

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

ISABEL CRISTINA VALENTIM DE SOUSA

**VARIABILIDADE GENÉTICA E RESPOSTA À CAFEÍNA: O PAPEL DOS
POLIMORFISMOS DO CYP1A2**

**DUQUE DE CAXIAS, RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do grande rio “prof. José de souza herdy”
Unigranrio

ISABEL CRISTINA VALENTIM DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade do Grande Rio “Prof. José de
Souza Herdy”, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fabio Luiz Cândido Cahuê

RIO DE JANEIRO

2025

ISABEL CRISTINA VALENTIM DE SOUZA

**VARIABILIDADE GENÉTICA E RESPOSTA À CAFEÍNA: O PAPEL DOS
POLIMORFISMOS DO CYP1A2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Universidade do Grande Rio “Prof. José de
Souza Herdy”, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fabio Luiz Cândido Cahuê

Aprovada em:
Duque de Caxias, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Fabio Luiz Cândido Cahuê (orientador)

Prof.

Prof.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, sabedoria e serenidade concedidas em todos os momentos desta caminhada, iluminando meus passos e sustentando minha fé diante dos desafios.

À minha mãe, pelo amor incondicional, apoio constante e incentivo diário, que foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Sua dedicação e exemplo de perseverança sempre me inspiraram a seguir em frente.

Ao meu orientador, pela paciência, orientação criteriosa e disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos, contribuindo de forma decisiva para a construção deste trabalho.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação acadêmica, transmitindo não apenas conhecimento técnico, mas também valores que levarei para a vida profissional e pessoal.

A cada pessoa que, de alguma forma, contribuiu para esta conquista, deixo aqui a minha sincera gratidão.

LISTA DE ABREVIACÕES

ADP: Adenosina Difosfato

AMP: Adenosina Monofosfato

AMPC: Adenosina Monofosfato cíclico

ATP: Adenosina Trifosfato

Cx43: Conexina 43

Ents: Transportadores de nucleosídeos equivalentes

VAAC: Volume-Activated Anion Channels

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fórmula química da cafeína.....	12
FIGURA 2: Molécula de Adenosina.....	14
FIGURA 3: Regulação da adenosina no sistema nervoso.....	15
FIGURA 4: Metabolismo da cafeína.....	19
FIGURA 5: Lesões.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Chances de risco de infarto do miocárdio com a ingestão de café.....21

GRÁFICO 2: Frequência dos Haplótipos do gene CYP1A2 na população Sueca e Coreana.....23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Frequência do haplótipo <i>CYP1A21K</i> em diferentes populações.....	22
---	----

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. CAFEÍNA.....	12
1.2. ADENOSINA.....	14
1.3. AS INTERAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE ENTRE A ADENOSINA E A CAFEÍNA.....	17
2. METODOLOGIA.....	17
3. RESULTADOS.....	18
3.1 METABOLIZAÇÃO.....	18
3.2. ELIMINAÇÃO.....	18
3.3. FATORES GENÉTICOS.....	20
3.3.1. CYP1A2*1C.....	20
3.3.2. CYP1A2*1K.....	21
3.3.3. CYP1A2*1F.....	22
3.4. FATORES COMPORTAMENTAIS QUE INFLUENCIAM NO METABOLISMO DA CAFEÍNA EM PESSOAS COM INTOLERÂNCIA À MOLÉCULA.....	23
3.4.1. MEDICAMENTOS E SUBSTÂNCIAS COM EFEITOS ADVERSOS QUANDO ACOMPANHADOS PELO CONSUMO DE CAFEÍNA.....	24
3.5. RELATOS DE CASOS.....	24
3.5.1. HIPERSENSIBILIDADE.....	24
3.5.2. ALTO COMSUMO DE CAFEÍNA.....	25
4. DISCURSSÃO.....	26
5. CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS	

VARIABILIDADE GENÉTICA E RESPOSTA À CAFEÍNA: O PAPEL DOS POLIMORFISMOS DO CYP1A2

Isabel Cristina Valentim de Souza¹

Fabio Luiz Cândido Cahuê²

RESUMO

Objetivo: Analisar e compreender moleculares da resposta a cafeína: Foco nos receptores de adenosina em indivíduos com sensibilidade atípica.

A cafeína é um alcaloide natural de sabor amargo e efeito estimulante do sistema nervoso central, sendo o principal composto ativo do café. Foi isolada pela primeira vez em 1819 por Friedlieb Ferdinand Runge. Está presente naturalmente em alimentos como café, chá, chocolate, guaraná e erva-mate, além de ser adicionada a bebidas energéticas, refrigerantes, medicamentos e suplementos. Seus efeitos ocorrem principalmente pelo bloqueio dos receptores de adenosina (A1 e A2A) no cérebro, promovendo maior vigília, concentração e desempenho físico. Contudo, seu consumo excessivo pode causar insônia, ansiedade, irritabilidade, taquicardia e distúrbios gastrointestinais.

A adenosina, por sua vez, é um produto da degradação do ATP e atua como reguladora da atividade neural. A cafeína age como antagonista dos seus receptores, o que explica seus efeitos estimulantes. Receptores A1 e A2A são os mais sensíveis à cafeína, influenciando a modulação da dopamina e outros processos neuroquímicos. O ATP é a principal fonte de energia celular e está envolvido em processos essenciais como a síntese de DNA/RNA, transporte de íons e contração muscular. Sua quebra gera adenosina, que regula funções no sistema nervoso e imunológico.

Algumas pessoas apresentam hipersensibilidade à cafeína, com sintomas como dor de cabeça, sonolência, náusea e alterações de humor. Há também variações genéticas que afetam a tolerância, dependência e resposta à cafeína.

Palavras-chave: Adenosina, sono e cafeína, enzima CYP1A2.

ABSTRACT

Objective: To analyze and understand the molecular mechanisms of the response to caffeine: Focus on adenosine receptors in individuals with atypical sensitivity.

Caffeine is a natural alkaloid with a bitter taste and a stimulating effect on the central nervous system, and is the main active compound in coffee. It was first isolated in 1819 by Friedlieb Ferdinand Runge. It is naturally present in foods such as coffee, tea, chocolate, guarana and yerba mate, and is also added to energy drinks, soft drinks, medications and supplements. Its effects occur mainly by blocking adenosine receptors (A1 and A2A) in the brain, promoting greater alertness, concentration and physical performance. However, excessive consumption can cause insomnia, anxiety, irritability, tachycardia and gastrointestinal disorders.

Adenosine, in turn, is a product of ATP degradation and acts as a regulator of neural activity. Caffeine acts as an antagonist of its receptors, which explains its stimulating effects. A1 and A2A receptors are the most sensitive to caffeine, influencing the modulation of dopamine and other neurochemical processes. ATP is the main source of cellular energy and is involved in essential processes such as DNA/RNA synthesis, ion transport and muscle contraction. Its breakdown generates adenosine, which regulates functions in the nervous and immune systems.

Some people are hypersensitive to caffeine, with symptoms such as headache, drowsiness, nausea and mood swings. There are also genetic variations that affect tolerance, dependence and response to caffeine.

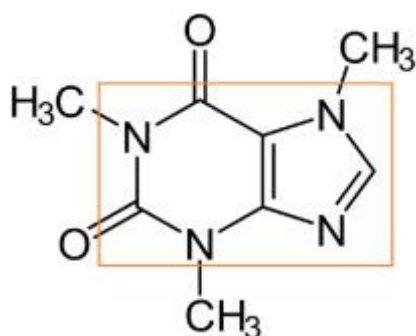
Keywords: Adenosine, sleep and caffeine, CYP1A2 enzyme.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CAFEÍNA

A Cafeína é o princípio ativo do café, também conhecida por suas capacidades estimulantes psicoativas do sistema nervoso central (Boppana et al., 2022). É um alcaloide natural de cor clara e gosto amargo, de origem vegetal que possui a estrutura química 3,7-dihidro- 1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona ou abreviando, 1,3,7-trimetilxantina. Segundo registros históricos, os efeitos da cafeína foram observados pela primeira vez em 850 por um pastor de cabras chamado Khaldi, no sul da Abissínia. Contudo, sua extração ocorreu apenas em 1819, quando o cientista alemão Friedlieb Ferdinand Runge conseguiu isolar a substância pela primeira vez.

