

Efeitos ergogénicos da cafeína e suas implicações médicas

Bruna Sofia Silva da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Bruna Sofia Silva da Costa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41301 de Medicina da Faculdade de Ciências de Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 04 /03 /2024

Bruna Sofia Silva da Costa

Dedicatória

À minha família, fonte inesgotável de amor e apoio. Sem a vossa dedicação e compreensão a cada minuto, esta jornada académica não seria possível.

Às pessoas, que mesmo sem se aperceberem, partilharam alegrias e me “roubaram um sorriso” e às que acompanharam todos os meus desafios, este trabalho é dedicado a vocês.

O vosso amor é a luz que ilumina o caminho da minha realização pessoal e académica.

Aos amigos, verdadeiros cúmplices nesta caminhada, agradeço por colorirem os meus dias com risos e compreensão.

Obrigada por serem “lenço de papel”, “porto seguro” nas tempestades, um tesouro constante na minha vida e as estrelas que iluminam cada um dos meus dias.

Agradecimentos

Neste longo capítulo da minha vida, repleto de gratidão, expresso o meu reconhecimento a todos aqueles que foram faróis luminosos nesta caminhada acadêmica.

Ao meu orientador, que generosamente partilhou a sua experiência e sabedoria, agradeço pelo acompanhamento essencial.

À minha família, cujo amor e apoio constituem as bases deste percurso. Cada um de vocês é uma peça única no puzzle da minha vida.

Aos amigos, cuja presença torna cada desafio mais leve e cada conquista mais significativa.

À equipa docente e colegas de estudo, o meu agradecimento pela partilha de conhecimento e pela criação de um ambiente propício ao crescimento. Cada partilha durante estes seis anos, moldou o meu percurso e contribuiu para a pessoa que sou hoje.

Às instituições e organizações que proporcionaram os recursos essenciais, o meu profundo agradecimento. Este trabalho reflete não apenas o meu esforço, mas a colaboração e suporte que recebi ao longo destes anos.

Por último, à comunidade académica, expresso o meu reconhecimento. Cada interação, seja nas aulas, nos corredores ou nas bibliotecas, contribuiu para a riqueza desta experiência. Agradeço por fazerem parte desta história, que é também a vossa.

Resumo

Introdução: É vasta a informação atualmente existente sobre os efeitos ergogênicos da cafeína, que se fazem sentir quer no desempenho físico como mental do indivíduo. A cafeína possui capacidades relevantes de estimulação do sistema nervoso central, de que resultam aumentos do grau de vigília, atenção e capacidade de concentração, fatores essenciais para um desempenho desportivo e cognitivo otimizado. Cumulativamente, demonstrou-se que ela impacta positivamente a resistência muscular, reduzindo a percepção de esforço durante o exercício e favorecendo o uso de gorduras como fonte de energia. Está ainda associada à menor incidência de doenças neurodegenerativas frequentes. Contudo, é relevante rever e considerar as implicações médicas associadas ao seu consumo, dado que, a sua utilização em doses excessivas, pode desencadear efeitos colaterais, como nervosismo, perturbações do sono, taquiarritmias, ou alterações na pressão arterial, entre outras. Pessoas sensíveis ou com determinadas circunstâncias médicas pré-existentes devem procurar a orientação sobre o que é para elas consumo adequado de cafeína, prestado por profissionais de saúde conhecedores do tema. Se o fizerem, procurarão maximizar os seus potenciais benefícios, minimizando os inconvenientes potencialmente envolvidos.

Objetivos: Com esta monografia pretende-se avaliar o impacto que o consumo da cafeína pode apresentar no nosso desempenho diário, tendo em conta os potenciais efeitos adversos associados, tanto negativos como positivos, e considerando também algumas orientações para um consumo mais adequado.

Métodos: Para a realização desta dissertação, foram analisados artigos de bases de dados eletrónicas como *PubMed*, *Medscape*, *DynaMed* e *Google Scholar*. Os artigos foram recolhidos sem restrição temporal, durante os meses de janeiro de 2023 a dezembro de 2023. Foram selecionados aqueles que apresentam maior interesse para o tema em questão, considerando a importância e a adequação dos mesmos. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “caffeine”, “ergogenic properties”, “fatigue”, “sleep”, “neurodegenerative disease”, “cardiac diseases”, “sports and intellectual performance”, “central and peripheral nervous system” e “drug interactions”. Foram ainda consultados livros e estudos publicados em revistas científicas, tendo em conta o seu fator de impacto.

Resultados: É recomendável que a ingestão moderada de café, independentemente da sua tipologia, seja encarada como um componente benéfico de um estilo de vida saudável, especialmente na faixa de 2 a 3 chávenas diárias. Reconhecida como estimulante do SNC, a cafeína destaca-se pelos efeitos ergogênicos que impulsionam o desempenho físico e

influenciam positivamente o humor. As suas propriedades liporredutoras sugerem implicações na composição corporal, enquanto os resultados apontam para a necessidade de moderação devido à influência adversa no sono. Além disso, a relação da cafeína com as doenças cardiovasculares adiciona uma camada de cautela, sublinhando a importância de uma abordagem equilibrada ao explorar os benefícios e desafios desta substância multifacetada.

Conclusão: A cafeína, apesar das suas complexidades, permanece como uma substância de notável versatilidade e potencial terapêutico. É essencial equilibrar o reconhecimento dos benefícios com uma compreensão detalhada das complexidades, ajustando assim o papel na busca por uma saúde abrangente e sustentável.

Palavras-chave

Cafeína; Propriedades Ergogénicas; Fadiga; Sono; Doença Neurodegenerativa; Doenças Cardíacas; Desempenho Desportivo e Intelectual; Sistema Nervoso Central e Periférico; Interações Medicamentosas

Abstract

Introduction: There is extensive information currently available about the ergogenic effects of caffeine, which are felt both in the physical and mental performance of the individual. Caffeine has relevant central nervous system stimulation capabilities, resulting in increased alertness, attention and concentration, essential factors for optimized athletic and cognitive performance. Cumulatively, it has been shown that it positively impacts muscle endurance, reducing the perception of stress during exercise and favouring the use of fats as a source of energy. It is also associated with the lower incidence of frequent neurodegenerative diseases. However, it is important to review and consider the medical implications associated with its consumption, since, its use in excessive doses, can trigger side effects, such as nervousness, sleep disturbances, tachyarrhythmias, or changes in blood pressure, among others. Sensitive people or people with certain pre-existing medical conditions should seek guidance on what is appropriate for them consumption of caffeine, provided by health professionals familiar with the subject. If they do, they will seek to maximize their potential benefits while minimizing the potential inconveniences involved.

Objectives: With this monograph it is intended to assess the impact that caffeine consumption can have on our daily performance, taking into account the associated potential adverse effects, both negative and positive, and considering also some guidelines for a more appropriate use.

Methods: For the conduct of this dissertation, articles from electronic databases such as PubMed, Medscape, DynaMed and Google Scholar were analyzed. The items were collected without time restriction, during the months of January 2023 to December 2023. Those who are most interested in the topic in question have been selected, considering their importance and suitability. Key words such as “caffeine”, “ergogenic properties”, “fatigue”, “sleep”, “neurodegenerative disease”, “cardiac diseases”, “sports and intellectual performance”, “central and peripheral nervous system” and “drug interactions” were used in the research. Books and studies published in scientific journals were also consulted, taking into account their impact factor.

Results: It is recommended that moderate intake of coffee, regardless of its type, be seen as a beneficial component of a healthy lifestyle, especially in the range of 2 to 3

cups daily. Recognized as a CNS stimulant, caffeine stands out for its ergogenic effects that boost physical performance and positively influence mood. Its fat-reducing properties suggest implications in body composition, while the results point to the need for moderation due to the adverse influence on sleep. Furthermore, caffeine's relationship with cardiovascular diseases adds a layer of caution, underlining the importance of a balanced approach when exploring the benefits and challenges of this multifaceted substance.

Conclusions: Caffeine, despite its complexities, remains as a substance of remarkable versatility and therapeutic potential. It is essential to balance recognition of benefits with a detailed understanding of complexities, thus adjusting the role in the pursuit of comprehensive and sustainable health.

Keywords

Caffeine; Ergogenic Properties; Fatigue; Sleep; Neurodegenerative Disease; Cardiac Diseases; Sports and Intellectual Performance; Central and Peripheral Nervous System; Drug Interactions

Índice

Introdução	1
Metodologia	2
1. Café vs Cafeína	3
2. Contextualização Histórica da Cafeína	5
3. Estrutura Química e Fontes da Cafeína	6
4. Farmacocinética da Cafeína.....	9
4.1 Absorção	9
4.2 Distribuição	10
4.3 Metabolismo.....	10
4.4 Eliminação.....	11
5. Farmacodinâmica da Cafeína	12
5.1 Sistema Nervoso Central.....	12
5.1.1 Adenosina como neurotransmissor	12
5.2 Sistema Nervoso Periférico	14
5.2.1 Sistema cardiovascular.....	14
5.2.2 Sistema músculo esquelético	14
5.2.3 Sistema respiratório.....	15
6. Toxicidade da Cafeína.....	16
7. Tolerância da Cafeína.....	18
8. Dependência da Cafeína	19
9. Síndrome de Abstinência da Cafeína	20
10. Efeitos Ergogénicos da Cafeína.....	21
11. Cafeína como Substância Liporredutora	23
12. Cafeína e Efeitos Cardiovasculares	24
13. Cafeína e Doenças Neurodegenerativas	27
13.1 Doença de Parkinson	27
13.2 Doença de Alzheimer	28
14. Cafeína e Sono	30
14.1 Efeitos, Impactos e Variações Individuais	30
14.2 Perturbações Relacionadas com a Cafeína	30
14.3 Adenosina e Suas Implicações no Ciclo do Sono.....	31
Conclusão.....	32
Referências Bibliográficas	33

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura química da cafeína. (12)	6
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Constituintes do café e suas principais propriedades. (6,7)	3
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas da cafeína. (12,13)	6
Tabela 3 - Quantidade de cafeína presente em algumas fontes alimentares e complementos dietéticos. (15)	7
Tabela 4 - Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação em Portugal. (17) ..	8
Tabela 5 - Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação nos EUA. (17)	8

