

Cafeína e o sono: implicações neuroanatômicas e neurofisiológicas

Caffeine and sleep: neuroanatomical and neurophysiological implications

Cafeína y sueño: implicaciones neuroanatómicas y neurofisiológicas

DOI:10.34119/bjhrv7n2-246

Originals received: 03/01/2024

Acceptance for publication: 03/22/2024

Italo da Silva Lobão

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: italolobao01@gmail.com

Iuri Rodrigues Nogueira

Graduando em Enfermagem

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: iurinogueira01@gmail.com

João Victor Lopes da Cunha

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: joavictor29072002@hotmail.com

Gabriel Lima Ramos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: dmgabriel@outlook.com

Williams Queiroz Mota

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: williams_silva_motinha@hotmail.com

Loeste Arruda Barbosa

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil

E-mail: loeste.arruda@uerr.edu.br

Luana Maria Dutra Leite
Pós-Graduada em Psiquiatria Infantil
Instituição: Universidade Estadual de Roraima
Endereço: Boa Vista - Roraima, Brasil
E-mail: lua.dutra.leite@gmail.com

RESUMO

A cafeína é um dos estimulantes naturais do sistema nervoso central (SNC) que faz parte da classe das metilxantinas. É a bebida catalisadora psicoativa mais ingerida em todo o mundo. Visto isso, é de devido interesse compreender as possíveis consequências do consumo excessivo dessa substância. Dessa forma, o objetivo desta revisão é realizar uma descrição dos efeitos da cafeína sobre o organismo humano com enfoque sobre o sono e seus impactos ao sistema nervoso central (SNC). Esta finalidade foi possibilitada e delineada a partir de literaturas pertinentes ao tema presentes nos seguintes bancos de dados: PubMed, Google Acadêmico. E com isso trouxe os seguintes resultados: em meio às literaturas analisadas, foi confirmado que a cafeína induz diminuição do volume de matéria cinzenta (GMVs). De tal maneira, conclui-se que os efeitos estimulantes da cafeína sobre o sistema nervoso central estão amplamente descritos e referenciados em literatura científica internacional. Seus efeitos adversos podem ser lesivos à saúde humana podendo impactar negativamente a homeostase do sono e repercutir na redução de matéria cinzenta (GMVs).

Palavras-chave: cafeína, energéticos, sono, implicações neurológicas.

ABSTRACT

Caffeine is one of the natural stimulants of the central nervous system (CNS) that is part of the methylxanthine class. It is the most consumed psychoactive catalyst drink in the world. Given this, it is of great interest to understand the possible consequences of excessive consumption of this substance. Therefore, the objective of this review is to describe the effects of caffeine on the human body with a focus on sleep and its impacts on the central nervous system (CNS). This purpose was made possible and outlined based on literature relevant to the topic present in the following databases: PubMed, Google Scholar. And with this it brought the following results: among the literature analyzed, it was confirmed that caffeine induces a decrease in gray matter volume (GMVs). Therefore, it is concluded that the stimulating effects of caffeine on the central nervous system are widely described and referenced in international scientific literature. Its adverse effects can be harmful to human health and can negatively impact sleep homeostasis and result in the reduction of gray matter (GMVs).

Keywords: Caffeine, energy drinks, sleep, neurological implications.

RESUMEN

La cafeína es uno de los estimulantes naturales del sistema nervioso central (SNC) y forma parte de la clase de las metilxantinas. Es la bebida catalizadora psicoactiva más consumida en el mundo. Por lo tanto, es interesante conocer las posibles consecuencias del consumo excesivo de esta sustancia. El objetivo de esta revisión es describir los efectos de la cafeína en el cuerpo humano, centrándose en el sueño y su impacto en el sistema nervioso central (SNC). Este objetivo fue posible y perfilado a partir de la literatura relevante sobre el tema en las siguientes bases de datos: PubMed, Google Scholar. Esto condujo a los siguientes resultados: entre la literatura analizada, se confirmó que la cafeína induce una disminución del volumen de materia gris (VCM). La conclusión es que los efectos estimulantes de la cafeína sobre el sistema nervioso central están ampliamente descritos y referenciados en la literatura científica

internacional. Sus efectos adversos pueden ser perjudiciales para la salud humana, impactando negativamente en la homeostasis del sueño y reduciendo la materia gris (GMVs).