Figura 1: Fórmula química da cafeína.



Fonte: REDDY et al. (2024).

A cafeína é um alcaloide amplamente distribuído em diversos produtos de consumo humano, estando presente em bebidas como café, chás, refrigerantes, chocolates, energéticos e em formulações farmacêuticas. Além de ocorrer naturalmente em determinadas matérias-primas, pode ser empregada como agente aromatizante e intensificador de sabor, como no caso do chocolate, derivado dos frutos do cacauzeiro (*Theobroma cacao*) (DA SILVA et al., 2022; KUMAR et al., 2018). Este composto também é encontrado em diferentes espécies vegetais, incluindo as folhas de erva-mate (*Ilex paraguariensis*), os frutos do guaranazeiro (*Paullinia cupana*) e as sementes e folhas do cafeeiro (*Coffea* sp.) (RAJ et al., 2021). Embora mais de 100 espécies do gênero *Coffea* tenham sido descritas, apenas três apresentam características agrônomicas favoráveis ao cultivo em larga escala: *Coffea arabica* L., *Coffea canephora* Pierre e *Coffea liberica* Bull (ALVES et al., 2021). Além de sua ocorrência natural, a cafeína é frequentemente incorporada em suplementos alimentares

(WAGNER, 2019) e em medicamentos, tanto de venda livre quanto sob prescrição médica, sendo comumente associada a analgésicos e diuréticos, nos quais atua potencializando os efeitos farmacológicos dessas substâncias (GUEST et al., 2021).

A cafeína, quando administrada por via oral, apresenta rápida absorção no trato gastrointestinal e elevada biodisponibilidade sistêmica, sendo detectável no plasma em poucos minutos após a ingestão. O tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima é de aproximadamente 1 hora (REDDY et al. 2024).

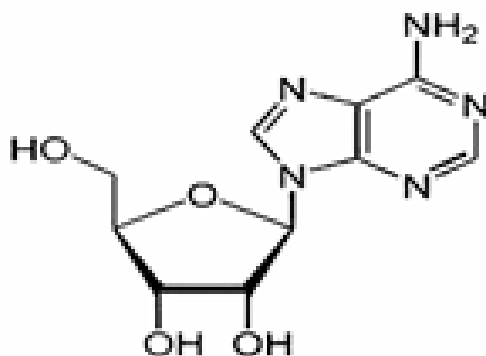
Os efeitos centrais da cafeína ocorrem devido ao bloqueio dos receptores de adenosina A1 e A2A, que estão amplamente distribuídos pelo cérebro (Dixon et al., 1996; Lee e Reddington, 1986; Palmer e Stiles, 1995). A Cafeína pode reduzir a sonolência, melhorando a concentração e a atividade motora, contudo gerando assim uma possível insônia, nervosismo, irritabilidade, dependência, ansiedade e taquicardia. Além disso, pode provocar sensação de zumbido no ouvido, náuseas e desconforto gastrintestinal, náuseas, vômitos, palpitações, convulsões (Willson 2018). Podendo também contribuir para a redução dos níveis de colesterol total, porém esse efeito ainda gera controvérsias. Isso se dá pelo fato de que o café contém os compostos cafestol e caveol, metabólitos secundários que, quando a bebida não passa por um processo de filtragem, como no caso do café expresso, permanecem disponíveis para ingestão, e esses compostos podem favorecer o aumento do colesterol sanguíneo (REN et al., 2019). Além disso, outros estudos sugerem que a Cafeína pode aumentar significativamente o desempenho em exercícios (RYAN ET AL. 2013). Os efeitos centrais da cafeína estão diretamente relacionados à inibição dos receptores de adenosina A1 e A2A, amplamente distribuídos no cérebro (Dixon et al., 1996; Lee & Reddington, 1986; Palmer & Stiles, 1995). Os receptores de adenosina A1 são predominantemente encontrados nas camadas corticais, no hipocampo e no estriado (Dixon et al., 1996; Palmer & Stiles, 1995), enquanto os receptores A2A estão co-localizados com receptores dopaminérgicos no estriado, desempenhando um papel essencial na modulação da neurotransmissão dopaminérgica (Dixon et al., 1996; Palmer & Stiles, 1995).

A cafeína é usada como suplemento alimentar a muitos anos pelos atletas, através de capsulas, gomas, géis e bebidas e base de cafeína. Tendo em vista que o abuso da substância pode gerar consequências negativas aos usuários, foram criadas regras antidoping incluindo a substância na lista de proibidos pelo Comitê Olímpico internacional em 1984, e a Agência Mundial Antidopagem fez o mesmo em 2000, estabelecendo inicialmente um limite de 15

µg/ml de urina, depois reduzido para 12 µg/ml, para diferenciar o consumo social do uso abusivo voltado ao desempenho esportivo. Em 2004, a cafeína deixou de ser considerada proibida, mas continua monitorada, com recomendação de manter concentrações abaixo de 12 µg/ml, equivalentes a cerca de 10 mg/kg de massa corporal. A Associação Atlética Universitária Nacional, por sua vez, ainda considera doping níveis acima de 15 µg/ml. Estudos mostraram que, após a retirada da proibição, as concentrações médias de cafeína caíram, mas o uso permaneceu elevado: entre 74% dos atletas entre 2004 e 2008 e 76% em 2015, principalmente em esportes de resistência. Nesse período, houve aumento das concentrações urinárias em modalidades como atletismo, aquáticos, remo, boxe, judô, futebol americano e levantamento de peso, sendo ciclismo, atletismo e remo os esportes com maiores níveis em 2015 (Guest et al. 2021).

1.2. ADENOSINA

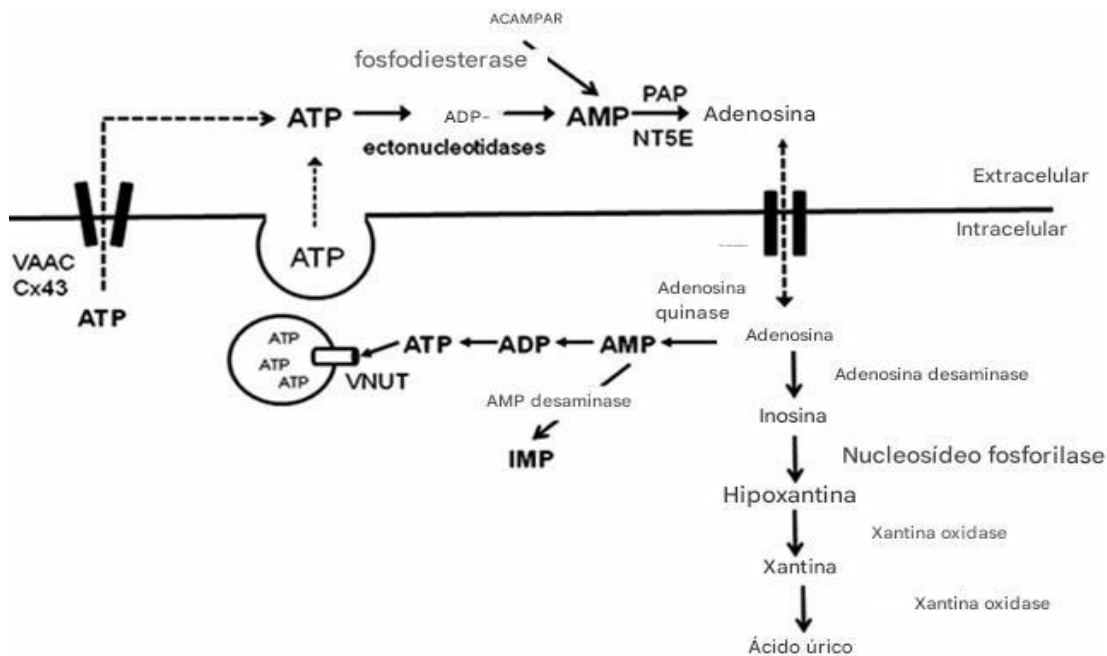
Figura 2: Molécula de Adenosina



Fonte: Carús-Cadavieco e De Andrés (2012, p. 415).