Lista de Acrónimos

AF	Atividade Física
AMPc	Monofosfato cíclico de Adenosina
APA	American Psychological Association
ATP	Adenosina Trifosfato
ATPase	Adenosinatrifosfatase
COMT	Catecol Orto-Metiltransferase
COs	Contraceptivos Orais
DA	Doença de Alzheimer
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Doença de Parkinson
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Eletroencefalograma
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação Auricular
HTA	Hipertensão Arterial
ICD	International Classification of Diseases
ICO	International Coffee Organization
IL-6	Interleucina-6
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NADP	Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida
NE	Norepinefrina
NT	Neurotransmissor
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNS	Sistema Nervoso Simpático
T 1/2	Tempo de Semi-Vida
TNF α	Fator de Necrose Tumoral- α
WASO	Wakefulness After Sleep Onset

Introdução

Na Medicina contemporânea, uma substância longamente conhecida que continua a intrigar investigadores e profissionais na área da saúde é a cafeína, dada a sua complexa interação com o organismo humano. Presente no nosso quotidiano, seja nas chávenas de café ou nas bebidas energéticas que impulsionam o desempenho, a cafeína vai além da simples ingestão estimulante. (1,2)

Esta dissertação propõe-se a explorar, de forma abrangente, os múltiplos efeitos da cafeína, desde os seus efeitos ergogénicos que despertam o interesse dos desportistas até à sua influência na redução de gordura corporal, os possíveis vínculos com doenças cardiovasculares, as suas implicações nas doenças neurodegenerativas e, inevitavelmente, a influência no ciclo de sono. (3,4)

A cafeína, um alcaloide naturalmente presente em diversas fontes, desde o grão de café até as folhas de chá e nozes de cola, tem sido alvo de estudo devido à sua capacidade de modular uma variedade de sistemas fisiológicos. Os benefícios desta substância não se limitam apenas ao estímulo mental, mas estendem-se a uma ampla gama de áreas, incluindo o aprimoramento do desempenho físico, metabolismo lipídico, neuroproteção, entre outros. (2,5)

No entanto, como qualquer substância bioativa, os malefícios e efeitos colaterais também devem ser considerados para uma compreensão completa do seu impacto na saúde humana. (4)

Metodologia

A realização desta dissertação incidiu sobre uma pesquisa de vários artigos, recorrendo a bases de dados como a *Pubmed*, a *Medscape*, a *DynaMed*, o *Google Scholar*, entre outras.

Algumas das palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram: “caffeine”, “ergogenic properties”, “fatigue”, “sleep”, “neurodegenerative disease”, “cardiac diseases”, “sports and intellectual performance”, “central and peripheral nervous system” e “drug interactions”. Estes termos foram aplicados isoladamente, e em diversas combinações, associados ao operador booleano “AND” ou “OR”, assim como as suas versões em português.

A pesquisa foi realizada em inglês e português, sendo que os artigos foram consultados em ambas as línguas.

O estudo foi completado através da análise de publicações em revistas científicas, de consultas em livros de texto, websites e guidelines nacionais pertinentes para complementar o estudo da tese.

Não foram colocadas nenhuma limitações relativamente às datas de publicação, acessibilidade dos artigos ou duração do estudo.

A recolha dos artigos foi efetuada tendo em conta a relação com a temática em estudo, a atualidade da publicação e o número de citações. Excluíram-se os artigos que não eram relevantes para o tema em questão através da análise do título e dos resumos de cada um.

O objetivo da pesquisa envolveu a seleção de artigos que referiam a relação entre os efeitos ergogénicos da cafeína e suas implicações médicas.

1. Café vs Cafeína

Neste capítulo, faremos uma breve referência aos componentes do café e suas propriedades, embora o enfoque primordial desta dissertação recaia sobre a investigação da cafeína.

O café, uma das bebidas mais amplamente consumidas em escala global pelas suas características organoléticas distintas, surge como resultado de uma infusão elaborada a partir de grãos submetidos a um processo de torrefação e moagem. (6,7) Estes grãos derivam da planta *Coffea*, pertencente à família *Rubiaceae*. (7)

A sua constituição abarca uma diversidade de estruturas químicas, conferindo-lhe um aroma distintivo e peculiar. Embora a cafeína figure como um dos seus componentes proeminentes, uma parcela significativa de indivíduos prefere a variedade descafeinada, a qual é obtida mediante um processo de remoção da cafeína dos grãos ainda verdes, realizado antes da etapa de torrefação. (6,7)

As principais variedades de café, a *Coffea Arabica* (café arábica) e a *Coffea Canephora* (café robusta), exercem uma influência dominante no mercado, com a variedade arábica ocupando a maior fatia da produção global. (6)

Na Tabela 1 encontram-se os principais constituintes presentes no café e suas principais funções. (6,7)

Tabela 1 – Constituintes do café e suas principais propriedades. (6,7)

Constituintes do Café	Principais Funções/Propriedades
Cafeína	<ul style="list-style-type: none"> ✓ É um alcaloide que constitui a principal fonte alimentar encontrada no café, representando cerca de 0,9 a 2,5% da composição de um grão. ✓ Apesar de ser inodora, contribui com um sabor amargo que caracteriza a bebida. ✓ Amplamente presente numa panóplia de produtos comerciais consumidos no quotidiano. ✓ Estimula o Sistema Nervoso Central, promove o aumento da vigília e reduz a fadiga.
Água	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conteúdo elevado nos grãos verdes de café, que é reduzido após a torrefação. ✓ Regula a humidade dos grãos durante o armazenamento, influenciando a formação de microrganismos e a mudança de cor.
Ácido Clorogénico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Constitui o principal componente fenólico presente no café. ✓ A sua distribuição difere consoante a variedade do café, sendo mais abundante no tipo Robusta.

Efeitos ergogénicos da cafeína e suas implicações médicas

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ É originado pela reação de esterificação entre o ácido quínico e diversos ácidos cinâmicos (como o ácido cafeico) durante o processo de torrefação dos grãos. ✓ É notável a sua ação antioxidante, com possíveis benefícios na prevenção de doenças crónicas, cardiovasculares e cancerígenas.
Trigonelina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ N-metil betaína, importante no sabor e aroma do café. ✓ Forma piridinas e N-metilpirrol, resultante de uma acentuada degradação durante a torrefação, contribuindo para o aroma característico do café. ✓ Demonstra capacidade regenerativa das dendrites e dos axónios, bem como um aprimoramento a nível cognitivo/da memória.
Ácido Nicotínico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vitamina do grupo B, também conhecida como niacina ou vitamina B3. ✓ Forma-se a partir da degradação da trigonelina durante a torrefação do café. ✓ Desempenha papel fundamental no metabolismo humano como componente dos nucleótidos piridínicos NAD e NADP, atuando como transportadores de eletrões em reações de oxidação/redução.
Lípidos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Incluem diterpenos como o cafestol e o caveol, que têm sido associados à proteção contra o desenvolvimento de tumores. ✓ Podem estar associados ao aumento dos níveis séricos de colesterol total e LDL. ✓ São predominantemente encontrados nas partes externas do grão de café, durante o processo de torrefação, contribuindo para o aroma e sabor da bebida; parte é perdida durante a torrefação e a moagem.
Hidratos de Carbono	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Correspondem a, aproximadamente, 50% dos componentes do café, principalmente polissacarídeos, como a celulose e o amido. ✓ Interação com proteínas e fenóis, formando complexos que contribuem para a textura viscosa do café expresso. ✓ Após o processo de torrefação, a sacarose, presente como monossacarídeo, também contribui para o sabor, aroma e coloração do café.
Proteínas e Aminoácidos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Desempenham um papel crucial no sabor e na cor do café torrado. ✓ Na torrefação, sofrem desnaturação e/ou reagem com compostos fenólicos e açúcares. ✓ Formam compostos aromáticos, por meio da reação de <i>Maillard</i>. ✓ A perda de proteínas durante o processo pode variar entre 20 a 40%.
Minerais	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Os mais relevantes são: potássio, magnésio, cálcio, sódio, ferro, entre outros (O potássio constitui, aproximadamente, 40% da composição mineral tanto no café arábica quanto no robusta). ✓ Apesar da sua menor relevância, podem estar associados aos impactos do café em diferentes órgãos e em patologias como a diabetes mellitus tipo 2.

2. Contextualização Histórica da Cafeína

A cafeína tem um passado misterioso com raízes na antiguidade.

Alguns afirmam que o uso de alimentos que contêm cafeína remonta à era paleolítica, enquanto outros afirmam que um pastor na Etiópia descobriu o composto, pela primeira vez, observando o comportamento das suas cabras que ficavam mais agitadas depois de consumirem o fruto de um arbusto. (8) Todavia, o mesmo testemunhou que uma parte ausente do seu rebanho permaneceu calma. A curiosidade levou, assim, o pastor a decidir torrar as frutas e experimentá-las, reportando uma notável vitalidade. Como resultado desta descoberta, o café, que foi trazido para a Europa através de Veneza no século XVII, tornou-se conhecido e espalhou-se pelo mundo. As pessoas reuniam-se em cafés europeus para eventos sociais, incluindo conversas políticas e filosóficas, o que se manifestou numa significativa repercussão a nível histórico. (8–10)

Ao fundar a primeira plantação de café no Brasil em 1727, Portugal contribuiu significativamente para o crescimento desta indústria. Outras nações europeias logo seguiram o exemplo nos seus territórios. Em 1963, foi criada a Organização Internacional do Café, ICO, com sede em Londres. (11)

No mundo, aproximadamente mais de 60 espécies de plantas – particularmente na América do Sul, África e uma parte da Ásia – bem como outros alimentos, incluindo casca de Yoco e folhas de erva-mate, contêm cafeína. (8)

Atualmente, a cafeína é consumida por uma população significativa a nível global e faz parte dos costumes e tradições de muitas culturas, desempenhando um papel importante na economia de algumas nações.

