



**FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA – NUPEA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

AMANDA GONÇALVES ARAÚJO

**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA CAFEÍNA (1,3,7-TRIMETILXANTINA)
E SUA ATUAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

MOSSORÓ-RN

2021

AMANDA GONÇALVES ARAÚJO

**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA CAFEÍNA (1,3,7-TRIMETILXANTINA)
E SUA ATUAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Luanne Eugênia Nunes.

MOSSORÓ-RN

2021

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

A663p Araújo, Amanda Gonçalves.
Propriedades farmacológicas da cafeína (1,3,7-
trimetilxantina) e sua atuação no sistema nervoso central /
Amanda Gonçalves Araújo. – Mossoró, 2021.
34 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Luanne Eugênia Nunes.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova
Esperança de Mossoró.

1. Cafeína. 2. Sistema nervoso central. 3. Dependência. 4.
Xantinas. I. Nunes, Luanne Eugênia. II. Título.

CDU 615.1:663.93

AMANDA GONÇALVES ARAÚJO

**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA CAFEÍNA (1,3,7-TRIMETILXANTINA)
E SUA ATUAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Faculdade Nova Esperança
de Mossoró – FACENE/RN – como
requisito obrigatório para obtenção do
título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____ / ____ / ____.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Luanne Eugênia Nunes
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Geovan Figueiredo de Sá-Filho
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Profa. Ma. Cândida Maria Soares de Mendonça
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

RESUMO

1,3,7-Trimetilxantina é a denominação química dada a substância popularmente conhecida como cafeína, naturalmente extraída de plantas, e a mais popular das espécies vegetais pertencem ao gênero *Coffea*, também conhecida como café, sendo de extrema importância econômica para as indústrias alimentícia e farmacêutica, no que diz respeito ao último setor, a cafeína é empregada em medicamentos alopáticos como associação, tendo em vista sua atuação farmacológica como estimulante do sistema nervoso central, que faz com que o indivíduo fique mais alerta e agitado. Assim, diante da sua popularidade e das possíveis consequências do seu uso irracional, este trabalho teve como objetivo descrever, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a ação biológica da cafeína no organismo humano, com ênfase na atuação frente ao sistema nervoso central. Para a busca, foram utilizadas combinações em inglês e português dos descritores: “cafeína”, “ansiedade”, “abstinência”, combinações estas utilizadas também na língua inglesa que após a aplicação dos critérios de inclusão três artigos completos foram incluídos no estudo, dois na língua inglesa e um na portuguesa, dentro do período de 2011 a 2021. Este estudo confirmou que a cafeína, mesmo em doses baixas, pode produzir efeitos fisiológicos de SNC em diversos indivíduos, tanto efeitos benéficos quanto efeitos não esperados e indesejáveis. Em relação aos pacientes diagnosticados com ansiedade, os estudos apontam a necessidade de um maior cuidado com relação ao consumo de alimentos que contenham cafeína, já que estudos discorrem a respeito da aquisição e do agravamento dos sintomas de ansiedade.

Palavras-chave: Cafeína. Sistema Nervoso Central. Dependência. Xantinas.

ABSTRACT

1,3,7-Trimethylxanthene is the chemical name given to the substance popularly known as caffeine, naturally extracted from plants, and the most popular of the plant species belong to the genus *Coffea*, also as coffee, known as extreme economic importance for industries and pharmaceutical, with regard to the latter sector, caffeine is used in allopathic drugs as an association, in view of its pharmacological performance as a stimulant of the central nervous system, which makes the individual more alert and agitated. Thus, given its popularity and the possible consequences of its legal use, this study aimed to describe, from an integrative review of the literature, the biological action of caffeine in the human organism, with emphasis on acting in the face of the central nervous system. For the search, combinations were used in English and Portuguese of the descriptors: "caffeine", "anxiety", "abstinence", combinations used also in the English language that after the application of the inclusion criteria three complete articles were included in the study, two in English and one in Portuguese, within the period 2011 to 2021. This study confirms that caffeine, even at low doses, can produce physiological effects of CNS in several individuals, both beneficial and unexpected and undesirable effects. In relation to patients diagnosed with anxiety, studies indicate the need for greater care regarding the consumption of foods containing caffeine, since studies discuss the acquisition and aggravation of anxiety symptoms.

