

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2018;17(2):130-7

REVISÃO

Cafeína e desempenho físico: metabolismo e mecanismos de ação

Caffeine and exercise: metabolism and action mechanisms

Jean Carlos Silvestre*, Rodrigo Gianoni**, Paulo Eduardo Pereira***

*Universidade Metropolitana de Santos, Santos/SP, Universidade Católica de Santos, Santos/SP, **Grupo de Estudos e Pesquisas em Fisiologia do Exercício, Universidade Federal de São Paulo, Santos/SP, Faculdade Peruíbe, Peruíbe/SP, ***Faculdade Praia Grande, Praia Grande/SP, Universidade Metropolitana de Santos, Santos/SP, Grupo de Estudos e Pesquisas em Fisiologia do Exercício, Universidade Federal de São Paulo, Santos/SP

Recebido em 23 de maio de 2017; aceito em 28 de junho de 2018.

Endereço para correspondência: Paulo Eduardo Pereira, Universidade Federal de São Paulo, Av. Ana costa, 95, 3º andar, Vila Mathias, Santos SP, E-mail: pereira.pauloeduardo@hotmail.com; Jean Silvestre: j.csilvestre@yahoo.com.br; Rodrigo Gianoni: rodrigojianoni@yahoo.com.br.

Resumo

Introdução: A cafeína (CAF) é um recurso ergogênico nutricional comumente utilizado durante a prática do exercício físico com o intuito de potencializar o desempenho físico. Não apresenta efeitos agudos adversos, tem baixo custo, facilmente acessível e socialmente aceita. São atribuídos a CAF mecanismos de ação centrais e periféricos durante a prática do exercício físico. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo elucidar as atuais evidências sobre os mecanismos de ação da CAF e a melhora do desempenho físico. **Métodos:** Foram selecionados artigos de revisão sistemática com e sem metanálise e ensaios clínicos sobre suplementação de cafeína e exercício físico. **Conclusão:** A suplementação com CAF promove melhora do desempenho físico, principalmente em modalidades de endurance, e essa melhora no desempenho é devido aos mecanismos de ação da CAF no sistema nervoso central.

Palavras-chave: recursos ergogênicos, suplementação alimentar, exercício.

Abstract

Introduction: Caffeine (CAF) is an ergogenic nutritional resource commonly used during the practice of physical exercise in order to enhance physical performance. It has no adverse effects, is low cost, easily accessible and socially acceptable. Central and peripheral mechanisms of action are to CAF during the practice of physical exercise. **Aim:** The present study aims to elucidate current evidence on the mechanisms of action of CAF and the improvement of physical performance. **Methods:** We selected articles of systematic review with and without meta-analysis and clinical trials on caffeine supplementation and physical exercise. **Conclusion:** CAF supplementation improves physical performance, especially in endurance modalities, and this improvement in performance is due to CAF action mechanisms in the central nervous system.

Key-words: Ergogenic aids, supplementary feeding, exercise.

Introdução

A cafeína (CAF) (1,3,7-trimetilxantina) é uma substância alcaloide derivada das xantinas, as quais são potentes estimulantes do SNC [1-3]. Evidências históricas indicam que o consumo de CAF data do período paleolítico [3]. Atualmente é a droga psicoativa mais popular e consumida do mundo e apesar da sua ação farmacológica sobre o SNC não é considerada uma droga terapêutica, sendo encontrada em diferentes tipos de produtos, tais como: café, chás, refrigerantes, bebidas energéticas, chocolates e medicamentos [1-8].

Os níveis de CAF em alimentos variam muito dependendo da preparação; café, chá e refrigerantes contêm cerca de 60 a 150 mg, 40 a 60 mg e 40 a 50 mg de CAF por copo, respectivamente [7,9], e esses alimentos têm sido consumidos ao longo dos séculos devido, principalmente, aos efeitos proporcionados pela CAF sobre o estado de alerta [1, 10].