3. Estrutura Química e Fontes da Cafeína

A estrutura química da cafeína, cuja fórmula molecular é $C_8H_{10}N_4O_2$, ilustra-se na Figura 1. (12)

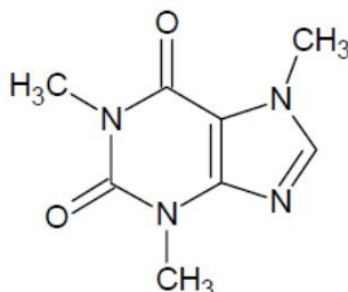


Figura 1 – Estrutura química da cafeína. (12)

A cafeína é um pó que se encontra na forma de cristais brancos, não tem cheiro e apresenta um sabor amargo. As propriedades físico-químicas podem ser consultadas na Tabela 2. (12,13)

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas da cafeína. (Adaptado de (12,13))

Propriedade	Valor correspondente
Fórmula molecular	$C_8H_{10}N_4O_2$
Peso molecular	194,19 g mol ⁻¹
Ponto de fusão	237,8 °C
Ponto de ebulição	178 °C
Solubilidade em água a 20°C e 1 atm	20 g/L
pK _a a 19 °C	14,2

A cafeína é um alcaloide natural que está incluído na classe das metilxantinas. Também conhecida como 1,3,7 trimetilxantina, a cafeína, produzida naturalmente por diversas plantas, está intrinsecamente presente em folhas, sementes e frutos. Encontra-se em diferentes bebidas e alimentos, como cafés, chás, bebidas energéticas, chocolates, entre outros produtos, distribuindo-se extensivamente a nível global. (12,14) A sua forma sintética é também incorporada em suplementos alimentares e formulações farmacêuticas. (14)

A análise quantitativa da cafeína nos produtos consumidos pela sociedade é essencial devido ao seu amplo consumo global. (14)

A Tabela 3 expõe a quantidade deste composto bioativo presente em alguns produtos comumente consumidos. (15)

Tabela 3 - Quantidade de cafeína presente em algumas fontes alimentares e complementos dietéticos.
(Adaptado de (15))

Produto	Quantidade	Conteúdo em cafeína (mg)
Café	150 ml	106-164
Café solúvel	150 ml	47-68
Café descafeinado	150 ml	2-5
Chá preto	240 ml	25-110
Chá verde	240 ml	8-36
Coca-Cola ®	330 ml	42
Pepsi ®	330 ml	35
7 up ®	330 ml	0
Chocolate de leite	28 g	2-8
Chocolate preto	28 g	5-25
Chocolate líquido	168 g	2-8
Red Bull ®	250 ml	80
Gel com cafeína	40 g	25
Barra com cafeína	65 g	50

No contexto europeu, o café é a principal fonte de cafeína para adultos, seguindo-se os refrigerantes e o chá. (12,16)

A concentração de cafeína e, por conseguinte, o seu impacto no organismo, difere consoante a variedade de café, a quantidade, o método como se processam os grãos e a técnica empregada na produção da bebida. (16)

Nas Tabelas 4 e 5, são apresentados exemplos de medicamentos disponíveis no mercado que incorporam cafeína nas suas formulações, destacando as formas farmacêuticas e as dosagens específicas. Similaridades nas substâncias associadas à cafeína entre Portugal e os EUA incluem o ácido acetilsalicílico e o paracetamol. Porém, variações são evidenciadas nos anti-histamínicos utilizados: Portugal destaca a bromofeniramina e a mepiramina, enquanto nos EUA, a orfenadrina é empregada. Este cenário destaca a complexidade das formulações medicamentosas com a cafeína e as suas variações globais. (17)

Tabela 4 – Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação em Portugal. (Adaptado de (17))

Substâncias Ativas	Nomes Comerciais	Forma Farmacêutica	Dosagem (mg)
Glucoronamida + Ácido Ascórbico + Cafeína	GUROSAN ®	Comprimido efervescente	400+500+50
Paracetamol + Bromofeniramina + Cafeína + Ácido Áscórbico	ILVICO N ®	Comprimido	250+3+10+36
Paracetamol + Cafeína	PANADOL EXTRA ®	Comprimido	500+65
Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	ANTIGRIPPINE ®	Comprimido	250+20+30
Paracetamol + Propifenazona + Cafeína	SARIDON-N ®	Comprimido	250+150+50
Ácido Acetilsalicílico + Cafeína	MELHORAL ®	Comprimido	500+30
Ácido Acetilsalicílico + Codeína + Cafeína	DOLVIRAN ®	Comprimido e supositório	400+7,5+50

Tabela 5 – Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação nos EUA. (Adaptado de (17))

Substâncias Ativas	Nomes Comerciais	Forma Farmacêutica	Dosagem (mg)
Paracetamol + Ácido Acetilsalicílico + Cafeína	EXCEDRIN ®	Comprimido	250+250+65
Cafeína + Tartarato de Ergotamina	CAFERGOT ®	Comprimido	100+1
Cafeína + Tartarato de Ergotamina	MIGERGOT ®	Supositório	100+2
Ácido Acetilsalicílico + Cafeína + Orfenadrina	NORGESIC ®	Comprimido	385+30+25
Ácido Acetilsalicílico + Cafeína + Orfenadrina	NORGESIC FORTE ®	Comprimido	770+60+50
Ácido Acetilsalicílico + Cafeína + Dihidrocodeína	SYNALGOS-DC ®	Cápsula	356.4+30+16

4. Farmacocinética da Cafeína

4.1 Absorção

A cafeína é maioritariamente absorvida pelo intestino delgado, num período de cerca de 45 minutos após a sua ingestão, difundindo-se pelo corpo e atingindo todos os seus tecidos. (18)

Alcança a sua concentração máxima na corrente sanguínea entre 30 a 120 minutos, imediatamente após o seu consumo. Este valor pode variar consoante cada indivíduo, possivelmente pelas diferenças interindividuais presentes na atividade do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), no entanto, de uma forma geral, demonstra-se bastante uniforme em adultos saudáveis. (19)

As diferentes vias de administração da cafeína têm uma taxa de absorção e tempo de ação um pouco distintos, condicionando a rapidez com que a cafeína entra na corrente sanguínea produzindo os seus efeitos. A via oral é a mais comum e amplamente aceite devido à sua facilidade de utilização. A escolha da via é determinada tendo em consideração o propósito da administração e de acordo com as necessidades do indivíduo. (20)

Pela sua propriedade anfipática, a cafeína possui também a capacidade de atravessar membranas celulares, incluindo as barreiras hematoencefálica e placentária. (19)

O consumo de alimentos ou algumas bebidas é capaz de retardar o esvaziamento do estômago, o que pode afetar a rapidez com que a cafeína é absorvida. Mas a quantidade total de absorção de cafeína permanece praticamente a mesma. Idade, sexo, uso de álcool, drogas, tabagismo e diferenças genéticas não parecem ter muito efeito na forma como a cafeína é absorvida. (21)

Todavia, num estudo mais recente, o consumo de certas substâncias, como o ácido pipemídico e a fluvoxamina, o uso de contraceptivos orais (COs) e os hábitos tabágicos, demonstraram ter impacto na forma como o corpo metaboliza a cafeína, o que será abordado em seguida. (22)

O tempo de semi-vida ($T_{1/2}$) desta substância, ou seja, o intervalo que leva para que metade da quantidade de cafeína ingerida seja eliminada do organismo, varia amplamente entre as pessoas, sendo que em adultos saudáveis encontra-se normalmente entre 3 a 7 horas. Variáveis como COs podem duplicar este tempo, e na gravidez, especialmente no último trimestre, pode chegar a 15 horas. Em pessoas com doença hepática grave a cafeína pode acumular-se e ter o seu $T_{1/2}$ aumentado. Nos recém-nascidos, o $T_{1/2}$ pode ser mais longo do que nos adultos, diminuindo com a idade,

atingindo valores próximos aos dos adultos por volta dos 6 meses. A fluvoxamina, um antidepressivo, reduz a eliminação da cafeína em mais de 90%, prolongando significativamente o seu $T_{1/2}$ de 4,9 horas para 56 horas. (23,24)

Verifica-se, também, a redução do $T_{1/2}$ da cafeína, pelo consumo de tabaco. Nos fumadores, a cafeína é metabolizada mais rapidamente, devido às enzimas hepáticas que são induzidas pela exposição ao tabaco. Assim, a cafeína permanece no corpo por um período mais curto nos fumadores em comparação com os não fumadores, resultando em efeitos menos ergogénicos. (25)

4.2 Distribuição

Tal como referido anteriormente, a cafeína entra em muitos tecidos, através das membranas celulares, após ser absorvida pelo sistema digestivo e é amplamente distribuída por todo o corpo. Este processo ocorre devido à sua natureza anfifílica – por outras palavras, possui componentes lipofílicos e hidrofílicos - que facilita a sua passagem pelas membranas celulares e sua dispersão dentro das células. Tanto a placenta como a barreira hematoencefálica são permeáveis à cafeína, possibilitando a sua circulação por todo o organismo. (19)

4.3 Metabolismo

Após ser processada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 oxidase, a cafeína dá origem a três principais metabolitos, com atividade biológica significativa. (24)

- A paraxantina (1,7-dimetilxantina) é tão eficaz quanto a cafeína na inibição dos recetores de adenosina e tende a estimular a lipólise. (11,12)
- Outra dimetilxantina, cujos efeitos biológicos são mais limitados, é a teobromina (3,7-dimetilxantina), uma precursora da pentoxifilina. Esta tem o efeito de dilatar os vasos sanguíneos e aumentar a produção de urina. É o principal alcaloide presente nas sementes de cacau e, portanto, no chocolate. (24,26)
- Por fim, a teofilina (1,3-dimetilxantina) pode ser usada no tratamento da asma, devido às suas propriedades broncodilatadoras, atuando nos músculos lisos das vias respiratórias. Adicionalmente, interfere nos processos inflamatórios, reduzindo a produção de substâncias como a IL-6 e o TNF α . Age como um antagonista dos recetores de adenosina A₁, A_{2A} e A_{2B}, que abordaremos a seguir no subcapítulo 5.1, e também influencia

as vias de acetilação das histonas, promovendo a desacetilação e diminuindo a atividade de genes e proteínas relacionados à inflamação. Contudo, é relevante observar que as doses terapêuticas de teofilina são frequentemente substancialmente maiores do que as alcançadas através do metabolismo da cafeína. (24,26)

Devido a fatores genéticos e ambientais, a atividade da enzima CYP1A2, que desempenha um papel crucial neste processo metabólico, varia significativamente entre os indivíduos. Diversos elementos podem influenciar a atividade do CYP1A2, tais como o tabagismo, a dieta e certos medicamentos como o omeprazol, que induz a sua atividade, enquanto a fluvoxamina a inibe. Apesar de haver resultados contraditórios, o consumo de café também tem sido associado a modificações na atividade desta enzima. (19)