A adenosina constitui o produto final da degradação do ATP no sistema nervoso central. Durante o estado de vigília, o ATP é liberado para o espaço extracelular tanto por meio de exocitose quanto através de hemicanais, como os VAAC e a Cx43. Uma vez no meio extracelular, o ATP é progressivamente hidrolisado pela ação de ectonucleotidases, sendo convertido sequencialmente em ADP, em seguida em AMP e, finalmente, em adenosina.

0 0 0



O ATP é liberado no espaço extracelular por exocitose ou através de hemicanais (VAAC, Cx43). Uma vez no espaço extracelular, o ATP é hidrolisado por ectonucleotidases em ADP, AMP e, finalmente, adenosina. A adenosina exerce sua ação fisiológica por meio da ativação de receptores específicos de adenosina, além de poder ser internalizada pelas células através dos ENTs. No compartimento intracelular, a adenosina é metabolizada em inosina, hipoxantina, xantina e, subsequentemente, em ácido úrico. Adicionalmente, a enzima adenosina quinase catalisa a fosforilação da adenosina, resultando na formação de AMP. Fonte: Traduzido de BLUTSTEIN; HAYDON (2012).

O organismo humano, caracterizado por sua elevada complexidade estrutural e funcional, depende de um fornecimento energético contínuo e regulado, imprescindível para a manutenção da homeostase, a execução dos processos bioquímicos e a preservação da atividade integrada dos sistemas orgânicos. O ATP é a principal molécula energética utilizada e armazenada a nível celular. Sua estrutura é composta por um nucleosídeo trifosfato, que inclui uma base nitrogenada (adenina), um açúcar ribose e três grupos fosfato dispostos em sequência. O ATP é comumente denominado a "moeda energética" celular, dado que a quebra da ligação entre o segundo e o terceiro grupo fosfato resulta na liberação de energia de forma rápida e eficiente. Além de fornecer energia, a hidrólise do ATP desempenha um papel essencial em diversos processos celulares, como a sinalização intracelular e a síntese

de moléculas de DNA e RNA. A produção de ATP ocorre por meio de processos catabólicos, como a respiração celular, a beta-oxidação e a cetose, que geram energia necessária para sua síntese.

A principal via de síntese de ATP ocorre durante a respiração celular, especificamente na matriz mitocondrial, onde a oxidação completa de uma molécula de glicose resulta na produção de aproximadamente 32 moléculas de ATP. A energia liberada é continuamente empregada em processos biológicos essenciais, tais como o transporte ativo de íons através de membranas, a contração das fibras musculares, a propagação de potenciais de ação nos neurônios, a fosforilação de substratos e a biossíntese de macromoléculas indispensáveis à manutenção celular. Em virtude da elevada demanda energética, estima-se que as células humanas utilizem diariamente entre 100 e 150 mols de ATP para assegurar a homeostase e a plena execução das funções vitais.

No sistema nervoso simpático, a adenosina regula atividades por ter efeitos de longo alcance como uma molécula de sinalização extracelular. No interior das células, a adenosina pode ser sintetizada de novo durante a biossíntese das purinas ou acumular-se como resultado da degradação do ATP. Suas concentrações intracelulares aumentam quando há um descompasso entre a produção e o consumo de ATP, como ocorre em condições de isquemia ou hipóxia. A adenosina não atravessa a membrana celular de forma livre, necessitando de transportadores de nucleosídeos para facilitar seu transporte. A adenosina extracelular é proveniente tanto do transporte ativo de reservas intracelulares quanto da degradação de nucleotídeos de adenina fora da célula.

A adenosina exerce seus efeitos biológicos por meio de quatro subtipos de receptores evolutivamente conservados e amplamente expressos: A1, A2A, A2B e A3. Esses receptores estão acoplados a proteínas G, e sua ativação desencadeia diferentes respostas intracelulares. Os receptores A1 e A3, associados à proteína G_i , promovem a inibição da adenilato ciclase, resultando na diminuição dos níveis de AMPc. Em contrapartida, os receptores A2A e A2B, acoplados à proteína G_s , estimulam a atividade da adenilato ciclase, elevando os níveis intracelulares de AMPc. Em termos de afinidade, a adenosina apresenta maior propensão de ligação aos receptores A1 e A2A, enquanto os subtipos A2B e A3 exibem afinidade relativamente inferior. Essa heterogeneidade na sensibilidade dos receptores contribui para a diversidade de respostas fisiológicas mediadas pela adenosina em diferentes tecidos e

contextos celulares. Evidências experimentais demonstram que, em condições de estresse e inflamação, como na sepse e na artrite reumatoide, as concentrações extracelulares de adenosina podem alcançar valores de até 100 μM (Martin et al., 2000). Ademais, em outros estados patológicos associados ao estresse, como epilepsia, dor e processos inflamatórios, também se verificam alterações significativas nos níveis de adenosina (Haskó et al., 2016).

1.3. As interações de hipersensibilidade entre a adenosina e a cafeína.

Em indivíduos que apresentam sensibilidade atípica à cafeína, podem manifestar-se sintomas como sonolência, cefaleia, alterações do humor, dificuldade de concentração, náusea, bem como dor e rigidez muscular. A cafeína também pode causar outros efeitos indesejáveis, como aumento da ansiedade e elevação da pressão arterial (Alves et al., 2009). Esses efeitos comportamentais e fisiológicos são principalmente resultantes do antagonismo da cafeína à ação da adenosina endógena nos receptores de adenosina A1 e A2A.

Evidências sugerem que parte da variabilidade nas respostas agudas à cafeína pode ter base genética. Um estudo conduzido (Kendler et al., 2007), ao comparar o uso habitual de cafeína entre pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, identificou uma elevada herdabilidade associada ao consumo de cafeína, bem como à toxicidade, tolerância e dependência relacionadas à substância.

2. METODOLOGIA.

Este trabalho configura-se como uma revisão bibliográfica integrativa, fundamentada em estudos de natureza qualitativa e quantitativa, contemplando artigos relacionados à adenosina e à cafeína. Os resultados foram organizados e apresentados por meio de figuras, tabelas e gráficos, de modo a facilitar a análise comparativa.

Os critérios de inclusão adotados compreenderam a seleção de artigos que abordassem temas vinculados à adenosina, ao sono, à cafeína e à enzima CYP1A2, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português. Foram excluídos os artigos que não tratassem desses temas, que não fossem revisões ou que estivessem duplicados nas bases de dados consultadas.

Foram selecionados 41 artigos cuja abordagem se mostrou consistente e diretamente relacionada ao objeto de estudo.

A busca por artigos foi realizada por meio dos seguintes bancos de dados digitais:

PubMed, Google Acadêmico, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect.