É relativamente difícil estimar o consumo médio de CAF em diferentes regiões do mundo, pois segundo Brice e Smith [11] existem uma série de fatores que devem ser considerados, como fontes naturais, idade, sexo, estado nutricional, nível de condicionamento físico, meio de convivência e habituação. Nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com Sökmen *et al.* [7], os adultos ingerem uma média de 3 mg/kg de CAF diariamente. E no Brasil não é diferente, segundo dados da Associação Brasileira da Indústria de Café (ABIC, 2015), o café é o alimento mais consumido no país.

O consumo de CAF está relacionado com a facilidade de acesso, baixo custo, estar prontamente disponível, tanto como um componente alimentar ou como um ingrediente farmacológico, ser socialmente aceitável e apresentar pouco ou nenhum efeito adverso agudo à saúde [3].

Metabolismo

A ingestão de CAF como recurso ergogênico é feita na maioria das vezes por meio de cápsulas [12], fato este que torna a utilização de CAF isolada ao invés da ingestão de café (bebida) interessante, já que alguns indivíduos não apreciam o sabor do café. A utilização de cafeína em cápsulas em detrimento da bebida café também se deve ao fato de a ingestão das quantidades recomendadas na literatura para suplementação de cafeína podem trazer um prejuízo para o indivíduo se ingeridas através da bebida café.

Segundo Ganio *et al.* [12] a utilização da CAF isolada por meio de cápsulas tem o intuito de evitar a influência de outras substâncias sobre os efeitos ergogênicos da CAF, entretanto existem outras formas de consumo da CAF, além da ingestão de cápsulas, como: café, goma de mascar, soluções carboidratadas e/ou eletrolíticas, géis, refrigerantes, dentre outros [5,6,12-14]. Embora a ingestão de CAF seja feita preferencialmente por meio de cápsulas, o café, por ser o alimento que apresenta maior concentração de CAF, foi objeto de estudo de alguns autores [8,15]. Graham *et al.* [15] verificaram em seu estudo que o tempo de execução do exercício físico (85% $\dot{V}O_{2max}$) até a exaustão aumentou quando os corredores ingeriram CAF pura (4,5 mg/kg de massa corporal) antes do exercício, porém, quando ingeriram café (CAF 4,5 mg/kg de massa corporal), café descafeinado mais CAF pura (CAF 4,5 mg/kg de peso corporal), café descafeinado ou placebo não foram observados resultados significantes no tempo de duração do exercício. Em um estudo de revisão, Ganio *et al.* constataram que a melhora em desempenho independe do modo em que a CAF é fornecida. Mais recentemente, Hodgson *et al.* [8] demonstraram que tanto a CAF (5 mg/kg de massa corporal) quanto o café (5mg/kg de massa corporal) ingerido 1 hora antes do exercício físico melhorou o desempenho em teste contra o relógio. Os resultados contraditórios dos estudos citados podem ter relação com a diferença de protocolos de exercício e concentrações de CAF fornecida.

A concentração de CAF ingerida pode influenciar os seus efeitos ergogênicos sob o desempenho físico, pois geralmente é observado que concentrações de 3 mg/kg a 6 mg/kg de massa corporal de CAF é capaz de proporcionar efeitos benéficos sobre o desempenho [12]. De acordo com Bruce *et al.* [16] e Desbrow *et al.* [17], que investigaram o efeito da ingestão de diferentes concentrações de CAF sobre o desempenho físico de remadores e ciclistas, respectivamente, a ingestão de 6 mg/kg e 9 mg/kg de CAF antes do exercício proporcionou melhora no desempenho. Apesar de ambas as concentrações terem proporcionado melhora no desempenho quando comparado com a situação placebo, diferenças significativas no desempenho entre a ingestão de 6 mg/kg e 9 mg/kg de CAF não foram observadas. Desta forma, conclui-se que a ingestão de 6 mg/kg de CAF proporciona os mesmos benefícios ergogênicos proporcionados por doses maiores de CAF no desempenho físico.

