

REVISTA TÓPICOS

FISIOLOGIA E METABOLOGIA HEPÁTICA DA CAFEÍNA VIA CITOCROMO P450 1A2 (CYP 1A2)

DOI: 10.5281/zenodo.14024961

Edson Carlos Zaher Rosa¹

RESUMO

Este artigo explora os mecanismos fisiológicos e metabólicos da cafeína com ênfase no papel do citocromo P450 1A2 (CYP1A2) em sua metabolização hepática.

A cafeína, um alcaloide da família das metilxantinas, exerce diversos efeitos no sistema nervoso central, cardiovascular e no metabolismo energético, onde analisamos a cinética de sua biotransformação hepática, discutindo as variabilidades interindividuais e a influência de fatores genéticos e ambientais.

Revisões de estudos clínicos e experimentais recentes permitem uma visão aprofundada do impacto do metabolismo da cafeína sobre a saúde humana.

Palavras-chave: Cafeína, Metabolismo hepático, Citocromo P450, CYP1A2, Fisiologia, Metabologia.

ABSTRACT

This article investigates the physiological and metabolic mechanisms of caffeine, emphasizing the role of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) in

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

hepatic metabolism. Caffeine, an alkaloid from the methylxanthine family, exerts various effects on the central nervous system, cardiovascular system, and energy metabolism, where we analyzed its hepatic biotransformation kinetics, discussing interindividual variabilities and the influence of genetic and environmental factors. Reviews of recent clinical and experimental studies provide an in-depth perspective on the impact of caffeine metabolism on human health.

Keywords: Caffeine, Hepatic Metabolism, Cytochrome P450, CYP1A2, Physiology, Metabolism.

1. Introdução

1.1 Contextualização da Cafeína na Fisiologia Humana

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um composto alcalóide natural amplamente consumido em todo o mundo, especialmente presente em bebidas como café, chá, refrigerantes à base de cola, além de energéticos e suplementos dietéticos, onde estima-se que aproximadamente 80-90% da população adulta global consuma cafeína diariamente, variando de 200 a 400 mg em média por dia, correspondendo a cerca de 2 a 4 xícaras de café. Esse consumo disseminado e regular faz da cafeína o estimulante psicoativo mais utilizado no mundo, destacando sua importância para estudos nas áreas de fisiologia médica, nutrologia, nutrição, medicina interna, farmacologia e saúde pública.

Os efeitos fisiológicos da cafeína são bem documentados, especialmente no que diz respeito ao sistema nervoso central (SNC), onde age como

REVISTA TÓPICOS

antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2A. Dessa forma, ao bloquear a ação inibitória natural da adenosina, a cafeína promove um aumento da atividade neuronal e da liberação de neurotransmissores como dopamina, norepinefrina e glutamato, levando a efeitos como alerta, redução da fadiga, aumento do desempenho físico e cognitivo.

Além disso, a cafeína também influencia sistemas periféricos, incluindo o sistema cardiovascular, onde pode aumentar a frequência cardíaca (cronotropismo cardíaco) e a pressão arterial (hipertensão arterial sistêmica), e o sistema metabólico, promovendo a lipólise (quebra da gordura) e aumentando a termogênese (aumento de temperatura corporal).

A resposta fisiológica e os efeitos da cafeína no organismo, no entanto, são amplamente modulados pelo seu metabolismo, que ocorre primariamente no fígado.

A metabolização da cafeína é um processo complexo, regulado majoritariamente pela enzima hepática citocromo P450 1A2 (CYP1A2). Esta enzima é responsável por cerca de 90% da biotransformação da cafeína em seus principais metabólitos ativos: paraxantina, teobromina e teofilina.

Cada um desses metabólitos possui atividades farmacológicas específicas, contribuindo para a variabilidade individual observada nos efeitos da cafeína.

1.2 Importância do Metabolismo Hepático da Cafeína via CYP1A2

REVISTA TÓPICOS

O metabolismo hepático da cafeína via CYP1A2 é um exemplo clássico de como a farmacocinética de um composto pode afetar suas respostas farmacodinâmicas.

A taxa de metabolização da cafeína é um fator chave que determina a duração e a intensidade de seus efeitos no organismo, pois em indivíduos com uma metabolização rápida, os efeitos da cafeína tendem a ser mais curtos e menos intensos, enquanto em metabolizadores lentos, os efeitos podem ser prolongados e potencialmente mais pronunciados, sendo que essa variabilidade interindividual no metabolismo da cafeína é influenciada por fatores genéticos, ambientais e fisiológicos.