Palabras clave: cafeína, bebidas energéticas, sueño, implicaciones neurológicas.

1 INTRODUÇÃO

A cafeína é um dos estimulantes naturais do sistema nervoso central (SNC) que faz parte da classe das metilxantinas. É a bebida catalisadora psicoativa mais ingerida em todo o mundo, sendo derivativa principalmente dos grãos de café, porém está presente de forma natural em certos tipos de chás e em grãos de cacau e de forma artificial como acréscimo às bebidas industrializadas. Embora existam outros motivos para a utilização desta substância, o majoritário se dá devido à busca incessante de se combater a sonolência e a fadiga (Nehlig, Daval, Debry, 1992).

Historicamente o início do consumo da cafeína se deu pela ingestão de café e chá. Todavia, com um hiato de tempo surgiram os energéticos, que consistem em bebidas ricas em cafeína e açúcar. Essas passaram a ser populares e, por conta de um sabor agradável e uma potencial disponibilidade, iniciou-se uma grande ameaça em meio aos adolescentes, afinal, os mesmos consomem doses elevadas e atualmente cerca de 80% dos adolescentes são consumidores (Tomanic *et al.*, 2022; Reichert *et al.*, 2021).

Ademais, a cafeína pode efetuar uma função muito importante e necessária na aviação militar, em particular em ocorrências em que os pilotos já estão adinâmicos, mas ainda há necessidade operacional de continuidade de sua missão (Wingelaar-Jagt *et al.*, 2023). Outrossim, essa substância também desempenha um efeito de potenciação na prática de exercícios aeróbicos, levando a um maior tempo de execução do exercício (Degrandis; David; Alberton, 2019).

No entanto, destacam-se alguns efeitos adversos resultantes da ingestão excessiva de cafeína, estes podem ser divididos em dois grupos: (i) leves e (ii) fortes. Nos leves, tem-se a ansiedade, inquietação, insônia, aumento da micção, vermelhidão facial, contrações espasmódicas e tremores musculares, irritabilidade, agitação, aumento de frequência cardíaca ou irregularidade na mesma, e por fim, desconforto gastrointestinal. Esses efeitos podem se agravar, tornando-se efeitos adversos fortes como desorientação, alucinações, psicose, convulsões, arritmias, isquemia e rabdomiólise. A privação abrupta da droga provoca síndrome

de abstinência, iniciada em até 24 horas a partir da última ingestão (Evans; Richards; Battisti, 2022).

Por sua vez, no que concerne ao sono, estudos comprovam que adolescentes que consomem bebidas com muita cafeína e em uma grande frequência e quantidade, não chegam à duração e a qualidade do sono sugeridas, o que vai gerar inúmeras implicações, inclusive o paradoxo que faz com que os jovens entrem em um ciclo vicioso, pois vão em busca de mais desses psicoestimulantes para “mascarar” a sensação de exaustão por conta do sono que não foi completo (Sampasa-Kanyinga; Hamilton; Chaput, 2018).

Todavia, a dependência dos energéticos e outras bebidas com cafeína para evitar o cansaço é uma apenas das várias complicações, pois quando é acarretado uma redução significativa da homeostase do sono é ocasionado mudanças micromorfológicas cerebrais nas mitocôndrias e cromatina que levam à morte celular, bem como alterações de uma forma mais ampla do cérebro (macroestrutural) (Zhao *et al.*, 2016).

Dessa forma, este estudo tem por objetivo fazer uma exposição detalhada dos resultados concernentes aos dados sobre o uso de psicoestimulantes e o que eles podem causar na saúde tanto do sistema nervoso central (SNC) quanto nos outros sistemas de forma sistêmica, pois sendo este um possível problema que se origina na base do consumo, entende-se que a falta de informação à comunidade pode trazer alguns problemas severos.

