skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* 425, 599–626. 1990. <http://doi:10.1113/jphysiol.1990.sp018120>

KONISHI, M; S. KURIHARA. Effects of caffeine on intracellular calcium concentration in frog skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* 383, pp. 269-283. 1987.

LAHIRI, D. K.; J. I. NURNBERGER, Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research.* Vol. 19, No. 19, 1991.

LAURSEN, P.B. et al. Relationship between laboratory-measured variables and heart rate during an ultra-endurance triathlon. *J Sports Sci.* 23(10): 1111-20 2005.

LOPES, P. R. N. R. Efeito ergogênico da ingestão de cafeína sobre variáveis bioquímicas e de desempenho anaeróbio. 2015. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-graduação em Educação Física) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG, 2015.

LOY, B. D.; P. J. O'CONNOR; J. B. LINDHEIMER; S. F. COVERT. Caffeine is ergogenic for adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) T allele homozygotes: a pilot study. *Journal of caffeine research.* Volume 5, number 2. 2015. <http://doi:10.1089/jcr.2014.0035>

MARTINS, G. L.; J. P. L. F. GUILHERME; et al. Caffeine and exercise performance: possible directions for definitive finding. *Frontiers in Sports and Active Living.* December; volume 2 article 574854. 2020. <http://doi.org10.3389/fspor.2020.574854>

MAUGHAN, R. J., L. M. BURKE, J. DVORAK et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med.* 52, 439-455, 2018.

McLELLAN T. M.; J. A. CALDWELL; H. R. LIEBERMAN. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience and Biobehavioral Review.* 71:294-312. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>

McNULTY, K. L., ELLIOTT-SALE, K. J., DOLAN, E., SWINTON, P. A., ANSDELL, P., GOODALL, S., THOMAS, K., HICKS, K. M. The Effects of Menstrual Cycle Phase on Exercise Performance in Eumenorrhic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020. DOI:

MELLO, D.; D. K. KUNZLER; M. FARAH. A cafeína e seu efeito ergogênico. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 30-37, Mar/Abril, 2007.*

MIELGO-AYUSO, et al. Effect of Caffeine Supplementation on Sports Performance Based on Differences Between Sexes: A Systematic Review. *Nutrients*, 11, 2313. 2019. <http://doi.org/10.3390/nu11102313>

MIKSYS, S. L.; R. F. TYNDALE. Drug-metabolizing cytochrome P450s in the brain. *Rev Psychiatr Neurosci.* 27(6). 2002.

MIKSYS, S. L. et al. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *Journal of Neurochemistry*. 82,1376–1387. 2002.

MINERS, J. O.; D. J. BIRKETT. The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *Gen. Pharmac.* Vol. 27. No. 2, pp. 245-249. 1996.

MOUGIOS, V., C. KOTZAMANIDIS, C. KOUTSARI, S. ATSOPARDIS. Exercise-Induced Changes in the Concentration of Individual Fatty Acids and Triacylglycerols of Human Plasma. *Metabolism*. Vol 44, No 5 (May), pp 681-688, 1995.

MOUGIOS, V., S. RING, A. PETRIDOU, M. G. NIKOLAIDIS. Duration of coffee – and exercise – induced changes in the fatty acid profile of human serum. *J Appl. Physiol*. 94: 476-484, 2003.

NAVARRO, E., G. SERRANO-HERAS, M. J. CASTAÑO, J. SOLERA. Real-Time PCR detection chemistry. *Clinica Chimica Acta*. 439: 231-250, 2015.

NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacol Rew*. 70: 384-411, April, 2018.

OLCINA, G., D. MUNOZ, J. KEMP. Et al. Total plasma fatty acid responses to maximal incremental exercise after caffeine ingestion. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 10: 33-37,2012.

O'ROURKE, M. P. et al. Caffeine has a small effect on 5-km running performance of well-trained and recreational runners. *Journal of Science and Medicine in Sport* (2008) 11, 231—233. doi: 10.1016/j.jsams.2006.12.118.

PALATINI, P.; G. CEOLOTTO; F. RAGAZZO et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *Journal of Hypertention*. Vol 27, No 8, 2009.

PATAKY, M.W.; C. J. WOMACK; J. L. SAUNDERS; et al. Caffeine and 3-km cycling performance: effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. *Scand J Med Sci Sports*. 26: 613-619, 2016.

PATON, C.; V. COSTA; L. GUGLIELMO. Effects of caffeine chewing gum on race performance and physiology in male and female cyclists. *J. Sports Sci*. 33, 1076–1083. 2015.

PATON, C. D., T. LOWE, A. IRVINE. Caffeinated chewing gum increases repeated sprint performance and augments increases in testosterone in competitive cyclists. *Eur J Appl Physiol*. Dec;110(6):1243-50. 2010.

PERERA, V.; A. S. GROSS; H. XU; A. J. McLACHLAN. Pharmacokinetics of caffeine in plasma and saliva, and the influence of caffeine abstinence on CYP1A2 metrics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 63: 1161-1168. 2011. <http://doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01326.x>

PERERA, V.; A. S. GROSS; A. J. McLACHLAN. Caffeine and paraxanthine HPLC assay for CYP1A2 phenotype assessment using saliva and plasma. *Biomed. Chromatogr*. 24: 1136–1144. 2010. <HTTP://DOI:10.1002/bmc.1419>

PITCHFORD, N. W. et al. Effects of caffeine on cycling time-trial performance in the heat. Volume 14, issue 4. 445-449. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isams.2013.07.004>

PICKERING, C. & J. KIELY. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. *Sports Med*. 48:7–16, 2018.