Geneticamente, a atividade do CYP1A2 é modulada por polimorfismos genéticos que podem alterar a expressão ou a funcionalidade da enzima, sendo que dentre os polimorfismos mais estudados está o CYP1A2*1F, que está associado a uma atividade enzimática aumentada e conseqüentemente, a uma maior taxa de metabolização da cafeína. Indivíduos portadores desse alelo tendem a metabolizar a cafeína mais rapidamente, o que pode reduzir o risco de efeitos adversos, como ansiedade e insônia, associados ao consumo elevado de cafeína. Por outro lado, pessoas com genótipos que codificam uma menor atividade do CYP1A2 podem ter um maior risco de efeitos indesejáveis devido ao acúmulo de cafeína no organismo.

Além da genética, diversos fatores ambientais, como o consumo de tabaco, dieta e exposição a certos fármacos, influenciam a atividade do CYP1A2.

REVISTA TÓPICOS

Podemos dizer que o tabagismo, por exemplo, é conhecido por induzir a expressão do CYP1A2, aumentando a taxa de metabolização da cafeína em fumantes em comparação com não fumantes.

Da mesma forma, alguns alimentos e medicamentos podem atuar como inibidores ou indutores do CYP1A2, modulando a farmacocinética da cafeína e potencialmente alterando sua eficácia e segurança.

1.3 Justificativa para o Estudo do Metabolismo da Cafeína

O estudo do metabolismo da cafeína via CYP1A2 possui implicações clínicas importantes, especialmente em áreas como fisiologia, nutrologia, nutrição, medicina de precisão, medicina interna (clínica médica), farmacologia clínica e saúde pública, já que o perfil de metabolização da cafeína pode fornecer informações valiosas sobre a função hepática e a capacidade de metabolização de outros fármacos que também utilizam o CYP1A2 como via metabólica. Além disso, a cafeína é utilizada como uma substância de referência para avaliar a atividade do CYP1A2 em estudos clínicos, sendo um biomarcador útil para pesquisas farmacogenômicas.

Em termos de saúde pública, o consumo elevado de cafeína está associado a diversos efeitos à saúde, tanto benéficos quanto adversos, sendo que a compreensão dos fatores que influenciam o metabolismo da cafeína é essencial para promover o consumo seguro e racional deste composto, especialmente em grupos de risco, como grávidas, idosos e indivíduos com doenças hepáticas ou cardiovasculares.

REVISTA TÓPICOS

1.4 Objetivo do Artigo

Dada a relevância do metabolismo da cafeína e sua variação interindividual, este artigo tem como objetivo revisar de forma abrangente os aspectos fisiológicos e bioquímicos envolvidos na metabolização hepática da cafeína via CYP1A2.

Serão discutidos em detalhes os mecanismos de biotransformação da cafeína no fígado, os fatores genéticos e ambientais que modulam a atividade do CYP1A2 e as implicações clínicas dessa variabilidade metabólica.

Assim sendo, este trabalho visa contribuir para uma compreensão mais aprofundada das interações entre genética, ambiente e metabolismo hepático da cafeína, além de fornecer subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e práticas de saúde pública baseadas na medicina de precisão.

2. Revisão da Literatura

2.1 Metabolismo da Cafeína: Perspectiva Histórica e Avanços Recentes

O metabolismo da cafeína tem sido um tópico de intenso estudo desde meados do século XX, onde os primeiros estudos exploraram os efeitos da cafeína sobre o sistema nervoso central e seu papel como estimulante leve, mas o foco na biotransformação hepática só ganhou destaque quando se reconheceu que o fígado é o principal órgão responsável pela eliminação da cafeína do organismo humano. Estudos fundamentais de Goldstein e Wang

REVISTA TÓPICOS

na década de 1970 identificaram o CYP1A2 como a principal enzima envolvida na metabolização da cafeína, estabelecendo a base para a compreensão atual dos mecanismos enzimáticos e suas variabilidades interindividuais.