2 OBJETIVO

Realizar uma descrição do mecanismo de ação dos metabólitos da cafeína sobre o organismo humano com enfoque sobre o sono e seus impactos na morfologia e função cerebral.

3 MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E TRATAMENTO DOS DADOS

O presente manuscrito constitui uma revisão bibliográfica narrativa de natureza qualitativa, onde utilizou-se de uma abordagem coordenada para explorar o conhecimento existente sobre os efeitos da cafeína no sistema nervoso central (SNC) e suas implicações neurológicas. Para este fim, foram selecionados artigos científicos em inglês e português, acessíveis por meio de bases de dados de livre acesso, incluindo *PubMed*® e *Google Acadêmico*®. O recorte temporal adotado para seleção de materiais que constituem esta revisão, abarca artigos publicados entre 2019 e 2024. Entretanto, algumas exceções foram

implementadas, devido à escassez de materiais com ênfase focal no tema. Portanto foram adotadas consultas no referencial bibliográfico dos artigos pesquisados, objetivando-se agregar à qualidade das informações, visto que alguns trabalhos, embora antigos, apresentavam relevância temática para esta revisão.

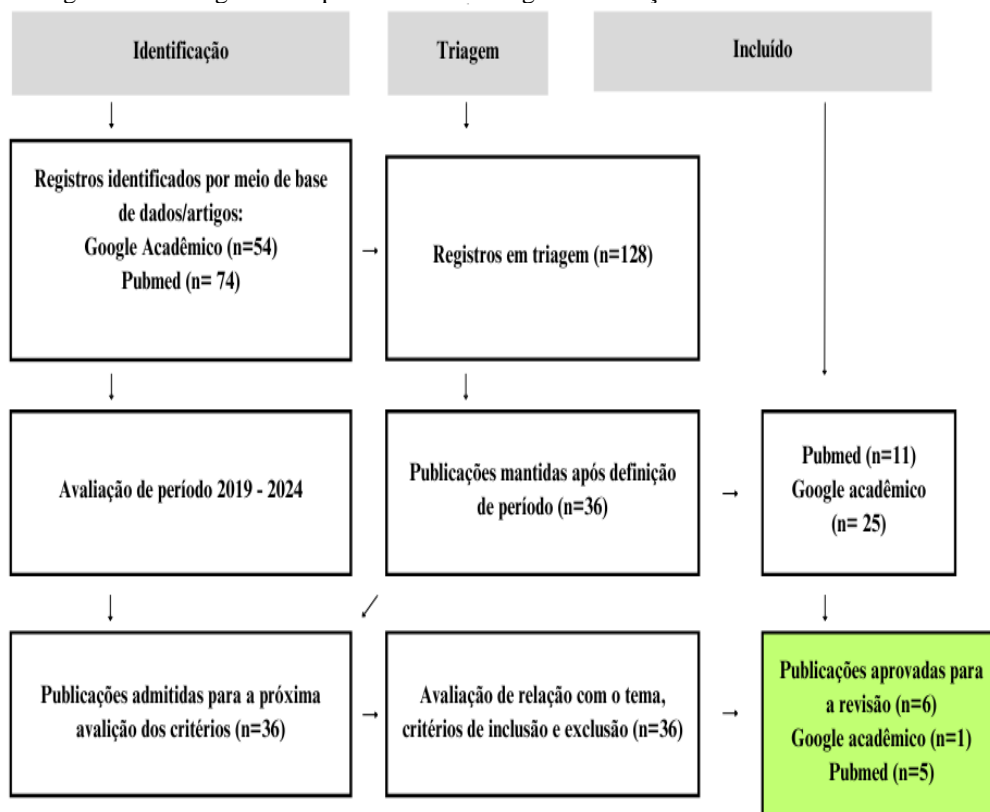
Nesse contexto, adotou-se descritores específicos, como "cafeína" (*caffeine*), "efeitos no SNC" (*effects on the CNS*), "Duplo cego" (*double blind*), "sono" (*sleep*) e empregou-se operadores booleanos, como "and", "or" e "not", para refinar o processo de identificação e seleção de estudos de interesse. Os critérios de inclusão enfatizaram a representatividade das análises; artigos originais de estudos envolvendo coleta de dados primários realizados em adultos foram incorporados à base de dados, para constituir o arcabouço teórico e metodológico de elaboração desta revisão.