3. RESULTADOS.

3.1. Metabolização.

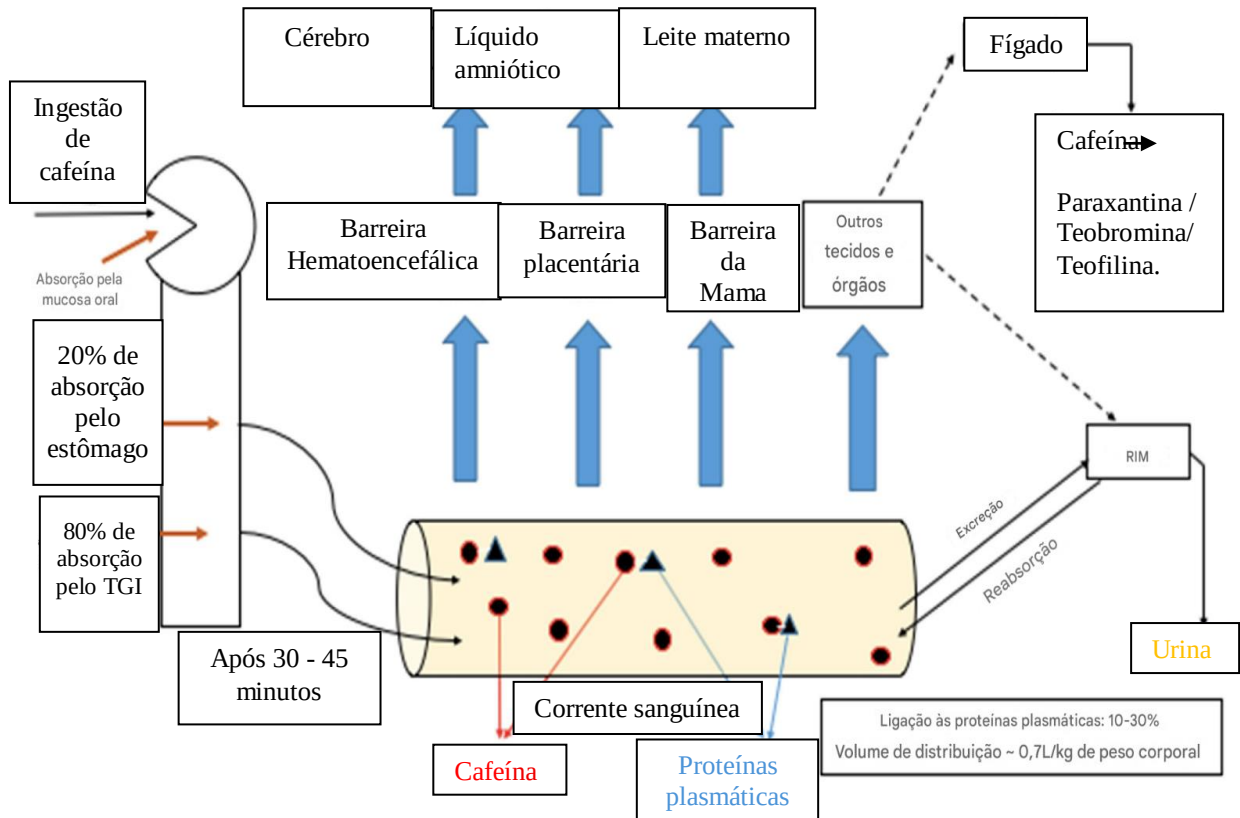
A cafeína é comumente descrita por um modelo farmacocinético de compartimento único, caracterizado por cinética linear de primeira ordem; entretanto, em doses elevadas, pode apresentar comportamento não linear em decorrência da saturação das vias metabólicas. No fígado, é metabolizada principalmente pela enzima CYP1A2 em paraxantina, que representa cerca de 80% dos metabólitos e também possui atividade farmacológica, mas com menor toxicidade (REDDY et al.,2024). Outros metabólitos importantes são a teobromina ($\approx 11\%$) e a teofilina ($\approx 5\%$), também ativos. Esses compostos sofrem novas transformações enzimáticas, resultando em mais de 25 metabólitos identificados, a maioria excretada na urina, enquanto menos de 5% da cafeína é eliminada inalterada.

3.2. Eliminação.

A eliminação da cafeína ocorre principalmente pelo metabolismo hepático mediado pela enzima CYP1A2, que gera a paraxantina como principal metabólito (REDDY et al.,2024). A excreção é predominantemente urinária (85–88%), com pequena fração fecal (2–5%). A depuração apresenta grande variação individual, com valores médios entre 1 e 3 mL/kg/min e coeficiente de variação de cerca de 36%. Em doses mais altas, a depuração pode diminuir devido à possível saturação do CYP1A2 pela própria paraxantina, embora existam dados conflitantes sobre esse efeito em doses usuais.

Diversos fatores influenciam a depuração: ela é reduzida em gestantes, pessoas com doença hepática, consumidores de álcool, suco de toranja ou contraceptivos orais; e aumentada pelo tabagismo e por alguns medicamentos, como rifampicina e omeprazol. A meia-vida de eliminação também é variável, em média de 3 a 6 horas, mas pode oscilar entre 2 e 9 horas, dependendo das condições. Assim, tanto a depuração quanto a meia-vida da cafeína refletem forte variação interindividual modulada por fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

FIGURA 4: Metabolismo da cafeína.



A cafeína, quando ingerida por via oral, é absorvida rapidamente: cerca de 20% no estômago e 80% no trato gastrointestinal, atingindo a corrente sanguínea em aproximadamente 30 a 45 minutos. No plasma, de 10 a 30% da cafeína liga-se reversivelmente a proteínas. O volume de distribuição é de cerca de 0,7 L/kg de peso corporal, o que indica ampla difusão pela água corporal. Uma vez no sangue, a cafeína se distribui por todo o organismo, atravessando facilmente barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica (atingindo o cérebro), a placenta (chegando ao líquido amniótico) e também o leite materno. O metabolismo ocorre principalmente no fígado, onde a cafeína é transformada em três metabólitos ativos: paraxantina (predominante), teobromina e teofilina. A eliminação acontece nos rins, com parte da cafeína sendo reabsorvida nos túbulos renais e o restante excretado pela urina. Fonte: Adaptado de REDDY et al. (2024).

3.3. Fatores genéticos.

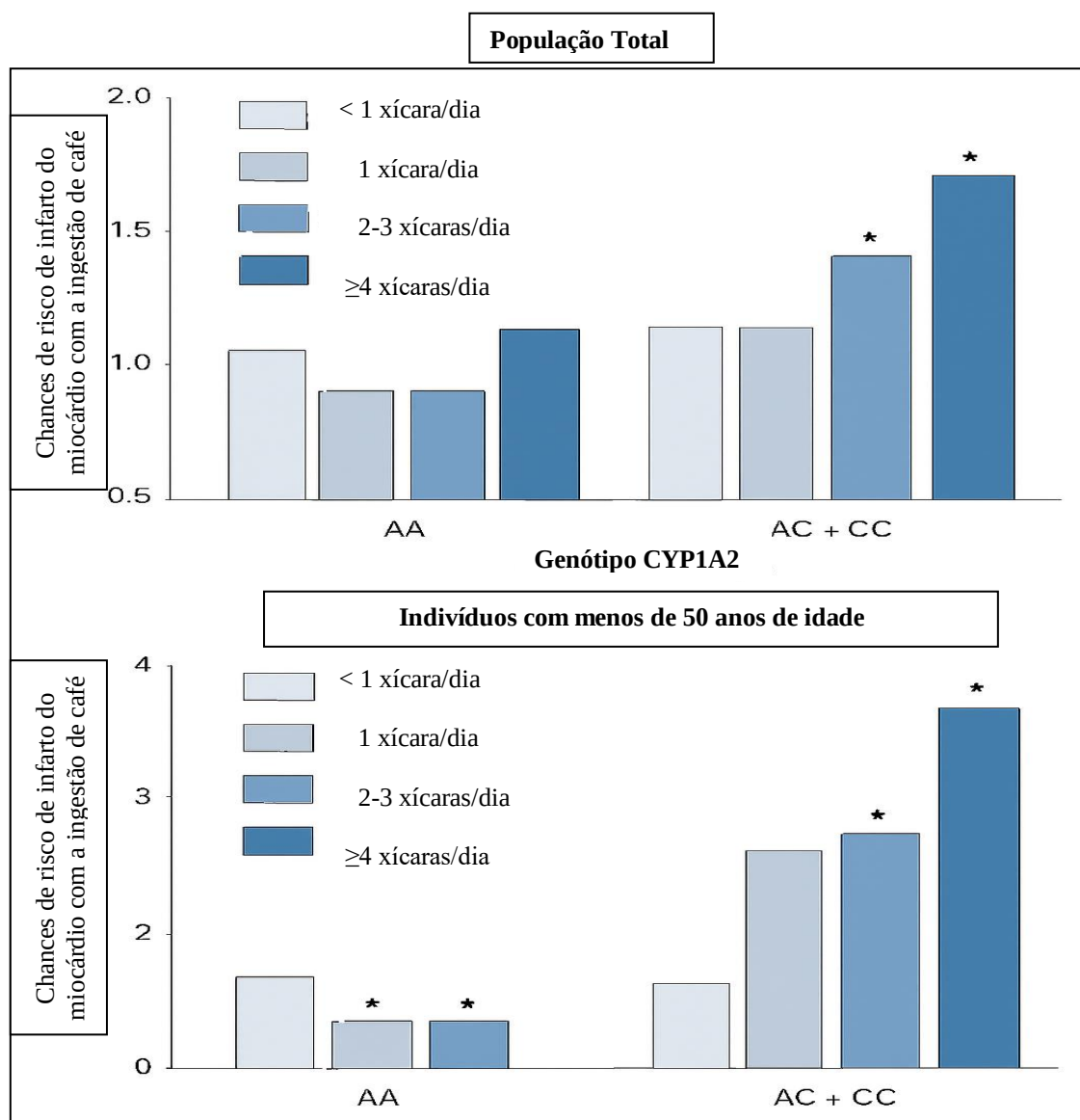
O cromossomo P450 localizado no fígado, possui entre varias outras uma enzima denominada CYP1A2, que por sua vez possui algumas variantes .