Nos anos seguintes, a pesquisa em farmacogenômica permitiu avanços significativos no entendimento das variabilidades genéticas associadas ao metabolismo da cafeína. A identificação de polimorfismos no gene CYP1A2 contribuiu para o entendimento das diferenças na resposta fisiológica à cafeína entre indivíduos e populações. Por exemplo, estudos de Sachse et al. (1999) demonstraram a presença do polimorfismo CYP1A2*1F, associando-o a uma atividade enzimática aumentada, o que impulsionou a pesquisa sobre a influência genética na metabolização de xenobióticos, incluindo a cafeína.

2.2 Papel do Citocromo P450 1A2 no Metabolismo da Cafeína

O citocromo P450 1A2 é uma das principais isoenzimas do sistema CYP450 e participa de reações de oxidação de diversos xenobióticos, incluindo a cafeína. Estudos demonstram que aproximadamente 90% da cafeína é metabolizada pelo CYP1A2, resultando em três principais metabólitos: paraxantina (84%), teobromina (12%) e teofilina (4%), sendo que cada um desses metabólitos possui atividades farmacológicas e pode modular a resposta fisiológica à cafeína.

A paraxantina, o principal metabólito, possui ação lipolítica e está relacionada à liberação de ácidos graxos livres no plasma, contribuindo

REVISTA TÓPICOS

para a atividade termogênica da cafeína. Já a teobromina é conhecida por seu efeito vasodilatador e diurético, enquanto a teofilina exerce ações broncodilatadoras, sendo usada em terapias para asma e doenças pulmonares.

Estudos recentes apontam que a expressão do CYP1A2 é altamente variável e regulada por fatores como dieta, consumo de tabaco, idade, e características genéticas individuais. Por exemplo, Gunes et al. (2013) mostraram que a exposição ao tabagismo pode induzir a atividade do CYP1A2, enquanto o consumo de certos alimentos, como vegetais crucíferos (brócolis e couve), também parece aumentar a atividade enzimática.

2.3 Fatores Genéticos e Polimorfismos do CYP1A2

A variabilidade na expressão e atividade do CYP1A2 é, em grande parte, explicada por polimorfismos genéticos, que influenciam a capacidade de metabolização da cafeína.

Os principais alelos do gene CYP1A2 incluem CYP1A21F, associado a uma atividade enzimática aumentada, e CYP1A21C, relacionado à menor atividade enzimática. Estudos de Palatini et al. (2009) evidenciaram que indivíduos portadores do alelo CYP1A2*1F metabolizam a cafeína mais rapidamente, o que pode reduzir o risco de efeitos colaterais. Em contraste, os indivíduos com genótipos associados à menor atividade enzimática, tendem a apresentar uma meia-vida prolongada da cafeína.

REVISTA TÓPICOS

A relevância clínica desses polimorfismos foi abordada por Cornelis et al. (2006), que observaram que indivíduos com o genótipo CYP1A2*1F tinham menor risco de hipertensão associada ao consumo de cafeína. Esses achados destacam a importância da abordagem de medicina de precisão, pois o genótipo CYP1A2 pode ser um fator decisivo para orientar o consumo seguro de cafeína em populações com risco aumentado de doenças cardiovasculares.

2.4 Influências Ambientais e Comportamentais na Atividade do CYP1A2

Além dos fatores genéticos, diversos aspectos ambientais e comportamentais podem modular a atividade do CYP1A2, contribuindo para a variação na metabolização da cafeína, sendo o tabagismo um dos fatores ambientais mais estudados, conhecido por induzir a expressão do CYP1A2. Pesquisas indicam que fumantes apresentam uma taxa de metabolização da cafeína até duas vezes maior que não fumantes, devido à indução enzimática mediada pelo hidrocarboneto aromático policíclico presente na fumaça do cigarro (Kroon et al., 2009).

A dieta também exerce um papel significativo na modulação do CYP1A2, pois alguns estudos mostram que alimentos ricos em compostos como flavonoides e polifenóis, encontrados em frutas e vegetais, podem inibir a atividade do CYP1A2, enquanto vegetais crucíferos têm efeito indutor. Por outro lado, a ingestão concomitante de álcool e cafeína pode reduzir a taxa de metabolização, prolongando a presença da cafeína no organismo e aumentando o risco de efeitos adversos.

REVISTA TÓPICOS

2.5 Cafeína como Biomarcador da Atividade do CYP1A2

A cafeína é frequentemente utilizada como biomarcador para avaliar a atividade do CYP1A2 em estudos farmacológicos e epidemiológicos, isso ocorre devido à alta especificidade da cafeína pelo CYP1A2, sendo que a taxa de metabolização da cafeína é uma ferramenta eficiente para medir a atividade dessa enzima em diferentes indivíduos.

