

Inês de Jesus Ribeiro Neto

**O EFEITO DE ALIMENTOS E BEBIDAS RICAS EM CAFEÍNA NA SAÚDE E  
NO SONO**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024



Inês de Jesus Ribeiro Neto

**O EFEITO DE ALIMENTOS E BEBIDAS RICAS EM CAFEÍNA NA SAÚDE E  
NO SONO**

Faculdade de Ciências da Saúde

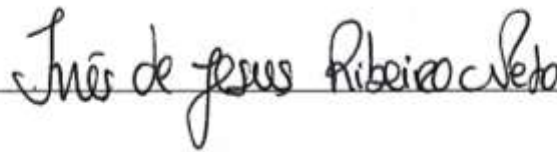
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Inês de Jesus Ribeiro Neto

O efeito de alimentos e bebidas ricas em cafeína na saúde e no sono

Atesto a originalidade do trabalho



---

(Inês de Jesus Ribeiro Neto)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Professora Doutora Raquel Silva

Porto, 2024

## RESUMO

**Objetivo:** A cafeína constitui a substância psicoativa mais consumida a nível mundial, estando presente em alimentos, bebidas energéticas e suplementos alimentares. O seu consumo é realizado com o objetivo principal de atenuar a sonolência e melhorar o desempenho, tanto físico como mental. Desta forma, o principal objetivo da realização deste estudo é investigar os impactos na saúde resultantes do consumo de alimentos e bebidas com elevados níveis de cafeína, assim como a incidência de alterações no padrão de sono.

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa sobre o tema, tendo por base as publicações científicas disponíveis desde 2017 até ao término da redação da dissertação (2023), através da base de dados *PubMed*.

**Resultados:** Após pesquisa, obteve-se um total de 543 artigos, dos quais foram selecionados 70 de forma a estudar o efeito de alimentos e bebidas ricas em cafeína na saúde e no sono. A cafeína apresenta tanto efeitos positivos quanto negativos na saúde. Promove um maior estado de alerta, atenção, concentração e energia, tendo um efeito benéfico nos sintomas depressivos. No entanto, este estimulante influencia o processo homeostático do sono, afetando não só a quantidade, mas também a qualidade do sono, contribuindo para o aumento do nervosismo e ansiedade. Demonstrou ter efeitos ergogénicos, sendo utilizada antes da prática de exercício físico. Contudo, identificou-se a existência de diversos parâmetros que influenciam a sensibilidade individual à cafeína, afetando a sua resposta subsequente. Também se verificou a ocorrência de tolerância e sintomas de abstinência em casos de consumo crónico de cafeína.

**Conclusões:** A ingestão de cafeína apresenta diversos efeitos na saúde e no sono, oferecendo benefícios como maior alerta, foco e sensação de bem-estar. No entanto, pode causar distúrbios do sono, afetar o sistema cardiovascular e contribuir para a osteoporose. A sensibilidade individual à cafeína e fatores genéticos desempenham um papel importante, influenciando tanto os benefícios quanto os efeitos colaterais. O consumo regular de cafeína pode levar à tolerância e sintomas de abstinência.

**Palavras-chave:** café, cafeína, sono, idade, ritmo circadiano



## **ABSTRACT**

**Objective:** Caffeine constitutes the most consumed psychoactive substance worldwide, being present in foods, energy drinks, and dietary supplements. Its consumption is primarily aimed at reducing drowsiness and improving performance, both physically and mentally. Thus, the main objective of conducting this study is to investigate the health impacts resulting from the consumption of foods and beverages with high levels of caffeine, as well as the incidence of changes in sleep patterns.

**Methodology:** A narrative review on the subject was conducted and based on the scientific publications available from 2017 until the completion of the dissertation (2023), using the PubMed database.

**Results:** After research, a total of 543 articles were obtained, of which 70 were selected to study the effects of caffeine-rich foods and beverages on health and sleep. Caffeine has both positive and negative effects on health. It promotes increased alertness, attention, concentration, and energy, with a beneficial impact on depressive symptoms. However, this stimulant influences the homeostatic process of sleep, affecting not only the quantity but also the quality of sleep, thereby contributing to increased nervousness and anxiety. It has demonstrated ergogenic effects, being used prior to physical exercise. However, the existence of various parameters influencing individual sensitivity to caffeine has been identified, affecting its subsequent response. The occurrence of tolerance and withdrawal symptoms in cases of chronic caffeine consumption has also been observed.

**Conclusions:** The intake of caffeine has various effects on health and sleep, providing benefits such as increased alertness, focus, and sense of well-being. However, it can cause sleep disturbances, affect the cardiovascular system, and contribute to osteoporosis. Individual sensitivity to caffeine and genetic factors play an important role, influencing both benefits and side effects. Regular caffeine consumption can lead to tolerance and withdrawal symptoms.

**Keywords:** coffee, caffeine, sleep, age, circadian rhythm



## **AGRADECIMENTOS**

A realização desta dissertação contou com a ajuda e incentivo de pessoas muito especiais, as quais me acompanharam ao longo destes anos.

Primeiramente, e com um carinho muito especial, quero agradecer à minha família, nomeadamente aos meus pais, noivo e madrinha. Foram as pessoas que mais me apoiaram neste processo, desde o momento em que efetuei a matrícula até à redação desta dissertação, apoiando-me ao longo desta jornada, dando-me força e alento para continuar. Sem dúvida alguma, sem eles não teria conseguido chegar até aqui. Estiveram presentes em todos os momentos e ser-lhes-ei eternamente grata por isso. Obrigada pelo vosso apoio incondicional.

Quero, também, agradecer aos meus colegas de trabalho. Sempre estiveram disponíveis para me facilitarem o percurso, dentro do possível, desde trocas de turnos para conseguir frequentar as aulas até a assumirem a sobrecarga de trabalho quando não podia estar presente. Obrigada do fundo do coração.

Aos meus colegas de curso, com especial menção às minhas amigas. Sem vós todo este processo teria sido mais complicado, passamos por tudo juntas e fomos apoio ao longo de todo o caminho percorrido. E que jornada foi esta...

Quero, também, prestar os meus sinceros agradecimentos à minha orientadora, Doutora Raquel Silva, por toda a disponibilidade, apoio e dedicação sentida ao longo deste percurso. Agradeço também a exigência incutida, de forma a aprimorar o trabalho realizado.

O meu muito obrigada a todos vós.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT .....	vii
AGRADECIMENTOS .....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
I. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Metodologia.....	2
II. DESENVOLVIMENTO .....	4
2.1. O sono .....	4
2.1.1. Importância do sono .....	5
2.1.2. Fases do sono.....	6
2.1.3. Fatores influenciadores do sono .....	8
i. Idade.....	8
ii. Álcool e tabaco.....	8
iii. Trabalhadores por turnos.....	9
iv. Outros fatores .....	10
2.2. Cafeína.....	10
2.2.1. Mecanismo de ação .....	14
2.2.2. O papel da adenosina.....	16
2.3. Alimentos e bebidas ricas em cafeína.....	18
2.3.1. Bebidas energéticas .....	19
2.4. Efeitos da cafeína na saúde .....	21
2.4.1. Efeitos benéficos da ingestão de cafeína .....	21
2.4.2. Efeitos prejudiciais da ingestão de cafeína.....	23
2.5. Uso de cafeína no exercício físico .....	25
2.6. Influência da cafeína no sono .....	27
2.7. Sensibilidade interindividual à cafeína e determinantes genéticos.....	31
2.7.1. Sensibilidade interindividual à cafeína.....	31
2.7.2. Determinantes genéticos associados à cafeína .....	31
2.8. Efeito da cafeína em grupos específicos.....	33
2.8.1. Crianças e adolescentes .....	33
2.8.2. Idosos.....	35

2.8.3. Indivíduos com problemas de saúde subjacentes .....	35
2.9. Tolerância e abstinência da cafeína .....	36
III. CONCLUSÃO.....	39
IV. BIBLIOGRAFIA .....	41

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Fluxograma de Pesquisa de Artigos Científicos ..... 3  
Figura 2. Ilustração do impacto da ingestão de cafeína no cérebro..... 30

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ADA:** adenosina desaminase

**AdK:** adenosina quinase

**ALT:** alanina aminotransferase

**AST:** aspartato aminotransferase

**AVC:** Acidente Vascular Cerebral

**A2A:** ADORA2A

**EEG:** Eletroencefalografia

**EFSA:** Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority*)

**GABA:** ácido gama-aminobutírico

**GCT:** gama glutamil transferase

**NREM:** sono de movimento não rápido dos olhos

**REM:** sono do movimento rápido dos olhos

**RNA:** ácido ribonucleico

**SNC:** Sistema Nervoso Central

**SWS:** sono de ondas lentas

**WASO:** Tempo de vigília após início do sono (*wake time after sleep onset*)

**5-HT:** 5-hidroxitriptamina (serotonina)



## I. INTRODUÇÃO

A cafeína, também conhecida por 1, 3, 7-trimetilxantina, é a substância psicoativa mais consumida no mundo e encontra-se não só no café, mas também em alimentos como o cacau, chá, refrigerantes, bebidas energéticas e suplementos alimentares (Clark *et al.*, 2017; Jee *et al.*, 2020).

Constitui um alcaloide da xantina e é, normalmente, ingerida por via oral, sendo 99% absorvida na corrente sanguínea a partir do trato gastrointestinal, atingindo concentrações máximas 30-60 minutos após a sua ingestão (Jee *et al.*, 2020). A maior parte da metabolização ocorre no fígado, onde mais de 95% é processada pela enzima citocromo 1A2 do sistema de oxidase citocromo P450 1A2. A enzima citocromo 1A2 desempenha um papel na desmetilação da cafeína, resultando em metabolitos primários, nomeadamente a paraxantina, teobromina e teofilina (Guest *et al.*, 2021).

Relativamente à eliminação, a cafeína possui um tempo de semivida médio de 4 a 6 horas, embora essa duração possa variar significativamente entre os indivíduos, podendo abranger um intervalo de 1,5 a 10 horas em adultos (Guest *et al.*, 2021).

O metabolismo da cafeína varia de pessoa para pessoa, influenciado por diversos fatores como gravidez (podendo ser reduzido ou inibido), uso de contraceptivos orais, consumo excessivo de cafeína (podendo aumentar ou induzir o metabolismo), tabagismo e variações no gene *citocromo 1A2 (CYP1A2)* (Guest *et al.*, 2021).

O consumo de cafeína é realizado com o intuito de atenuar a sonolência, melhorar o desempenho e, em alguns casos, como parte do tratamento para apneia em bebés prematuros (Clark *et al.*, 2017). Além disso, devido às suas propriedades vasoconstritoras, que restringem o fluxo sanguíneo no cérebro, a cafeína é frequentemente usada para aliviar dores de cabeça (Jee *et al.*, 2020). Recentemente, tem havido um aumento de interesse no papel da cafeína como fator de proteção ou risco para distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Jee *et al.*, 2020).

Embora a cafeína exerça efeitos em vários locais do corpo, o seu principal alvo é o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo através deste mecanismo que altera o desempenho físico e mental (Guest *et al.*, 2021).

A cafeína exerce a sua influência por meio de diversos mecanismos, incluindo o antagonismo dos recetores de adenosina, a inibição da fosfodiesterase, a libertação de cálcio das reservas intracelulares e o antagonismo dos recetores de benzodiazepinas (Jee *et al.*, 2020). O principal mecanismo de ação da cafeína envolve a antagonização dos recetores de adenosina no SNC, podendo perturbar a regulação homeostática da necessidade de sono. Estudos mostraram que a ingestão aguda deste estimulante em adultos reduz a duração e a intensidade do sono profundo, além de diminuir a sonolência subjetiva (Reichert *et al.*, 2021). A cafeína também possui a capacidade de atravessar membranas biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (Jee *et al.*, 2020).

A motivação para a elaboração desta dissertação reside no facto de a cafeína ser uma das substâncias mais amplamente consumidas em todo o mundo. Além disso, destaca-se a importância crucial de abordar o tema dos alimentos e bebidas que contêm cafeína, especialmente as bebidas energéticas. Isso deve-se, na minha opinião, ao facto de os consumidores destas bebidas muitas vezes não estarem cientes da quantidade real de cafeína e de outras substâncias presentes nelas. Como resultado, podem não ter uma compreensão clara dos potenciais efeitos adversos que o consumo de cafeína pode desencadear, especialmente em relação à interferência com o sono.

Assim, a propósito principal desta dissertação é investigar os impactos na saúde resultantes do consumo de alimentos com níveis elevados de cafeína. Além disso, busca-se compreender a ligação entre o consumo de alimentos e bebidas que contêm cafeína e a incidência de alterações no padrão de sono. Por último, tem como objetivo avaliar a prevalência de distúrbios do sono entre os consumidores de cafeína.

### 1.1. Metodologia

Na presente revisão narrativa, procedeu-se à pesquisa de publicações científicas na base de dados *Pubmed*, aplicando as palavras-chave: “Coffee”, “Caffeine”, “Caffeinated drinks”, “Caffeinated food” e “Sleep”. Relativamente aos critérios de inclusão, foram incluídas as publicações dos últimos 5 anos, apenas em seres humanos, e redigidos nas seguintes línguas: Inglês, Francês, Português e Espanhol. Foram encontrados 543 artigos que cumpriam os critérios de inclusão previamente definidos. Foram excluídos quaisquer artigos publicados noutros idiomas, realizados em animais e com data de publicação anterior a 2017. Das publicações encontradas, a partir da leitura do título, foram

selecionados 194 artigos para proceder à leitura do *abstract*, restando 124 artigos para leitura integral. Após leitura integral dos artigos, foram incluídos 70 artigos na revisão de literatura. O período de pesquisa ocorre entre 15 de janeiro e 15 de setembro de 2023.