Um estudo realizado em 2018, pelo departamento de ciências farmacêuticas da Universidade Estadual de Washington, nos EUA. Aponta que múltiplos fatores contribuem para a grande variação interindividual na atividade do CYP1A2 (5 a 15 vezes) entre várias populações e incluem sexo (atividade geralmente maior em homens em comparação com mulheres), tabagismo (indutor do CYP1A2), medicamentos concomitantes (por exemplo, contraceptivos orais, que são inibidores do CYP1A2) e polimorfismos genéticos (TIAN et al., 2019). Cada polimorfismo associado à ingestão de cafeína pode determinar respostas fisiológicas distintas entre os indivíduos, refletindo a variabilidade genética que influencia tanto o metabolismo quanto os efeitos dessa substância.

3.3.1. CYP1A2*1C.

Indivíduos portadores do polimorfismo CYP1A2*1C metabolizam a cafeína de forma mais lenta. Consequentemente, a substância permanece por mais tempo no organismo, prolongando seus efeitos e aumentando a sensibilidade a eles. Segundo (INSTITUTE OF MEDICINE, 2014) um estudo conduzido com indivíduos portadores de doença arterial coronariana (todos com histórico clínico confirmado) verificou-se que o consumo superior a 10 xícaras de café por dia esteve associado a uma razão de chances de 55,7 para ocorrência de morte súbita cardíaca. Trata-se de um estudo de caso-controle que avaliou 117 casos de parada cardíaca súbita e 144 controles, sendo estes pareados por idade e sexo.

Gráfico 1: chances de risco de infarto do miocárdio com a ingestão de café.



AA = metabolizador rápido de cafeína, AC + CC = cafeína lenta metabolizador. Painel superior: todos os participantes do estudo; Painel inferior: participantes do estudo com menos de 50 anos de idade.

Fonte: Adaptado de INSTITUTE OF MEDICINE, (2014).

3.3.2. CYP1A2*1K.

Indivíduos portadores do polimorfismo *CYP1A2*1K* assim como os que possuem

CYP1A2 * 1C também metabolizam a cafeína de forma mais lenta (THORN et al., 2012).

Tabela 1: Frequência do haplótipo *CYP1A2*1K em diferentes populações.

População	Tamanho da amostra (n)	Frequência do alelo
Etíopes	173	3,0%
Espanhóis	117	0,5%
Sauditas	136	3,6%
Japoneses	350	Não observado
Coreanos	50	Não observado
Suecos	193	0,3%

O haplótipo *CYP1A2*1K é raro em populações europeias e asiáticas, mas aparece em frequências mais relevantes em etíopes e sauditas. A ausência em japoneses e coreanos sugere uma distribuição geográfica e étnica bastante restrita. A baixa frequência em suecos (0,3%) reforça que, em populações europeias, esse alelo é praticamente inexistente.

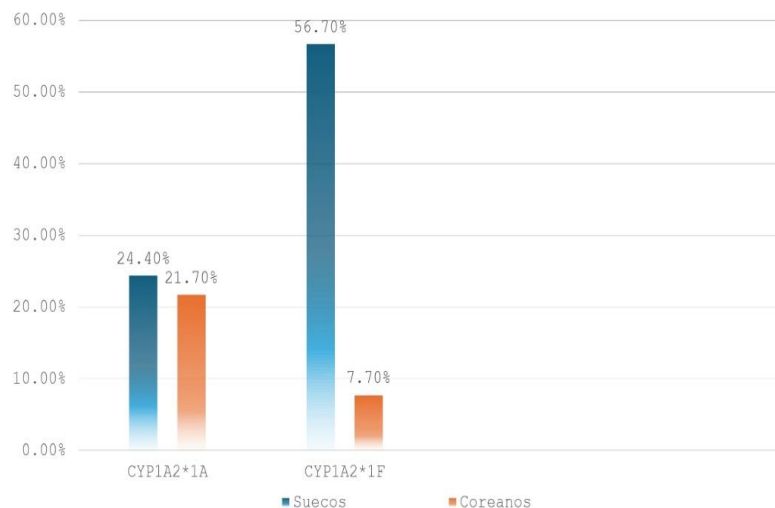
Fonte: Adaptado de THORN et al. (2012).

3.3.3 *CYP1A2**1F.

Portadores desse haplótipo apresentam metabolismo acelerado em relação a cafeína, efeito que se intensifica na presença do tabagismo lento (THORN et al., 2012).

Gráfico 2: Frequência dos Haplótipos do gene *CYP1A2* na população Sueca e Coreana.

FREQUÊNCIA OBSERVADA DOS HAPLÓTIPOS DO GENE CYP1A2 EM POPULAÇÕES SUECA E COREANA



O gráfico compara a distribuição dos haplótipos *CYP1A2* entre os dois grupos, evidenciando diferenças significativas: enquanto o haplótipo *1A* apresenta frequência de 24,4% em suecos e 21,7% em coreanos, o haplótipo *1F* ocorre em 56,7% dos suecos e apenas 7,7% dos coreanos. Essas variações genéticas refletem a diversidade interétnica na metabolização da cafeína, influenciando a atividade enzimática da *CYP1A2* e a relação genótipo-fenótipo. Fonte: Adaptado de GHOTBI et al. (2007).

3.4. Fatores comportamentais que influenciam no metabolismo da cafeína em pessoas com intolerância à molécula.

A atividade do *CYP1A2*, principal enzima envolvida, varia bastante entre indivíduos, influenciada por: Fatores genéticos, Ambientais, Tabagismo, Certos vegetais, Medicamentos podem induzir sua atividade. Enquanto contraceptivos orais, cimetidina, fluvoxamina e vegetais da família *Apiaceae* podem inibi-la.