É importante ressaltar que a ingestão de uma alta dose de CAF por indivíduos não habituados ao seu consumo, pode resultar em desconforto gastrointestinal e outros efeitos colaterais, como, por exemplo, tonturas, ansiedade, irritabilidade e incapacidade de se concentrar [3]. Sendo assim, antes que o atleta ingira a CAF é importante ter a informação sobre o seu estado de habituação a CAF, evitando assim possíveis desconfortos e consequente prejuízo no desempenho. A utilização de algumas técnicas como recordatórios alimentar de 24 horas podem contribuir para essa informação.

A biodisponibilidade da CAF através do trato gastrointestinal é relativamente rápida, sendo eficientemente distribuída e absorvida pelos tecidos, pois, devido sua natureza lipofílica, a CAF atravessa facilmente as membranas celulares incluindo a barreira hematoencefálica [3,12,18-20]. Contudo a maneira como a CAF é ingerida influencia na sua absorção, porém,

quando ingerida por meio de goma de mascar, sua absorção é mais rápida do que por cápsulas, devido à presença da mucosa bucal [3,12,21].

A CAF é metabolizada no fígado, por meio do sistema citocromo P450 1A2 oxidase, resultando em três metabolitos: paraxantina (1,7-dimetilxantina), teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina) [1-3,20,22]. Apesar da metabolização da CAF ocorrer no fígado, outros tecidos, como cérebro e rim também têm papel importante na produção do citocromo P450 1A2 e, conseqüentemente, participam da metabolização da CAF [2].

Diversos fatores, ambientais e de estilo de vida, podem influenciar na atividade do citocromo P450 1A2 e desta forma interferir na farmacocinética da CAF; por exemplo, o tabagismo, que aumenta a atividade do citocromo P450 1A2, conseqüentemente a concentração de CAF plasmática em fumantes regulares são aproximadamente 50-70% mais baixa do que em não fumantes, independentemente da quantidade de CAF ingerida [3,19,23]. Fatores genéticos também estão relacionados com as diferenças interindividuais na farmacocinética da CAF, 72,5% da variabilidade da atividade do citocromo P450 1A2 em seres humanos é determinada geneticamente, enquanto que os fatores ambientais parecem ser os responsáveis pelos 27,5% restante [24].

É possível verificar alta concentração de CAF na corrente sanguínea entre 15 e 120 minutos após sua ingestão, concentrações máximas são evidentes 60 minutos após o consumo e a meia vida da CAF é de aproximadamente 5 horas [1-3,7]. Também é importante salientar que em geral o exercício físico não altera a farmacocinética da CAF [25], salvo um pequeno aumento agudo na concentração de CAF após o início do exercício físico [26].

Após o período de 3 a 6 horas em que foi ingerida, os níveis circulantes de CAF são reduzidos em 50-75% devido a absorção pelos tecidos e eliminação pela urina [7,20]. Cerca de 1 a 3% da CAF ingerida é excretada na urina como CAF livre, este valor é extremamente relevante, pois é a concentração de CAF livre na urina que é monitorada durante exames toxicológicos [1].

A CAF já esteve presente na lista de substâncias proibidas do Comitê Olímpico Internacional (COI), onde valores acima da concentração de 12 µg/mL de CAF na urina era considerado doping, no entanto a Agência Mundial Antidoping (AMA) removeu a CAF da lista de substâncias proibidas em 2004 [1, 27]. Uma das razões para a remoção da CAF da lista de substâncias proibidas pode ser o fato de que baixas doses baixas CAF demonstraram ter efeito ergogênico e essas doses poderiam ser obtidas por meio do consumo de alimentos comuns do dia a dia [1]. Segundo Tarnopolsky [1] outra possível explicação para a retirada da CAF da lista de substâncias proibidas é a individualidade na metabolização da CAF, pois para uma mesma dose ingerida diferentes concentrações de CAF poderiam ser encontradas na urina de diferentes indivíduos. Em 2008, órgãos governamentais brasileiros também liberaram a utilização de CAF como suplemento para melhora do desempenho de atletas (Anvisa, 2008).