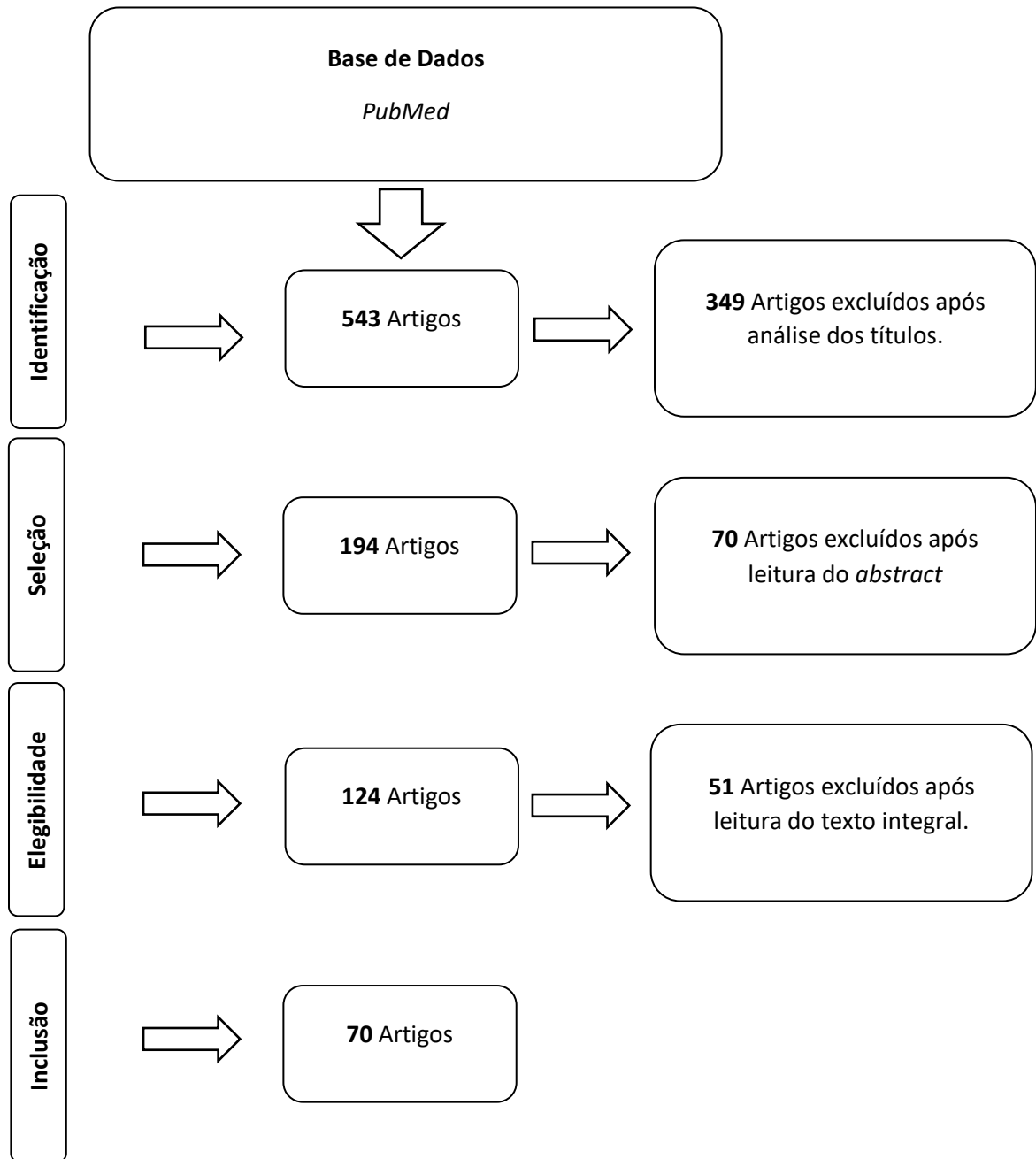


Figura 1. Fluxograma da pesquisa de publicações científicas no âmbito deste estudo

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. O sono

As redes neurais intrínsecas desempenham um papel crucial na regulação dos estados de sono e vigília, sendo influenciadas pelos mecanismos circadianos. Durante o início e a manutenção do sono, é necessário suprimir os sistemas de excitação ascendentes que promovem a vigília. Durante o período de vigília, a adenosina extracelular aumenta gradualmente, indicando a transição para o sono (Baranwal *et al.*, 2023).

O sono desempenha um papel vital na regulação de várias funções fisiológicas, como a atividade cerebral, respiração e ritmo cardíaco. Ter um sono adequado melhora a atenção, criatividade, memória e aprendizagem (Jee *et al.*, 2020). Embora haja algum debate, geralmente considera-se que 8 horas de sono por noite são o número ideal de horas de sono, com recomendações para adultos com idades entre os 18-64 anos variando entre 7 e 9 horas (Zhu *et al.*, 2019; Irwin *et al.*, 2020). No entanto, vários fatores comportamentais, sociais, psicológicos e fisiológicos podem afetar a duração do sono, impedindo a obtenção de um sono adequado (Irwin *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2021).

A higiene do sono não se limita à quantidade e qualidade do sono, mas também envolve considerações sobre o horário de sono e o estado de alerta durante o dia (Burrows *et al.*, 2020).

Diversos fatores, como a exposição à luz, o consumo de cafeína, a presença de ruído ou o consumo de álcool, têm o potencial de afetar negativamente a arquitetura do sono (Baranwal *et al.*, 2023). Aproximadamente 25-30% da população global enfrenta problemas de sono inadequado, com uma prevalência significativa de distúrbios de sono (Jee *et al.*, 2020). A insônia, caracterizada pela dificuldade em iniciar e manter o sono, é a perturbação mais comum, sendo mais prevalente em mulheres devido a mudanças hormonais associadas à menstruação e menopausa, onde ocorre uma diminuição do estrogênio (Jee *et al.*, 2020).

As perturbações do sono não só afetam a qualidade de vida, causando stress psicológico, mas também aumentam o risco de doenças físicas, podendo atuar como um fator de risco para demência, psicose e diabetes (Jee *et al.*, 2020). Além disso, presume-se que o sono influencie a ingestão alimentar, especialmente a energia consumida, uma vez que a falta

de sono pode aumentar a ativação do centro cerebral ligado ao mecanismo da fome, intensificando a motivação para a ingestão de alimentos (Burrows *et al.*, 2020).

### 2.1.1. Importância do sono

O sono é um processo natural de regulação homeostática que desempenha um papel crucial na estabilização e integração da memória (Xie *et al.*, 2021), bem como na facilitação da aprendizagem e na plasticidade sináptica (Helson *et al.*, 2017). Além disso, é essencial para a regulação normal do humor, cognição e metabolismo (Zhu *et al.*, 2019), desempenhando um papel fundamental na manutenção da saúde física e mental (Bogati *et al.*, 2020).

É, sem dúvida, um dos componentes mais importantes para a saúde, servindo como um requisito biológico destinado a auxiliar na recuperação e manutenção de sistemas fisiológicos, incluindo os sistemas celular e endócrino. Além disso, desempenha um papel extremamente importante na conservação de energia, adaptações ecológicas e plasticidade cerebral (Irwin *et al.*, 2020), contribuindo para a restauração de tecidos e para os sistemas imunológico e endócrino (Helson *et al.*, 2017).

A privação de sono acarreta diversas consequências prejudiciais para a saúde, impactando os processos fisiológicos, incluindo os sistemas cardiovascular, endócrino e metabólico (Grant *et al.*, 2018; Baranwal *et al.*, 2023). A longo prazo, está associada a riscos aumentados de hipertensão, diabetes, obesidade e depressão (Zhu *et al.*, 2019). É responsável por perturbar o metabolismo, resultando na diminuição da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, podendo levar à resistência à insulina (Grant *et al.*, 2018; Baranwal *et al.*, 2023). Estas alterações agudas no metabolismo da glicose aumentam o risco de doenças crônicas, como síndrome metabólica, obesidade e diabetes tipo 2 (Grant *et al.*, 2018).

A fragmentação do sono desencadeia desequilíbrios nas hormonas grelina e leptina, responsáveis pela regulação da fome e saciedade, respetivamente (Baranwal *et al.*, 2023). Isso traduz-se numa maior sensação de fome e apetite, acompanhada por uma redução nos níveis de leptina, a hormona supressora do apetite (Grant *et al.*, 2018). Além do mencionado, as perturbações do sono estão associadas ao aumento do peso corporal, o que, por sua vez, está intimamente relacionado com a apneia obstrutiva crónica, aumentando a incidência de distúrbios respiratórios (Shimura *et al.*, 2020).

A privação de sono tem sido considerada como um novo fator de risco para o desenvolvimento de demência (Zhu *et al.*, 2019). Contribui para o aumento dos estados de humor negativos, associados a um aumento do cansaço e stress, e à redução da acuidade mental (Grant *et al.*, 2018). A falta de sono resulta numa diminuição na conexão entre o córtex pré-frontal e a amígdala, uma ligação crucial para regular a reatividade emocional a estímulos negativos. Isso leva à propensão para a codificação de estímulos aversivos, redução da atenção a estímulos neutros e positivos, e aumento dos sintomas de depressão e ansiedade (Anderson *et al.*, 2018).

Apesar de a aquisição e recordação de conhecimentos ocorrerem durante a vigília, o sono desempenha um papel fundamental na consolidação e estabilização da memória, permitindo o armazenamento a longo prazo do conteúdo aprendido. Durante o sono REM, as oscilações cerebrais contribuem para a estabilização das memórias através da regulação positiva da plasticidade sinática local (Baranwal *et al.*, 2023).

As perturbações do sono têm um impacto significativo no sistema cardiovascular. Durante uma noite de sono normal, ocorre um abrandamento do ritmo cardíaco, uma redução da pressão arterial e uma transição do sistema autonómico de um tónus simpático para um tónus parassimpático. Este repouso do sistema cardiovascular é de extrema importância para a saúde cardiovascular. Além disso, o aumento da atividade autonómica coloca o sistema cardiovascular sob stress, elevando o risco de eventos adversos cardiovasculares (Baranwal *et al.*, 2023).

É reconhecido que o sono é um processo complexo e regulado, caracterizado por períodos de atividade cortical sincronizada. As oscilações específicas e as mudanças morfológicas permitem a identificação de fases distintas do sono (Halson *et al.*, 2017).

### 2.1.2. Fases do sono

A estrutura e intensidade do sono são influenciadas não apenas pela necessidade homeostática do sono, mas também pelo sistema de temporização circadiano (Weibel *et al.*, 2021a).

Durante o sono, a identificação das diferentes fases é alcançada através da identificação das alterações na atividade elétrica do cérebro, especificamente em termos da frequência

elétrica (também conhecida como ondas cerebrais – delta, theta, alfa e beta) e amplitude (a força do sinal elétrico), as quais variam em cada fase do sono (Halsón et al., 2017).

O cérebro oscila entre as duas fases principais do sono: o sono de movimento não rápido dos olhos (NREM) e o sono de movimento rápido dos olhos (REM), sendo que aproximadamente 75% do tempo total de sono é passado em NREM (Halsón et al., 2017). Dentro do NREM, ocorrem três fases de sono progressivamente mais profundas (fases 1, 2 e 3), seguidas por uma quarta fase de sono REM (Baranwal et al., 2023).

A fase 1 serve como uma transição entre a vigília e o sono, caracterizada por uma menor reatividade a estímulos externos (Halsón et al., 2017). Essa fase é considerada um sono leve que ocorre quando os olhos estão fechados, e a excitação é bastante fácil, sendo considerada a entrada para o sono. Geralmente, representa cerca de 5% de uma noite completa de sono (Baranwal et al., 2023).

A fase 2 abrange aproximadamente metade do tempo total de sono. Embora seja mais profunda do que a fase 1, não é considerada uma fase de sono reparador (Halsón et al., 2017). Durante esta fase, os olhos param de se mover e o ritmo cardíaco diminui, assim como a temperatura corporal (Baranwal et al., 2023).

A fase 3 do sono, conhecida como sono de ondas lentas ou sono profundo, representa cerca de 20% do tempo total de sono e predomina na primeira metade da noite. Durante esta fase, ocorrem ondas lentas de baixa frequência e alta amplitude, resultante de uma atividade mínima no córtex cerebral. Essa fase é considerada crucial para a reparação do corpo, envolvendo processos de reforço do sistema imunitário e reparação noturna. Observa-se uma ativação parassimpática, resultando na redução da frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal e frequência respiratória. Além disso, há um aumento significativo na secreção da hormona do crescimento, contribuindo de forma significativa para a restauração celular, tanto a nível neural quanto periférico (Halsón et al., 2017; Baranwal et al., 2023).

Após a conclusão das fases de sono NREM, aproximadamente 90 minutos após o início do sono, inicia-se um período de sono REM. Durante esta fase, o cérebro exhibe padrões de ondas de baixa amplitude e alta frequência, assemelhando-se aos observados durante a vigília. Simultaneamente, há uma regulação positiva da atividade simpática, resultando no aumento da temperatura corporal, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo cerebral e

síntese de proteínas cerebrais, destacando a importância do sono REM na formação de memórias (Halsan *et al.*, 2017). Além disso, esta fase é caracterizada por movimentos oculares rápidos e atonia dos músculos esqueléticos, sendo também considerada a fase do sono associada aos sonhos (Baranwal *et al.*, 2023).

### 2.1.3. Fatores influenciadores do sono

#### i. Idade

Os distúrbios do sono são prevalentes entre idosos, sendo que mais de metade das pessoas com mais de 65 anos apresenta queixas persistentes relacionadas ao sono, nomeadamente, dificuldades para iniciar e manter o sono. Independentemente da origem, esses problemas são reconhecidos como indicadores de um processo de envelhecimento pouco saudável (Zhu *et al.*, 2019).

À medida que envelhecemos, a arquitetura do sono sofre alterações, verificando-se a degeneração do pacemaker circadiano e uma diminuição gradual na produção de melatonina. Esses fatores contribuem para um aumento na fragmentação do sono e despertares precoces de manhã (Zhu *et al.*, 2019). Observou-se uma diminuição constante na densidade e eficiência dos recetores A1 inibitórios, que desempenham um papel crucial na regulação do ciclo sono-vigília (Frozi *et al.*, 2018).

#### ii. Álcool e tabaco

O álcool provoca efeitos complexos no sono. Embora doses pequenas a moderadas possam reduzir a latência de início do sono em indivíduos não dependentes, o álcool tem um impacto significativo na arquitetura do sono, resultando num período de sono perturbado (Ogeil *et al.*, 2020; Baranwal *et al.*, 2023). Esta perturbação é mais evidente durante a segunda metade da noite, manifestando-se frequentemente em despertares, uma vez que o álcool tem a capacidade de prolongar a fase 3 do sono e diminuir o sono REM (Baranwal *et al.*, 2023).

O aumento da quantidade de álcool ingerida foi associado a uma redução na duração total do sono (Bogati *et al.*, 2020). Além disso, o álcool pode agravar a sonolência diurna e contribuir para distúrbios respiratórios do sono, podendo induzir apneia em populações subclínicas (Ogeil *et al.*, 2020).

O álcool influencia certos sistemas neurotransmissores de maneira semelhante a medicamentos sedativos, dado que facilita a inibição mediada pelo GABA e diminui a liberação de acetilcolina. Ou seja, atua como um agonista do GABA e antagonista da acetilcolina. Além disso, o álcool afeta a serotonina e o glutamato, que são neurotransmissores fundamentais na regulação dos ciclos de sono e vigília (Bogati *et al.*, 2020).