4.4 Eliminação

A eliminação da cafeína segue um modelo de primeira ordem, com $T_{1/2}$ de eliminação em humanos saudáveis tipicamente entre 3 e 6 horas, podendo variar interindividualmente num intervalo de 2,3 a 9,9 horas. (19)

A cafeína é predominantemente excretada através dos rins, entre 85 a 88%, sendo a urina o principal veículo de excreção. Esta substância é apenas parcialmente eliminada nas fezes (cerca de 2 a 5%, num período de 48 horas). (18)

A eliminação da cafeína, cujo principal metabolito é a paraxantina, ocorre através da depuração facilitada pela enzima CYP1A2. (11)

Com um coeficiente de variação de cerca de 36%, a taxa de depuração da cafeína pode diferir significativamente entre as pessoas. Além disso, se as doses de cafeína forem aumentadas, a depuração da cafeína pode diminuir, provavelmente como resultado da saturação da isoenzima CYP1A2. No entanto, estudos mais recentes são controversos e necessitam de uma investigação aprofundada, uma vez que contrariam estes mesmos dados referindo que não observam alterações na depuração da cafeína em doses consumidas habitualmente e, que a diminuição da depuração com o aumento da cafeína, não tem relação com a saturação do CYP1A2. (11)

Os tecidos, incluindo o cérebro e os rins, também desempenham um papel importante na produção de citocromo P450 1A2. (27)

A deteção de cafeína na urina livre é relativamente simples devido à sua estrutura química inalterada. (28)

5. Farmacodinâmica da Cafeína

5.1 Sistema Nervoso Central

5.1.1 Adenosina como neurotransmissor

A cafeína atua principalmente no SNC, no entanto é difícil determinar em qual dos tecidos do corpo o seu impacto é mais forte. (29)

Esta substância exerce os seus efeitos agindo como um antagonista não seletivo dos recetores de adenosina. Estes recetores podem ser encontrados na maioria dos tecidos, como no cérebro, no coração, no músculo liso, no músculo estriado e nos adipócitos. (30)

Existem, pelo menos, quatro subtipos distintos de recetores de adenosina (A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃), que foram identificados em várias espécies. São proteínas transmembrana acopladas a proteínas G. Quando ativados, estes recetores desencadeiam uma série de efeitos em moléculas sinalizadoras, incluindo AMPc, afetando assim várias vias de sinalização na célula. Dentro destes subtipos, os recetores A₁ e A_{2A}, encontrados em abundância no cérebro, parecem ser os principais alvos da cafeína. Os níveis de cafeína necessários para bloquear os recetores de adenosina são bastante baixos, sugerindo uma ação efetiva da mesma. (19,30–32)

A adenosina, um nucleosídeo naturalmente presente no cérebro, deriva da hidrólise do ATP e desempenha um papel significativo nos efeitos do SNC e SNP, atuando como um neuromodulador e regulador da homeostasia, sendo também crucial para a produção de RNA. No entanto, a nível cerebral, assume funções específicas. Existem várias evidências de que em situações de stress metabólico, como a falta de oxigénio e isquémia, as concentrações de adenosina aumentam no cérebro. Além disso, a adenosina cerebral age como um fator protetor, inibindo a atividade neural e promovendo o aumento do fluxo sanguíneo. Esta ação é mediada através da ativação dos recetores A_{2A} e A_{2B} localizados no músculo liso vascular. (24)

Os recetores A₁ estão amplamente distribuídos no organismo, com ocorrência em várias partes do corpo (como cérebro, medula espinhal, olhos, glândula, coração, e, em menor extensão, tecidos como o adiposo e o esquelético) e atuam inibindo a entrada de cálcio nas células, provocando inibição da lipólise, ativação das trocas de potássio, diminuição da condução a nível do nódulo aurículo-ventricular e inibição dos potenciais neuronais basais e evocados. (19,24,31,33)

Os recetores A_{2A} são predominantemente encontrados em órgãos como o baço, o timo e neurónios GABAérgicos (e em menor quantidade no coração, pulmão e vasos sanguíneos) presentes nos gânglios da base, uma região crucial para o controlo do

comportamento. Embora também estejam presentes noutras áreas cerebrais, a sua densidade é menor. Alguns estudos analisaram aspetos da função do recetor de adenosina A_{2A} relacionados com os processos cognitivos e motivacionais, explorando as interações entre estes recetores e o sistema dopaminérgico, especialmente no que se refere à ativação comportamental (mecanismos de recompensa e excitação) e aos processos associados ao esforço. A nível dos recetores A₂, a adenosina irá causar vasodilatação periférica e cerebral, inibição da inflamação e libertação de dopamina (e outras catecolaminas) no músculo estriado. (19,24,31,33)

Existem também argumentos que sugerem um papel específico da adenosina na regulação do ciclo do sono-vigília, tema abordado posteriormente nesta dissertação. A acumulação de adenosina pode ser a principal razão para a sensação de sonolência após uma atividade mental prolongada. Tal se manifesta devido à capacidade da adenosina de inibir os neurónios que promovem o estado de vigília através dos recetores A₁, enquanto, de maneira indireta, ativa os neurónios que induzem o sono via recetores A_{2A}. (19,24)

O exercício pode causar um desequilíbrio energético, com consequente diminuição dos níveis de ATP nas células, culminando num aumento de adenosina. As ações mediadas pelos recetores de adenosina são, portanto, amplificadas. Consequentemente, como a cafeína bloqueia a ação da adenosina, os seus efeitos vão acentuar-se em ambientes com altos níveis de adenosina. Além disso, o consumo habitual da cafeína pode aumentar a expressão desses recetores. (32,33)

Embora a cafeína também possa afetar o subtipo A_{2B} (cuja expressão tecidual é observada principalmente no cego, cólon, bexiga e músculo liso brônquico), a sua relevância parece ser menor. A afinidade da cafeína pelo subtipo de recetor A₃ é considerada baixa e, portanto, é menos discutida em comparação com os outros subtipos. (19)

Devido à sua estrutura semelhante à da adenosina, a cafeína consegue estabelecer a sua ligação com os recetores de adenosina presentes na superfície das células, embora não os ative, funcionando como um inibidor competitivo, promovendo efeitos contrários, como a estimulação do SNC, a vasoconstrição, o aumento da temperatura corporal, um aumento na liberação de neurotransmissores excitatórios e ligados à “recompensa”, e nas taxas de atividade das unidades motoras. Além disso, os recetores de adenosina presentes nos músculos estão ligados à redução da perceção da dor e ao aumento da contração muscular. (8)

A cafeína atua como um bloqueador dos recetores de adenosina no cérebro, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral em repouso em cerca de 22% a 30%. Ela também tem um efeito geralmente estimulante, embora não se saiba completamente como isso contribui para o aumento da excitação e do estado de alerta. (24)

Em doses normais, atua por meio de processos relativamente simples. No entanto, em casos de intoxicação ou doses letais, a cafeína revela uma complexidade maior, interagindo com vários alvos moleculares. Isso pode explicar a ocorrência de efeitos colaterais, sendo que alguns deles podem não estar relacionados à adenosina. (8,19)

A principal explicação para os efeitos ergogénicos da cafeína parece estar relacionada com a sua ação inibitória nos recetores de adenosina, sendo este o mecanismo mais convincente. (34)

5.2 Sistema Nervoso Periférico

Relativamente à interação da cafeína a nível do SNP, faremos uma breve referência da sua atuação nos sistemas cardiovascular, músculo-esquelético e respiratório.

5.2.1 Sistema cardiovascular

A cafeína tem um efeito estimulante direto no músculo cardíaco, aumentando a força e a frequência das contrações. O antagonismo dos recetores de adenosina A1 e A2 leva a uma redução na vasodilatação e ao aumento da resistência dos vasos sanguíneos periféricos, resultando num aumento da pressão sanguínea. Consequentemente, leva a uma diminuição do reflexo baro-recetor que normalmente reduz a frequência cardíaca como uma resposta defensiva do organismo. Esse efeito é, em parte, causado pela estimulação do SNC e pela liberação de catecolaminas circulantes, que ativam o sistema simpático. (8,35)

5.2.2 Sistema músculo esquelético

No músculo esquelético, a cafeína atua ativando canais de cálcio sensíveis à rianodina nos retículos endoplasmáticos e sarcoplasmáticos, reduzindo o limiar de excitabilidade, aumentando o tónus muscular e prolongando o período de contração muscular. Isto ocorre devido ao aumento do cálcio intracelular e à maior sensibilidade das miofibrilas (actina e miosina) ao cálcio. (8,19)

A maior excitabilidade das fibras musculares, que leva a uma maior eficiência na contração muscular, irá aumentar a potência e atrasar o aparecimento da fadiga. (8,34)

Essa intensificação na contração muscular resulta da ativação dos canais de cálcio, que aumenta a exposição de um local de ligação da miosina à actina. Para além de

estar intimamente ligado ao mecanismo da contração muscular, o cálcio também atua como um tampão para reduzir a acidez muscular e promove a vasodilatação, o que permite um maior fluxo sanguíneo e, como resultado, uma melhor troca de gases e disponibilidade de minerais. (8,34)

No entanto, para que esse mecanismo seja acionado, são necessárias concentrações que geralmente não são alcançadas por meio do consumo habitual de cafeína. Portanto, é pouco provável que este processo desempenhe um papel significativo nos efeitos da cafeína, a menos que doses extremamente elevadas, tóxicas ou letais da substância tenham sido ingeridas. (8,19)

5.2.3 Sistema respiratório

A cafeína poderá atuar a este nível, estimulando a broncodilatação, facilitando o consumo de oxigênio e o desempenho respiratório. (34) A sua ação nos recetores de adenosina nos centros respiratórios superiores leva a um aumento da sensibilidade do centro respiratório bulbar ao CO₂, resultando numa maior frequência respiratória, e melhorando a contração do diafragma. (8)

A broncodilatação causada pela cafeína ocorre devido à sua atuação no SNC, estimulando a libertação de catecolaminas que afetam os recetores β_2 na musculatura brônquica. Este efeito explica o uso da teofilina no tratamento da asma e da cafeína no tratamento da apneia em prematuros. (8)

6. Toxicidade da Cafeína

Uma ingestão excessiva de cafeína pode originar efeitos adversos desfavoráveis. Ocorre comumente em não consumidores habituais de café, bem como em consumidores que aumentam a sua dose usual ou pessoas que consomem doses elevadas. (12)