Quanto aos critérios de exclusão, considerou-se estudos não representativos ou que não estivessem diretamente relacionados ao tema, independente de sua natureza; também foram excluídas publicações sem revisão por pares duplo-cego e resultados saturados. Esta abordagem metodológica garante uma análise crítica e pontual sobre os efeitos da cafeína no SNC e suas implicações neuroanatômicas e neurofisiológicas, contribuindo para o avanço do conhecimento nessa área.

3.2 FLUXO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A pesquisa por materiais bibliográficos foi realizada em bases de dados de livre acesso, empregando descritores combinados com operadores booleanos. O processo resultou em um total de 128 registros, distribuídos entre 54 trabalhos provenientes do *Google Acadêmico*® e 74 do *PubMed*®, conforme evidenciado na figura 1. Após a aplicação de filtros para restringir os resultados ao período selecionado, foram identificados 25 artigos no *Google Acadêmico*® e 11 no *PubMed*®, totalizando 36 trabalhos relevantes. Seguindo essa etapa, os materiais foram submetidos à análise criteriosa, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Como resultado, apenas um artigo do *Google Acadêmico*® e cinco do *PubMed*® foram considerados adequados para inclusão na pesquisa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo metodológico de seleção do banco de dados.



Fonte: elaboração própria, 2024

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E FARMACOLÓGICA DA CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um fitoquímico alcalóide proveniente de xantinas, que são potentes estimulantes do SNC. Ainda que exista uma ação farmacológica estimulatória sobre o SNC e referências citem sua utilização por conta de seus efeitos sobre o tecido neural e outros sistemas, cafeína não é classificada - para a maior parte dos autores - como uma droga de uso terapêutico (Reis, 2023; Elmenhorst, 2012; Da Silva *et al.*, 2021).

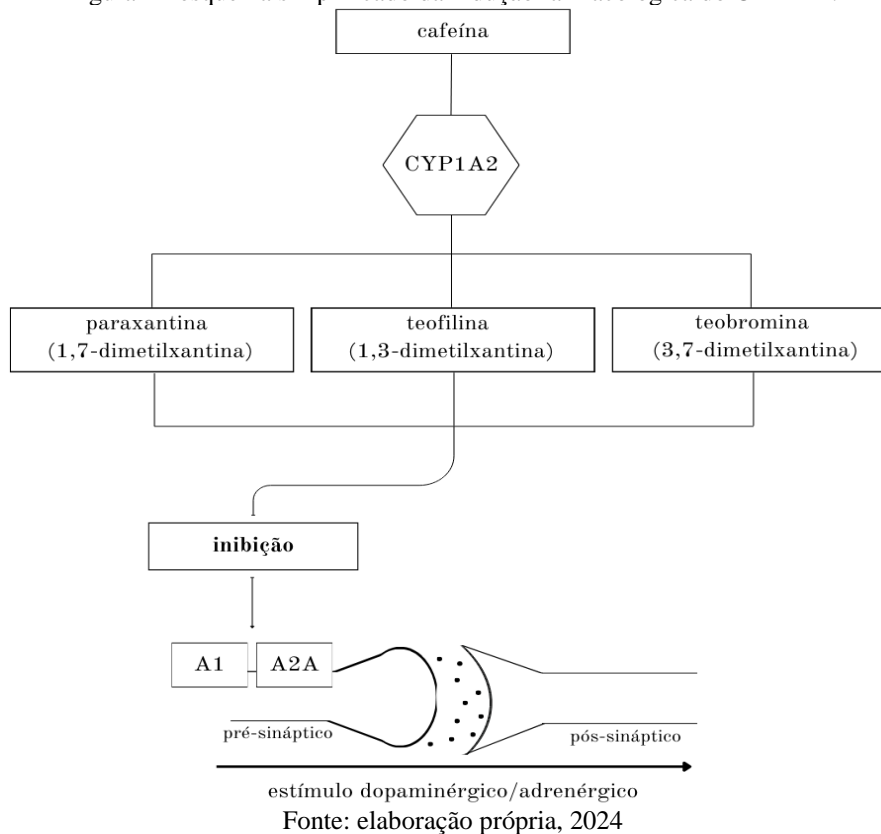
Sua biodisponibilidade é rápida pelo trato gastrointestinal, o que ocasiona em uma boa distribuição pelos tecidos em 30 a 60 min, principalmente em consequência de seu estado lipofílico, visto que permite atravessar as membranas celulares, e inclusive a barreira hematoencefálica (Cappelletti *et al.*, 2015). Entretanto, as características individuais podem variar nos processos farmacocinéticos. O metabolismo hepático foi bem estabelecido em literatura (Reis, 2023; Silvestre; Gianoni; Pereira, 2018; Cappelletti *et al.*, 2015).