Esses efeitos são agravados pela tolerância, que se desenvolve após 2-3 dias de consumo contínuo. Isso significa que, ao longo do tempo, torna-se necessário aumentar a quantidade de álcool ingerida para promover períodos de sono subsequentes (Ogeil *et al.*, 2020).

O tabagismo está diretamente relacionado com o desenvolvimento e persistência de problemas de sono, assumindo uma relação dose-resposta. Esse efeito é atribuído ao efeito estimulante da nicotina (Bogati *et al.*, 2020). A nicotina atua através da perturbação do mecanismo sono-vigília, aumentando a neurotransmissão colinérgica e, conseqüentemente, elevando a liberação de dopamina. Essa ação estimula a atividade cortical, promovendo assim o estado de vigília (Caviness *et al.*, 2019).

Os impactos da nicotina no sono são abrangentes e incluem o aumento da latência do sono, a eficiência do sono, a qualidade e a duração do sono. Além disso, há uma redução no sono REM, na fase de ondas lentas e um aumento do tempo necessário para atingir o sono REM (Caviness *et al.*, 2019; Bogati *et al.*, 2020).

### iii. Trabalhadores por turnos

Os horários irregulares de trabalho e descanso desencadeiam uma desregulação no ritmo circadiano, resultando em perturbações significativas para os trabalhadores por turnos. Este fenômeno é de grande importância, dado o aumento na prevalência de trabalhadores por turnos, tornando essencial compreender como esta modalidade de trabalho afeta os indivíduos (Shattuck *et al.*, 2017). Essas condições manifestam repercussões no sono, incluindo a redução do tempo de sono, assim como a sua deterioração, o prolongamento da vigília e a alteração do ritmo circadiano. Isso, por sua vez, contribui para a diminuição do bem-estar físico e psicológico, a diminuição da produtividade e o aumento do risco de erros e acidentes (Centofanti *et al.*, 2018).

A adaptação à perda de sono e à perturbação circadiana associada ao trabalho por turnos varia entre os indivíduos, sendo que uma das estratégias comuns é um aumento do consumo de cafeína. Este aumento é observado de maneira mais pronunciada entre os trabalhadores por turnos, em comparação com os trabalhadores diurnos (Centofanti *et al.*, 2018).

#### iv. Outros fatores

Outros fatores que exercem influência sobre o sono incluem a ingestão alimentar, sendo que a regularidade na ingestão de alimentos tem o efeito de aumentar a atividade dos genes relacionados ao relógio circadiano, nomeadamente os genes *Bmal1* (*Brain and muscle Arnt-like protein 1*), *Clock* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), *Per 1/2* (*Period*) e *Cry 1/2* (*Cryptochrome*). Desta forma, irregularidades nos horários das refeições podem resultar em ritmos circadianos com menor amplitude e, consequentemente, causar perturbações no sono (Shimura *et al.*, 2020).

Além disso, há uma inter-relação complexa entre a inflamação crónica de baixo grau, a duração do sono e os distúrbios de sono. As citocinas pró-inflamatórias interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, que desempenham papéis na regulação do sono, estão associadas à sonolência diurna excessiva na apneia do sono e perturbações neurológicas, respetivamente (Drogou *et al.*, 2023).

## 2.2. Cafeína

A cafeína é um alcaloide que ocorre naturalmente no café e no chá, sendo estas as principais fontes alimentares de cafeína. Além disso, está também presente em refrigerantes e alimentos como o chocolate, e em medicamentos e suplementos alimentares (Higbee *et al.*, 2020; Frigerio *et al.*, 2021). Em adultos, o café representa aproximadamente 70% das fontes de cafeína, seguido por refrigerantes (16%) e chá (12%). Em crianças e adolescentes, os chás e refrigerantes constituem as principais fontes de consumo (Nehlig, 2018).

A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA, 2015) estabeleceu níveis seguros de consumo de cafeína para adultos saudáveis (não grávidas). Para uma única dose, o limite é de 200mg de cafeína, equivalente a cerca de 3mg por kg de peso corporal, o que seria aproximadamente o conteúdo de duas chávenas de café de 125ml cada. Quanto à ingestão diária habitual, o limite é de 400mg de cafeína, correspondendo a cerca de 5,7mg

por kg de peso corporal (Nehlig, 2018; Halldorsson *et al.*, 2021). Os valores recomendados pressupõem um adulto com aproximadamente 70kg de peso corporal (Rubio *et al.*, 2022). No caso de mulheres grávidas, a EFSA recomenda que o consumo diário de cafeína não ultrapasse 200mg. Para crianças e adolescentes, o limite diário seguro é de 3mg por kg de peso corporal (Nehlig, 2018).

A quantidade média de cafeína consumida por pessoa diariamente, proveniente de diversas fontes, é de cerca de 70mg. Cerca de 90% dos adultos indicam um consumo habitual de cafeína, alcançando uma média de ingestão de 227mg (Nehlig, 2018).

A cafeína é absorvida de forma rápida e completa pelo trato gastrointestinal, aproximadamente 45 minutos após a ingestão. Cerca de 20% da absorção ocorre no estômago, enquanto a maior parte se dá no intestino delgado. Em homens adultos saudáveis, a concentração plasmática máxima de cafeína é atingida ao fim de 30 minutos. A absorção de cafeína proveniente de alimentos e bebidas é influenciada por fatores como a idade, sexo, histórico genético e doença ou exposição simultânea a fármacos, álcool e nicotina. No entanto, a forma de consumo também impacta a absorção, sendo que a cafeína proveniente de refrigerantes e chocolate é absorvida de forma mais lenta em comparação com uma cápsula de cafeína (Nehlig, 2018). Desta forma, a cafeína do café é absorvida de forma mais rápida em comparação com outras fontes (Herden *et al.*, 2020).

A cafeína possui uma semivida longa, que varia de aproximadamente 4 a 6 horas. No entanto, o seu efeito estimulante pode persistir até 10 horas após o consumo (McLean *et al.*, 2019). Este facto deve ser tido em atenção, uma vez que o consumo de cafeína, sobretudo ao fim do dia, pode contribuir para os problemas de sono (McLean *et al.*, 2019).

A principal via de eliminação da cafeína é através da urina, após ser metabolizada no fígado (Jee *et al.*, 2020). Mais de 90% da cafeína é metabolizada pelo citocromo 1A2 (CYP1A2), cuja atividade varia consideravelmente entre os indivíduos, podendo ser influenciada por fatores como sexo, raça, polimorfismos genéticos e exposição a indutores metabólicos (Nehlig, 2018). O metabolismo da cafeína é afetado por diversos fatores endógenos e exógenos, incluindo determinantes genéticos, idade, sexo, gravidez, dieta e estilo de vida, tabagismo, fatores ambientais, medicamentos e a presença de doenças (Nehlig, 2018).

Evidências destacam diferenças específicas entre sexos na expressão de isoformas do citocromo, com atividades do citocromo 1A2 e citocromo 2E1 geralmente mais elevadas em homens do que em mulheres (Jee *et al.*, 2020). A gravidez e o tabagismo, especialmente em mulheres que usam contraceptivos orais, reduzem a proporção metabólica da cafeína, diminuindo a atividade do CYP1A2, indicando uma inibição causada pelos contraceptivos orais (Nehlig, 2018). A cinética plasmática da cafeína pode, também, ser influenciada pela presença de constituintes dietéticos no estômago ou pela presença de patologias gástricas que retardam o esvaziamento gástrico. Além disso, existe variação no metabolismo da cafeína relacionado com a dose de cafeína consumida, comprovado em vários testes *in vivo* (Nehlig, 2018).

A nicotina é outro fator que interfere na metabolização da cafeína, aumentando-a em quase 50%, assim como a sua depuração (Nehlig, 2018; Choi, 2020). Isto deve-se à indução enzimática por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos associados ao tabaco. A cessação do tabagismo reduz significativamente a depuração da cafeína, alterando o seu padrão de metabolismo. Além do tabaco, o álcool também afeta a metabolização da cafeína, através da inibição da atividade do CYP1A2 e, conseqüentemente, prolongando significativamente o tempo de semivida (Nehlig, 2018).

A variabilidade genética desempenha um papel crucial nos níveis e efeitos da cafeína, afetando tanto a sua farmacocinética quanto a farmacodinâmica, influenciando de forma significativa o nível de consumo de cafeína. O polimorfismo mais significativo está associado ao gene adenosina A2A (ADORA2A) (Erblang *et al.*, 2019).

A farmacocinética da cafeína é afetada por medicamentos que influenciam a atividade do CYP1A2. No entanto, a cafeína também pode influenciar a cinética de alguns medicamentos e, conseqüentemente, o efeito que exercem. Por exemplo, alguns antidepressivos (como a fluvoxamina ou a clozapina), antipsicóticos (como a olanzapina) ou ansiolíticos (como o alprazolam) são metabolizados pelo CYP1A2. Isso aumenta a possibilidade de as concentrações de medicamentos não metabolizados atingirem níveis potencialmente tóxicos quando consumidos simultaneamente com cafeína. Para além dos mencionados, medicamentos pertencentes à classe dos contraceptivos orais, alguns antibióticos (como a ciprofloxacina), medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (como a propafenona ou o propranolol) ou inibidores da bomba de prótons (como o omeprazol) também podem afetar o tempo de semivida da cafeína (Nehlig, 2018).

A cafeína possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, devido à sua estrutura hidrofóbica, permitindo-lhe agir sobre os recetores no cérebro. Esse efeito é caracterizado como psicoestimulante, uma vez que ocorre pela redução da secreção de adenosina, atuando como um antagonista dos seus recetores (Herden *et al.*, 2020). Além disso, devido à sua natureza lipofílica, a cafeína consegue atravessar outras membranas celulares, incluindo a barreira placentária, sendo também detetada no leite materno (Nehlig, 2018; Iranpour *et al.*, 2019).

A cafeína é frequentemente utilizada com o intuito de minimizar as alterações de desempenho resultantes das perturbações do sono (Irwin *et al.*, 2020). No entanto, a eficácia dessa abordagem depende de vários fatores, incluindo a quantidade de cafeína consumida, o momento da administração, as expectativas individuais e extensão da privação do sono (Irwin *et al.*, 2020). Foi comprovado que a cafeína tem a capacidade de melhorar o desempenho físico, melhorar as funções cognitivas e prolongar o estado de alerta (Higbee *et al.*, 2020).

Em geral, a ingestão de doses baixas de cafeína tem sido associada a poucos ou nenhuns efeitos secundários (de Souza *et al.*, 2022). Quando as recomendações de consumo diário de cafeína são cumpridas, mantendo-se abaixo de 400mg por dia, não há riscos para a saúde, proporcionando os efeitos benéficos pretendidos. Contudo, doses mais elevadas podem resultar em efeitos adversos, incluindo impactos no humor, sono, desempenho físico e cognitivo (Zhang *et al.*, 2020). Além disso, o consumo excessivo de cafeína pode provocar dores de cabeça, fadiga, ansiedade e irritabilidade (Higbee *et al.*, 2020). Também foram observadas perturbações gastrointestinais e mentais, bem como insónia, tremores e taquicardia (Jee *et al.*, 2020; de Souza *et al.*, 2022). Assim, doses elevadas de cafeína podem agravar problemas cardíacos, tornando o consumo de estimulantes contraindicado nestes indivíduos (Temple, 2019).

A cessação do consumo de cafeína também acarreta efeitos indesejados, incluindo cansaço, fadiga, dores de cabeça e redução do estado de alerta, observados especialmente 24 a 36 horas após a interrupção (Higbee *et al.*, 2020). Nesse sentido, a prevalência e intensidade dos efeitos adversos parecem depender da quantidade de cafeína consumida. Doses elevadas, considerando o valor de 9,0 mg/kg, estão associadas a um aumento significativo dos efeitos adversos, principalmente em indivíduos que não estão habituados ao consumo regular de cafeína (de Souza *et al.*, 2022). No entanto, em alguns casos,

reações adversas relativamente leves, como insônia, nervosismo, dores de cabeça, alterações de humor ou distúrbios gastrointestinais, podem ocorrer com a ingestão de cerca de 200mg de cafeína (Tomanic *et al.*, 2022).

### 2.2.1. Mecanismo de ação

A cafeína possui uma estrutura semelhante à de um neurotransmissor, a adenosina, que desempenha um papel na regulação da liberação de neurotransmissores, interferindo com os íons de cálcio e inibindo ou reduzindo a atividade neuronal (Zhang *et al.*, 2020). A ação da cafeína ocorre ao atuar como um antagonista do efeito homeostático endógeno do sono, a adenosina (Frozi *et al.*, 2018). Esse processo resulta na liberação de norepinefrina, dopamina e serotonina no cérebro, além do aumento das catecolaminas circulantes (Nadeem *et al.*, 2021).

Uma vez ingerida e absorvida na corrente sanguínea, a cafeína bloqueia os receptores de adenosina no cérebro, induzindo efeitos fisiológicos, como o aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasodilatação (Zhang *et al.*, 2020). Além disso, pode influenciar aspectos cognitivos, incluindo estado de alerta, memória, atenção e aprendizagem (Zhang *et al.*, 2020). Ao bloquear de forma não seletiva os receptores de adenosina, a cafeína facilita de forma aguda a transmissão de dopamina e glutamato, reduzindo a fadiga e melhorando a atenção (Lin *et al.*, 2023).

A cafeína atua como um antagonista competitivo não seletivo dos receptores A1 e A2A da adenosina, especialmente em situações de sono insuficiente e aumento da sonolência (Reichert *et al.*, 2022). Os seus efeitos estimulantes derivam da capacidade de neutralizar a inibição exercida pela adenosina nos sistemas de excitação ascendentes (Frigerio *et al.*, 2021). Pesquisas indicam que a cafeína promove o estado de vigília através do bloqueio do recetor A2A (Reichert *et al.*, 2022).

Dados experimentais também revelaram a existência de receptores A2A-dopamina D2, que desempenham um papel na integração da neurotransmissão central entre adenosina e dopamina. Esses receptores estão associados aos efeitos psicomotores e ao reforço proporcionados pela cafeína (Frigerio *et al.*, 2021).