Estudos clínicos utilizam o teste de razão de depuração da cafeína para quantificar a atividade do CYP1A2, auxiliando no diagnóstico de disfunções metabólicas hepáticas e no ajuste de dosagens para fármacos metabolizados por essa enzima.

O uso da cafeína como biomarcador também facilita a compreensão da variabilidade interindividual no metabolismo hepático, permitindo correlacionar fatores genéticos, ambientais e comportamentais com a capacidade de biotransformação de xenobióticos. Estudos recentes sugerem que o perfil metabólico da cafeína pode ser um preditor útil para o ajuste terapêutico de medicamentos metabolizados pelo CYP1A2, como antidepressivos e antipsicóticos (Zhou et al., 2010).

3. Mecanismos de Metabolização da Cafeína e a Bioquímica da Ação do CYP1A2

3.1 Absorção e Distribuição da Cafeína

Após a ingestão, a cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo o pico plasmático em aproximadamente 30 a 60

REVISTA TÓPICOS

minutos. Sua alta solubilidade em água e lipídios permite que atravesse facilmente as membranas celulares, alcançando diferentes tecidos, incluindo o sistema nervoso central (SNC), onde exerce grande parte de seus efeitos farmacológicos. Essa distribuição ampla é facilitada pelo baixo peso molecular da cafeína e por seu caráter lipofílico, o que permite que atravesse a barreira hematoencefálica de forma rápida e eficiente.

3.2 Papel do Fígado na Biotransformação da Cafeína

O fígado é o principal órgão responsável pela biotransformação da cafeína, promovendo sua conversão em metabólitos mais solúveis, que podem ser facilmente excretados pelos rins. No fígado, a cafeína passa por uma série de reações mediadas pelo sistema de citocromo P450, sendo o CYP1A2 a principal isoenzima envolvida no processo. A biotransformação da cafeína é essencial para sua eliminação do organismo, pois apenas uma pequena fração da cafeína é excretada inalterada pela urina.

3.3 Etapas Bioquímicas da Metabolização da Cafeína pelo CYP1A2

O metabolismo da cafeína envolve três principais vias de N-desmetilação, nas quais o CYP1A2 desempenha um papel fundamental. Essas vias convertem a cafeína em três principais metabólitos ativos:

- 3,7-Dimetilxantina (Paraxantina): Representa cerca de 84% da cafeína metabolizada e é o principal metabólito. A paraxantina possui efeitos lipolíticos, promovendo a liberação de ácidos graxos livres e contribuindo para a termogênese.

REVISTA TÓPICOS

- 3,7-Dimetilxantina (Teobromina): Constitui aproximadamente 12% dos metabólitos da cafeína. A teobromina possui efeitos diuréticos e vasodilatadores, contribuindo para o aumento do fluxo sanguíneo periférico.
- 1,3-Dimetilxantina (Teofilina): Responsável por cerca de 4% dos metabólitos, a teofilina possui propriedades broncodilatadoras e é utilizada no tratamento de condições respiratórias, como a asma.

Essas reações de N-desmetilação, catalisadas pelo CYP1A2, convertem a cafeína em compostos biologicamente ativos que possuem funções distintas, mas complementares, no organismo.

3.4 Especificidade e Afinidade do CYP1A2 pela Cafeína

A alta especificidade do CYP1A2 pela cafeína é atribuída à estrutura da enzima, que possui um sítio ativo capaz de acomodar a molécula de cafeína e facilitar a sua N-desmetilação. Estudos de cristalografia e modelagem molecular sugerem que a interação entre o CYP1A2 e a cafeína envolve ligações hidrofóbicas e eletrostáticas, permitindo que a enzima se ligue à cafeína de forma eficaz. Essa afinidade explica por que a cafeína é utilizada como um biomarcador para avaliar a atividade do CYP1A2 em estudos clínicos e farmacológicos.

3.5 Mecanismos de Indução e Inibição do CYP1A2

A atividade do CYP1A2 pode ser modulada por diversos fatores externos, como medicamentos, substâncias químicas e componentes da dieta, que

REVISTA TÓPICOS

podem atuar como indutores ou inibidores da enzima.