Keywords: Caffeine. Central nervous system. Dependency. Xanthines

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Coffea arábica, espécie conhecida como café arábico.....	11
Figura 2- Coffea arábica florada.....	11
Figura 3- Estruras químicas da cafeína, teofilina e teobromina.....	13
Figura 4 - Ligação célula-receptor.....	15
Figura 5 - Condução da dor.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fontes naturais de obtenção da cafeína.....	10
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas da 1,3,7Trimetilxantina.....	14
Tabela 3 - Apresentações medicamentosas da cafeína e suas associações.....	18
Tabela 4 - Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados utilizadas.....	22
Tabela 5 - Trabalhos selecionados ao final da pesquisa.	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1 NOÇÕES GERAIS DA 1,3,7-TRIMETILXANTINA	9
2.2 A AÇÃO DA CAFEÍNA NO SISTEMA NERVOSO	14
3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	21
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

O histórico do uso de plantas apresenta fatos que confirmam a participação das espécies vegetais na evolução humana, pois foram os primeiros recursos para métodos terapêuticos utilizados pela população antiga. Muito antes de aparecer qualquer tipo de registro escrito, o homem antigo já fazia uso das plantas, seja elas como remédio ou como forma de alimento (NUNES, 2017).

As plantas representam as maiores fontes de componentes ativos que podem ser usados em tratamentos patológicos, por causa da diversidade estrutural de metabólitos produzidos é possivelmente a fonte mais antiga de substâncias ativas para o ser humano. Na procura por novos medicamentos de origem vegetal são incluídos vários conhecimentos que envolvem aspectos agrônômicos, botânicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos (BRANDÃO et al., 2010).

Encontrada de forma natural em plantas de diferentes famílias, a cafeína é consumida e admirada desde os tempos mais remotos durante a existência do homem na terra. Grande parte das propriedades do café está relacionada a cafeína, substância mais conhecida por suas propriedades farmacológicas e fisiológicas ação no sistema nervoso central, diminuição do sono e estimulação do musculo cardíaco (CAZARIM et al., 2014).

Há relatos do seu consumo, desde o século III a.C., pelos chineses. De acordo com uma lenda popular chinesa, o imperador *Shennong* descobriu acidentalmente que folhas caídas ao acaso em potes de água fervente davam origem à uma bebida perfumada e revigorante, o chá, sendo esta a bebida mais antiga que há registros sobre o consumo de cafeína (MURR, 2014, p. 2).

Foi comprovado pelo departamento de psicologia da UNIFESP, que a cafeína pode ser considerada uma droga, no sentido farmacológico da palavra, e devido sua fácil aquisição e seu consumo diversificado, chegou-se à conclusão de que ela é a droga mais consumida no mundo. Estima-se que um copo de café contém aproximadamente 85mg dessa substância (MURR, 2014).

A cafeína é comumente utilizada pela população, em geral, como alimento, suplemento alimentar ou substância estimulante, além de estar presente em inúmeras apresentações medicamentosas de analgésicos e relaxantes muscular. Sendo comercializado livremente no Brasil e no mundo, ocasionando uma problemática

quanto ao uso irracional, que podem gerar consequências para a saúde do indivíduo, como a dependência física, cefaleia e mal-estar (CARVALHO et al., 2018).

Nesse sentido, nota-se que a cafeína é uma substância que apresenta relevância farmacológica, constituindo, dessa forma, um importante eixo de pesquisa científica, de modo a elucidar cada vez mais os mecanismos pelos quais atuam para provocar alterações fisiológicas significativas, favorecendo estudos de farmacologia e toxicologia, por exemplo.