A indução da isoenzima do citocromo P450 1A2 oxidase (CYP1A2), catalisa a desmetolação da cafeína em três metabólitos: (84%) paraxantina (1,7-dimetilxantina), (4%)

teofilina (1,3-dimetilxantina) e (12%) teobromina (3,7-dimetilxantina) (figura 2) (Silvestre; Gianoni; Pereira, 2018; Cappelletti *et al.*, 2015). Ademais, o fígado não é o único a fazer essa metabolização, pois tecidos como o renal e o encefálico produzem a citocromo P450 1A2, e, por conseguinte executam essa função (Silvestre; Gianoni; Pereira, 2018; Cappelletti *et al.*, 2015).

Após o metabolismo da cafeína, apenas um total de aproximadamente 2% da cafeína é excretada de forma inalterada, em razão da elevada absorção renal (Cappelletti *et al.*, 2015). As metilxantinas irão atuar bloqueando os receptores de adenosina como A1 e A2A do SNC (Cappelletti *et al.*, 2015; Elmenhorst *et al.*, 2012). Estes receptores são expressos pré-sinápticamente em vários neurônios, sendo a maioria deles dopaminérgicos e adrenérgicos (figura 2).

Figura 2 - esquema simplificado da indução farmacológica do CYP1A2.



No mecanismo fisiológico ocorre a ativação dos receptores de adenosina, e em seguida, é inibido por meio dessa ação a liberação de dopamina e norepinefrina (feedback negativo). Em situação de antagonismo dos receptores de adenosina por parte das metilxantinas, diminui-se a atuação da acetilcolina nesses receptores no núcleo reticular talâmico, o que conseqüentemente reduz a liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA) por parte deste na região do núcleo

geniculado lateral no córtex cerebral, onde ficam os neurônios relés tálamo-corticais, que agora, no estado de vigília induzido pela cafeína, passam a atuar no modo de transmissão contínua, em que os sinais sensoriais que chegam são passados fidedignamente ao córtex cerebral.

Reis (2023) descreve que a cafeína - em razão de seus efeitos estimulantes, diminui consideravelmente a eficácia de benzodiazepínicos, pela redução da rota de transmissão GABAérgica. Farmacocineticamente também interage com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), em especial o paracetamol, aumentando sua biodisponibilidade, trazendo consigo potenciais efeitos nocivos com a utilização em longo prazo.