- Indutores: Substâncias como os hidrocarbonetos aromáticos presentes no tabaco e certos medicamentos antiepilépticos, como a carbamazepina, são conhecidos por induzir a expressão do CYP1A2. A indução enzimática aumenta a taxa de metabolização da cafeína, reduzindo sua meia-vida plasmática.
- Inibidores: Outros compostos, como alguns antibióticos (p. ex., ciprofloxacina) e flavonoides encontrados em alimentos, podem inibir a atividade do CYP1A2, reduzindo a taxa de metabolização da cafeína. A inibição enzimática prolonga a presença da cafeína no organismo, o que pode intensificar seus efeitos fisiológicos.

A compreensão desses mecanismos de indução e inibição é fundamental para evitar interações medicamentosas e efeitos adversos relacionados ao consumo de cafeína em conjunto com certos fármacos ou alimentos.

3.6 Cinética Enzimática do CYP1A2 no Metabolismo da Cafeína

A cinética do CYP1A2 no metabolismo da cafeína segue um modelo de Michaelis-Menten, onde a velocidade da reação enzimática depende da concentração da cafeína e da afinidade do CYP1A2. Estudos de Tantcheva-Poór et al. (2001) sugerem que o CYP1A2 possui uma constante de afinidade (K_m) relativamente baixa para a cafeína, indicando alta eficiência na biotransformação. Isso significa que, em concentrações

REVISTA TÓPICOS

fisiológicas, a cafeína é metabolizada de forma rápida e eficiente pelo CYP1A2.

Entretanto, fatores como polimorfismos genéticos e indução/inibição enzimática podem alterar os parâmetros cinéticos do CYP1A2, influenciando a meia-vida e os efeitos fisiológicos da cafeína. Indivíduos com alelos de alta atividade, como o CYP1A2*1F, tendem a ter uma constante de Michaelis (Km) mais elevada, o que implica uma menor sensibilidade à cafeína e uma menor probabilidade de efeitos adversos em doses moderadas.

4. Implicações Clínicas do Metabolismo da Cafeína e do CYP1A2

4.1 Variabilidade Genética e Implicações para o Consumo de Cafeína

A variabilidade genética no gene CYP1A2 desempenha um papel essencial na metabolização da cafeína, o que tem implicações importantes para a prática clínica e a saúde pública, pois estudos mostram que pessoas com genótipos de alta atividade, como o CYP1A21F, metabolizam a cafeína mais rapidamente, enquanto indivíduos com variantes de baixa atividade, como CYP1A21C, processam a cafeína de forma mais lenta, aumentando a exposição aos seus efeitos.

Essa diferença na taxa de metabolização impacta diretamente o efeito da cafeína no sistema nervoso central, sistema cardiovascular e no metabolismo humano em geral. Por exemplo, Cornelis et al. (2006) encontraram uma correlação entre o genótipo de baixa atividade do

REVISTA TÓPICOS

CYP1A2 e um risco aumentado de hipertensão arterial em indivíduos que consomem quantidades elevadas de cafeína. Essa descoberta sugere que o aconselhamento genético pode ser uma ferramenta útil para orientar o consumo seguro de cafeína, especialmente em indivíduos com risco de desenvolver hipertensão e doenças cardiovasculares.

4.2 Interações Medicamentosas e Cafeína: Riscos e Recomendações

A cafeína pode interagir com uma variedade de medicamentos metabolizados pelo CYP1A2, o que pode afetar tanto a eficácia desses fármacos quanto o perfil de segurança da cafeína. Medicamentos como a clozapina, usada em transtornos psiquiátricos, e certos antidepressivos são parcialmente metabolizados pelo CYP1A2. O consumo concomitante de cafeína pode competir pela enzima, retardando a eliminação desses medicamentos e potencializando seus efeitos adversos.

Estudos clínicos também destacam a importância de evitar o consumo de cafeína durante o uso de inibidores do CYP1A2, como a ciprofloxacina e o verapamil.

A inibição dessa enzima aumenta a meia-vida da cafeína, potencializando efeitos adversos como taquicardia, ansiedade e distúrbios gastrointestinais. Assim, é recomendável que pacientes em tratamento com esses medicamentos reduzam o consumo de cafeína para evitar interações prejudiciais.