Um possível mecanismo de ação da cafeína parece envolver a variabilidade na atividade do recetor 5-HT<sub>2A</sub>, o recetor de serotonina 2A (Guest *et al.*, 2021). Este recetor

demonstrou ter influência na modulação da liberação de dopamina, atuando através de mecanismos que regulam a síntese de dopamina. Assim, alterações nos recetores 5-HT<sub>2A</sub> podem impactar a liberação de dopamina e a regulação positiva dos seus recetores. Este processo pode ter efeitos sobre o estado de alerta, sensação de dor, motivação e níveis esforço (Guest *et al.*, 2021).

Os efeitos estimulantes da cafeína no estado de alerta podem ser atribuídos ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático (Pajcin *et al.*, 2019). Isso ocorre devido ao bloqueio da sinalização da adenosina pela adenosina, resultando num aumento da liberação de neurotransmissores, incluindo a noradrenalina. Acredita-se que as ações estimuladoras deste neurotransmissor sejam as responsáveis pelos efeitos da cafeína na excitação e vigília (Pajcin *et al.*, 2019). Assim, o consumo de cafeína provoca uma diminuição na modulação inibitória da adenosina que, conseqüentemente, provoca um aumento da liberação de noradrenalina. Esta, por sua vez, estimula a ativação do sistema nervoso simpático, que está associado aos sintomas como o aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura, associados à ingestão de cafeína (Pajcin *et al.*, 2019).

Os principais metabolitos da cafeína são a paraxantina, teobromina e a teofilina, sendo todos biologicamente ativos (Nehlig, 2018). A teofilina é utilizada como broncodilatador e tem a capacidade de antagonizar os recetores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub>. Além dos efeitos broncodilatadores, a teofilina também reduz a expressão de genes e proteínas inflamatórias. A paraxantina, por sua vez, bloqueia os recetores de adenosina, apresentando um efeito tão potente quanto o da cafeína. A teobromina atua como precursora da pentoxifilina, embora tenha efeitos biológicos menores, quando comparada com os restantes metabolitos (Nehlig, 2018). Desta forma, a paraxantina é considerada o principal metabolito da cafeína nos seres humanos, produzindo efeitos como o aumento da atividade locomotora e a elevação dos níveis extracelulares de dopamina, por meio da inibição da fosfodiesterase. Acredita-se que este mecanismo neuro farmacológico seja o responsável pelo potencial viciante da cafeína (Amer *et al.*, 2023). Atualmente, é conhecido que tanto a cafeína quanto a teofilina e a paraxantina atuam como antagonistas dos recetores de adenosina (Reichert *et al.*, 2022).

### 2.2.2. O papel da adenosina

A adenosina é produzida como resultado da degradação de ATP no cérebro, sendo os níveis de ATP elevados nas regiões cerebrais ativas durante a vigília e reduzidos durante a privação de sono (Reichert *et al.*, 2022). Durante períodos de atividade neuronal prolongada, como durante a vigília, o ATP acumula-se no espaço extracelular e é degradado em adenosina. Isto sugere que a adenosina aumenta no espaço extracelular ao longo de uma vigília prolongada, sendo proposta como um acumulador homeostático da necessidade de sono. A acumulação de adenosina pode, portanto, reduzir a atividade das áreas promotoras da vigília e desinibir as áreas promotoras do sono. Desta forma, a adenosina é amplamente reconhecida como um importante regulador do sono (Reichert *et al.*, 2022).

Desta forma, a adenosina acumula-se em condições de vigília prolongada, como na privação de sono, e tende a voltar aos níveis normais após o período de recuperação do sono, sendo considerado um importante fator homeostático do sono (Nunes *et al.*, 2017; Erblang *et al.*, 2019). A concentração intra e extracelular de adenosina é controlada pela adenosina quinase, que a converte em AMP por meio da fosforilação (Reichert *et al.*, 2022). Além disso, a adenosina desaminase desempenha um papel na redução dos níveis elevados de adenosina extracelular, decompondo irreversivelmente a adenosina em inosina. Esse mecanismo é fundamental para remover concentrações fisiologicamente elevadas de adenosina, como as observadas após a privação de sono (Reichert *et al.*, 2022).

A adenosina desempenha um papel crucial como regulador homeostático e neuro modulador no sistema nervoso, estando também envolvida noutros processos, como a redução da concentração de neurotransmissores do SNC, incluindo a serotonina, dopamina, acetilcolina, norepinefrina e glutamato (Guest *et al.*, 2021). O aumento da adenosina durante a privação de sono pode representar o mecanismo através do qual a privação do sono influencia as respostas do relógio circadiano (Reichert *et al.*, 2022).

A luz desempenha um papel fundamental como principal sincronizador do relógio circadiano, responsável por regular as mudanças diárias na fisiologia e no comportamento, incluindo o sono. Quando a informação luminosa alcança o SNC, provoca a libertação de glutamato que, conseqüentemente, aumenta a atividade neuronal

no SNC. A seguir à serotonina, a adenosina é o principal neurotransmissor capaz de modular a atividade neuronal do SNC. Consequentemente, o aumento da adenosina durante a vigília prolongada geralmente resulta na supressão da atividade neuronal. A estimulação dos recetores A1 inibe a transmissão sináptica excitatória, bloqueando a acumulação intracelular de cálcio (Reichert *et al.*, 2022). Além disso, os resultados sugerem que existe uma relação negativa entre a atividade neuronal elétrica do SNC e a profundidade ou pressão homeostática do sono (Reichert *et al.*, 2022).

Existem quatro subclasses distintas de recetores de adenosina, nomeadamente os recetores A1, A2A, A2B e A3 (Guest *et al.*, 2021; Reichert *et al.*, 2022). Os recetores A1 e A2A desempenham um papel significativo no controlo do ciclo sono-vigília, sendo expressos em diversas áreas do cérebro, onde podem exercer funções específicas na regulação e controlo do sono (Reichert *et al.*, 2022). Além disso, estes recetores são os principais alvos da cafeína (Guest *et al.*, 2021). A adenosina extracelular, por sua vez, exerce efeitos indutores do sono, com o recetor A1 da adenosina, acoplado à proteína G inibitória, e o recetor A2A acoplado à proteína G excitatória. O recetor A2A, em particular, assume a responsabilidade principal na regulação do sono, enquanto o A1 contribui para a indução do sono (Erblang *et al.*, 2019). Ao bloquear os recetores A1 e A2A da adenosina, a cafeína facilita a neurotransmissão colinérgica e monoaminérgica nas regiões cerebrais responsáveis pela vigília e os processos atencionais (Baur *et al.*, 2021).

A adenosina possui a capacidade de influenciar o ritmo circadiano e interagir com os mecanismos de regulação do sono (Reichert *et al.*, 2022). A adenosina desempenha um papel crucial no aumento da produção de melatonina na glândula pineal, ativando os recetores de adenosina A2 (Park *et al.*, 2018). Consequentemente, esta ativação resulta no aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclico intracelular e da enzima arilalquilamina n-acetiltransferase, responsável por limitar a taxa na síntese de melatonina. Por conseguinte, a cafeína tem a capacidade de suprimir a produção de melatonina nos pinealócitos, por meio da inibição competitiva do recetor de adenosina A2 (Park *et al.*, 2018).

O consumo regular e excessivo de cafeína pode levar a uma excitação crónica, devido a alterações na sinalização da adenosina (Zhang *et al.*, 2020). Isso não só afeta a duração e qualidade do sono, mas também influencia a plasticidade neuronal e os processos de

desenvolvimento cerebral, como a mielinização. Desta forma, o consumo regular e superior aos valores recomendados requer uma atenção acrescida caso aconteça durante a infância, uma vez que o sono desempenha um papel crucial no desenvolvimento cerebral (Zhang *et al.*, 2020).

Embora os recetores de adenosina tenham sido considerados como potenciais alvos terapêuticos para o tratamento dos distúrbios do sono, até ao momento não existem medicamentos aprovados que visem o sistema neuromodulador da adenosina para melhorar os distúrbios de vigília e sono (Reichert *et al.*, 2022). A utilização de agonistas de adenosina para fins clínicos enfrenta desafios importantes, principalmente devido à sua dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica (Reichert *et al.*, 2022). Além disso, há preocupações sobre a possibilidade de provocarem reações indesejáveis, tais como efeitos cardiovasculares, uma vez que os recetores de adenosina estão amplamente distribuídos na maioria dos tecidos e órgãos (Reichert *et al.*, 2022).

### 2.3. Alimentos e bebidas ricas em cafeína

A cafeína está presente em diversos alimentos e é habitualmente consumida através de bebidas como café, refrigerantes e chá e, também, sob a forma de chocolate. No entanto, tem-se observado um aumento no consumo de bebidas funcionais, como as bebidas energéticas (Guest *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021). Esse aumento é especialmente evidente em adultos jovens e indivíduos que treinam, que têm demonstrado um aumento na ingestão de produtos contendo cafeína, nomeadamente, bebidas energéticas, suplementos pré-treino e gomas de mascar (Guest *et al.*, 2021).

Os níveis de cafeína nos produtos variam amplamente, indo de 1mg por porção, no caso do chocolate de leite, até 300mg por porção, como em certos produtos dietéticos (Guest *et al.*, 2021).

Diferentes fontes de cafeína podem ter propriedades medicamentosas específicas que impactam a eficiência metabólica (Zhang *et al.*, 2021). Isto ocorre devido à presença de outros componentes naturalmente presentes nos alimentos, que podem influenciar os resultados cognitivos com o consumo regular (Zhang *et al.*, 2021). Os polifenóis e ácidos ascórbicos encontrados no chá, mas não no café, apresentam um efeito neuroprotetor mais pronunciado. Além disso, mesmo considerando o mesmo género alimentício, como no caso do café, os níveis de cafeína podem variar, considerando os diferentes processos de

moagem e preparação. Assim, a cafeína pode ter origens diversas, contendo outros ingredientes bioativos que podem afetar de forma independente o funcionamento e desempenho cognitivo (Zhang *et al.*, 2021).

A farmacocinética da cafeína pode ser afetada pelas formulações da chiclete de mascar, já que parte da cafeína libertada durante a mastigação é absorvida na cavidade bucal. Dada a extensa vascularização nessa área, a absorção é considerada mais rápida (Guest *et al.*, 2021).

### 2.3.1. Bebidas energéticas

As bebidas energéticas consistem em bebidas não alcoólicas que se caracterizam por conter uma quantidade relativamente elevada de cafeína, em comparação com outros tipos de refrigerantes (Halldorsson *et al.*, 2021). Aproximadamente 10% de pessoas em todas as faixas etárias são consumidores destas bebidas (Nehlig, 2018).

A comercialização das bebidas energéticas tem como principal objetivo a melhoria do desempenho atlético e mental (Halldorsson *et al.*, 2021; Nadeem *et al.*, 2021). Assim, os consumidores frequentemente relatam razões como o desejo de obter mais energia ou aliviar a fadiga, a intenção de permanecer acordado ou compensar a falta de sono e, em alguns casos, por razões acadêmicas, como motivadores comuns para o consumo destas bebidas (Nadeem *et al.*, 2021).

A quantidade de cafeína presente em bebidas energéticas varia dependendo do volume, sendo frequentemente 3 a 5 vezes superior à de um refrigerante com cafeína ou uma chávena de café (Higbee *et al.*, 2020). Isso resulta em teores de cafeína que podem variar de 50 a 505mg (Tomanic *et al.*, 2022).

Estudos sobre as respostas metabólicas e fisiológicas ao consumo de bebidas energéticas têm revelado vários efeitos positivos. Estes incluem melhorias no processamento de informação, vigilância, memória e do raciocínio verbal. Além disso, observou-se uma melhoria do humor, caracterizado por um maior estado de alerta e vigor, juntamente com uma diminuição da fadiga (Boolani *et al.*, 2020).

Além da cafeína, que constitui a principal substância psicoativa, as bebidas energéticas incluem outras substâncias, como o *Ginkgo Biloba*, *ginseng*, guaraná e taurina, cujas concentrações variam significativamente (Tomanic *et al.*, 2022). Adicionalmente, estas

bebidas podem conter niacina, piridoxina, cianocobalamina (B12), riboflavina (B2), inositol (B8), L-carnitina, entre outras (Higbee *et al.*, 2020). Estas substâncias podem ter efeitos fisiológicos independentes ou podem potencializar os efeitos da cafeína (Temple, 2019). A taurina, por exemplo, é considerada capaz de potencializar os efeitos da cafeína, embora sejam necessários mais estudos para compreender totalmente os possíveis efeitos sinérgicos (Bogati *et al.*, 2020). Está presente em concentrações elevadas no músculo cardíaco e no SNC, e atua como um neuromodulador inibitório, ao contrário da cafeína. Possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, participando em vários processos biológicos, como a estabilização da membrana plasmática e sais biliares, osmorregulação, metabolismo do cálcio, função muscular esquelética e correta atividade neuronal. No entanto, é importante notar que a ingestão de taurina não aumenta os níveis de taurina no cérebro, excluindo possíveis efeitos estimulantes no SNC associados ao seu consumo. Devido aos potenciais riscos, estabeleceu-se uma dose diária de referência para a taurina de 1440mg/dia, para um indivíduo de 70kg (Rubio *et al.*, 2022).

Além das substâncias mencionadas, as bebidas energéticas também contêm açúcar, podendo ser identificadas como bebidas açucaradas. A combinação de açúcar com a cafeína pode potencialmente influenciar negativamente o sono. Desta forma, há evidências que sugerem que esta combinação prolonga o estado de alerta (Young *et al.*, 2020).

As bebidas energéticas apresentam um maior potencial de riscos para a saúde em comparação com o café, sendo que isso se deve a duas razões principais. Em primeiro lugar, ao contrário de uma chávena de café, as bebidas energéticas são, frequentemente, consumidas de forma rápida devido ao seu volume reduzido, resultando numa entrega acelerada de cafeína ao corpo (Temple, 2019; Higbee *et al.*, 2020). Em segundo lugar, a presença de carbonatação nas bebidas aumenta a velocidade de absorção de cafeína na corrente sanguínea (Iversen *et al.*, 2018).

O consumo de bebidas energéticas tem sido associado a diversos efeitos adversos, incluindo o aumento da frequência cardíaca (taquicardia), palpitações cardíacas, dor torácica, dispneia e arritmia. Além disso, foram observados eventos gastrointestinais, incluindo dor abdominal, desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos e diarreia. Também foram relatados sintomas neurológicos, incluindo dores de cabeça, tonturas e tremores. Outros sintomas incluem o aumento da frequência urinária, humor depressivo,

nervosismo e insônia (Nadeem *et al.*, 2021). A cafeína presente nas bebidas energéticas pode interferir com a adenosina, perturbando os padrões normais de sono (Tomanic *et al.*, 2022).