Mecanismos de ação e desempenho físico

Apesar de não apresentar valor nutricional, atletas profissionais e amadores têm demonstrado interesse na utilização da CAF como um possível recurso ergogênico para melhora do desempenho físico [7]. Devido a esse interesse, muitos estudos [5,8,17,28-30] investigaram os efeitos da CAF durante o exercício físico e demonstraram o aumento da produção de trabalho e protelação da instalação da fadiga.

Antes de detalhar os mecanismos de ação da CAF relacionados ao desempenho físico, é importante esclarecer que não se deve atribuir à CAF uma única resposta em um determinado tecido específico [4,6,7]. A ação da CAF no organismo integrado pode ser diferente da ação da CAF observada em estudos realizados *in vitro*, por esse motivo é importante considerar qual é a metodologia de estudo empregada.

Segundo Magkos e Kavouras [3], já está bem definido que os estudos *in vitro* fornecem uma riqueza de diferentes mecanismos que poderiam explicar as ações farmacodinâmicas da CAF em humanos, no entanto nem todos os mecanismos observados *in vitro* são responsáveis pelos efeitos observados *in vivo*, uma vez que a concentração de CAF necessária varia desde níveis micromolares até milimolares [3]. Supostamente, apenas as ações da CAF provocadas por concentrações de CAF plasmática micromolares (0-100 µM) têm relevância na situação *in vivo*, uma vez que as concentrações plasmáticas de CAF, após o consumo normal, permanecem abaixo de 70µM [3,31,32], as concentrações acima de 200µM são consideradas tóxicas para os seres humanos [31].

O estudo pioneiro que investigou os efeitos ergogênicos da CAF relacionados ao exercício físico foi realizado em 1907 por Rivers e Webber [3,33]. No entanto, o interesse pelos possíveis efeitos ergogênicos da CAF durante exercícios físicos de longa duração iniciou-se no final da década de setenta com os estudos de Costill *et al.* [34] e Ivy *et al.* [35], os quais sugeriram que o efeito ergogênico da CAF durante a realização do exercício aeróbio estaria relacionado com o aumento na oxidação de ácidos graxos livres (AGLs), com subsequente preservação do glicogênio muscular e protelação da fadiga.

O mecanismo de ação da CAF relacionado com a oxidação de AGLs foi sugerido pelos estudos de Bellet *et al.* [36] e Bellet *et al.* [37], que observaram aumento da concentração de AGLs plasmático e da excreção urinária de catecolaminas após a ingestão de CAF ou café. Desta forma, sugeriram que o aumento da lipólise foi parcialmente devido ao aumento da liberação de catecolaminas. Entretanto, em outro estudo realizado na mesma época, Butcher *et al.* [38] verificaram que a CAF aumenta a lipólise através da inibição da enzima nucleotídeo fosfodiesterase, que é responsável por catalisar a conversão de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) em adenosina monofosfato (AMP). A inibição da atividade da enzima nucleotídeo fosfodiesterase, gera um aumento na concentração de AMPC, o qual ativa a lipase hormônio sensível que promove a lipólise [39].

Este aumento da oxidação de AGLs como possível efeito ergogênico da CAF, durante o exercício físico, é um mecanismo controverso, visto que apesar de alguns estudos [39,40] afirmarem que a CAF é capaz de promover aumento da oxidação de AGLs, segundo Graham *et al.* [41], são poucas as evidências científicas a favor deste mecanismo de ação da CAF, fora o fato que estudos [42,43] que se propuseram a investigar o efeito da ingestão de CAF, especificamente sobre os substratos energéticos, não encontraram evidências a favor desse possível mecanismo de ação da CAF. Graham *et al.* [42], por meio da realização de biópsia muscular, não verificaram alterações no metabolismo dos carboidratos e gorduras, durante o exercício físico, após a ingestão de CAF. Já no estudo de Roy *et al.* [43], utilizando-se infusão de glicose isotopicamente marcada, também não verificaram alterações na oxidação total de gordura ou carboidratos e também não observaram nenhum impacto sobre a taxa de aparecimento ou desaparecimento da glicose durante o exercício contínuo com duração de 60 minutos.