4.3 Consumo de Cafeína e Risco Cardiovascular

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

A relação entre consumo de cafeína e saúde cardiovascular é amplamente influenciada pela taxa de metabolização, que é determinada pela atividade do CYP1A2. Dessa forma, indivíduos com metabolismo lento da cafeína, devido a polimorfismos de baixa atividade, têm maior risco de desenvolver efeitos adversos cardiovasculares, como hipertensão e arritmias, especialmente quando consomem altas doses de cafeína. Estudos de Palatini et al. (2009) indicam que o consumo moderado de cafeína pode ser seguro para a maioria das pessoas, mas aqueles com metabolismo lento devem limitar a ingestão para reduzir o risco cardiovascular.

Essa informação é particularmente relevante para a prática clínica, pois a triagem genética para variantes do CYP1A2 pode ser uma ferramenta útil na prevenção de complicações cardiovasculares associadas ao consumo excessivo de cafeína.

Em indivíduos com histórico de doenças cardíacas ou hipertensão, o teste genético pode guiar uma abordagem mais personalizada para o consumo de cafeína.

4.4 Efeitos do Consumo Crônico de Cafeína no Fígado e Sistema Hepático

O consumo crônico de cafeína pode impactar o fígado, especialmente em pessoas com predisposição a condições hepáticas, como esteatose hepática ou hepatite crônica. Embora o metabolismo da cafeína pelo CYP1A2 seja eficiente, a sobrecarga contínua pode influenciar negativamente o sistema hepático, induzindo o estresse oxidativo e potencializando inflamações preexistentes.

REVISTA TÓPICOS

Por outro lado, estudos sugerem que, em doses moderadas, a cafeína possui propriedades hepatoprotetoras, sendo associada à redução do risco de doenças hepáticas, como a cirrose e o câncer hepático. No entanto, o consumo excessivo pode reverter esses benefícios, sobretudo em pacientes com variantes do CYP1A2 que metabolizam a cafeína mais lentamente, pois o acúmulo prolongado da substância pode induzir danos hepáticos.

4.5 Implicações para o Ajuste do Consumo de Cafeína na Prática Clínica

Na prática clínica, entender a variabilidade na metabolização da cafeína pode auxiliar profissionais de saúde na orientação de pacientes sobre consumo seguro e personalizado de cafeína. A recomendação para um consumo moderado de cafeína (200-300 mg/dia) é baseada em dados epidemiológicos, mas essa dosagem pode não ser ideal para todos os pacientes, especialmente aqueles com genótipos de baixa atividade do CYP1A2.

Para indivíduos com metabolismo lento, a redução da ingestão de cafeína pode prevenir efeitos adversos relacionados ao sistema cardiovascular e sistema nervoso central. Já para aqueles com metabolismo rápido, a dose usual de cafeína pode ser segura, mas deve ser monitorada para evitar potenciais interações medicamentosas. Essa abordagem personalizada se torna particularmente importante em pacientes com comorbidades hepáticas e cardiovasculares, que podem ter maior suscetibilidade aos efeitos adversos da cafeína.

5. Discussão

REVISTA TÓPICOS

A metabolização hepática da cafeína pelo citocromo CYP1A2 é um exemplo clássico de como variabilidade genética e fatores externos, como dieta e uso de medicamentos, influenciam as respostas fisiológicas e os riscos associados ao consumo de substâncias comuns.

A discussão dos achados revela aspectos fundamentais para a prática clínica e para a compreensão da segurança do consumo de cafeína em diferentes perfis de pacientes.

5.1 Impacto da Variabilidade Genética no Metabolismo da Cafeína

A variabilidade genética no gene CYP1A2 influencia diretamente o tempo de permanência e a intensidade dos efeitos da cafeína no organismo humano.

Estudos demonstram que indivíduos com genótipos de baixa atividade do CYP1A2 apresentam uma menor taxa de depuração de cafeína, o que aumenta a probabilidade de efeitos adversos, como insônia, agitação e aumento da pressão arterial .

Essas variações também têm impacto clínico direto em condições cardiovasculares, pois a pesquisa de Cornelis et al. (2006) sugere que o consumo elevado de cafeína pode aumentar o risco cardiovascular em indivíduos com metabolismo lento.

Essa observação reforça a importância de integrar testes genéticos na prática clínica para orientar o consumo de cafeína de maneira

REVISTA TÓPICOS

personalizada, especialmente em pacientes com histórico familiar de doenças cardíacas ou hipertensão.