RIBAS, S. F. Cafeína no retardo da fadiga e melhora da performance. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. V. 5, n. 28, pp. 285-297, 2010.

ROSS, W. D.; MARFELL-JONES, M. T. Kinanthropometry. In: MacDougall JD, Wenger HA, Green HJ, editores. *Physiological testing of the high-performance*. Champaign, Illinois. 1991.

RUÍZ-MORENO, C.; J. GUTIÉRREZ-HELLIN; F. J. AMARO-GAHETE et al. Caffeine increases whole-body fat oxidation during 1h of cycling at Fatmax. *European Journal of Nutrition*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02393-z>

SACHSE, C.; J. BROCKMÖLLER; S. BAUER; I. ROOTS. Functional significance of a C → A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 *CYP1A2* gene teste with caffeine. *Clin Pharmacol*. 47, 445-449, 1999.

SALINERO, J.J.; LARA, B.; JIMENEZ-ORMENO, E.; ROMERO-MORALEDA, B.; GIRALDEZ-COSTAS, V.; BALTAZAR-MARTINS, G.; Del COSO, J. More research is

necessary to establish the ergogenic effect of caffeine in female athletes. *Nutrients*, 11, 1600. 2019.

SALINERO, J. J.; B. LARA; D. RUIZ-VICENTE et al. *CYP1A2* Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A pilot Study. *Nutrients*. 9: 269, pp, 1-12, 2017.

SANSEN, S.; J. K. YANO; R. L. REYNALD; et al. *J. Biol. Chem.*, 282: 14348-14355. 2007.

SAYERS, S.S.; HARACKIEWICZ, D. V.; HARMAN, E. A.; FRYKMAN, P. N.; ROSENSTEIN, M.T. Cross-validation of three jump power equations. *Med Science Sports Exerc.* 1999; 31: 572–7.

SHEN, J. et al. Establishing a relationship between the effect of caffeine and duration of endurance athletic time trial events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.07.022>

SIEGLE, I.; P. FRITZ; K. ECKHARDT; U. M. ZANGER; M. EICHELBAUM. Cellular localization and regional distribution of *CYP2D6* mRNA and protein expression in human brain. *Pharmacogenetics*. 11, 237–245. 2001.

SILVA, L. Aptidão cardiorrespiratória de homens e mulheres com idades entre 11 e 45 anos da cidade de CURITIBA-PR. Monografia do curso de Especialização em Fisiologia do Exercício. Universidade Federal do Paraná. 2018.

SINCLAIR, C. J. D.; GEIGER, J. D. Caffeine use in sports. A pharmacological review. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. v.40, n.1, p.71-79, 1999.

SOUTHWARD, K., K. J. RUTHERFURD-MARKWICK, A. ALI. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 48(8), pp. 1913-1928, 2018.

SPRIET L. L., D. A. MACLEAN, D. J. DYCK et al. Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol*. 262: 891-898 1992.

SUVI, S. et al. Effects of caffeine on endurance capacity and psychological state in young females and males exercising in the heat. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2017.

SYLTA, Ø.; E. TØNNESEN; S. SEILER. From Heart-Rate to Training Quantification: A Composition of 3 Methods of Training-Intensity Analysis. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 9. 100-107. 2014. <http://dx.doi.org/10.1123/IJSP.2013-0298>

TANGEN, D. S.; S. R. NIELSEN; K. J. KOLNES; J. JENSEN. Caffeine increases vertical jumping height in young trained males before but not after a maximal effort strength training session. *Journal of Sciences in Sport and Exercise*, 2:145-153. 2020. <http://doi.org/10.1007/s42978-020-00060-7>

THIBAUT, V.; GUILLAUME, M.; BERTHELOT, G.; EL HELOU, N.; SCHAAL, K.; QUINQUIS, L.; NASSIF, H.; TAFET, M.; ESCOLANO, S.; HERMINE, O. Women and men in sport performance: The gender gap has not evolved since 1983. *J. Sports Sci. Med.* 9, 214–223. 2010.

THORN, C. F. et al. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. May; 22(5): 389–395. 2012.

TOUNSI, M.; JAAFAR, H.; ALOUI, A.; SOUISSI, N. Soccer-related performance in eumenorrheic Tunisian high-level soccer players: Effects of menstrual cycle phase and moment of day. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 58, 497–502. 2018.

VIEIRA, A.; G. L. RIBEIRO; V. MACEDO; V. A. ROCHA JR.; R. S. BAPTISTA; C. GONÇALVES; R. CUNHA; J. TUFANO. Evidence of validity and reability of JumPo 2 and My Jump 2 for estimating vertical jump variables. *Peer J.* 2023. <Http://DOI10.7717/peerj.14558>.

VITALE, K.; A. GETZIN. Nutrition and supplement update for the endurance athlete: review and recommendations. *Nutrients*. 11, 1289. 2019. <http://doi10.3390/nu11061289>

VOLK, B. M. e B. C. CREIGHTON. An Overview on Caffeine. *Nutrition and Enhanced Sports Performance*, 487-495, 2013.

WANG, Z.; B. QIU; J. GAO; J. D. COSO. Effects of Caffeine Intake on Endurance Running Performance and Time to Exhaustion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2023, 15, 148. <https://doi.org/10.3390/nu15010148>

WICKHAM, K. A. and SPRIET, L. L. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sports Med* 48 (Suppl 1):S79–S91. 2018. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0848-2>

YANG, A.; A. A. PALMER; H. WIT. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology*, 211:245–257, 2010.