O antagonismo competitivo dos receptores de adenosina pela cafeína pode também aumentar a liberação de dopamina e noradrenalina, atuando assim como estimulante, haja visto que a adenosina no SNC é uma propiciadora natural de sono e que as células REM-OFF noradrenérgicas, localizadas no lócus ceruleus, quando ativas levam à vigília pela sua liberação de noradrenalina, assim como as REM-OFF histaminérgicas e serotoninérgicas, que também antagonizam as células REM-ON colinérgicas. Por isso que quando as metilxantinas bloqueiam esses receptores, o indivíduo desenvolve uma sensação de alerta e melhora no desempenho em diversas circunstâncias; porém, isso pode trazer riscos, sendo que um deles é a insônia (Golan, 2014; Kandel, 2014).

4.2 IMPLICAÇÕES SOBRE O SONO

A *priori*, sem o consumo de cafeína, foi constatado reduções do volume de matéria cinzenta (GMVs) nos momentos em que a pressão de sono estava anormalmente alta, fato que ocorre com a escassez do sono ou quando este é fracionado (Lin *et al.*, 2021). Foram observados níveis diminuídos de volume de matéria cinzenta no tálamo, acompanhados de um comprometimento cognitivo, em adultos saudáveis após um período prolongado de 72 horas de vigília, em comparação com a condição inicial (Liu *et al.*, 2014).

Em outros estudos, também foi apresentado mudanças na atividade cerebral ao longo de um período de 36 horas de privação de sono, evidenciando uma redução no funcionamento do tálamo direito, ínsula direita, região inferior do lobo parietal direito e também no córtex de associação somatossensorial de ambos os lados do cérebro, observada após 32 horas de falta de sono (Dai *et al.*, 2018).

Em uma análise feita em participantes de uma pesquisa, constatou-se uma relação de alterações evidentes em meio ao comportamento operacional após um intervalo considerável de privação total de sono (TSD); nesta abordagem experimental, observou-se que os tempos de

reações (RTs) ao estímulo alvo (Go) e os valores de falsos alarmes (FA) - respostas incorretas - em relação ao total de estímulos não alvo (No-Go), demonstraram uma repercussão negativa do desempenho após o TSD (Chen *et al.*, 2020).

4.3 IMPLICAÇÕES NEUROANATÔMICAS E NEUROFISIOLÓGICAS

Mediante estas informações, gerou-se dúvidas, pois sabe-se que o declínio da homeostase do sono causa alterações cerebrais e, que o uso de substâncias que contém cafeína altera também a normalidade do sono, visto que antagonizam receptores como A1 e A2A do SNC (Elmenhorst *et al.*, 2012). Com o fim de suplantar a dúvida sobre o uso da cafeína causar alterações cerebrais a longo prazo por modificar a regularidade do sono, Lin *et al.* (2021) levantaram a hipótese de que, por meio dos efeitos sobre a homeostase do sono, a ingestão diária de cafeína provoca alterações nas estruturas do volume de matéria cinzenta (GM).

Para avaliar isso o volume de matéria cinzenta cerebral (GMV) foi mensurado utilizando-se ressonância magnética (RM) após um período de 10 dias de consumo controlado de cafeína, comparado a um grupo de placebo. Este estudo foi conduzido em indivíduos jovens habituais consumidores de cafeína, seguindo um protocolo laboratorial rigorosamente monitorado (Lin *et al.*, 2021).

Para mitigar qualquer potencial viés nos sinais de ressonância magnética, os resultados do volume de matéria cinzenta foram ajustados de acordo com as variações no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) induzidas pela cafeína, em uma abordagem voxel-a-voxel. Como uma medida objetiva para avaliar a pressão homeostática do sono, o foco foi direcionado ao EEG lento de ondas delta (0,75–4,5 Hz), obtido das regiões frontais durante o primeiro episódio de sono não-REM (NREM), ou seja, nos estágios de sono distintos do REM no ciclo inicial do sono (Lin *et al.*, 2021).