Para pessoas saudáveis, uma dose de até 200 mg de cafeína não revela efeitos tóxicos. Não obstante, doses acima de 300 mg podem causar efeitos adversos, como agitação motora, hiperreflexia, rigidez muscular prolongada, nervosismo, ansiedade, insónia, aumento da frequência urinária, manifestações gastrointestinais, náuseas, irritabilidade, alcalose respiratória, ritmo cardíaco irregular e taquicardia, rabdomiólise, entre outros. (24,36,37)

No caso das pessoas predispostas a gastrites, esofagites ou úlceras, é possível que os problemas gástricos possam piorar pelo aumento da produção de ácido clorídrico no estômago. (24)

A dose determina a intensidade destes efeitos colaterais negativos. Para adultos saudáveis com 19 anos ou mais, a dose segura de cafeína é de 400 mg por dia, o que equivale a, aproximadamente, 4 chávenas de café. Recomenda-se 100 mg por dia para adolescentes saudáveis de 12 a 18 anos e 2,5 mg por dia para crianças menores de 12 anos. (24,36)

A combinação desta panóplia de manifestações físicas e mentais associada à dependência de cafeína é designada como fenómeno de cafeinismo. (24)

O consumo prolongado no tempo, em elevadas quantidades, pode aumentar também a toxicidade de alguns medicamentos como o paracetamol. (24)

Certas patologias psiquiátricas, como o transtorno de ansiedade induzido por cafeína (subclasse do diagnóstico DSM-5 de transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento), representam consequências da exposição excessiva à cafeína. Adicionalmente, de acordo com a ICD-11, doses muito elevadas de cafeína, nomeadamente as que excedem 500 mg, podem manifestar uma gama de sintomas que incluem mania, depressão, lapsos de julgamento, desorientação, desinibição, delírios, alucinações, e até psicose. (24,38)

Devido ao desenvolvimento de tolerância, um fenómeno que é abordado posteriormente, a intoxicação por cafeína pode não se manifestar. A morte por excesso desta substância é rara, com poucos casos relatados. Contudo, atendendo ao peso corporal e à sensibilidade de cada indivíduo, a dose letal é, aproximadamente, cerca de 150 a 200mg por quilograma de massa corporal, o que equivale a 80 chávenas de café, por adulto. (12,24)

É importante destacar que a utilização de medicamentos como a fluvoxamina, que inibem a enzima hepática responsável pela metabolização da cafeína, pode levar a um acentuado aumento nos efeitos centrais da cafeína e nas concentrações da mesma no sangue. (24)

7. Tolerância da Cafeína

Os indivíduos ajustam a sua ingestão diária de cafeína para encontrar um equilíbrio entre os efeitos pretendidos, como maior estado de alerta e concentração e a prevenção dos potenciais efeitos negativos, como a ansiedade e a insónia. Esta manifestação é frequente nos hábitos de consumo de café ao longo do dia, com um pico de consumo de manhã, refletindo a necessidade de estar alerta e produtivo no trabalho. No entanto, à tarde, o consumo diminui gradualmente, uma vez que as pessoas tentam evitar os efeitos adversos da cafeína no sono. Durante os fins de semana, é comum um consumo menor de cafeína em comparação com os dias úteis. (26)

A exposição regular à cafeína pode afetar o desempenho físico, levando a uma tolerância aos efeitos benéficos em alguns estudos, embora haja divergências nos resultados. (26)

A tolerância pode desencadear um aumento progressivo da quantidade necessária para obter os efeitos desejados da substância, e concomitantemente pode levar a uma maior ingestão devido à redução da sensibilidade aos efeitos indesejados da cafeína com o passar do tempo. (24,26)

No entanto, em seres humanos, a tolerância aos efeitos comportamentais da cafeína pode ser considerada parcial e com magnitude limitada, pois varia entre indivíduos devido a fatores endógenos e ambientais, tornando algumas doses bem toleradas por alguns, mas causando reações adversas noutros. (12,26)

Os mecanismos moleculares que explicam parcialmente a tolerância do cérebro à cafeína ainda são pouco compreendidos. A exposição crónica à cafeína afeta a expressão de genes, incluindo recetores de adenosina, mas não temos uma compreensão abrangente desses efeitos. (26)

Alguns estudos apontam que o consumo regular de cafeína leva ao aumento do número de recetores de adenosina no SNC e que este processo reduz os efeitos estimulantes da cafeína, tornando os consumidores mais sensíveis à adenosina. A diminuição na ingestão de cafeína resulta em sintomas de abstinência em indivíduos tolerantes. (24)

Investigações mais recentes referem que a tolerância parece influenciar o consumo de cafeína, embora se desenvolva apenas para algumas vias específicas e não leve necessariamente a um aumento geral da dose ao longo do tempo. No entanto, ainda precisamos de uma base sólida para entender completamente os mecanismos moleculares subjacentes à tolerância à cafeína, que atua de maneira única em comparação com outras substâncias psicoestimulantes. (26)

8. Dependência da Cafeína

A cafeína, apesar de agir como um antagonista, contrariamente à maioria das substâncias causadoras de dependência que atuam como agonista dos recetores, também é capaz de induzir dependência. (12)

A dependência, segundo a definição da OMS, envolve sintomas como compulsão ou forte desejo de consumo, dificuldade de controlo, abstinência, tolerância, entre outros. No caso do consumo de café, a maioria dos consumidores não parece desenvolver dependência, mas alguns subgrupos menores na população, como aqueles com histórico de abuso de substâncias ou patologias do foro psiquiátrico, podem encontrar-se em maior risco. Embora o risco de dependência física seja baixo em comparação com outras drogas, a interrupção do consumo de café pode levar ao aparecimento de sintomas de privação em bastantes consumidores, tema abordado seguidamente. (39)

Tal como citado previamente, a cafeína é responsável por bloquear os recetores de adenosina o que, conseqüentemente, mantém os níveis de dopamina e noradrenalina elevados e, apesar de ainda ser uma matéria em análise, de acordo com algumas investigações, a exposição contínua à cafeína leva à criação de mais recetores de adenosina no SNC, aumentando a tolerância e tornando o corpo mais sensível aos efeitos da adenosina. Este processo, com a diminuição da ingestão de cafeína, culmina na presença dos sintomas de abstinência, referidos posteriormente. (24,40)

Para uma substância ser considerada viciante deve ativar o circuito de recompensa do cérebro, o que a cafeína não faz em comparação com substâncias viciantes como a nicotina, por exemplo. Embora a cafeína aumente a sinalização de dopamina no cérebro, não é suficiente para ativar o circuito de recompensa. (41)

9. Síndrome de Abstinência da Cafeína

Após suspender o consumo de cafeína, os sintomas de abstinência podem manifestar-se dentro de 12 a 24 horas, atingindo a máxima intensidade em 24 a 48 horas e persistindo até 9 dias, indicando o período requerido para que a quantidade de recetores de adenosina no cérebro retorne aos níveis típicos, sem ser afetada pelo uso de cafeína. (12,24) Estes intervalos de tempo, os próprios sintomas de abstinência, a natureza e a frequência dos mesmos variam de pessoa para pessoa e não parecem depender da quantidade de cafeína consumida diariamente. (12,24)

A abstinência de cafeína pode acarretar sintomas como cansaço, fadiga e redução do estado de alerta a curto e longo prazo, sendo a cefaleia o sintoma mais comum. Manifestações mais leves envolvem humor deprimido, dificuldade de concentração, irritabilidade e falta de motivação nas tarefas quotidianas. Caso mais grave da síndrome de abstinência incluem taquicardia, tremor nas mãos, diminuição da pressão arterial, da atividade motora e da excreção de adrenalina na urina, juntamente com ansiedade. (12,24)

Para aliviar os sintomas, é possível utilizar analgésicos como aspirina ou uma pequena dose de cafeína. (24)

O diagnóstico da síndrome de abstinência de cafeína, validado pelo DSM, é estabelecido quando há um impacto clinicamente relevante associado aos sintomas de abstinência após uma cessação abrupta do consumo de cafeína. Tais sintomas incluem cefaleias, dificuldade de concentração, fadiga, náusea, sintomas similares aos da gripe e alterações de humor, manifestando-se geralmente 12 a 24 horas após a interrupção da cafeína e perdurando até uma semana. (42)

Um indivíduo que mantenha um padrão crónico de uma ingestão excessiva, resultando num impacto clínico substancial, pode enquadrar-se nos requisitos propostos para transtorno por uso de cafeína, entre os quais se destaca a dificuldade em controlar ou diminuir o consumo de cafeína, mesmo que tente. Ainda que não seja um diagnóstico oficial do DSM, a demarcação desses critérios estabelece um alicerce para futuros estudos empíricos confiáveis. (42)

10. Efeitos Ergogénicos da Cafeína

Embora não contribua para as necessidades nutricionais do nosso corpo, a cafeína diferencia-se pelos seus efeitos ergogénicos. (43)

Uma substância ergogénica, é toda aquela que demonstra a capacidade de aprimorar os desempenhos físico e/ou mental. Essas substâncias podem ser tanto de origem natural, como a cafeína presente no café, quanto de carácter artificial, como outro tipo de suplementos. O traço distintivo destas substâncias reside na sua capacidade de potencializar a capacidade do organismo em executar atividades físicas, frequentemente ultrapassando os limites alcançados unicamente pelo treino. Por essa razão, mesmo que não sejam parte integrante da alimentação convencional, os suplementos ergogénicos são frequentemente adotadas por atletas e culturistas que pretendem aperfeiçoar a sua performance. (43)

Para alcançar os potenciais efeitos ergogénicos da cafeína, quantidades semelhantes às consumidas por utilizadores regulares de café são necessárias. A melhoria do desempenho físico é alcançada com doses moderadas de cafeína, entre 3 e 9 mg/kg de peso corporal, mas não é diretamente proporcional à quantidade ingerida, e doses muito elevadas não são recomendadas. O consumo excessivo desse suplemento ergogénico de ação rápida é incentivado pela falsa crença de que doses maiores produzem efeitos mais marcantes. (43)

Por conseguinte, é importante observar que os efeitos ergogénicos da cafeína podem variar entre indivíduos, como referido nos capítulos anteriores e depender de determinados fatores como a dose, o momento do consumo, a predisposição genética individual, as horas de treino, a nutrição subjacente apropriada, momentos de descanso e recuperação adequados e bom estado de saúde geral. Portanto, é essencial considerar estes parâmetros ao utilizar a cafeína como auxiliar no desempenho físico, sendo também relevante ponderar uma possível supervisão por profissionais especializados. (43,44)

Adicionalmente, a prática desportiva é uma atividade que, pela exigência e busca constante de bons resultados, leva muitos atletas a desvalorizar a ética e a saúde, utilizando substâncias como a cafeína de forma imprudente e descuidada. Este consumo pode ter um impacto prejudicial no rendimento desportivo. (36) No entanto, uma panóplia de efeitos benéficos, sobretudo na área do desempenho atlético, é demonstrada por suplementos como a cafeína (42).