#### 2.4. Efeitos da cafeína na saúde

A cafeína exerce diversos efeitos no corpo, tanto positivos como negativos. A variabilidade na ingestão de cafeína entre diferentes indivíduos pode ser atribuída, em parte, a esses efeitos distintos. Vários fatores contribuem para essa variabilidade interindividual no consumo de cafeína, incluindo idade, sexo, componentes hormonais, tipo de atividade física e ingestão simultânea de alimentos (Nehlig, 2018). Dessa forma, a cafeína tem demonstrado ter efeitos tanto benéficos quanto adversos, sendo a magnitude desses efeitos dependente da quantidade consumida (Bogati *et al.*, 2020).

##### 2.4.1. Efeitos benéficos da ingestão de cafeína

O consumo de café é associado a várias propriedades benéficas, muitas das quais são atribuídas aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Kim *et al.*, 2021).

Apresenta diversos benefícios, nomeadamente a nível do SNC. Isso inclui um maior estado de alerta e atenção, maior concentração e foco, redução de falhas cognitivas e fadiga, sensação de bem-estar, bem como melhoria da dor de cabeça, aumento da energia e maior produtividade (Nehlig, 2018). A ingestão aguda de cafeína foi associada ao aumento da ativação cerebral relacionada com a memória de trabalho, sugerindo que o recetor A1 no hipocampo pode ser o substrato fisiológico subjacente à melhoria cognitiva proporcionada pelo consumo de cafeína (Liu *et al.*, 2017). Além disso, foi demonstrado que a cafeína tem efeitos no humor, tanto positivos como negativos, variando conforme a dose consumida. Doses moderadas de cafeína foram associadas à elevação do humor e à melhoria de muitos sintomas psiquiátricos (Liu *et al.*, 2017).

A ingestão moderada de cafeína é associada a efeitos benéficos na depressão, contribuindo para a prevenção de desequilíbrios nos neurotransmissores cerebrais, como a serotonina e a dopamina, que desempenham um papel nos sintomas depressivos (Jee *et al.*, 2020). Estudos experimentais indicam que a cafeína pode aumentar a libertação de serotonina e dopamina, sugerindo que pode melhorar o sistema serotoninérgico, cuja redução está associada à depressão. Portanto, as propriedades psicostimulantes da cafeína parecem fornecer proteção contra os sintomas depressivos (Iranpour *et al.*, 2019).

É importante notar, no entanto, que o consumo excessivo de cafeína pode ter o efeito oposto, exacerbando a depressão, através da estimulação dos nervos simpáticos (Jee *et al.*, 2020). Além dos efeitos diretos nos sintomas depressivos, a cafeína demonstrou melhorar os resultados do tratamento com antidepressivos em casos de depressão major. Esses resultados sugerem que a administração de doses baixas de cafeína melhora a resposta comportamental do tratamento atual da depressão, apresentando assim potencial como terapia suplementar em pacientes deprimidos. Uma das hipóteses que explica o efeito benéfico da cafeína associada aos medicamentos antidepressivos está relacionada com a alteração dos níveis de monoaminas no cérebro. A estimulação dos recetores de adenosina A1, quando ativados, reduz a transmissão monoaminérgica, enquanto o bloqueio desses recetores aumenta a transmissão. A estimulação do recetor de adenosina A1 diminui a libertação de 5-HT no hipocampo, enquanto a ativação do recetor de adenosina A2 durante o bloqueio do recetor A1 potencia a libertação de 5-HT no hipocampo (Liu *et al.*, 2017).

O consumo de cafeína está associado à prevenção do declínio cognitivo relacionado com a idade, oferecendo benefícios na prevenção de doenças como *Alzheimer* e *Parkinson* (Nehlig, 2018; Jee *et al.*, 2020). Contudo, pesquisas sobre o declínio cognitivo associado à idade e doenças neurodegenerativas revelaram diferenças de género em relação aos efeitos da cafeína e à progressão das doenças. No caso da doença de *Parkinson*, a exposição ao longo da vida à cafeína como potencial preventivo apresenta diferenças entre homens e mulheres (Nehlig, 2018). Assim, observam-se disparidades nos efeitos neuroprotetores da cafeína entre homens e mulheres, atribuídas à interação dos estrogénios com os recetores A2A da adenosina, sendo esta uma possível explicação para as variações de género na suscetibilidade à cafeína (Frozi *et al.*, 2018). Acredita-se que a cafeína possa alterar os níveis de estrogénio em mulheres, uma vez que o estrogénio tem efeitos neuroprotetores e regula o sistema dopaminérgico. Essa regulação hormonal sugere uma interação complexa entre a cafeína, o estrogénio e a dopamina (Jee *et al.*, 2020).

Além dos benefícios anteriormente mencionados, a cafeína também exerce efeitos positivos no sistema cardiovascular, proporcionando proteção contra Acidentes Vasculares Cerebrais e doenças cardiovasculares (Cornelis *et al.*, 2018; Nehlig, 2018). Além disso, a cafeína desempenha um papel na prevenção de eventos cardiovasculares ao reduzir o risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Cornelis *et al.*, 2018; Błaszczyk-

Bębenek *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2021). Também foi demonstrado que a cafeína tem potencial de diminuir o risco de vários tipos de cancro, nomeadamente o cancro do fígado, útero ou da próstata (Błaszczuk-Bębenek *et al.*, 2021).

De acordo com um estudo conduzido por Kim *et al.* (2021), o café parece ter um efeito contrário ao que se pensava anteriormente, reduzindo o risco de arritmias, especialmente aquelas relacionadas com o desenvolvimento de arritmias atriais e taquicardia supraventricular. Vários mecanismos podem estar envolvidos, sendo o bloqueio dos recetores de adenosina pela cafeína o mais provável (Kim *et al.*, 2021). A adenosina em doses elevadas é conhecida por desencadear fibrilação atrial, e a redução desse risco parece estar associada à inibição dos recetores de adenosina. Além disso, o café apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que desempenham um papel relevante, uma vez que a inflamação contribui para as arritmias cardíacas através de vários mecanismos. Por fim, a cafeína também possui propriedades catecolaminérgicas, as quais podem conferir proteção contra algumas arritmias (Kim *et al.*, 2021).

#### 2.4.2. Efeitos prejudiciais da ingestão de cafeína

Apesar dos benefícios demonstrados, a cafeína apresenta desvantagens e efeitos adversos, principalmente a nível do SNC. Um dos efeitos mais notáveis é o aumento da incidência de distúrbios do sono, assim como nervosismo, irritabilidade e ansiedade (Liu *et al.*, 2017; Nehlig, 2018). Relatos indicam que o risco de desenvolver ansiedade e perturbações de pânico aumenta após o consumo de mais de seis chávenas de café por dia (Jee *et al.*, 2020).

Sabe-se que a ingestão crónica de quantidades elevadas de cafeína, superiores a 500mg por dia, pode resultar em perturbações do sono e aumento dos níveis de ansiedade (Reichert *et al.*, 2022). Para além disso, em pessoas sensíveis, como aquelas com perturbações de ansiedade, o consumo de cafeína (10mg/kg) pode desencadear sintomas de ansiedade e ataques de pânico, correlacionados com os níveis de cafeína no plasma (Reichert *et al.*, 2022). Além disso, foram relatados impactos negativos a nível social, emocional e comportamental (Temple, 2019). Em doses mais elevadas, a cafeína não demonstrou melhorar os resultados terapêuticos do tratamento com antidepressivos em doentes com depressão major. Esta constatação é consistente com relatos anteriores que indicam que a cafeína pode diminuir a ansiedade de forma dependente da dose,

melhorando o desempenho cognitivo e motor em concentrações baixas a intermédias, mas não em doses elevadas (Liu *et al.*, 2017).

Um dos efeitos adversos mais conhecidos do consumo de cafeína é o impacto negativo no sono, afetando tanto a quantidade quanto a qualidade do sono. O seu consumo próximo da hora de deitar reduz a eficiência do sono e aumento o tempo necessário para iniciar o sono (Zhu *et al.*, 2019).

Além disso, a ingestão crónica de cafeína pode prolongar o período circadiano o que, por sua vez, pode resultar em perturbações no metabolismo da glicose. Isso significa que as pessoas que consomem bebidas açucaradas com cafeína ao fim do dia podem apresentar uma menor tolerância aos efeitos indutores dos hidratos de carbono, impactando a qualidade do sono (Young *et al.*, 2020).

O consumo de cafeína apresenta efeitos adversos, também, a nível cardiovascular, verificando-se um aumento da pressão arterial (Nehlig, 2018). O consumo elevado de cafeína pode levar ao aumento das catecolaminas (dopamina e renina plasmática), estimulando assim o SNC e resultando num aumento da pressão arterial. A cafeína, ao antagonizar a adenosina que possui funções inibitórias, pode potencializar os efeitos simpaticomiméticos que promovem a elevação da pressão arterial (Hussain *et al.*, 2018).

Além disso, o consumo de cafeína é frequentemente associado à exacerbação de arritmias. Isso deve-se ao facto de a cafeína provocar um aumento dos níveis séricos de catecolaminas e induzir a libertação de cálcio do retículo endoplasmático, podendo provocar pós-despolarizações atrasadas (Kim *et al.*, 2021).

O aumento do consumo de cafeína tem sido associado à osteoporose, acreditando-se que seja devido a uma maior reabsorção óssea, resultante do aumento da excreção de cálcio na urina. Estudos realizados em mulheres pós-menopausa indicaram que uma ingestão diária mais elevada de cafeína está relacionada com um maior risco de fraturas e uma taxa aumentada de perda óssea. Após o consumo de cafeína, também foi observado um aumento significativo na excreção urinária de cálcio. Além disso, é amplamente aceite que a cafeína aumenta a eliminação renal de sódio, sendo a hipótese predominante que a cafeína inibe a reabsorção de sódio através da inibição dos recetores de adenosina A1 e/ou A2A localizados no tubo contornado proximal. Os resultados de um estudo realizado por Reuter *et al.* indicaram que as alterações de sódio estão intimamente relacionadas

com as alterações de cálcio renal e na produção de urina. A cafeína atua inibindo os recetores A1 no túbulo contornado proximal, levando a uma diminuição na reabsorção de sódio, com uma redução correspondente da reabsorção de água e cálcio. No entanto, é importante notar que esses efeitos foram obtidos num curto período de tempo, e a quantidade real de cálcio excretada é equivalente à quantidade absorvida de cálcio durante um período típico de 24 horas. Considerando os factos apresentados, a ingestão de cafeína a curto prazo não deverá causar perturbações significativas. No entanto, em casos de consumo crónico de cafeína, a perda consistente e repetida de cálcio pode ter um efeito prejudicial no estado de cálcio corporal total (Reuter *et al.*, 2021). Além da interação com o recetor A1, a cafeína também inibe a fosfodiesterase, resultando no relaxamento do músculo liso (Rubio *et al.*, 2022).

## 2.5. Uso de cafeína no exercício físico

A ingestão de cafeína antes da prática desportiva por parte dos atletas é frequente, com o propósito de obter benefícios ergogénicos de forma a obter vantagem competitiva (Dunican *et al.*, 2018). O consumo pode ocorrer através de diversas formas, como café, bebidas energéticas, sprays nasais e gomas (Pickering *et al.*, 2019).

A cafeína demonstra efeitos ergogénicos em vários parâmetros relacionados com o desempenho no exercício desportivo, melhorando a resistência aeróbia, o desempenho anaeróbio, a força máxima e a velocidade do movimento muscular de resistência, sprint e agilidade (de Souza *et al.*, 2022).

A cafeína é conhecida por reduzir a perceção de esforço durante o exercício, através da ligação aos recetores de adenosina, constituindo uma das principais razões para os seus efeitos ergogénicos (Pickering *et al.*, 2019; Ramos-Campo *et al.*, 2019). Além disso, a cafeína melhora a resistência muscular através do aumento da velocidade de condução das fibras musculares e o recrutamento de unidades motoras (Pickering *et al.*, 2019). A mobilização de iões de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e o aumento da atividade da bomba sódio/potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) são algumas das vias que contribuem para a capacidade ergogénica da cafeína, sendo a primeira capaz de facilitar a produção de força por cada unidade motora (Ramos-Campo *et al.*, 2019; Guest *et al.*, 2021).

A cafeína oferece benefícios ergogénicos a partir de uma dose de 3mg/kg sendo crucial considerar o momento da sua ingestão (Pickering *et al.*, 2019). Desta forma, recomenda-

se consumir 3 a 6mg/kg de cafeína aproximadamente 60 minutos antes do início do exercício (Pickering *et al.*, 2019; Barnard *et al.*, 2022). A resposta ao protocolo padronizado de ingestão de cafeína pode variar entre indivíduos, sendo influenciada por diversos fatores. Além da variabilidade interindividual, as doses ideais podem depender da fonte de cafeína (Pickering *et al.*, 2019; Guest *et al.*, 2021).

Doses mais elevadas, como 9mg/kg, não proporcionam um benefício ergonômico adicional significativo (Guest *et al.*, 2021), levando a um aumento da prevalência e magnitude dos efeitos colaterais (de Souza *et al.*, 2022).

A manifestação de efeitos adversos relacionados à cafeína torna-se significativa em doses moderadas a elevadas, sendo pouco prevalentes em doses equivalentes a 3 mg/kg de massa corporal (de Souza *et al.*, 2022). A suplementação com doses mais elevadas, como 6mg/kg de massa corporal, aumenta a incidência de efeitos secundários, impactando diversos aspectos do sono dos atletas (Barnard *et al.*, 2022). Entre os parâmetros de sono afetados, incluem-se alterações na latência do sono, a eficiência do sono, tempo total de sono e a duração do sono de movimento rápido dos olhos (REM), principalmente quando ingerido ao final da tarde ou à noite (Baird *et al.*, 2018). O sono desempenha um papel crucial na recuperação dos atletas, sendo fundamental para lidar com a fadiga, cansaço e dor associados a uma recuperação inadequada, o que pode prejudicar o desempenho em competições subsequentes (Dunican *et al.*, 2018). O sono, em particular o SWS, desempenha uma função restauradora, contribuindo para a recuperação da vigília e da fadiga, essencial para a recuperação da energia (Halsón *et al.*, 2017). Assim sendo, a privação de sono em atletas pode ter um impacto significativo no bem-estar fisiológico e psicológico, afetando o estado de humor e a motivação (Halsón *et al.*, 2017).