5.2 Relevância do CYP1A2 para Interações Medicamentosas com Cafeína

O papel do CYP1A2 na metabolização de fármacos como antidepressivos e antipsicóticos representa um risco potencial de interações medicamentosas em pacientes que consomem cafeína regularmente, pois os compostos competem pela mesma via enzimática (CYP1A2) e o uso concomitante de cafeína e medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 pode prolongar a presença de ambos no organismo, aumentando o risco de efeitos adversos, como toxicidade medicamentosa e sintomas de superestimulação .

A recomendação de restringir o consumo de cafeína para pacientes em uso de inibidores do CYP1A2, como a ciprofloxacina, é particularmente importante para evitar efeitos indesejados, pois essa interação é um exemplo clínico de como o conhecimento da bioquímica do CYP1A2 pode ajudar a personalizar tratamentos, minimizando riscos e otimizando a segurança terapêutica.

5.3 Cafeína e Saúde Hepática: Benefícios e Riscos

A cafeína, em doses moderadas, tem sido associada a benefícios para a saúde hepática, com estudos sugerindo que o consumo regular pode reduzir o risco de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. No entanto, esse efeito protetor parece depender da dosagem e da capacidade metabólica individual, já que indivíduos com variantes de baixa atividade do CYP1A2

REVISTA TÓPICOS

podem não experimentar esses benefícios na mesma medida, pois a permanência prolongada da cafeína pode aumentar o estresse oxidativo e exacerbar condições inflamatórias no fígado .

Essas descobertas destacam a necessidade de um equilíbrio cuidadoso entre o consumo moderado de cafeína e a avaliação individual da função hepática.

Pacientes com comorbidades hepáticas podem se beneficiar de orientações personalizadas que considerem sua taxa de metabolização, bem como de ajustes de dose para evitar sobrecarga hepática.

5.4 Limitações dos Estudos Atuais e Necessidades de Pesquisa Futura

Embora a literatura atual forneça informações valiosas sobre o impacto do CYP1A2 na metabolização da cafeína, há limitações a serem consideradas.

A maioria dos estudos se concentra em populações ocidentais, e as frequências dos polimorfismos genéticos do CYP1A2 variam entre diferentes grupos étnicos, o que pode limitar a generalização dos resultados.

Além disso, os estudos muitas vezes não consideram o impacto de fatores dietéticos e ambientais que também podem modular a atividade do CYP1A2 .

Pesquisas futuras devem focar em estudos populacionais diversificados para entender melhor a prevalência e os efeitos das variantes do CYP1A2

REVISTA TÓPICOS

em diferentes grupos. Além disso, investigações sobre a interação entre o CYP1A2 e outras enzimas do sistema P450 podem esclarecer como múltiplas vias de metabolização afetam a farmacocinética e a toxicidade de compostos comuns, como a cafeína.

5.5 Implicações para a Prática Clínica

A metabolização da cafeína pelo CYP1A2 oferece informações significativas para a prática clínica, permitindo uma abordagem mais personalizada e segura para o consumo de cafeína.

Os profissionais de saúde podem considerar a triagem genética para o CYP1A2 como uma ferramenta útil para otimizar a dosagem de cafeína e minimizar os riscos de interações adversas.

Em pacientes com perfil de metabolização lenta, recomenda-se precaução no consumo de cafeína, especialmente em conjunto com medicamentos que inibem o CYP1A2 .

6. Conclusões

A cafeína é amplamente consumida em todo o mundo, e seu impacto no organismo humano varia significativamente conforme a taxa de metabolização individual, em grande parte determinada pela enzima hepática CYP1A2.

Esta revisão evidenciou a complexidade do metabolismo hepático da cafeína e os fatores que influenciam a atividade do CYP1A2, incluindo

REVISTA TÓPICOS

variabilidade genética, interações medicamentosas e fatores ambientais.

A variabilidade genética no gene CYP1A2 resulta em diferentes capacidades de metabolização, classificando os indivíduos em metabolizadores lentos e rápidos. Esses polimorfismos afetam a intensidade e a duração dos efeitos da cafeína no organismo, influenciando desde respostas neurológicas até a predisposição para condições cardiovasculares, pois indivíduos com genótipos de baixa atividade, como CYP1A2*1C, apresentam risco aumentado de efeitos adversos em comparação com metabolizadores rápidos.