Todavia, apesar da multifuncionalidade desta substância permitir uma exploração ampla de diversos temas, as limitações estruturais desta monografia,

direcionam predominantemente o foco para o impacto clínico da cafeína em detrimento de uma abordagem mais aprofundada sobre a sua relação com o esforço desportivo.

Desta forma, outros efeitos desta metilxantina serão discutidos adiante.

11. Cafeína como Substância Liporredutora

Os suplementos destinados à redução de gordura têm como objetivo aprimorar a oxidação das reservas adiposas armazenadas nos adipócitos, convertendo triglicérides em ácidos gordos e glicerol por meio do processo de lipólise. Nesse procedimento, diversas substâncias desempenham papéis distintos; por exemplo, as catecolaminas estimulam a lipólise, enquanto enzimas como a COMT e a fosfodiesterase exercem controlo inibitório sobre esse processo. Portanto, para alcançar a perda de peso, é imperativo favorecer uma maior mobilização das reservas lipídicas e intensificar a lipólise. (43)

O Sistema Nervoso Simpático é essencial na regulação do dispêndio energético e lipólise. Substâncias que potenciam a liberação de NE, uma intermediária no SNS, aumentam o consumo de energia e promovem a oxidação de gorduras. A cafeína é comumente incluída em suplementos que visam promover a lipólise e, portanto, facilitar a redução de peso. (12)

Embora haja consenso sobre a cafeína como potenciadora do efeito lipolítico, estudos controlados com suplementos de cafeína não demonstraram perda de gordura em indivíduos obesos, sem restrição calórica. A associação com efedrina mostra resultados mais promissores, com aumento do consumo de oxigénio e dispêndio calórico, levando a uma potencial perda de peso e preservação da massa isenta de gordura. No entanto, esta associação deve ser administrada com cautela devido a possíveis efeitos adversos como ansiedade e dependência. Suplementos de cafeína parecem promover a perda de peso e massa gorda quando combinados com restrição calórica e exercício regular, mas a eficácia isolada da cafeína para emagrecimento não está bem estabelecida, especialmente em doses elevadas. A cafeína pode ter efeitos mais pronunciados quando associada a outras substâncias, como a efedrina, embora esta última seja proibida nos EUA para controlo do peso. (43)

12. Cafeína e Efeitos Cardiovasculares

De uma crescente preocupação com a prevenção e a melhoria dos estilos de vida, emerge o interesse referente aos potenciais efeitos do consumo de café sobre o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que recai em determinados estudos, oferecendo conclusões divergentes acerca desta correlação. (45)

A perspetiva de desaconselhamento do consumo de café tem sido desafiada por estudos recentes. Segundo as Guidelines de 2021 da Sociedade Europeia de Cardiologia o consumo moderado de 3 a 4 chávenas de café por dia é vantajoso na prevenção de DCV. (45)

Em adultos saudáveis observa-se um panorama epidemiológico que sugere vantagens, consoante a quantidade de cafeína consumida, na redução da incidência de DCV. No entanto, resultados desfavoráveis emergem quando consideramos indivíduos já diagnosticados com doenças cardiovasculares já identificadas. (45)

De igual modo, a variabilidade individual no metabolismo da cafeína deve ser tida em conta.

Os grãos de café apresentam notáveis propriedades antioxidantes, além de manifestarem efeitos anti-inflamatórios e anti-hiperlipidémicos, principalmente em consequência da ação dos polifenóis. No âmbito específico dos polifenóis, os flavonoides desencadeiam efeitos anti-hipertensivos. Para além disso, reduzem a produção de leptina e promovem melhorias na microbiota intestinal. (45,46)

Esta complexidade molecular revela o potencial do café não apenas como uma fonte de cafeína, mas também como um fornecedor de compostos bioativos capazes de exercer impactos positivos na saúde cardiovascular. (45,46)

Uma pesquisa conduzida ao longo de um intervalo de 15 anos, de janeiro de 2006 a agosto de 2021, teve como principal foco analisar os efeitos associados ao consumo de café, distinguindo entre variedades como cafeinado e descafeinado, nas taxas de ocorrência de DCVs (como doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral isquémico), arritmias e mortalidade. Utilizando uma vasta amostra do UK Biobank, composta por 449.563 participantes, com uma média etária de 58 anos, a pesquisa permitiu que os mesmos documentassem o seu consumo de café, tendo em conta o seu subtipo seja instantâneo, moído ou descafeinado, e classificando-os em seis níveis diários (de acordo com o número de chávenas por dia). (45)

Na análise entre o aumento da ingestão de café e a ocorrência de arritmias, o menor risco foi identificado entre os indivíduos que consumiam entre 2 a 3 chávenas por dia. No caso de fibrilhação auricular (FA), o ponto de máximo benefício foi observado com um consumo de 4–5 chávenas/dia, sem redução significativa para consumos

superiores. A ingestão habitual de até 5 chávenas/dia associou-se a reduções expressivas no risco de incidência de DCVs (referidas anteriormente), sendo o menor risco evidenciado em indivíduos que consumiam 2–3 chávenas/dia. O impacto mais significativo na redução da mortalidade por todas as causas foi identificado naqueles que consumiam 2–3 chávenas/dia. Consumidores de café descafeinado apresentaram uma redução otimizada no risco de DCV ao ingerirem 2–3 chávenas/dia. (45,47)

A associação em formato de U sugere uma interação complexa entre os efeitos benéficos e adversos do consumo de café. Estas descobertas corroboram com outros estudos que identificaram relações não lineares, indicando uma associação entre o consumo de café e a redução do risco de DCVs. Contudo, devido à natureza observacional desses estudos, variáveis como prática de AF, tabagismo e dieta não podem ser completamente excluídas. (45,47)

Esta investigação indicou um efeito neutro na correlação entre o consumo de café descafeinado e a incidência de arritmias. As propriedades antiarrítmicas da cafeína são atribuídas à sua capacidade de inibir os recetores de adenosina A1 e A2A. A adenosina endógena, quando presente em níveis elevados, reduz os períodos refratários tanto na aurícula quanto no ventrículo, aumentando assim o risco de arritmias. O cafeinado, ao bloquear esses recetores de adenosina, pode atenuar os efeitos prejudiciais da adenosina endógena, oferecendo uma proteção contra o desenvolvimento de arritmias. Esta explicação pode fornecer uma melhor compreensão sobre as discrepâncias nos efeitos observados entre o consumo de café cafeinado e descafeinado na incidência de arritmias. (45,47)

Uma revisão abrangente com vários estudos prospetivos revelou consistentemente que o aumento da ingestão de café se correlacionou inversamente com o risco progressivo de desenvolver DM2, comparativamente a não consumidores, independentemente do subtipo de café ingerido. No entanto, o consumo de café, tanto cafeinado quanto descafeinado, não demonstrou ter um impacto significativo na incidência de hipertensão, conforme indicado por estudos anteriores. (47)

Notavelmente, num outro estudo, o consumo de duas a três chávenas diárias de todos os subtipos de café evidenciou de modo constante a maior redução no risco de DCV, doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade global. Além disso, observou-se uma associação específica entre café moído e instantâneo, mas não descafeinado, e a diminuição de arritmias, incluindo FA. (47)

Além disso, são necessários mais estudos clínicos específicos sobre os mecanismos dos componentes do café, como cafeína e fenóis, a fim de fornecer evidências claras sobre os benefícios e limites seguros de ingestão, especialmente em crianças, adultos e indivíduos com diferentes condições de saúde. (45)

A cafeína influencia significativamente os perfis farmacológicos de diversos medicamentos, nomeadamente os cardiovasculares, tais como anti-hipertensivos, a título de exemplo os beta-bloqueantes e os bloqueadores dos canais de cálcio, e antiarrítmicos. Tal interação enfatiza a importância da avaliação rigorosa e monitorização atenta quando estes agentes são utilizados em conjunto, visando evitar potenciais complicações. (45)

13. Cafeína e Doenças Neurodegenerativas

13.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP), uma condição neurodegenerativa prevalente em idosos, é associada à redução dos níveis do neurotransmissor dopamina, e afeta os gânglios da base causando sintomas como tremores, rigidez muscular, bradicinesia, instabilidade postural e dificuldades na marcha. Estes sintomas, resultantes da diminuição da atividade dopaminérgica, impactam negativamente a qualidade de vida do doente, tornando atividades diárias, como caminhar, falar e comer, mais desafiadoras. (48)

Dados de alguns estudos oferecem uma base neurológica para a possível associação inversa entre o consumo de cafeína e o desenvolvimento da DP, indicando que uma maior ingestão de cafeína pode reduzir a probabilidade desta doença se manifestar. (48)

Os mecanismos pelos quais a cafeína exerce os seus efeitos neuroprotetores são complexos, mas a ciência sugere que esta substância age principalmente através do recetor de adenosina A_{2A} no cérebro, modulando a neuroinflamação, a excitotoxicidade e a função mitocondrial. (49)

Assim, a interação da cafeína com a via dopaminérgica ocorre quando esta atinge a corrente sanguínea, com ação no córtex cerebral, especificamente nos gânglios da base. Ao bloquear os recetores de adenosina, a cafeína previne o défice dopaminérgico característico da doença, e o aumento deste neurotransmissor resulta em melhorias na marcha e na postura de pacientes com Parkinson. (48)

Deste modo, os antagonistas do recetor A_{2A}, incluindo a cafeína, podem ser uma estratégia terapêutica promissora para reforçar a função cognitiva em pacientes parkinsonianos. (49)

A melhoria dos sintomas motores e não motores em pacientes com esta doença pode também estar associada aos novos mecanismos emergentes, incluindo a modulação da degradação de α -sinucleína e a modulação da microbiota intestinal e do eixo intestino-cérebro. (49)