Além de impactar o sono, a cafeína pode modificar a recuperação após o treino e competição, possivelmente através da ação na reposição do glicogénio muscular (Pickering *et al.*, 2019). Foi demonstrado que a privação do sono, quer seja total ou parcial, compromete a velocidade de transmissão dos impulsos do cérebro para os músculos, influenciando os reflexos e tempos de reação (Halsón *et al.*, 2017). O uso de cafeína como adjuvante no desempenho desportivo também tem sido associado a efeitos secundários, sendo a taquicardia, palpitações cardíacas e problemas gastrointestinais os sintomas mais prevalentes, persistindo até 24 horas após o exercício (de Souza *et al.*, 2022).

Assim, embora a cafeína forneça benefícios ergogénicos vantajosos numa ampla variedade de desportos, o seu uso pode não ser indicado para todos os atletas. É crucial encontrar um equilíbrio entre os efeitos positivos no desempenho e os possíveis efeitos colaterais, sendo fundamental avaliar individualmente se os benefícios superam os custos (Guest *et al.*, 2021). A relação risco/benefício pode variar de acordo com as características do desporto, das doses utilizadas, do consumo diário regular e das diferenças individuais na resposta à cafeína (de Souza *et al.*, 2022).

## 2.6. Influência da cafeína no sono

A regulação do tempo, quantidade e qualidade do sono e da vigília é realizada pela interação entre um processo homeostático e um processo circadiano (Weibel *et al.*, 2020). A homeostase do sono refere-se ao aumento da pressão do sono durante o período de vigília e a sua dissipação durante o episódio subsequente de sono. Este processo está associado às variações nas concentrações de adenosina (Weibel *et al.*, 2021b). Assim, sabe-se que a cafeína interfere com a homeostase do sono, através da antagonização da adenosina. Desta forma, a adenosina é reconhecida como o mediador responsável pelo aumento da pressão homeostática do sono durante a vigília e a sua redução durante o sono (Weibel *et al.*, 2020). Isso sugere que a adenosina também desempenha um papel nos défices cognitivos observados após perturbação do sono (Anderson *et al.*, 2018).

A pressão homeostática do sono está associada ao aumento das concentrações cerebrais de adenosina (Gardiner *et al.*, 2023). A cafeína atua através da antagonização dos recetores de adenosina, especificamente os recetores A1 e A2A no SNC (Clark *et al.*, 2017; Weibel *et al.*, 2021b; Gardiner *et al.*, 2023). Desta forma, atenua o aumento da pressão do sono durante a vigília, o que pode resultar num atraso no início do sono e na obtenção de um sono mais superficial (Weibel *et al.*, 2021b).

Os efeitos da cafeína na qualidade e quantidade do sono variam dependendo do momento do seu consumo (Weibel *et al.*, 2021b). A cafeína tem impacto na componente homeostática da regulação do sono-vigília, prejudicando o sono. Por isso, embora seja frequentemente usada para combater a sonolência e melhorar o desempenho, o seu consumo deve ser evitado à noite. Considerando que os níveis plasmáticos da cafeína atingem o pico entre 30 a 75 minutos após a ingestão, consumir cerca de 1 hora antes de dormir permite que os efeitos estimulantes atinjam o seu máximo no início do sono (Weibel *et al.*, 2021b). No entanto, alguns estudos sugerem que pode haver um pico nos

efeitos da cafeína na latência do início do sono ocorrendo aproximadamente três horas após o consumo (Gardiner *et al.*, 2023).

Estudos em adultos indicaram efeitos significativos no sono quando foram consumidos 400mg (equivalente a 4 chávenas de café) 6 horas antes de deitar e 100mg (correspondente a 1 chávena de café) imediatamente antes de dormir (Halldorsson *et al.*, 2021). A ingestão regular ao longo do dia, aproximadamente 450mg por dia, atrasa a promoção do sono REM (Quiquempoix *et al.*, 2023). Dessa forma, é seguro afirmar que o sono pode ser negativamente afetado quando a cafeína é consumida 6 horas antes da hora de dormir (Dunican *et al.*, 2018).

Além do momento em que a cafeína é consumida, a frequência de ingestão de cafeína antes do sono também é um fator a ser considerado. Isto deve-se ao facto de a maioria da população consumir cafeína diariamente, o que pode desencadear o desenvolvimento de tolerância, devido à exposição regular ao psicostimulante (Weibel *et al.*, 2021b). Sabe-se também que a eficácia da mesma dose diária de cafeína diminui ao longo de vários dias de restrição de sono, e a administração de cafeína nesse período pode ter um impacto negativo nos processos de recuperação subseqüentes (Doty *et al.*, 2017).

A cafeína foi associada a efeitos adversos no sono, manifestando-se no prolongamento da latência do sono, redução da eficiência do sono (Treur *et al.*, 2018; Reichert *et al.*, 2022), assim como na redução do tempo total de sono (Jee *et al.*, 2020; Baranwal *et al.*, 2023). Para além dos parâmetros mencionados, a ingestão aguda de cafeína afeta a promoção do sono REM, constituindo um fator crucial para a qualidade subjetiva de sono, resultando numa redução da sua duração e alterações nos episódios de sono REM. Sabe-se que mesmo o consumo regular de cafeína durante o dia pode atrasar a promoção do sono REM (Weibel *et al.*, 2021a).

A análise do EEG revela diminuições na fase 3 do sono e um aumento na quantidade de sono na fase 1, assim como na vigília e agitação (Baranwal *et al.*, 2023), indicando uma redução na atividade de ondas lentas e uma diminuição na intensidade do sono, especialmente na SWS (Weibel *et al.*, 2021b). A redução na SWS é relevante, pois pode interferir nos processos relacionados com a maturação cerebral, afetando a morfologia cortical (Reichert *et al.*, 2021).

A interferência da cafeína no sono pode resultar numa sensação de fadiga ao acordar, podendo promover o uso adicional de cafeína como estimulante para despertar (Temple, 2019). Além disso, relatos indicam maior dificuldade em despertar do sono e maior sensação de cansaço após a ingestão diária de cafeína (Weibel *et al.*, 2021a).

A cafeína pode influenciar não apenas diretamente as medidas de sono, mas também dessincronizar os ritmos circadianos, uma vez que os recetores de adenosina estão presentes no núcleo supraquiasmático, responsável pelo relógio circadiano central e inervação da glândula pineal (Park *et al.*, 2018). A evidência acumulada indica que a cafeína tem impacto nos ritmos circadianos, comprovando-se pelas alterações nos níveis de melatonina salivar após administração da mesma. Assim, comprovou-se que a ingestão de cafeína ao fim da tarde e à noite atrasa o início da secreção de melatonina e diminui os níveis de melatonina noturna (Weibel *et al.*, 2020).

O bloqueio dos recetores de adenosina pode alterar as respostas à luz, afetando a libertação de melatonina na glândula pineal, além de perturbar o relógio central circadiano (Reichert *et al.*, 2021). Estudos indicam que 200mg de cafeína ingeridos ao início da noite podem atrasar o ritmo endógeno de melatonina em aproximadamente 40 minutos (Reichert *et al.*, 2022). Desta forma, atrasa o início circadiano da noite biológica (Reichert *et al.*, 2021).

Indivíduos saudáveis que consomem cafeína demonstraram ter níveis noturnos de melatonina mais baixos, quando comparados com o grupo placebo (Park *et al.*, 2018). A influência da cafeína nos ritmos circadianos é particularmente relevante no caso dos adolescentes, onde o consumo de cafeína pode exacerbar as alterações do desenvolvimento nas componentes homeostática e circadiana da regulação do sono-vigília (Reichert *et al.*, 2021). O consumo crónico de café pode resultar numa supressão prolongada da produção de melatonina, podendo, possivelmente, prejudicar a qualidade do sono em fases posteriores da vida (Park *et al.*, 2018).

A perturbação contínua do sono, como a redução e/ou fragmentação do sono, provoca uma diminuição dos níveis extracelulares de adenosina. Este fenómeno é acompanhado por um aumento na regulação dos recetores de adenosina, que contribui para manter a pressão elevada durante o sono (Doty *et al.*, 2017).

Nos casos de consumo crônico, a presença constante de cafeína e o seu principal metabolito, a paraxantina, induz alterações no sistema adenosinérgico, conforme ilustrado na Figura 2. Como resultado, a latência e a eficiência do sono adaptam-se ao consumo diário de cafeína nos seres humanos. No entanto, são necessárias mais pesquisas para determinar por quanto tempo um indivíduo deve-se abster do consumo de cafeína para atingir um estado em que a ingestão anterior não interfira, constituindo um desafio na investigação em seres humanos (Reichert *et al.*, 2022).

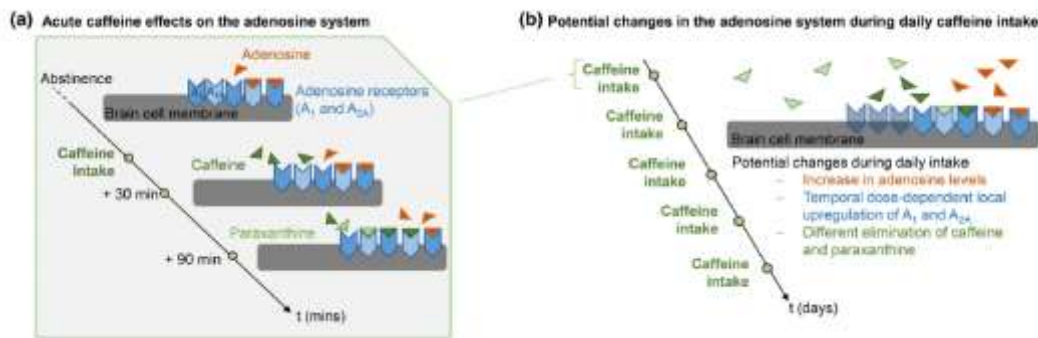


Figura 2. Ilustração do impacto da ingestão de cafeína no cérebro (Reichert *et al.*, 2022).

Na Figura 2, representada na imagem a), observamos que a cafeína atinge o SNC aproximadamente 30 minutos após ser ingerida, bloqueando os recetores de adenosina A1 e A2A. Além disso, há indícios de que a paraxantina apresenta afinidade semelhante à cafeína para ambos os recetores, causando perturbações no sono NREM. A imagem b) da figura 2 mostra que o sistema de adenosina se adapta à presença diária do estimulante quando o consumo é regular (Reichert *et al.*, 2022). Estudos em animais indicam que os níveis plasmáticos de adenosina aumentam com a ingestão diária, acompanhados por uma regulação positiva dos recetores A1 (Reichert *et al.*, 2022). No entanto, é necessário realizar mais pesquisas sobre o consumo regular de cafeína e os seus efeitos no próprio metabolismo, uma vez que estudos atuais não relataram influência, estimulação ou inibição das medidas farmacocinéticas devido ao consumo regular de cafeína (Reichert *et al.*, 2022). As adaptações observadas podem tanto atenuar a promoção da vigília quanto promover os distúrbios de sono noturno. Essas adaptações são evidenciadas pela ocorrência de sintomas de abstinência, como aumento da sonolência e atividade teta do EEG durante a vigília, juntamente com a redução da atividade sigma do EEG durante o sono, aproximadamente 36 horas após a interrupção aguda da cafeína (Weibel *et al.*, 2021a). Os dados atualmente disponíveis indicam que a latência e a eficiência do sono noturno se ajustam à ingestão diária de cafeína em seres humanos (Reichert *et al.*, 2022).

## 2.7. Sensibilidade interindividual à cafeína e determinantes genéticos

### 2.7.1. Sensibilidade interindividual à cafeína

O consumo de cafeína e os respectivos efeitos no corpo humano estão sujeitos a uma notável variabilidade entre indivíduos. Essa diversidade é influenciada por fatores como idade, sexo, componentes hormonais e a ingestão simultânea de alimentos (Nehlig, 2018). Além disso, observa-se que o efeito terapêutico da cafeína se manifesta de maneira distinta em diferentes faixas etárias, com os adultos mais velhos a demonstrarem maior sensibilidade aos efeitos da cafeína, quando comparados com os adultos mais jovens (Zhang *et al.*, 2021).

É importante notar que não só a diferença de idades contribui para estas divergências, mas mesmo entre indivíduos da mesma faixa etária, a sensibilidade à interrupção do sono pela cafeína pode variar. A genética surge como um importante fator que influencia tanto o consumo de cafeína quanto a consequente resposta em seres humanos (Clark *et al.*, 2017).

Além dos fatores previamente mencionados, a taxa de metabolismo da cafeína pode ser inibida ou reduzida com a gravidez, afetada pelo uso de contraceptivos orais e aumentada ou induzida pelo consumo excessivo de cafeína e/ou tabagismo (Guest *et al.*, 2021). Dessa forma, foi observado que após ingestão da mesma quantidade de cafeína, as mulheres apresentam uma maior suscetibilidade aos efeitos ansiogênicos da cafeína, quando comparadas com os homens. As possíveis razões para esta diferença incluem os níveis de esteroides sexuais, mecanismos hemodinâmicos, respostas ao ácido úrico e polimorfismos genéticos, que podem influenciar a modulação do metabolismo da cafeína (Zhang *et al.*, 2021).

As diferenças interindividuais parecem estar associadas às variações em genes específicos, como o CYP1A2 e o ADORA2A, que desempenham papéis significativos no metabolismo, sensibilidade e resposta à cafeína (Guest *et al.*, 2021).

### 2.7.2. Determinantes genéticos associados à cafeína

A influência da genética é crucial nas variações que ocorrem na ingestão, absorção, metabolismo e nos efeitos fisiológicos e funcionais da cafeína, estando claramente envolvida na variabilidade individual no consumo de cafeína e nos seus efeitos (Nehlig, 2018; de Souza *et al.*, 2022). Em vários genes, foram identificados polimorfismos que

afetam o metabolismo da cafeína as suas implicações funcionais (Nehlig, 2018; de Souza *et al.*, 2022).

A variabilidade genética assume um papel significativo nas enzimas responsáveis pelo metabolismo da cafeína e na expressão dos recetores da adenosina, com destaque especial para o recetor A2A. Este é o principal recetor influenciado, estando subjacente à maioria dos efeitos fisiológicos da cafeína no corpo e no cérebro, contribuindo para a regulação da homeostase do sono (Nehlig, 2018; Reichert *et al.*, 2022). A cafeína atua através do bloqueio do recetor de adenosina A2A (ADORA2A), responsável por mediar alguns efeitos psicostimulantes da substância (Cornelis *et al.*, 2018).