3.4.1. Medicamentos e substâncias com efeitos adversos quando acompanhados pelo consumo de cafeína.

O consumo de cafeína pode causar efeitos adversos quando combinado com certos medicamentos, entre eles estão o álcool, betabloqueadores como o propranolol, clozapina, inibidores da monoaminoxidase, benzodiazepínicos como o diazepam, medicamentos para o coração como o próprio propranolol, medicamentos para o estômago, metotrexato, ácido valpróico, varfarina, pílulas anticoncepcionais, fluvoxamina, medicamentos metabolizados pela enzima CYP1A2, Ritalina, dextroanfetamina, fenilpropanolamina, ciprofloxacino, mexiletina, ondansetrona, anti-inflamatórios não esteroides como o naproxeno e fluoxetina.

Dessa forma, recomenda-se a moderação no consumo de cafeína durante o uso dos medicamentos mencionados, uma vez que a ingestão excessiva pode comprometer a eficácia terapêutica e aumentar o risco de efeitos adversos. A orientação adequada consiste em reduzir a quantidade de cafeína ingerida e respeitar um intervalo temporal antes da administração dos fármacos, com o objetivo de promover maior segurança farmacológica e minimizar possíveis interações negativas (REDDY et al. (2024).

3.5. Relatos de casos.

3.5.1. Hipersensibilidade.

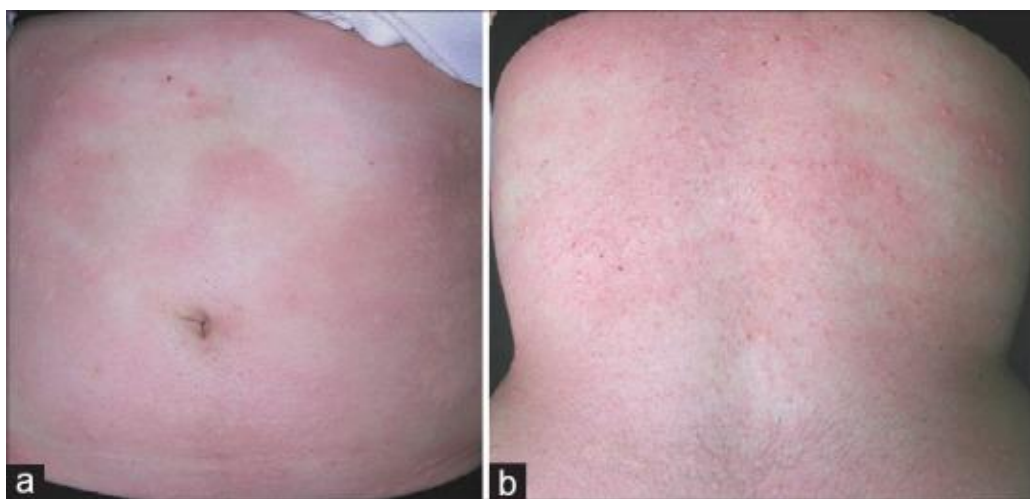
Um estudo conduzido na Itália em 2014 descreveu o caso de uma paciente de 24 anos que apresentou episódios recorrentes de urticária entre 2006 e 2011, inicialmente atribuídos à sua atividade laboral na seção de queijos e gastronomia de um supermercado (Tognetti et al., 2014). A partir de 2009, as manifestações clínicas tornaram-se progressivamente mais frequentes e intensas, caracterizando-se por pápulas disseminadas em diferentes regiões corporais, prurido em pálpebras, orelhas e língua. Em 2010, ocorreram três episódios graves no ambiente de trabalho, um deles acompanhado de edema de glote, diarreia, perda de consciência e necessidade de reanimação de emergência.

Durante a investigação diagnóstica, verificou-se que os episódios eram precedidos pela ingestão de café, em diferentes preparações (coado, expresso ou cappuccino). Os testes laboratoriais e cutâneos para alergia, incluindo IgE total e específica, apresentaram resultados negativos, assim como os testes com alimentos manipulados no ambiente ocupacional. Contudo, um teste de provocação oral duplo-cego com 50 mg de cafeína desencadeou reação imediata, caracterizada por urticária, dispneia e alteração da voz, exigindo intervenção terapêutica com adrenalina, corticosteroides e anti-histamínicos.

Posteriormente, um teste com teofilina também resultou positivo, embora com resposta tardia.

Concluiu-se que a paciente apresentava hipersensibilidade à cafeína não mediada por IgE, com possibilidade de reação cruzada com outras metilxantinas. A recomendação clínica foi a exclusão completa da cafeína e de seus derivados da dieta, medida que resultou em remissão completa dos sintomas durante o acompanhamento até 2012. Este relato de caso reforça que, embora rara, a cafeína pode atuar como agente desencadeador de urticária e anafilaxia, devendo ser considerada no diagnóstico diferencial de urticária idiopática ou de suposta alergia ocupacional.

Figura 5: Lesões.



Lesões urticariformes no abdome (a) e no dorso (b) do paciente, desenvolvidas poucos minutos após o teste de provocação oral com cafeína. Fonte: TOGNETTI et al. (2014).

3.5.2. Alto consumo de cafeína.

Em maio de 2017, foi relatado na Carolina do Sul, Estados Unidos, o caso de um adolescente de 16 anos, previamente saudável e sem antecedentes patológicos relevantes, que evoluiu a óbito após a ingestão de múltiplas bebidas contendo cafeína em curto intervalo de tempo. Conforme descrito por Willson (2018), o indivíduo consumiu, em aproximadamente 40 minutos, três produtos distintos: um refrigerante dietético de grande volume (*Mountain Dew*), um café com leite adquirido em estabelecimento comercial e uma bebida energética não identificada. Pouco tempo após a ingestão, apresentou síncope e foi encaminhado ao hospital, onde foi constatado o óbito.

O exame necroscópico indicou como causa provável da morte um evento cardíaco induzido pela cafeína, possivelmente uma arritmia, destacando-se que a rápida e sucessiva

ingestão das bebidas teria precipitado o desfecho. A autópsia não evidenciou alterações estruturais cardíacas, reforçando a hipótese de toxicidade aguda da substância. O paciente apresentava índice de massa corporal (IMC) de 30,4, classificado como sobrepeso, condição que pode ter contribuído para o risco cardiovascular.

A literatura aponta que polimorfismos genéticos, particularmente no gene CYP1A2, podem determinar metabolismo lento da cafeína, resultando em maior exposição sistêmica e aumento da suscetibilidade a eventos adversos graves, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Assim, este caso ilustra que, embora a dose ingerida não seja considerada letal para a maioria da população, fatores individuais e o padrão de consumo podem exercer papel determinante em desfechos fatais.

4. DISCURSSÃO.

Os resultados obtidos nesta revisão integrativa reforçam a complexidade dos mecanismos moleculares envolvidos na resposta à cafeína, especialmente em indivíduos com sensibilidade atípica. Observou-se que a ação da cafeína como antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2A é central para explicar tanto seus efeitos estimulantes quanto os sintomas adversos relatados em pessoas hipersensíveis. Esse antagonismo, embora benéfico para a melhora da vigília e do desempenho cognitivo, pode desencadear manifestações clínicas indesejáveis, como ansiedade, taquicardia e distúrbios do sono, em indivíduos predispostos.

A literatura revisada aponta que a variabilidade interindividual na resposta à cafeína está fortemente associada a fatores genéticos, em especial aos polimorfismos da enzima CYP1A2, responsável pelo metabolismo hepático da substância. Indivíduos portadores de variantes como *CYP1A21C* e *CYP1A21K* apresentam metabolismo mais lento, o que prolonga a permanência da cafeína no organismo e intensifica seus efeitos adversos (THORN et al., 2012). Em contrapartida, o haplótipo CYP1A2*1F está relacionado a um metabolismo acelerado, sobretudo em fumantes, evidenciando a interação entre fatores genéticos e comportamentais.

Além da genética, fatores ambientais e de estilo de vida modulam significativamente a resposta à cafeína. O tabagismo, por exemplo, atua como indutor da CYP1A2, acelerando a depuração da substância, enquanto o uso de contraceptivos orais e alguns medicamentos, como fluvoxamina e cimetidina, reduzem sua metabolização (TIAN et al., 2019). Essa

interação multifatorial explica por que indivíduos expostos a condições semelhantes podem apresentar respostas clínicas tão distintas.