Além de poucas evidências a favor deste mecanismo, segundo Tarnopolsky [1], os efeitos ergogênicos da CAF sob o AMPC, através da inibição da enzima fosfodiesterase, surgiram a partir de estudos utilizando concentrações suprafisiológicas de CAF, as quais são tóxicas em humanos e apesar de alguns estudos [26,42] terem verificado que a ingestão de CAF levou a um aumento na liberação de catecolaminas. Segundo Graham [6], este aumento é muito modesto, sendo discutível se é capaz de apresentar algum efeito metabólico.

De acordo com Kalmar e Cafarelli [44] e Caputo *et al.* [45], outro mecanismo de ação que tem sido atribuído a CAF é a sua capacidade de agir diretamente no músculo, induzindo aumento de força muscular na ausência de despolarização da membrana e potencializar a contração e produção de força tetânica. Estes efeitos foram mais tarde atribuídos à interação direta da CAF com a ativação dos canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático [6]. Desta forma, acreditou-se que a CAF promoveria um aumento na disponibilidade de Ca^{2+} , melhorando assim o desempenho muscular *in vivo*. No entanto, os efeitos da CAF sobre as concentrações de Ca^{2+} intracelular e sobre a produção de força observada *in vitro* requerem concentrações milimolares de CAF, o que seria tóxico em humanos [46].

As doses orais de CAF utilizadas em estudos com seres humanos resultam em concentrações menores que 70 μ mol de CAF no plasma, que são concentrações demasiadamente baixas para promover aumento no desenvolvimento da tensão muscular, mesmo quando a CAF é aplicada diretamente no músculo fatigado *in vitro* [32]. No entanto Tarnopolsky e Cupido [47] relataram que após a ingestão de CAF, houve atraso na falha muscular e maior recuperação das propriedades contráteis do músculo esquelético fatigado por estimulação elétrica. Desta forma não podemos descartar a possibilidade da CAF afetar diretamente o músculo esquelético.

A hipótese com maior evidência científica em relação à ação ergogênica da CAF durante o exercício físico, diz respeito a protelação da instalação da fadiga por conta da ação da CAF sobre o SNC [1,4,6,7,12,20,41,42,44,46]. Esta hipótese é particularmente interessante porque as concentrações de CAF eficazes para agir no SNC, correspondem às concentrações de CAF no sangue e no fluido cerebrospinal, após administração de CAF via oral [44].

O principal mecanismo de ação da CAF no SNC é o antagonismo nos receptores de adenosina [1,4,7,44,46]. A adenosina é um neuromodulador endógeno com efeitos inibitórios

sobre a excitabilidade central [18,44]. Ela atua preferencialmente na inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios e diminui a taxa de disparo dos neurônios centrais [4,12,18,44].

As propriedades neuroativas da adenosina são determinadas pela presença de receptores específicos, identificados e nomeados como: A1, A2A, A2B e A3 [4,48]. De acordo com estudo de revisão realizado por Fredholm et al. [49], os receptores de adenosina estão distribuídos em diversos tecidos do organismo, dentre os quais, estão: cérebro, medula espinal, olhos, glândula adrenal, coração, fígado, rim, esôfago, cólon, pulmão, pâncreas, músculo esquelético e tecido adiposo. Apesar de todos os receptores de adenosina estarem expressos no cérebro, a afinidade da CAF com os receptores A2B e A3 é baixa, sendo insignificante o seu nível de ativação basal [4,50]. Porém com os receptores A1 e A2A a CAF apresenta alta afinidade e a partir disso conclui-se que os efeitos da CAF são mediados através do antagonismo nos receptores de adenosina A1 e A2A [4].