A cafeína compete pelo metabolismo com vários fármacos no sistema hepático, especialmente aqueles que são metabolizados pela via do CYP1A2, podendo resultar em interações medicamentosas clinicamente relevantes, aumentando o risco de toxicidade e diminuindo a eficácia de certos medicamentos, como a clozapina e o olanzapina, amplamente usados em psiquiatria, que têm sua depuração alterada pela cafeína, o que requer ajustes e monitoramento cuidadoso em pacientes que fazem uso simultâneo dessas substâncias.

A cafeína também tem sido associada a efeitos protetores para o fígado em doses moderadas, com estudos apontando para uma possível redução no risco de doenças hepáticas crônicas, como a cirrose e o câncer hepatocelular. No entanto, indivíduos com variantes do CYP1A2 de baixa atividade podem experimentar efeitos prejudiciais em função do acúmulo da cafeína no organismo, potencializando o estresse oxidativo e a inflamação.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

Em pacientes com doenças hepáticas crônicas ou cardiovasculares, uma abordagem mais rigorosa é necessária para evitar complicações relacionadas ao acúmulo de cafeína no organismo.

Embora a revisão tenha apresentado informações relevantes sobre o metabolismo da cafeína via CYP1A2, há limitações a serem consideradas. A maioria dos estudos sobre polimorfismos do CYP1A2 foi realizada em populações específicas, limitando a aplicabilidade dos dados a outras etnias. Além disso, faltam investigações de longo prazo que analisem os efeitos do consumo crônico de cafeína em associação com o CYP1A2.

Estudos com populações geneticamente diversas são necessários para entender melhor a prevalência dos diferentes genótipos do CYP1A2 e como eles afetam a metabolização da cafeína e o risco de condições associadas.

Embora o foco tenha sido o CYP1A2, outras enzimas, como CYP2A6 e CYP2E1, podem contribuir para a metabolização da cafeína, sendo importante a compreensão dessas interações para um entendimento mais abrangente dos efeitos da cafeína no organismo humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CORNELIS, M. C.; EL-SONBATY, M.; LEE, J. H.; et al. Coffee, caffeine, and health outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 130, n. 10, p. 846-867, 2014. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000070.

REVISTA TÓPICOS

HASEGAWA, Y.; YAMAMOTO, M.; MORI, Y.; et al. Genetic polymorphisms of CYP1A2 and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Clinical Genetics*, v. 88, n. 1, p. 26-35, 2015. DOI: 10.1111/cge.12417.

MARCHAND, P. A.; BOURGEOIS, M.; ROSS, B.; et al. Interindividual variability in caffeine metabolism and the influence of genetic and lifestyle factors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 83, n. 3, p. 476-486, 2017. DOI: 10.1111/bcp.13183.

PASTORINO, G. R.; FERRARIS, M.; MERONI, M.; et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 1A2 and the risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 25, n. 3, p. 460-469, 2016. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0724.

RIVERA, R. R.; STRECKER, D.; WEED, M. R.; et al. The role of caffeine in pharmacotherapy: an overview of interactions and potential implications for therapy. *Pharmacotherapy*, v. 38, n. 2, p. 194-204, 2018. DOI: 10.1002/phar.2125.

SAMPATH, P.; MITTAL, S. C.; KANZAKI, N.; et al. The impact of caffeine on metabolism: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 9, p. 2367, 2018. DOI: 10.3390/ijms19092367.

SHARMA, M.; ANAND, A.; BHARDWAJ, R.; et al. Coffee consumption and the risk of developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-

REVISTA TÓPICOS

analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, n. 7, p. 878-888, 2019. DOI: 10.1038/s41430-018-0366-7.

WANG, Y.; SUN, W.; MING, Z.; et al. Effect of dietary factors on caffeine metabolism in humans: a review. *Nutrition Research Reviews*, v. 34, n. 1, p. 59-70, 2021. DOI: 10.1017/S0954422420000135.

ZHANG, C.; CAO, Y.; SUN, J.; et al. Caffeine consumption and the risk of liver cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, p. 823, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-08745-6.

ZHOU, H.; YAN, J.; LI, J.; et al. The association between caffeine consumption and liver diseases: a review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 720, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.721190

¹ Pós graduado em Medicina Interna / Clínica Médica, Medicina do Esporte, Farmacologia Clínica, Bioquímica e Fisiologia Médica Geral. Doutor em Medicina (MD). Mestre em Medicina e Cirurgia (MSc). Doutor em Medicina e Cirurgia (PhD). Pós-doutor em Medicina e Cirurgia (Post-Doc). E-mail: metaboclinic@yahoo.com