Casos clínicos descritos na literatura, como o de Tognetti et al. (2014), ilustram a gravidade potencial da hipersensibilidade à cafeína, incluindo manifestações de urticária, angioedema e até anafilaxia. Esses relatos reforçam a necessidade de considerar a cafeína como possível agente desencadeador em diagnósticos diferenciais de reações alérgicas e intolerâncias alimentares.

Do ponto de vista molecular, a relação entre cafeína e receptores de adenosina também se mostra relevante para compreender a modulação da dopamina e de outros neurotransmissores. Essa interação pode explicar tanto os efeitos ergogênicos descritos em atletas (AGUIAR et al., 2020) quanto os sintomas de ansiedade e insônia em indivíduos sensíveis. Assim, a sensibilidade atípica à cafeína deve ser entendida como resultado de uma rede complexa de fatores genéticos, bioquímicos e comportamentais.

A cafeína é amplamente reconhecida como uma substância de valor ergogênico e cognitivo, com efeitos positivos sobre a atenção, o tempo de reação, a memória de trabalho e a resistência física. Além disso, estudos sugerem potenciais benefícios metabólicos e neuroprotetores, como a redução do risco de doenças neurodegenerativas, especialmente Parkinson e Alzheimer (DEPAULA; FARAH, 2019). Esses achados sustentam a noção de que, em doses moderadas, a cafeína pode ser considerada segura e benéfica para a maioria da população, justificando sua aceitação cultural e seu uso em contextos esportivos, acadêmicos e clínicos.

Entretanto, tais benefícios não são universais. Em indivíduos geneticamente predispostos, especialmente metabolizadores lentos da CYP1A2, a cafeína pode prolongar sua ação no organismo e intensificar efeitos adversos, como insônia, ansiedade, taquicardia e distúrbios gastrointestinais (THORN et al., 2012). Além disso, relatos clínicos de hipersensibilidade grave, como os descritos por Tognetti et al. (2014), demonstram que a substância pode desencadear reações alérgicas severas. O consumo abusivo, particularmente em jovens por meio de bebidas energéticas, também levanta preocupações de saúde pública, uma vez que banaliza os riscos associados ao uso indiscriminado.

Dessa forma, a cafeína deve ser analisada sob uma perspectiva dialética: de um lado, reconhece-se sua eficácia e benefícios em contextos específicos; de outro, ressalta-se a necessidade de cautela diante da variabilidade genética, das condições clínicas individuais e dos fatores ambientais. Essa abordagem crítica reforça a importância de estratégias personalizadas de consumo, capazes de maximizar benefícios e mitigar riscos.

5. CONCLUSÃO.

A presente revisão integrativa permitiu elucidar, sob uma perspectiva molecular e fisiológica, os mecanismos envolvidos na resposta à cafeína, com ênfase no antagonismo exercido sobre os receptores de adenosina A1 e A2A em indivíduos com sensibilidade atípica. Os resultados analisados demonstram que a cafeína, embora amplamente consumida e considerada segura em doses moderadas, apresenta efeitos heterogêneos que dependem de fatores genéticos, bioquímicos, ambientais e comportamentais.

A variabilidade interindividual observada está fortemente associada a polimorfismos da enzima CYP1A2, principal responsável pelo metabolismo hepático da substância. Indivíduos portadores de variantes como *CYP1A21C* e *CYP1A21K* apresentam metabolismo lento, o que prolonga a permanência da cafeína no organismo e intensifica seus efeitos adversos. Em contrapartida, o haplótipo *CYP1A21F*, especialmente em fumantes, está relacionado a um metabolismo acelerado, evidenciando a interação entre predisposição genética e fatores de estilo de vida. Além disso, a literatura descreve casos clínicos de hipersensibilidade grave, incluindo manifestações alérgicas e anafiláticas, que reforçam a necessidade de considerar a cafeína como potencial agente desencadeador em diagnósticos diferenciais.

Do ponto de vista molecular, a modulação da neurotransmissão dopaminérgica decorrente da interação entre cafeína e receptores de adenosina explica tanto os efeitos ergogênicos e cognitivos relatados em atletas e estudantes quanto os sintomas de ansiedade, insônia e taquicardia em indivíduos predispostos. Essa dualidade evidencia que a cafeína deve ser compreendida como uma substância de impacto multifatorial, cujos benefícios e riscos não podem ser generalizados.

Na prática clínica e nutricional, a identificação de polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo da cafeína pode subsidiar estratégias de aconselhamento individualizado, permitindo ajustar o consumo de acordo com o perfil metabólico de cada paciente. Na farmacologia, o conhecimento das interações entre cafeína e fármacos metabolizados pelo CYP1A2 é fundamental para prevenir reações adversas e otimizar a segurança terapêutica. Na saúde pública, a elaboração de campanhas educativas pode contribuir para conscientizar a população sobre os riscos do consumo excessivo, especialmente em grupos vulneráveis como adolescentes, gestantes e indivíduos com doenças cardiovasculares. No esporte, a compreensão da variabilidade interindividual possibilita o uso mais racional da cafeína como recurso ergogênico, maximizando

benefícios de desempenho e minimizando riscos de efeitos colaterais. Na pesquisa científica, os achados reforçam a necessidade de estudos translacionais que integrem genética, farmacocinética e fatores ambientais, visando ao desenvolvimento de protocolos de recomendação mais precisos e personalizados.

Em síntese, a cafeína deve ser analisada sob uma perspectiva dialética: de um lado, reconhece-se seu valor ergogênico, cognitivo e até protetor em determinadas condições; de outro, ressalta-se a necessidade de cautela diante da variabilidade genética e das condições clínicas individuais. Assim, este trabalho reforça a importância de uma abordagem personalizada, que considere o perfil genético, os hábitos de vida e as condições de saúde de cada indivíduo, de modo a potencializar os benefícios da cafeína e mitigar seus riscos.

REFERÊNCIAS

1. ACQUAS, E.; TANDA, G.; DI CHIARA, G. Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naive and caffeine-pretreated rats. *Neuropsychopharmacology*, v. 27, n. 2, p. 182–193, ago. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00290-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00290-7). PMID: 12093592.
2. AGUIAR, A. S. Jr.; SPECK, A. E.; CANAS, P. M.; CUNHA, R. A. Neuronal adenosine A receptors signal ergogenic effects of caffeine. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 13414, 7 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69660-1>.
3. ALSENE, Karen; DECKERT, Jürgen; SAND, Philipp; DE WIT, Harriet. Association between A2A receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, London, v. 28, p. 1694–1702, 2003. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1300203>. Acesso em: 14 maio 2025.
4. ALSTADHAUG, K. B.; ANDREOU, A. P. Caffeine and primary (migraine) headaches – friend or foe? *Frontiers in Neurology*, v. 10, p. 1275, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01275>. Acesso em: 14 maio 2025.

5. BLOODSTEIN, Tamara; HAYDON, Filipe G. The importance of astrocyte-derived purines in sleep modulation. *Glia*, v. XX, n. XX, p. XX–XX, 1 out. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.22422>.
6. BOPPANA, S. H.; PETERSON, M.; DU, A. L.; KUTIKUPPALA, L. V. S.; GABRIEL, R. A. Caffeine: what is its role in pain medicine? *Cureus*, v. 14, n. 6, e25603, 2 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25603>. PMID: 35795518; PMCID: PMC9250334.
7. CARÚS-CADAVIECO, Marta; DE ANDRÉS, Isabel. Adenosina e controle homeostático do sono: ações nas estruturas-alvo dos circuitos de vigília e sono. *Revista de Neurologia*, v. 55, p. 413-420, 2012.
8. CONVIDADO, N. S. et al. International Society of Sports Nutrition: caffeine and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 1, 2 jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/S12970-020-00383-4>. PMID: 33388079; PMCID: PMC7777221.
9. DEPAULA, J.; FARAH, A. Caffeine consumption through coffee: beverage content, metabolism, benefits and health risks. *Beverages*, v. 5, n. 2, p. 37, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/beverages5020037>.
10. DUNN, J.; GRIDER, M. H. Physiology, Adenosine Triphosphate. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, jan. 2025. Atualizado em 13 fev. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553175/>. Acesso em: 18 maio 2025.
11. GHOTBI, R.; CHRISTENSEN, M.; ROH, H. K.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; AKLILLU, E.; BERTILSSON, L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity, and genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 6, p. 537–546, jun. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0288-2>.