Após a administração de CAF ocorre um aumento da liberação de neurotransmissores excitatórios e uma redução do limiar de ativação neuronal em consequência do antagonismo da CAF nos receptores de adenosina [12,44]. Alguns neurotransmissores afetados pela CAF *in vitro*, principalmente a dopamina, têm sido relacionados com a fadiga central [44,51]. A transmissão dopaminérgica supraespinal está associada com aumento da excitação e motivação, assim como com a atividade motora espontânea e com a duração do exercício prolongado [51].

De acordo com Kalmar e Cafarelli [44], a CAF aumenta a transmissão dopaminérgica tanto pré-sináptica quanto pós-sináptica, porém, isto não quer dizer que todos os efeitos da CAF no SNC resultam no atraso da instalação da fadiga central, visto que as ações da adenosina e da CAF variam de acordo com o receptor alvo e com a sua localização no SNC [44]. A relação entre a CAF, a serotonina e a fadiga é um bom exemplo de tal complexidade. O aumento da serotonina cortical foi proposto por Gandevia [51] como uma possível causa da instalação da fadiga, sugerindo assim que o aumento da transmissão serotoninérgica no cérebro, induzida pela CAF, iria promover a instalação da fadiga [44]. Todavia, a entrada serotoninérgica em nível espinal está associada com a excitação de neurônios motor alfa e redução da sensibilidade a estímulos dolorosos [10,44,52].

Além da redução da sensação de dor, segundo Doherty *et al.* [53], Yeomans *et al.* [54], Davis *et al.* [18], Doherty e Smith [55], Sökmen *et al.* [7] e Tarnopolsky [10] dentre os efeitos da ingestão da CAF *in vivo*, estão inclusos: melhora da cognição e do humor, diminuição da percepção subjetiva de esforço, cansaço e aumento do estado de alerta mental.

Os efeitos comportamentais, provenientes da ingestão de CAF, observados *in vivo*, como aumento do estado de vigília e excitação são bem conhecidos [44]. Estudos [18] com animais também têm demonstrado aumento da atividade motora espontânea. Davis *et al.* [18] investigaram em um estudo os efeitos da injeção central e periférica de CAF e de 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) em ratos, sobre o tempo de execução de exercício até a fadiga em esteira rolante. Ao final do estudo verificou-se que a administração central de CAF aumentou o tempo de duração do exercício, já a administração de NECA diminuiu tempo de execução do exercício. A administração periférica (via intraperitoneal) tanto de CAF quanto de NECA, nas mesmas doses, não resultaram em nenhum efeito sobre o tempo de execução do exercício, indicando, assim, que provavelmente os efeitos da ingestão de CAF ocorram de forma central.

O consumo crônico de CAF em modelos animais resultou na regulação positiva do número de receptores de adenosina e também um aumento na afinidade dos receptores no SNC, desta forma pode ser necessário aumentar a quantidade de CAF ingerida para obter o mesmo efeito antagônico sobre os receptores de adenosina [7,12,56].

Não se sabe ao certo quantos dias um atleta de endurance deve se abster de CAF para maximizar seus efeitos ergogênicos. Estudos realizados em modelos experimentais mostraram que a afinidade e aumento do número de receptores de adenosina são maximizadas em 7 dias [56], porém no estudo de Van Soeren e Graham [57] que verificaram a não suspensão do consumo de CAF em relação a 2 e 4 dias de abstinência de CAF nas respostas metabólicas e no desempenho de atletas amadores, 2 dias de abstinência foram suficientes para maximizar os efeitos ergogênicos da CAF em relação ao grupo que não se absteve. Não foram encontradas diferenças significativas nas respostas metabólicas e no desempenho entre os grupos que suspenderam a ingestão de CAF por 2 ou 4 dias. Neste sentido, fazem-se necessários outros estudos que contribuam para a melhor compreensão da relação CAF e protelação da fadiga com o intuito de trazer melhores estratégias para o seu uso no exercício.