Inúmeras investigações apresentam como foco o estudo sobre a relação entre a ingestão de cafeína e a DP. Uma destas pesquisas indica uma redução de até 30% no risco de doença entre aqueles que consomem mais cafeína, tendo em conta uma amostra de mais de 130.000 participantes ao longo de 14 a 28 anos. (50)

No entanto, esta associação parece ser mais significativa para os homens em comparação com as mulheres, e o efeito não é observado de maneira semelhante noutras fontes de cafeína, como refrigerantes e chá. (36)

A cafeína exibe propriedades nootrópicas, impactando a memória e o processo de aprendizagem. (51) Alguns estudos, que abordam os efeitos da cafeína na cognição e na memória, demonstram que esta metilxantina pode potencializar a memória de trabalho, a flexibilidade cognitiva e a aprendizagem em animais normais e em modelos de doenças neurodegenerativas, incluindo Parkinson, Huntington, lesão cerebral traumática e doença de Alzheimer. (49)

Nesta mesma linha de estudo constatou-se que a ingestão de 100 miligramas de cafeína resultou num aumento da atividade de determinadas regiões cerebrais ligadas à memória de trabalho, como o lobo frontal, e ao controlo da atenção no córtex cingulado anterior, refletindo um desempenho aprimorado nas tarefas de memória. (51)

Para além destes efeitos benéficos, nestes pacientes o consumo de cafeína pode melhorar a função motora, incluindo a redução da rigidez e da bradicinesia. (49)

Ao nível dos sintomas não motores, a cafeína pode otimizar a fadiga, a sonolência diurna, a depressão e a ansiedade em pacientes com Parkinson. (49)

Não obstante o consumo de cafeína se revelar um possível biomarcador promissor para o diagnóstico precoce da DP, são necessárias mais pesquisas para validar estas conclusões e compreender totalmente os seus efeitos e resultados. (36)

13.2 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA), um dos subtipos mais comuns de demência, é uma patologia neurodegenerativa crónica que é caracterizada pela presença progressiva de declínios a nível cognitivo e funcional. (52)

Inicialmente, devido a disfunções que ocorrem nas células neuronais presentes no hipocampo, observa-se uma deterioração crescente na capacidade de adquirir e relembrar informações. A esta perda de memória recente, é frequente coexistirem manifestações como afasia, apraxia e agnosia. (52,53)

Outros sintomas, associados a perturbações comportamentais e neuropsiquiátricas, como depressão, sinais de psicose, apatia, confusão, agressão, e distúrbios do sono, podem estar presentes em fases mais avançadas da doença. (52)

As atividades do quotidiano são prejudicadas quer pela desorientação no tempo, espaço e pessoa, pelas alterações de humor e personalidade, pelo distanciamento social, pela dificuldade na resolução de adversidades, pelos obstáculos na linguagem e na perceção de imagens e pelo não reconhecimento dos familiares, entre outros. (53)

A forma como a doença evolui varia entre os indivíduos. (53)

Há alguns fatores de risco importantes que devemos considerar na incidência da DA, nomeadamente diabetes, HTA, obesidade, depressão, inatividade física, tabagismo e baixo nível educacional, sendo a idade avançada um dos mais valorizáveis. (53)

A cafeína tem sido objeto de extensas pesquisas relacionadas com o declínio cognitivo e com a DA, devido à sua associação a efeitos benéficos na função cognitiva e na redução do risco de desenvolver demência futuramente. (53–55)

Grande parte dos estudos que envolvem a investigação da relação entre um consumo regular de cafeína e as suas implicações na performance cognitiva, concluem que uma ingestão em quantidades moderadas de cafeína contribui positivamente para uma redução da deterioração cognitiva, decorrente do envelhecimento. (53)

Esta correlação inversa é manifestada pelo melhor desempenho a níveis da atenção, da memória, do tempo de reação, dos estados de vigília e cognição. Para além destes efeitos favoráveis, tende a associar-se a uma menor probabilidade de desenvolvimento de características frequentemente presentes nas patologias neurodegenerativas, como atrofia generalizada e lesões isquémicas microvasculares. (53)

Embora os resultados sejam promissores, é crucial ter em conta uma abordagem cautelosa, considerando a complexidade da patologia e a necessidade de investigações adicionais para esclarecer os mecanismos subjacentes a esta relação. (52)

14. Cafeína e Sono

14.1 Efeitos, Impactos e Variações Individuais

Tendo como finalidade uma boa recuperação tanto a nível psicológico como fisiológico, é imprescindível garantir uma qualidade de sono adequada. (31)

O consumo de cafeína influencia negativamente diversos aspetos da arquitetura do sono. Através de exames complementares de diagnóstico, como a actigrafia e o EEG, constata-se que esta substância pode prolongar a latência do sono, ou seja, o período até adormecer, reduzir a sua duração e eficiência, aumentar o WASO (tempo total acordado durante o sono) e impactar os padrões normais e qualidade do mesmo. (31,48,56)

Contudo, há variações individuais na resposta à cafeína. Esta variabilidade pode ser atribuída a fatores como a quantidade de cafeína ingerida, o momento do dia em que ocorre o consumo e a proximidade ao horário de dormir, a idade, os fatores genéticos e as discrepâncias pessoais na sensibilidade e tolerância à substância. (31,48)

As investigações relativas aos impactos da cafeína no sono manifestam resultados diversificados. A título de exemplo, enquanto algumas indicam que o consumo matinal de café pode influenciar o sono subsequente, há relatos de pessoas que consomem cafeína ao longo do dia e no início da noite sem identificarem efeitos adversos durante o mesmo. Outros factos revelam que consumidores regulares de quantidades substanciais de cafeína apresentam menos perturbações no período de descanso em comparação com aqueles que a consomem esporadicamente. (48)

No entanto, evidências adicionais apontam que altas doses de cafeína ingeridas no final da noite prolongam o tempo necessário para adormecer e diminuem a quantidade total de sono, especialmente quando as doses ultrapassam os 100 mg. (12,56)

Um outro estudo envolvendo treze participantes destacou que o consumo matinal de cafeína afetou adversamente o sono de apenas um deles, enquanto a ingestão por volta das dezoito horas resultou em perturbações noturnas para outros seis. Esses dados podem ser justificados pela meia-vida da cafeína, que varia entre os indivíduos. (31)

Porém, são necessárias mais pesquisas para compreender completamente estas relações e suas implicações. (12,56)

14.2 Perturbações Relacionadas com a Cafeína

Apesar do seu diagnóstico ser pouco habitual, diversas perturbações induzidas pela cafeína são identificadas pela APA, com base no DSM. (42)

Reconhecem-se múltiplos diagnósticos associados a esta substância, nomeadamente intoxicação por cafeína, síndrome de abstinência de cafeína, transtorno

de ansiedade induzido por cafeína, distúrbio do sono induzido por cafeína e distúrbio associado à cafeína sem outra especificação. Estas patologias classificam-se tendo em conta determinados critérios, que incidem sobre vários sintomas clinicamente relevantes. (42)

O distúrbio do sono e o transtorno de ansiedade, induzidos por cafeína, são consequência de um consumo prolongado desta substância. Em ambas as situações, a gravidade é significativa ao ponto de requerer avaliação médica. (42)

O segundo caso em particular, pode culminar na sobremedicação e numa incorreta interpretação dos diagnósticos por parte destes indivíduos, uma vez que pode simular os sintomas de patologias mentais orgânicas como ansiedade generalizada, ataques de pânico, sintomas obsessivo-compulsivos, bipolaridade, acatisia, esquizofrenia, entre outras. Possivelmente, a iatrogenia poderia ser evitada apenas pela interrupção do consumo de cafeína. (42)

14.3 Adenosina e Suas Implicações no Ciclo do Sono

Tal como referido em capítulos anteriores, a interação adenosina-cafeína desempenha um papel crucial no ciclo de sono. Durante a fase de vigília, a adenosina aumenta, sinalizando a necessidade de descanso. A administração de cafeína, por sua vez, interfere neste processo ao bloquear os recetores adenosinérgicos, prolongando o estado de alerta e atrasando a transição para o sono. Além disso, a cafeína pode afetar a libertação de outros NT, como a noradrenalina e a dopamina, que exercem uma contribuição significativa na regulação deste ciclo. (12,26,57)

A complexa interação entre adenosina, cafeína e ciclo do sono não apenas delinea os fundamentos da fisiologia do sono, mas também oferece “insights” valiosos para o campo da farmacologia.

Todavia, persistem muitas interrogações acerca da função que estas substâncias desempenham na regulação do relógio circadiano, constituindo uma área em crescimento, que poderá oferecer ideias promissoras para novas formas de tratamento, melhorando a abordagem na prática clínica. (12,26)

Conclusão

Em suma, em relação ao consumo de cafeína, é essencial considerar quer os seus efeitos positivos quer os adversos.

Pelo exposto nesta revisão, a cafeína deve ser vista não apenas pela sua ação mais conhecida de estimulante, mas também pela multiplicidade das suas interações neuroquímicas e metabólicas.

O “rácio” de prós e contras cardiovasculares da cafeína não é simples de definir. As evidências apresentadas sugerem um efeito protetor, mas a moderação é mandatória, dados os efeitos adversos associados a doses maiores, de acordo com a curva em U por nós referida. Sobretudo perante determinadas arritmias o tema requer ainda mais atenção dos médicos, se houver administração concomitante de medicamentos suscetíveis de causar interações de resultado pernicioso.

Na órbita das doenças neurodegenerativas, a cafeína demonstra o seu lado neuroprotetor, lançando uma luz de esperança sobre possíveis estratégias terapêuticas. Mas antes de ser recomendada a sua utilização profilática de rotina para este efeito, os conhecimentos terão de ser mais sólidos.

A cafeína desempenha um papel ambíguo no ciclo do sono, com os seus efeitos a variar de acordo com a dose, o momento do consumo e a sensibilidade individual. Embora seja uma ferramenta útil para manter a vigília e aumentar o desempenho durante o dia, o seu consumo inadequado pode prejudicar a qualidade do sono e levar ao desenvolvimento de complicações a longo prazo.