12. JUNG, Soo-Min; PEYTON, Lee; ESSA, Hesham; CHOI, Doo-Sup. Adenosine receptors: emerging non-opioid targets for analgesics. *Neurobiology of Pain*, v. 11, p. 100087, jan.–jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100087>. Acesso em: 15 maio 2025.
13. LAYLAND, Jamie; CARRICK, David; LEE, Matthew; OLDROYD, Keith; BERRY, Colin. Next-generation role of adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *Journal of Cardiovascular Interventions*, v. 7, n. 6, p. 675–684, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.009>. Acesso em: 19 maio 2025.
14. PHARMACOGENETICS AND GENOMICS. v. 22, n. 1, p. 73–77, jan. 2012. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834c6efd. Errata em: *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 29, n. 9, p. 224, nov. 2019. DOI: 10.1097/FPC.00000000000000387. PMID: 21989077; PMCID: PMC3346273.
15. INSTITUTE OF MEDICINE (US). Caffeine in Food and Dietary Supplements: Examining the Safety: Workshop Summary. Washington, DC: National Academies Press, 2014. DOI: <https://doi.org/10.17226/18607>.
16. REDDY, Vundrala Sumedha; SHIVA, S.; MANIKANTAN, Srinidhi; RAMAKRISHNA, Seeram. Pharmacology of caffeine and its effects on the human body. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, v. 10, p. 100138, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100138>.
17. REICHERT, Carolin Franziska; DEBOER, Tom; LANDOLT, Hans-Peter. Adenosine, caffeine and sleep-wake regulation: state of the science and perspectives. *Journal of Sleep Research*, 16 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.13597>.
18. REYES, Eliana et al. High-dose adenosine overcomes caffeine-induced attenuation of myocardial perfusion reserve. *Journal of the American College*

of Cardiology, v. 52, n. 24, p. 2008–2016, 9 dez. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.052>. Acesso em: 17 maio 2025.

19. RICH, P. R. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochemical Society Transactions*, v. 31, n. 6, p. 1095–1105, dez. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0311095>. PMID: 14641005. Acesso em: 18 maio 2025.
20. DA SILVA, João Marcos et al. Influência da ingestão de cafeína nas respostas cardiovasculares e hemodinâmicas no treinamento de força: uma revisão crítica. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 16, n. 101, p. 530-539, 2022.
21. KUMAR, V. et al. Caffeine: a boon or bane. *Nutrition & Food Science*, v. 48, n. 1, p. 61–75, 1 jan. 2018.
22. RAJ, Rishabh et al. Removal of caffeine from wastewater using electrochemical advanced oxidation process: A mini review. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*, v. 4, p. 100129, 2021.
23. ALVES, R. P. et al. Evaluation of the Metabolic Profile of Arabica Coffee via NMR in Relation to the Time and Temperature of the Roasting Procedure. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 32, p. 123-136, 2021.
24. WAGNER, Letícia. Efeito do uso de cafeína sobre o gasto calórico, consumo alimentar e percepção de cansaço, disposição e apetite em policiais militares com obesidade. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
25. GUEST, Nanci S. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 1, 2021.

26. DIXON, A. K.; GUBITZ, A. K.; SIRINATHSINGHJI, D. J.; RICHARDSON, P. J.; FREEMAN, T. C. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *British Journal of Pharmacology*, v. 118, n. 6, p. 1461-1468, 1996.
27. LEE, K. S.; REDDINGTON, M. Autoradiographic evidence for multiple CNS binding sites for adenosine derivatives. *Neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 535-549, 1986.
28. PALMER, T. M.; STILES, G. L. Adenosine receptors. *Neuropharmacology*, v. 34, n. 6, p. 683-694, 1995.
29. REN, Y.; WANG, C.; XU, J.; WANG, S. Cafestol and kahweol: a review on their bioactivities and pharmacological properties. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 17, p. 4238, 30 ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174238>
30. RYAN, E. J.; KIM, C.-H.; FICKES, E. J.; WILLIAMSON, M.; MULLER, M. D.; BARKLEY, J. E.; GUNSTAD, J.; GLICKMAN, E. L. Caffeine gum and cycling performance: a time trial study. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 27, n. 1, p. 259-264, jan. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182541d03>.
31. MARTIN, C. et al. High plasma adenosine concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Medicina Intensiva*, v. 28, n. 9, p. 3198-3202, 2000.
32. HASKÓ, G.; CRONSTEIN, B. Adenosine as a multitasking guardian angel in human diseases: when, where and how does it exert its protective effects? *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 37, n. 6, p. 419-434, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>.
33. ALVES, R. C.; CASAL, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? *Química Nova*, v. 32, n. 8, p. 2169-2180, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000800031>.

34. YANG, A.; PALMER, A. A.; DE WIT, H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berlin)*, v. 211, n. 3, p. 245-257, ago. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1900-1>.
35. KENDLER, K. S.; MYERS, J.; PRESCOTT, C. A. Specificity of genetic and environmental risk factors for symptoms of cannabis, cocaine, alcohol, caffeine, and nicotine dependence. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, n. 11, p. 1313-1320, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.11.1313>.
36. TIAN, Dan-Dan; NATESAN, Senthil; WHITE Jr., John R.; PAINE, Mary F. Efeitos dos genótipos comuns de CYP1A2 e outros fatores-chave na variação intraindividual da razão metabólica da cafeína: uma análise exploratória. *Clinical and Translational Science*, Hoboken, v. 12, n. 1, p. 39–46, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cts.12598>.
37. THORN, C. F.; AKLILLU, E.; KLEIN, T. E.; ALTMAN, R. B. Resumo PharmGKB: informações farmacogênicas muito importantes para o CYP1A2. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 22, n. 1, p. 73-77, jan. 2012. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834c6efd. Errata em: *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 29, n. 9, p. 224, nov. 2019. DOI: 10.1097/FPC.00000000000000387.
38. GHOTBI, R.; CHRISTENSEN, M.; ROH, H. K.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; AKLILLU, E.; BERTILSSON, L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 6, p. 537–546, 2007.
39. TOGNETTI, L.; MURDACA, F.; FIMIANI, M. Caffeine as a cause of urticaria-angioedema. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 5, supl. 2, p. S113-S115, dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.146181>.
40. WILLSON, C. Clinical toxicology of caffeine: a review and case study. *Toxicology Reports*, v. 5, p. 1140-1152, 3 nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.002>.

41. WILLSON, C. The clinical toxicology of caffeine: a review and case study. *Toxicology Reports*, v. 5, p. 1140-1152, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.002>.
42. GUEST, N. S.; VANDUSSELDORP, T. A.; NELSON, M. T.; GRGIC, J.; SCHOENFELD, B. J.; JENKINS, N. D. M.; ARE'T, S. M.; ANTONIO, J.; STOUT, J. R.; TREXLER, E. T.; SMITH-RYAN, A. E.; GOLDSTEIN, E. R.; KALMAN, D. S.; CAMPBELL, B. I. Posição da International Society of Sports Nutrition: cafeína e desempenho em exercícios. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 18, n. 1, p. 1, 2 jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00383-4>.