Conclusão

As atuais evidências mostram que a utilização da CAF como recurso ergogênico nutricional promove melhora do desempenho físico, principalmente em modalidades de endurance, e essa melhora no desempenho é devido aos mecanismos de ação da CAF no sistema nervoso central.

Referências

1. Tarnopolsky MA. Caffeine and creatine use in sport. *Ann Nutr Metab* 2011;57(Suppl2):1-8.
2. Sinclair C, Geiger J. Caffeine use in sports. A pharmacological review. *J Sports Med Phys Fitness* 2000;40(1):71.
3. Magkos F, Kavouras SA. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(7-8):535-62.
4. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(7):857-72.
5. Ryan EJ, Kim CH, Fickes EJ, Williamson M, Muller MD, Barkley JE et al. Caffeine gum and cycling performance: a timing study. *J Strength Cond Res* 2012;27(1):259-64.
6. Graham T. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* 2001;31(11):785-807.
7. Sökmen B, Armstrong LE, Kraemer WJ, Casa DJ, Dias JC, Judelson DA et al. Caffeine use in sports: considerations for the athlete. *J Strength Cond Res* 2008;22(3):978-86.
8. Hodgson AB, Randell RK, Jeukendrup AE. The metabolic and performance effects of caffeine compared to coffee during endurance exercise. *PLoS One* 2013;8(4):e59561.
9. Lieberman HR. Nutrition, brain function and cognitive performance. *Appetite* 2003;40(3):245-54.
10. Tarnopolsky MA. Effect of caffeine on the neuromuscular system-potential as an ergogenic aid. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(6):1284-9.
11. Brice CF, Smith AP. Factors associated with caffeine consumption. *Int J Food Sci Nut* 2002;53(1):55-64.
12. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res* 2009;23(1):315.
13. Desbrow B, Leveritt M. Awareness and use of caffeine by athletes competing at the 2005 Ironman Triathlon World Championships. *Int J Sport Nutr Exercise Metabolism* 2006;16(5):545.
14. Cureton KJ, Warren GL, Millard-Stafford ML, Wingo JE, Trilk J, Buyckx M. Caffeinated sports drink: ergogenic effects and possible mechanisms. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17(1):35.
15. Graham T, Hibbert E, Sathasivam P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol* 1998;85(3):883-9.
16. Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF, Stepto NK, Klein R, Hopkins WG et al. Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(11):1958-63.
17. Desbrow B, Biddulph C, Devlin B, Grant GD, Anoopkumar-Dukie S, Leveritt MD. The effects of different doses of caffeine on endurance cycling time trial performance. *J Sports Sci* 2012;30(2):115-20.
18. Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(2):R399.
19. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;39(2):127-53.
20. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Inter Soc Sports Nutr* 2010;7(1):5.
21. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, Cox DS, Balkin TJ, Belenky GL et al. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int J Pharm* 2002;234(1):159-67.