As variantes genéticas de ADORA2A têm um impacto significativo na acumulação de propensão ao sono, regulada homeostaticamente durante períodos prolongados de vigília (Nehlig, 2018; Reichert *et al.*, 2022). Em particular, a variante 1976T>C tem sido constantemente associada à modulação do desempenho neuro comportamental durante a restrição de sono, bem como os efeitos individuais da cafeína no estado de alerta, atenção e sono (Baur *et al.*, 2021). Além disso, a variante 1976>C deste polimorfismo contribui para uma maior sensibilidade à ansiedade induzida pela cafeína (Erblang *et al.*, 2019; Reichert *et al.*, 2022). Também se sabe que o polimorfismo rs5751876 constitui um importante determinante na promoção do despertar pela cafeína (Erblang *et al.*, 2019).

As variações genéticas no gene ADORA2A desempenham um papel crucial nos efeitos tanto subjetivos quanto objetivos na qualidade e estrutura do sono, além de influenciarem o EEG durante o sono (Clark *et al.*, 2017; Nehlig, 2018; Reichert *et al.*, 2022). Assim, sugere-se que o sistema adenosinérgico pode contribuir para o mecanismo neurobiológico subjacente à relação entre perturbações de sono e ansiedade (Reichert *et al.*, 2022).

Além do gene ADORA2A, foram identificados polimorfismos do gene CYP1A2, responsável pela metabolização da cafeína em cerca de 95%. Consequentemente, os polimorfismos do CYP1A2 podem ser responsáveis pela diversidade no metabolismo hepático da cafeína (Clark *et al.*, 2017; Cornelis *et al.*, 2018).

Um polimorfismo específico no gene CYP1A2, conhecido como variação rs762551, reduz a indução enzimática, afetando a catabolização da cafeína em paraxantina e outras dimetilxantinas (Nehlig, 2018; de Souza *et al.*, 2022). Essa variação, que envolve uma substituição de A por C na posição 163, está presente em cerca de 54% da população.

Indivíduos com a variante C apresentam uma metabolização mais lenta da cafeína em comparação com os homozigotos AA, o que pode resultar numa maior incidência de efeitos colaterais (Nehlig, 2018; de Souza *et al.*, 2022).

Além disso, foi identificado um polimorfismo ao nível do CYP2A6, uma enzima hepática envolvida no metabolismo da paraxantina (Nehlig, 2018).

## 2.8. Efeito da cafeína em grupos específicos

### 2.8.1. Crianças e adolescentes

Os refrigerantes representam a principal fonte de ingestão de cafeína em crianças, especialmente na faixa etária entre os 2 e os 13 anos (Zhang *et al.*, 2020). Além disso, as bebidas energéticas são amplamente consumidas por crianças e adolescentes, suscitando preocupações devido ao elevado teor de açúcar e cafeína (Nuss *et al.*, 2021).

Outras preocupações devem ser tidas em conta, uma vez que a exposição à cafeína pode variar em função do peso corporal. Isso é particularmente relevante no caso dos adolescentes e dos idosos, já que, apesar da ingestão de cafeína na dieta ser comparável à dos adultos, essas populações geralmente têm um peso corporal menor (Clark *et al.*, 2017). Devido às diferenças no peso corporal, os mesmos efeitos ocorrerão com doses proporcionalmente menores nas crianças. Atualmente, não existem diretrizes específicas para a ingestão de cafeína nesta faixa etária, sendo recomendado que não se ultrapasse 2,5mg/kg (Halldorsson *et al.*, 2021).

Desta forma, esta faixa etária constitui um grupo vulnerável aos efeitos adversos associados ao consumo excessivo de cafeína. Isto deve-se não apenas ao peso corporal inferior em comparação com a população adulta, o que resulta numa dose de cafeína por quilograma de peso corporal mais elevada, mas também devido à falta de tolerância aos efeitos da cafeína, devido ao consumo menos frequente (Temple, 2019).

Os principais efeitos decorrentes da ingestão aguda de cafeína em crianças e adolescentes incluem o aumento da excitação, atenção e comportamento locomotor (Temple, 2019). Doses moderadas de cafeína, situadas entre os 200mg e os 300mg, podem proporcionar uma maior sensação de bem-estar, além de aumentar a concentração, excitação e energia (Temple, 2019).

No entanto, crianças e adolescentes relatam frequentemente sintomas como agitação, irritabilidade, nervosismo, dificuldades de concentração e sintomas de abstinência após o consumo de bebidas energéticas (Iversen *et al.*, 2018). Além do mencionado, doses equivalentes a 1,4mg de cafeína por quilograma de peso corporal podem impactar negativamente a capacidade de adormecer e reduzir a duração do sono (Iversen *et al.*, 2018). O consumo de cafeína está significativamente relacionado com a rotina de sono, sensação de cansaço matinal e o sono agitado em crianças, sendo que esse consumo está correlacionado com um aumento nos problemas de sono (Watson *et al.*, 2017).

Também se sabe que adolescentes que consomem regularmente bebidas cafeinadas apresentam maior variabilidade no padrão de sono, com atraso nas noites subsequentes ao consumo diurno de cafeína (Mathew *et al.*, 2021). É importante realçar que, embora os efeitos a longo prazo do consumo de cafeína na maturação cerebral durante a adolescência ainda não estejam completamente compreendidos, dados relativos aos adultos sugerem que o consumo crônico de cafeína pode influenciar a morfologia cortical (Reichert *et al.*, 2021).

Em crianças, a toxicidade da cafeína resulta em episódios graves de vômitos, taquicardia, agitação do SNC e diurese (Temple, 2019). Além disso, doses elevadas de cafeína, entre 3 a 9mg/kg/dia de pessoa corporal, aumentam a ocorrência de dores de cabeça, dores de estômago e náuseas nas crianças. Algumas pesquisas indicam uma possível associação entre o consumo de cafeína e problemas comportamentais a longo prazo nos jovens, incluindo raiva, comportamento violento, consumo de álcool, cigarros e drogas (Temple, 2019).

É de extrema importância conduzir mais estudos com o intuito de investigar quais os fatores alimentares e de estilo de vida que poderão estar vinculados ao consumo de bebidas energéticas por adolescentes. Desta forma, permitiria a identificação de grupos específicos e a implementação de programas de saúde pública destinados a reduzir o consumo entre os jovens. Portanto, é benéfico sensibilizar os adolescentes sobre os efeitos prejudiciais dessas bebidas especialmente devido à falta de conhecimento sobre os seus ingredientes, ações e os limites diários recomendados (Nuss *et al.*, 2021).

### 2.8.2. Idosos

É amplamente reconhecido que a idade exerce uma influência significativa no padrão de sono, assim como sobre a resposta ao consumo de cafeína (Hu et al., 2020). À medida que as pessoas envelhecem, a qualidade do sono tende a deteriorar-se progressivamente, e essa mudança é mais pronunciada no aumento da sensibilidade à cafeína, em comparação com adultos mais jovens (Hu et al., 2020).

A idade está associada a alterações no cérebro envelhecido, afetando tanto a formação de adenosina quanto a ativação dos seus recetores, sendo observada uma diminuição na densidade dos recetores A2A (Frozi *et al.*, 2018). Em adultos de meia idade, doses mais elevadas de cafeína, cerca de 400mg, resultam num maior aumento da latência do sono e uma redução no tempo total de sono, quando comparados com adultos jovens (Frozi *et al.*, 2018).

### 2.8.3. Indivíduos com problemas de saúde subjacentes

Existem populações mais suscetíveis a experimentar efeitos adversos com doses de cafeína consideravelmente menores, especialmente pessoas com perturbações e deficiências mentais ou psiquiátricas, como a demência (Kromhout *et al.*, 2019). Acredita-se que isso esteja relacionado a alterações neurobiológicas nos recetores de adenosina, visto que, no caso do *Alzheimer*, a densidade do recetor A1 diminui e a expressão do recetor A2 aumenta durante a progressão da doença. Enquanto o recetor A1 inibe os efeitos que promovem a vigília, o recetor A2 estimula mecanismos indutores da sonolência (Kromhout *et al.*, 2019).

Contudo, devido às diferentes alterações na expressão dos recetores durante a progressão da doença, os efeitos da cafeína podem variar entre adultos saudáveis e pacientes com diferentes estágios de demência (Kromhout *et al.*, 2019). No entanto, existem indicações de que a cafeína pode tanto induzir como reduzir sintomas neuropsiquiátricos e dificuldades de sono em pacientes com demência. Portanto, recomenda-se a consideração do consumo de cafeína como parte de uma abordagem individualizada para lidar com os sintomas neuropsiquiátricos (Kromhout *et al.*, 2019).

Por outras palavras, a cafeína tem diversos efeitos no sistema neuropsiquiátrico, podendo intensificar sintomas como agitação e ansiedade, ao mesmo tempo que pode reduzir

sintomas de depressão ou apatia (Kromhout *et al.*, 2019). Pessoas com doença bipolar, após consumo de uma chávena de café, manifestam mais tonturas, palpitações e taquicardia, em comparação com as pessoas do grupo de controlo. Além disso, aqueles que consomem café têm uma maior incidência de suicídios e episódios maníacos em comparação com os não consumidores de café (Frigerio *et al.*, 2021). Ainda na doença bipolar, existem relatos de que a redução ou interrupção do consumo elevado de cafeína pode aumentar as concentrações séricas de lítio, o que sugere que a cafeína pode suprimir a ação do tratamento com o lítio (Frigerio *et al.*, 2021). Isto é explicado pelo facto de a excreção de lítio depender, em grande parte, da concentração de sódio na urina (Frigerio *et al.*, 2021). Assim, a cafeína, ao inibir a reabsorção de sódio no tubular proximal, pode aumentar a eliminação do lítio. Foi observado que o aumento agudo do consumo de cafeína pode preceder episódios maníacos em doentes com doença bipolar, possivelmente devido a efeitos estimulantes que afetam os padrões de sono e/ou metabolismo de lítio ou outros medicamentos. Além do mencionado, a cafeína foi associada à indução de sintomas maníacos e pode mesmo desencadear o desenvolvimento de doença bipolar em pessoas sem histórico de distúrbios psiquiátricos (Frigerio *et al.*, 2021).

## 2.9. Tolerância e abstinência da cafeína

O consumo crónico de cafeína pode provocar o desenvolvimento de tolerância, que é uma adaptação do organismo decorrente da exposição repetida a uma substância (Nehlig, 2018). Essa tolerância pode-se manifestar de duas formas. Em primeiro lugar, a quantidade necessária para alcançar os efeitos pretendidos aumenta ao longo do tempo, resultando num aumento gradual das doses consumidas. Em segundo, pode ocorrer tolerância a alguns efeitos adversos, o que leva a um aumento no consumo ao longo do tempo (Nehlig, 2018).

A tolerância à cafeína pode-se desenvolver em apenas quatro dias de consumo regular (Mathew *et al.*, 2021). Essa adaptação do organismo pode ser identificada através de várias medidas fisiológicas, incluindo níveis de cortisol, pressão arterial, frequência cardíaca, bem como por meio de avaliações subjetivas como o estado de alerta (Weibel *et al.*, 2021b).

A exposição contínua à cafeína pode desencadear adaptações a nível neuronal que influenciam os efeitos estimulantes da cafeína, resultando nos sintomas de abstinência quando o consumo de cafeína é interrompido (Weibel *et al.*, 2020; Reichert *et al.*, 2022;

Gardiner *et al.*, 2023). Essas adaptações incluem mudanças na regulação positiva dos recetores de adenosina e um aumento nas concentrações de adenosina no plasma (Weibel *et al.*, 2020; Reichert *et al.*, 2022; Gardiner *et al.*, 2023).

A ingestão crónica de cafeína provoca alterações nas propriedades adenosinérgicas, incluindo a regulação positiva da sinalização A1R (Lin *et al.*, 2023). Isto ocorre através do aumento da expressão genética, regulação positiva da afinidade pelos agonistas e regulação negativa da afinidade pelos antagonistas, além da acumulação de adenosina endógena extracelular (Lin *et al.*, 2023). A ingestão repetida de cafeína resulta num aumento da sensibilidade da ligação à adenosina, atribuído ao aumento dos recetores de adenosina ou a alterações nas funções dos heterómeros dos recetores de adenosina (Weibel *et al.*, 2021b).

Estas adaptações não apenas atenuam os efeitos comportamentais da cafeína devido ao desenvolvimento de tolerância, mas também reforçam a sinalização inibitória da adenosina após a interrupção da cafeína (Lin *et al.*, 2023). Essa sinalização é responsável pela diminuição da atenção durante o período de abstinência, afetando a transmissão de dopamina e glutamato (Lin *et al.*, 2023). Além disso, estas alterações neuronais podem desempenhar um papel nas perturbações da regulação homeostática do sono-vigília, contribuindo para o aumento da sonolência após a cessação da cafeína (Weibel *et al.*, 2021b). Essas mudanças representam mecanismos compensatórios de adaptação do neuromodulador da adenosina à presença prolongada de um antagonista do recetor de adenosina (Reichert *et al.*, 2022).

Os sintomas de abstinência podem ocorrer logo a partir das 6 h após a última ingestão, atingindo o seu pico de intensidade 20 a 51 horas, com uma duração máxima de nove dias (Weibel *et al.*, 2021b). Estes valores podem variar dependendo do padrão de consumo e da velocidade individual do metabolismo (Reichert *et al.*, 2022).

Os sintomas de abstinência incluem diminuição do estado de alerta, comprometimento do desempenho cognitivo e alterações no eletroencefalograma durante a vigília (Weibel *et al.*, 2020). A retirada da cafeína pode resultar num aumento da sonolência, especialmente durante o dia (Treur *et al.*, 2018). Embora a abstinência possa, inicialmente, estar associada a pequenas melhorias do sono, esses efeitos parecem ser de curta duração (Irish *et al.*, 2021).

Além do aumento da pressão do sono, observa-se um pior desempenho na vigília ao longo do dia e da noite, bem como um início mais rápido do sono NREM (Weibel *et al.*, 2020). Mesmo em doses moderadas, o consumo crônico de cafeína pode comprometer o desempenho da memória de trabalho, podendo este permanecer reduzido durante 36 horas após a suspensão da cafeína. Estes sintomas associados à suspensão do consumo de cafeína podem ser restaurados 10 dias de abstinência (Lin *et al.*, 2023).

### III. CONCLUSÃO

A ingestão de cafeína tem efeitos distintos na saúde e no padrão de sono, podendo ser tanto benéfica quanto prejudicial. Os diversos estudos indicam que os efeitos positivos da cafeína estão relacionados principalmente ao SNC, resultando em maior alerta, atenção, concentração, sensação de bem-estar, energia e produtividade. Esses efeitos benéficos também se estendem à saúde cardiovascular e à prevenção do declínio cognitivo, como em casos de demência. Além disso, as evidências demonstram que a cafeína tem um impacto positivo nos sintomas de depressão, possivelmente devido à sua interação com o sistema serotoninérgico. No entanto, é importante que o consumo seja realizado com moderação de forma a obter os efeitos pretendidos.