Dito isto, nas pesquisas de Lin *et al.* (2021) foi confirmado que a cafeína induz uma diminuição do volume de matéria cinzenta (GMVs) em comparação com a ingestão do placebo, pois na análise baseada em voxel (VBA) que fora realizada houve uma indicação de diminuição mais evidente no lobo temporal medial direito, o que inclui o hipocampo, uma região importante para funções cognitivas e de memória. Ademais, constatou-se declínio no pólo frontal esquerdo, no giro pós-central direito, ínsula direita e cerebelo. Tais resultados também demonstraram uma associação negativa entre a redução do volume de massa cinzenta e a área sob a curva do potencial de excitação cerebral (AUC-CAPX); noutras palavras, ao passo que a redução da matéria cinzenta aumentava, também expandia a AUC-CAPX individual.

Além desta confirmação, vale ressaltar que outra pesquisa de mesmo escopo configurou dados semelhantes. No mesmo estudo foi implementada uma avaliação do funcionamento da memória de trabalho e os padrões cerebrais associados após um período de 10 dias de ingestão periódica de cafeína, bem como após a interrupção desse consumo, em comparação com um período de 10 dias em que foi administrado placebo. Visto isso, os dados preconizaram que o consumo regular de doses moderadas de cafeína pode afetar negativamente a função da memória de trabalho, e esse efeito pode persistir, embora de forma reduzida, mesmo quando a ingestão diária é interrompida abruptamente (Lin *et al.*, 2023).

Outro ponto relevante, é que durante o processo de abstinência da cafeína também foi verificado que a capacidade de atenção dos participantes estava prejudicada. Também foi corroborado que o consumo diário da cafeína pode levar a uma supressão temporária da atividade do hipocampo durante a execução de incumbências de memória. Por conseguinte, em contraste com os efeitos neuroprotetores observados com a ingestão crônica de cafeína em modelos de doenças, indicou-se a partir da pesquisa supracitada que a ingestão diária de cafeína pode ter um efeito diferente em um sistema neural central saudável (Lin *et al.*, 2023).

Todavia, constatou-se que embora a cafeína possa repercutir com declínio de volume de matéria cinzenta, a atividade de ondas lentas (SWA), uma medida da atividade elétrica cerebral durante o sono profundo, não pôde explicar essa redução. Por conseguinte, isso sugere que a plasticidade da região temporal medial sofreu repercussões pela ingestão diária de cafeína, entretanto por meio de uma via diferente de sua interferência aguda no sono. Portanto, a ingestão diária de cafeína pode, conseqüentemente, afetar o GMV, os dados de fato apoiam esta última opção. No entanto, essa alteração não resultou de uma perturbação proporcional na pressão homeostática do sono durante a noite, o que sugere, portanto, outro mecanismo (Lin *et al.*, 2021).

5 CONCLUSÃO

Em vista dos dados revisados, sobreleva-se que a cafeína desempenha influências plurifacetadas no cérebro humano, compreendendo uma notável redução no volume de matéria cinzenta (GMV). Essa descoberta é significativa, pois o GMV, especialmente no lobo temporal medial, desempenha um papel crítico em funções cognitivas como memória e aprendizado.

Ressalta-se também que essa redução no GMV parece ser uma consequência direta da ingestão regular de cafeína, e não simplesmente uma resposta aguda ao sono. Essa distinção é

essencial, afinal, indica que os efeitos da cafeína no SNC podem ser mais complexos do que se pensava de antemão por parte dos pesquisadores.

Embora a cafeína seja profusamente conhecida por seu efeito estimulante que denota um maior estado de alerta e uma melhor performance cognitiva, sua capacidade de influenciar a estrutura cerebral de forma tão significativa é um achado incipiente e intrigante. Esse fato gera indagações importantes relacionadas aos mecanismos subjacentes e ao que isso implica clinicamente, principalmente considerando a redução no GMV associada ao consumo de cafeína.

Dessa forma, essa revisão realça a necessidade de pesquisas adicionais para compreender completamente os efeitos da cafeína no cérebro humano, especialmente no que tange à redução do GMV. Compreender como a cafeína influencia o arcabouço cerebral de maneira distinta de sua influência aguda no sono é extremamente importante, pois, assim, pode-se gerar estratégias eficazes destinadas à intervenção e prevenção de possíveis impactos negativos à saúde.