22. Kot M, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep* 2008;60(6):789-97.
23. De Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L, Ghosheh OH et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1):165-71.
24. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO, Brøsen K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 2002;12(6):473-8.
25. McLean C, Graham T. Effects of exercise and thermal stress on caffeine pharmacokinetics in men and eumenorrheic women. *J Applied Physiol* 2002;93(4):1471-8.
26. Graham T, Spriet L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Applied Physiol* 1995;78(3):867-74.
27. WADA. World Anti Doping Agency. The 2010 prohibited list international standard. 2010. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf
28. McNaughton L, Lovell R, Siegler J, Midgley A, Moore L, Bentley D. The effects of caffeine ingestion on time trial cycling performance. *Int J Sports Physiol Performance* 2008;3(2):157.
29. Hogervorst E, Bandelow S, Schmitt J, Jentjens R, Oliveira M, Allgrove J et al. Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(10):1841.
30. Pereira PE, Motoyama Y, Esteves GJ, Oliveira JC, Pereira R, Pandeló D et al. Caffeine supplementation delays the fatigue through central nervous system modulation. *Sport Sciences for Health* 2016:1-7.
31. Fredholm BB. On the mechanism of action of theophylline and caffeine. *Acta Medica Scandinavica* 1985;217(2):149-53.
32. James RS, Wilson RS, Askew GN. Effects of caffeine on mouse skeletal muscle power output during recovery from fatigue. *J Applied Physiol* 2004;96(2):545-52.
33. Rivers W, Webber H. The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J Physiol* 1907;36(1):33-47.
34. Costill D, Dalsky GP, Fink W. Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports* 1978;10(3):155.
35. Ivy J, Costill D, Fink W, Lower R. Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sports* 1979;11(1):6.
36. Bellet S, Kershbaum A, Finck EM. Response of free fatty acids to coffee and caffeine. *Metabolism* 1968;17(8):702-7.
37. Bellet S, Roman L, DeCastro O, Kim KE, Kershbaum A. Effect of coffee ingestion on catecholamine release. *Metabolism* 1969;18(4):288-91.
38. Butcher RW, Baird CE, Sutherland EW. Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3', 5'-monophosphate levels in isolated fat cells. *J Biol Chem* 1968;243(8):1705-12.
39. Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB et al. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):40-6.
40. Ryu S, Choi S-K, Joung S-S, Suh H, Cha Y-S, Lee S et al. Caffeine as a lipolytic food component increases endurance performance in rats and athletes. *J Nutr Sci Vitaminol* 2001;47(2):139-46.
41. Graham TE, Batteram DS, Dela F, El-Sohemy A, Thong FS. Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise? *Applied Physiol Nutr Metabol* 2008;33(6):1311-8.
42. Graham TE, Helge JW, MacLean DA, Kiens B, Richter EA. Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. *J Physiol* 2000;529(3):837-47.
43. Roy B, Bosman M, Tarnopolsky M. An acute oral dose of caffeine does not alter glucose kinetics during prolonged dynamic exercise in trained endurance athletes. *Eur J Applied Physiol* 2001;85(3-4):280-6.
44. Kalmar JM, Cafarelli E. Caffeine: a valuable tool to study central fatigue in humans? *Exerc Sport Sci Reviews* 2004;32(4):143-7.
45. Caputo F, Aguiar RA, Turnes T, da Silveira BH. Cafeína e desempenho anaeróbio. *Rev Bras Cineantropometria e Desemp Hum* 2012;14(5):602-14.

46. Kalmar JM. The influence of caffeine on voluntary muscle activation. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(12):2113.
47. Tarnopolsky M, Cupido C. Caffeine potentiates low frequency skeletal muscle force in habitual and nonhabitual caffeine consumers. *J Applied Physiol* 2000;89(5):1719-24.
48. Abbracchio MP, Ceruti S. P1 receptors and cytokine secretion. *Purinergic Signalling* 2007;3(1-2):13-25.
49. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz K-N, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53(4):527-52.
50. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosc* 2001;24(1):31-55.
51. Gandevia S. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001;81(4):1725-89.
52. Motl RW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of caffeine on perceptions of leg muscle pain during moderate intensity cycling exercise. *J Pain* 2003;4(6):316.
53. Doherty M, Smith PM, Hughes MG, Davison RR. Caffeine lowers perceptual response and increases power output during high-intensity cycling. *J Sports Sci* 2004;22(7):637-43.
54. Yeomans MR, Ripley T, Davies LH, Rusted J, Rogers PJ. Effects of caffeine on performance and mood depend on the level of caffeine abstinence. *Psychopharmacol* 2002;164(3):241-9.
55. Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on exercise testing: a meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exercise Metabol* 2004;14(6):626.
56. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Kent MA, Cotreau-Bibbo MM. Caffeine treatment and withdrawal in mice: relationships between dosage, concentrations, locomotor activity and A1 adenosine receptor binding. *J Pharmacol Experimental Ther* 1993;266(3):1563-72.
57. Van Soeren M, Graham T. Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal. *J Applied Physiol* 1998;85(4):1493-501.