Por outro lado, o consumo de cafeína também pode levar a efeitos adversos, sendo os distúrbios do sono os mais comuns. Os estudos incluídos demonstraram que a cafeína reduz a eficácia do sono, aumenta o tempo necessário para adormecer e prejudica a qualidade do sono, afetando particularmente o estágio REM do sono, que é essencial para a sensação de descanso. Além dos impactos no sono, a cafeína afeta o sistema cardiovascular e contribui para a osteoporose.

Os resultados ressaltam a relevância de considerar a sensibilidade individual à cafeína, bem como os possíveis fatores genéticos envolvidos, uma vez que estes afetam tanto os benefícios terapêuticos quanto a prevalência dos efeitos colaterais associados ao consumo de cafeína. Esses fatores têm impacto nas diferenças observadas na quantidade ingerida, na absorção, metabolismo e, por conseguinte, nos efeitos funcionais. É importante realçar que o consumo regular de cafeína promove o desenvolvimento de tolerância e sintomas de abstinência, quando da cessação do consumo. Tal como demonstrado, essa tolerância surge após apenas quatro dias de consumo regular, verificando-se uma adaptação do organismo na quantidade de cafeína ingerida para alcançar os efeitos desejados, assim como para desenvolver tolerância aos efeitos adversos.

Como futuras linhas de pesquisa, é necessário realizar mais estudos com o intuito de explorar o impacto da cafeína noutros aspetos da saúde humana, uma vez que o sono constitui o foco principal dos estudos previamente realizados. Além disso, é crucial conduzir mais pesquisas em crianças e adolescentes, de forma a estabelecer limites máximos de consumo, dado o elevado consumo nesta faixa etária, através da ingestão de

bebidas energéticas. Ainda neste grupo etário, é essencial aumentar a consciencialização sobre os riscos associados ao consumo destas bebidas, uma vez que na maioria dos casos não estão conscientes da presença de cafeína e outras substâncias estimulantes. Para além do mencionado, e considerando a elevada prevalência de depressão e/ou sintomas depressivos, também é fundamental realizar mais estudos para investigar a importância da cafeína no tratamento da depressão, bem como determinar doses recomendadas e possíveis interações sinérgicas com os tratamentos antidepressivos.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Amer, S. A. *et al.* (2023). Caffeine addiction and determinants of caffeine consumption among health care providers: a descriptive national study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 27(8), pp. 3230-3242.
- Anderson, J. R. *et al.* (2018). Using coffee to compensate for poor sleep: Impact on vigilance and implications for workplace performance. *Appl Ergon*, 70, pp. 142-147.
- Baird, M. B. e Asif, I. M. (2018). Medications for Sleep Schedule Adjustments in Athletes. *Sports Health*, 10(1), pp. 35-39.
- Baranwal, N., Yu, P. K. e Siegel, N. S. (2023). Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, 77, pp. 59-69.
- Barnard, J. *et al.* (2022). The Impact of Dietary Factors on the Sleep of Athletically Trained Populations: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(16), pp.
- Baur, D. M. *et al.* (2021). Coffee effectively attenuates impaired attention in ADORA2A C/C-allele carriers during chronic sleep restriction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 109, pp. 110232.
- Błaszczyk-Bębenek, E., Jagielski, P. e Schlegel-Zawadzka, M. (2021). Caffeine Consumption in a Group of Adolescents from South East Poland-A Cross Sectional Study. *Nutrients*, 13(6), pp.
- Bogati, S. *et al.* (2020). Association of the Pattern and Quality of Sleep with Consumption of Stimulant Beverages, Cigarette and Alcohol among Medical Students. *J Nepal Health Res Counc*, 18(3), pp. 379-385.
- Boolani, A. *et al.* (2020). Caffeine-Containing, Adaptogenic-Rich Drink Modulates the Effects of Caffeine on Mental Performance and Cognitive Parameters: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Nutrients*, 12(7), pp.
- Burrows, T., Fenton, S. e Duncan, M. (2020). Diet and sleep health: a scoping review of intervention studies in adults. *J Hum Nutr Diet*, 33(3), pp. 308-329.
- Caviness, C. M., Anderson, B. J. e Stein, M. D. (2019). Impact of Nicotine and Other Stimulants on Sleep in Young Adults. *J Addict Med*, 13(3), pp. 209-214.
- Centofanti, S. *et al.* (2018). Coping with shift work-related circadian disruption: A mixed-methods case study on napping and caffeine use in Australian nurses and midwives. *Chronobiol Int*, 35(6), pp. 853-864.
- Choi, J. (2020). Motivations Influencing Caffeine Consumption Behaviors among College Students in Korea: Associations with Sleep Quality. *Nutrients*, 12(4), pp.
- Clark, I. e Landolt, H. P. (2017). Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*, 31, pp. 70-78.

- Cornelis, M. C. e Munafo, M. R. (2018). Mendelian Randomization Studies of Coffee and Caffeine Consumption. *Nutrients*, 10(10), pp.
- de Souza, J. G. *et al.* (2022). Risk or benefit? Side effects of caffeine supplementation in sport: a systematic review. *Eur J Nutr*, 61(8), pp. 3823-3834.
- Doty, T. J. *et al.* (2017). Limited Efficacy of Caffeine and Recovery Costs During and Following 5 Days of Chronic Sleep Restriction. *Sleep*, 40(12), pp.
- Drogou, C. *et al.* (2023). Relationship between genetic polymorphisms of cytokines and self-reported sleep complaints and habitual caffeine consumption. *Sleep Med*, 101, pp. 66-76.
- Dunican, I. C. *et al.* (2018). Caffeine use in a Super Rugby game and its relationship to post-game sleep. *Eur J Sport Sci*, 18(4), pp. 513-523.
- Erblang, M. *et al.* (2019). The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. *Genes (Basel)*, 10(12), pp.
- Frigerio, S., Strawbridge, R. e Young, A. H. (2021). The impact of caffeine consumption on clinical symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord*, 23(3), pp. 241-251.
- Frozi, J. *et al.* (2018). Distinct sensitivity to caffeine-induced insomnia related to age. *J Psychopharmacol*, 32(1), pp. 89-95.
- Gardiner, C. *et al.* (2023). The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 69, pp. 101764.
- Grant, C. L. *et al.* (2018). The impact of caffeine consumption during 50 hr of extended wakefulness on glucose metabolism, self-reported hunger and mood state. *J Sleep Res*, 27(5), pp. e12681.
- Guest, N. S. *et al.* (2021). International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr*, 18(1), pp. 1.
- Halldorsson, T. I. *et al.* (2021). Caffeine exposure from beverages and its association with self-reported sleep duration and quality in a large sample of Icelandic adolescents. *Food Chem Toxicol*, 157, pp. 112549.
- Halson, S. L. e Juliff, L. E. (2017). Sleep, sport, and the brain. *Prog Brain Res*, 234, pp. 13-31.
- Herden, L. e Weissert, R. (2020). The Effect of Coffee and Caffeine Consumption on Patients with Multiple Sclerosis-Related Fatigue. *Nutrients*, 12(8), pp.
- Higbee, M. R. *et al.* (2020). Nurses Consuming Energy Drinks Report Poorer Sleep and Higher Stress. *West J Nurs Res*, 42(1), pp. 24-31.

- Hu, Y., Stephenson, K. e Klare, D. (2020). The dynamic relationship between daily caffeine intake and sleep duration in middle-aged and older adults. *J Sleep Res*, 29(6), pp. e12996.
- Hussain, A. *et al.* (2018). Cardiovascular Pathologies Associated with Excessive Energy Drink Consumption: A Review. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 28(2), pp. 107-113.
- Iranpour, S. e Sabour, S. (2019). Inverse association between caffeine intake and depressive symptoms in US adults: data from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *Psychiatry Res*, 271, pp. 732-739.
- Irish, L. A. *et al.* (2021). The effect of caffeine abstinence on sleep among habitual caffeine users with poor sleep. *J Sleep Res*, 30(1), pp. e13048.
- Irwin, C. *et al.* (2020). Effects of acute caffeine consumption following sleep loss on cognitive, physical, occupational and driving performance: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 108, pp. 877-888.
- Iversen, K. L. *et al.* (2018). Children and adolescents need protection against energy drinks. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 138(14), pp.
- Jee, H. J. *et al.* (2020). Effect of Caffeine Consumption on the Risk for Neurological and Psychiatric Disorders: Sex Differences in Human. *Nutrients*, 12(10), pp.
- Kim, E. J. *et al.* (2021). Coffee Consumption and Incident Tachyarrhythmias: Reported Behavior, Mendelian Randomization, and Their Interactions. *JAMA Intern Med*, 181(9), pp. 1185-1193.
- Kromhout, M. A. *et al.* (2019). Caffeine and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: A systematic review. *Exp Gerontol*, 122, pp. 85-91.
- Lin, Y. S. *et al.* (2023). Brain activity during a working memory task after daily caffeine intake and caffeine withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Sci Rep*, 13(1), pp. 1002.
- Liu, Q. S. *et al.* (2017). Low dose of caffeine enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder and the underlying neural substrates. *Mol Nutr Food Res*, 61(8), pp.
- Mathew, G. M. *et al.* (2021). Too Jittery to Sleep? Temporal Associations of Actigraphic Sleep and Caffeine in Adolescents. *Nutrients*, 14(1), pp.
- McLean, C. P. *et al.* (2019). Caffeine Use in Military Personnel With PTSD: Prevalence and Impact on Sleep. *Behav Sleep Med*, 17(2), pp. 202-212.
- Nadeem, I. M. *et al.* (2021). Energy Drinks and Their Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*, 13(3), pp. 265-277.

- Nehlig, A. (2018). Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacol Rev*, 70(2), pp. 384-411.
- Nunes, R. A. *et al.* (2017). The association between caffeine consumption and objective sleep variables is dependent on ADORA2A c.1083T>C genotypes. *Sleep Med*, 30, pp. 210-215.
- Nuss, T. *et al.* (2021). Energy drink consumption among Australian adolescents associated with a cluster of unhealthy dietary behaviours and short sleep duration. *Nutr J*, 20(1), pp. 64.
- Ogeil, R. P. *et al.* (2020). Psychoactive drug and medication use among patients referred to a tertiary sleep laboratory population. *Psychiatry Res*, 294, pp. 113545.
- Pajcin, M. *et al.* (2019). Effects of strategic early-morning caffeine gum administration on association between salivary alpha-amylase and neurobehavioural performance during 50 h of sleep deprivation. *Accid Anal Prev*, 126, pp. 160-172.
- Park, J. *et al.* (2018). Lifetime coffee consumption, pineal gland volume, and sleep quality in late life. *Sleep*, 41(10), pp.
- Pickering, C. e Grgic, J. (2019). Caffeine and Exercise: What Next? *Sports Med*, 49(7), pp. 1007-1030.
- Quiquempoix, M. *et al.* (2023). Relationship between Habitual Caffeine Consumption, Attentional Performance, and Individual Alpha Frequency during Total Sleep Deprivation. *Int J Environ Res Public Health*, 20(6), pp.
- Ramos-Campo, D. J. *et al.* (2019). Impact of Caffeine Intake on 800-m Running Performance and Sleep Quality in Trained Runners. *Nutrients*, 11(9), pp.
- Reichert, C. F., Deboer, T. e Landolt, H. P. (2022). Adenosine, caffeine, and sleep-wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res*, 31(4), pp. e13597.
- Reichert, C. F. *et al.* (2021). Wide awake at bedtime? Effects of caffeine on sleep and circadian timing in male adolescents - A randomized crossover trial. *Biochem Pharmacol*, 191, pp. 114283.
- Reuter, S. E. *et al.* (2021). The effect of high-dose, short-term caffeine intake on the renal clearance of calcium, sodium and creatinine in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*, 87(11), pp. 4461-4466.
- Rubio, C. *et al.* (2022). Caffeine, D-glucuronolactone and Taurine Content in Energy Drinks: Exposure and Risk Assessment. *Nutrients*, 14(23), pp.
- Shattuck, N. L. e Matsangas, P. (2017). Sunlight Exposure, Work Hours, Caffeine Consumption, and Sleep Duration in the Naval Environment. *Aerosp Med Hum Perform*, 88(6), pp. 579-585.

- Shimura, A. *et al.* (2020). Which sleep hygiene factors are important? comprehensive assessment of lifestyle habits and job environment on sleep among office workers. *Sleep Health*, 6(3), pp. 288-298.
- Temple, J. L. (2019). Review: Trends, Safety, and Recommendations for Caffeine Use in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 58(1), pp. 36-45.
- Tomanic, M. *et al.* (2022). Energy Drinks and Sleep among Adolescents. *Nutrients*, 14(18), pp.
- Treur, J. L. *et al.* (2018). Investigating genetic correlations and causal effects between caffeine consumption and sleep behaviours. *J Sleep Res*, 27(5), pp. e12695.
- Watson, E. J. *et al.* (2017). The Relationship Between Caffeine, Sleep, and Behavior in Children. *J Clin Sleep Med*, 13(4), pp. 533-543.
- Weibel, J. *et al.* (2021a). Regular Caffeine Intake Delays REM Sleep Promotion and Attenuates Sleep Quality in Healthy Men. *J Biol Rhythms*, 36(4), pp. 384-394.
- Weibel, J. *et al.* (2020). Caffeine-dependent changes of sleep-wake regulation: Evidence for adaptation after repeated intake. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 99, pp. 109851.
- Weibel, J. *et al.* (2021b). The impact of daily caffeine intake on nighttime sleep in young adult men. *Sci Rep*, 11(1), pp. 4668.
- Xie, G. *et al.* (2021). Caffeine-related effects on cognitive performance: Roles of apoptosis in rat hippocampus following sleep deprivation. *Biochem Biophys Res Commun*, 534, pp. 632-638.
- Young, D. R. *et al.* (2020). Dietary behaviors and poor sleep quality among young adult women: watch that sugary caffeine! *Sleep Health*, 6(2), pp. 214-219.
- Zhang, H., Lee, Z. X. e Qiu, A. (2020). Caffeine intake and cognitive functions in children. *Psychopharmacology (Berl)*, 237(10), pp. 3109-3116.
- Zhang, R. C. e Madan, C. R. (2021). How does caffeine influence memory? Drug, experimental, and demographic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 131, pp. 525-538.
- Zhu, G. *et al.* (2019). Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with sociodemographic characteristics, physical activity and caffeine. *PLoS One*, 14(12), pp. e0226220.