AGRADECIMENTOS

Às fontes citadas, por construírem o arcabouço teórico e científico que foi objeto de elaboração deste manuscrito; aos nossos orientadores – orientadora Dra Luana Leite e coorientador Prof. Dr. Loeste Arruda.

REFERÊNCIAS

- CAPPELLETTI, Simone et al. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? **Current neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 71-88, 2015.
- CHEN, Xuewei et al. Effects of caffeine on event-related potentials and neuropsychological indices after sleep deprivation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 108, 2020.
- DAI, Xi-Jian et al. Plasticity and susceptibility of brain morphometry alterations to insufficient sleep. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 266, 2018.
- DEGRANDIS, Fabrício Tabelaio; DAVID, Gabriela Barreto; ALBERTON, Cristine Lima. Efeitos agudos da utilização de cafeína sobre o desempenho físico durante exercício aeróbio. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2750-2761, 2019.
- DA SILVA, Guilherme Guimarães Melgaço et al. Suplementos alimentares para desempenho físico e composição corporal: condutas baseadas em evidências. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 7304-7318, 2021.
- ELMENDORST, David et al. Caffeine occupancy of human cerebral A1 adenosine receptors: in vivo quantification with 18F-CPFPX and PET. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 53, n. 11, p. 1723-1729, 2012.
- EVANS, Justin; RICHARDS, John R.; BATTISTI, Amanda S. Caffeine. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.
- GOLAN, David et al. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. **Editora Guanabara Koogan**, 3ª edição, 2014.
- GONÇALVES, Jonas Rodrigo. MANUAL DE ARTIGO DE REVISÃO DE LITERATURA:(1ª edição). **Portal de Livros Abertos da Editora UniProcessus**, v. 11, n. 11, p. 01-76, 2019.
- KANDEL, Eric et al. **Princípios de Neurociências**. AMGH Editora, 5ª edição, 2014.
- LIU, Chunlei et al. Long-term total sleep deprivation reduces thalamic gray matter volume in healthy men. **Neuroreport**, v. 25, n. 5, p. 320-323, 2014.
- LIN, Yu-Shiuan et al. Daily caffeine intake induces concentration-dependent medial temporal plasticity in humans: a multimodal double-blind randomized controlled trial. **Cerebral Cortex**, v. 31, n. 6, p. 3096-3106, 2021.
- LIN, Yu-Shiuan et al. Brain activity during a working memory task after daily caffeine intake and caffeine withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1002, 2023.
- NEHLIG, Astrid; DAVAL, Jean-Luc; DEBRY, Gérard. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. **Brain research reviews**, v. 17, n. 2, p. 139-170, 1992.

REIS, Mafalda Sofia Cerqueira. Interação entre Nutrientes e Fármacos: Uma revisão narrativa. 2023.

REICHERT, Carolin F. et al. Wide awake at bedtime? Effects of caffeine on sleep and circadian timing in male adolescents—a randomized crossover trial. **Biochemical pharmacology**, v. 191, p. 114283, 2021.

SAMPASA-KANYINGA, Hugues; HAMILTON, Hayley A.; CHAPUT, Jean-Philippe. Sleep duration and consumption of sugar-sweetened beverages and energy drinks among adolescents. **Nutrition**, v. 48, p. 77-81, 2018.

SILVESTRE, Jean Carlos; GIANONI, Rodrigo; PEREIRA, Paulo Eduardo. Cafeína e desempenho físico: metabolismo e mecanismos de ação. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 17, n. 2, p. 130-137, 2018.

TOMANIC, Milena et al. Energy Drinks and Sleep among Adolescents. **Nutrients**, vol. 14, no. 18, p. 3813, 2022.

WINGELAAR-JAGT, Yara Q. et al. Effects of modafinil and caffeine on night-time vigilance of air force crewmembers: A randomized controlled trial. **Journal of psychopharmacology**, v. 37, n. 2, p. 172-180, 2023.

ZHAO, Hongyi et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related β -amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice. **Neuroreport**, v. 27, n. 12, p. 916, 2016.