Concluindo, a presença da cafeína nos mais diversos aspetos da saúde humana sugere que nossa compreensão está longe de ser completa. Ao abraçar uma abordagem criteriosa e informada, podemos aproveitar os benefícios da cafeína enquanto mitigamos os riscos potenciais, assegurando que seu papel na promoção da saúde seja otimizado para o bem-estar humano. É imperativo reconhecer a diversidade de respostas fisiológicas à cafeína, o que implica que as orientações de consumo devem ser personalizadas com base nas características metabólicas e nas sensibilidades individuais. Esta heterogeneidade destaca a importância de uma abordagem cautelosa ao considerar a ingestão de cafeína, levando em consideração a variabilidade interindividual para garantir práticas de consumo saudáveis e adaptadas às necessidades específicas de cada pessoa.

Referências Bibliográficas

1. Hayat Z, Sharma S, Minhaj TM. Efficacy of caffeine on athletic performance: A systematic review and meta-analysis. *Sci Sports* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 11];37(5-6):333-53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0765159722000934>
2. Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. The effect of caffeine on energy balance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 11];28(1):1-10. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2016-0090/html>
3. Alasmari F. Caffeine induces neurobehavioral effects through modulating neurotransmitters. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 11];28(4):445-51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319016420300359>
4. Meredith SE, Juliano LM, Hughes JR, Griffiths RR. Caffeine Use Disorder: A Comprehensive Review and Research Agenda. *J Caffeine Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Dec 11];3(3):114. Available from: [/pmc/articles/PMC3777290/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777290/)
5. Jee HJ, Lee SG, Bormate KJ, Jung YS. Effect of Caffeine Consumption on the Risk for Neurological and Psychiatric Disorders: Sex Differences in Human. *Nutrients* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Dec 11];12(10):1-20. Available from: [/pmc/articles/PMC7601837/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37601837/)
6. Sousa JDP, Santos FJL dos. Consumo de café: Riscos e Benefícios Trabalho Final do MIM - 6º Ano [Internet]. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2013 [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://hdl.handle.net/10316/47914>
7. Luísa Flôr Moura A, Fernando José Lopes dos Santos D. Consumo de café e risco de diabetes tipo 2 [Internet]. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2013 [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/36378>
8. Araújo SN. EFEITOS DA CAFEÍNA COMO RECURSO ERGOGÊNICO NA ATIVIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO [Internet] [Monografia]. [Cuité, Paraíba]: Universidade Federal de Campina Grande; 2019 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8299>
9. ISIC. Coffee & Caffeine [Internet]. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.coffeeandhealth.org/about-coffee-caffeine>
10. AICC. Estudos - AICC [Internet]. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <http://aicc.pt/estudos/>

11. ICO. International Coffee Organization | [Internet]. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://icocoffee.org/>
12. Cunha ACF. CAFEÍNA, APETITE E SONO. [Porto]: Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde; 2015.
13. Crispim Braga F. Dimensionamento de um sistema de tratamento de potenciais efluentes contaminados com cafeína mediante eletrólise com diamante dopado com boro [Internet]. [Brasília]: Universidade de Brasília; 2021 [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://bdm.unb.br/handle/10483/30076>
14. Matos Miranda H, de Souza Cunha S, Elizabeth Alves de Magalhães B, de Andrade Santana D. Cafeína em alimentos e bebidas: uma revisão sobre métodos de extração. In: Matos Miranda H, de Souza Cunha S, Elizabeth Alves de Magalhães B, de Andrade Santana D, editors. Ciência e Tecnologia de Alimentos: Pesquisa e práticas contemporâneas. Científica Digital; 2021. p. 148–61.
15. Cadilha RPB dos S, Santos L. Cafeína e desempenho desportivo [Internet]. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra ; 2011 [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://hdl.handle.net/10316/80841>
16. Duarte Pita Sousa J. Consumo de café: Riscos e Benefícios [Internet]. [Coimbra]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2013 [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://hdl.handle.net/10316/47914>
17. Pereira Ribeiro C. Benefícios da cafeína na terapêutica [Internet]. [Almada]: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2013 [cited 2023 Dec 28]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.26/14131>
18. Liguori A, Hughes JR, Grass JA. Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1997 Nov [cited 2023 Dec 10];58(3):721–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9329065/>
19. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Rep* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2023 Dec 10];5:1140–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247400/>
20. Wang Y, Lau CE. Caffeine has similar pharmacokinetics and behavioral effects via the i.p. and p.o. routes of administration. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1998 May [cited 2023 Dec 10];60(1):271–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610952/>
21. Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 10];200(200):33–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859793/>

22. Grzegorzewski J, Bartsch F, Köller A, König M. Pharmacokinetics of Caffeine: A Systematic Analysis of Reported Data for Application in Metabolic Phenotyping and Liver Function Testing. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Feb 25 [cited 2023 Dec 10];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35280254/>
23. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MFF, Pan A, Van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Dec 10];19(7):1233–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26329421/>
24. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2004 Apr [cited 2023 Dec 10];61(7–8):857–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095008/>
25. Seng KY, Fun CY, Law YL, Lim WM, Fan W, Lim CL. Population pharmacokinetics of caffeine in healthy male adults using mixed-effects models. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Dec 10];34(1):103–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19125908/>
26. Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Dec 10];70(2):384–411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514871/>
27. Goasduff T, Dréano Y, Guillois B, Ménez JF, Berthou F. Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1996 Dec 24 [cited 2023 Dec 10];52(12):1915–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8951351/>
28. Clarkson PM. Nutritional ergogenic aids: caffeine. *Int J Sport Nutr* [Internet]. 1993 Mar [cited 2023 Dec 10];3(1):103–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499934/>
29. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2010 Jan 27 [cited 2023 Dec 10];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205813/>
30. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 10];31(11):785–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583104/>
31. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 10];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388079/>

32. Keisler BD, Armsey TD. Caffeine as an ergogenic aid. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Dec 10];5(4):215–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822345/>
33. Tarnopolsky MA. Caffeine and creatine use in sport. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Dec 10];57 Suppl 2(SUPPL. 2):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346331/>
34. Palacios Gil-Antuñano N, Iglesias-Gutiérrez E, Úbeda Martín N. [Effect of caffeine on athletic performance]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008 Nov 29 [cited 2023 Dec 10];131(19):751–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091205/>
35. Del Coso J, Salinero JJ, González-Millán C, Abián-Vicén J, Pérez-González B. Dose response effects of a caffeine-containing energy drink on muscle performance: a repeated measures design. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2012 May 8 [cited 2023 Dec 10];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22569090/>
36. Rodak K, Kokot I, Kratz EM. Caffeine as a Factor Influencing the Functioning of the Human Body—Friend or Foe? *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Dec 10];13(9):1–29. Available from: [/pmc/articles/PMC8467199/](https://pmc/articles/PMC8467199/)
37. Altimari L, De Melo J, Trindade M, Tirapegui J, Cyrino E. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, vol 5, nº 1 [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 10];5(1):87–101. Available from: <https://doi.org/10.5628/rpcd.05.01.87>
38. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1648213213>
39. Alves RC, Casal S, Oliveira B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? *Quim Nova* [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 10];32(8):2169–80. Available from: <https://www.scielo.br/j/qn/a/T5Fz97sh8ywywPKZhHXwWbc/?lang=pt>
40. STROH M. SCIENCE & MEDICINE. 2004 [cited 2023 Dec 10]. Just one cup a day is enough to hook coffee drinkers - Los Angeles Times. Available from: <https://www.latimes.com/archives/la-xpm-2004-nov-29-he-caffeine29-story.html>
41. Volkow ND, Wang GJ, Logan J, Alexoff D, Fowler JS, Thanos PK, et al. Caffeine increases striatal dopamine D2/D3 receptor availability in the human brain. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2015 May 14 [cited 2023 Dec 10];5(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25871974/>

42. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 May 26 [cited 2023 Dec 10];8:80. Available from: [/pmc/articles/PMC5445139/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445139/)
43. Teixeira P, Armada da Silva P, Branco T. Suplementos nutricionais ergogénicos e para o emagrecimento. In: Sardinha LB, Teixeira P, Themudo B. JL, editors. *Nutrição, Exercício e Saúde*. 1ª. Portugal: Lidel; 2008. p. 377–408.
44. Peeling P, Castell LM, Derave W, De Hon O, Burke LM. Sports Foods and Dietary Supplements for Optimal Function and Performance Enhancement in Track-and-Field Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Dec 10];29(2):198–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299192/>
45. Muchira JM. Editorial: The effects of coffee intake on the risk of cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 Dec 7 [cited 2023 Dec 10];29(17):2238–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36346157/>
46. Doepker C, Lieberman HR, Smith AP, Peck JD, El-Sohemy A, Welsh BT. Caffeine: Friend or Foe? *Annu Rev Food Sci Technol* [Internet]. 2016 Feb 28 [cited 2023 Dec 12];7:117–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735800/>
47. Chieng D, Canovas R, Segan L, Sugumar H, Voskoboinik A, Prabhu S, et al. The impact of coffee subtypes on incident cardiovascular disease, arrhythmias, and mortality: long-term outcomes from the UK Biobank. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 Dec 7 [cited 2023 Dec 10];29(17):2240–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162818/>
48. Araújo MCG. Efeito de Estimulantes na Marcha e Postura Humana: Caso da cafeína. [Porto]: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2012.
49. Ren X, Chen JF. Caffeine and Parkinson's Disease: Multiple Benefits and Emerging Mechanisms. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2023 Dec 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390888/>
50. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2023 Dec 10];50(1):56–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456310/>
51. Caffeine | PDF | Caffeine | Coffee [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://pt.scribd.com/document/43840980/Caffeine>
52. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International*

- Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 13954 [Internet]. 2022 Nov 12 [cited 2024 Mar 19];23(22):13954. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/13954/htm>
53. Couto AOP. O papel da cafeína na prevenção das demências. 2013 [cited 2024 Mar 19]; Available from: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/1511>
 54. Zhou X, Zhang L. The Neuroprotective Effects of Moderate and Regular Caffeine Consumption in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 14];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447487/>
 55. Yelanchezian YMM, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Neuroprotective Effect of Caffeine in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2022, Vol 27, Page 3737 [Internet]. 2022 Jun 10 [cited 2024 Mar 19];27(12):3737. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/12/3737/htm>
 56. Gardiner C, Weakley J, Burke LM, Roach GD, Sargent C, Maniar N, et al. The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Dec 10];69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36870101/>
 57. Reichert CF, Deboer T, Landolt HP. Adenosine, caffeine, and sleep-wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 10];31(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35575450/>