Assim, a cafeína é considerada a metilxantina de maior importância devido sua proeminente atuação no sistema nervoso central, sendo considerada a substância psicoativa mais popular no mundo devido as inúmeras fontes de retirada desta substância (SALDANHA, 2012). Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo geral, analisar e entender, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a ação biológica da cafeína no organismo humano, com ênfase na atuação frente ao sistema nervoso central.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 NOÇÕES GERAIS DA 1,3,7-TRIMETILXANTINA

A cafeína e suas propriedades biológicas são conhecidos há bastante tempo nas regiões da África e Oriente médio, com o consumo de bebidas como o café. O seu uso teve início com os povos africanos, que repassaram aos persas e destes aos árabes que, divulgaram a bebida, a partir do século XV, com a principal característica de ser estimulante (SALDANHA, 2012).

Destarte, a cafeína é uma substância natural encontrada em espécies vegetais que são conhecidas por possuir atividade estimulante frente ao sistema nervoso. Desse modo, dentre as espécies capazes de produzir esta substância, o cafeeiro planta do gênero *Coffea*, pertencente à família Rubiaceae, é destaque, por ser a principal e mais rentável fonte da substância. A bebida obtida dos frutos do café teve seu uso expandido pela Europa entre o século XVI e o XVIII, em países como: a Inglaterra, Itália e França, aos poucos a bebida se tornou cada vez mais consumida (MONTEIRO; TRUGO, 2005).

Com o passar do tempo, o escritor e filósofo alemão *Goethe* (1749-1832), que também despertava interesse pela ciência, sugeriu ao jovem *Friedlieb Ferdinand Runge* (1795-1867) funcionário do laboratório do químico *Döbereiner*, que descobrisse qual era a substância responsável pela atividade estimulante provocada pelo consumo do café (CABRAL; PITA, 2015).

Portanto, em 1820, *Runge* isola e purifica a cafeína pela primeira vez. A identificação da substância, bem como o descobrimento de outras espécies vegetais detentoras da capacidade metabólica de biossíntese, permitiu o desenvolvimento e a elucidação, das atividades biológicas que a cafeína possui, a partir de estudos clínicos experimentais (NIEBER; KAREN, 2017). Entretanto, o que mais chama atenção nessa substância é sua atuação no corpo humano, e o seu uso frequente pela população. O uso irracional dessa substância é preocupante, com base na ideia de que tudo que é usado em demasia pode desencadear malefícios ao organismo (MURR, 2014).

Desde então, a cafeína está presente na alimentação pelo consumo de diversos alimentos e bebidas como: chocolates, guaraná, cafés, chás, refrigerantes, energéticos, além de estar incluída em medicamentos (MANDEL, 2002).

A partir da disseminação do consumo da bebida estimulante a base de frutos do cafeeiro, o estudo das espécies vegetais utilizadas para produção da bebida passou a ser realizado. A partir de então, em outras famílias e gêneros de espécies vegetais, se identificou a biossíntese da cafeína como descrito na tabela 1. A concentração de cafeína no vegetal depende de fatores como: espécie da planta, localização geográfica, clima, cultura e quantidade consumida por dia (TAVARES; SAKATA, 2012).

Tabela 1 - Fontes naturais de obtenção da cafeína

Família	Espécie	Nome popular	Teor de cafeína (%)	Referência
Rubiaceae	<i>Coffea arabica</i>	Café arábica	1,12	(TEIXEIRA et al., 2012)
Rubiaceae	<i>Coffea canephora</i>	Café robusta	2,0	(SOUZA et al., 2004)
Sapindaceae	<i>Paullinia cupana</i>	Guaraná	0,34	(TFOUNI et al., 2007)
Malvaceae	<i>Theobroma cacao</i>	Cacau	0,26	(ARRUDA, 2014)
Aquifoliaceae	<i>Ilex paraguariensis</i>	Erva-mate	1,38	(ESMELINDRO et al., 2002)
Theaceae	<i>Camellia sinensis</i>	Chá	3-6	(NISHYAMA et al., 2010)

FONTE: Elaboração própria, 2020.

A espécie *Coffea arabica* L. embora não seja a maior quanto a biossíntese de cafeína, é a mais consumida através do café e de suas variações alimentícias. É nativa de uma região localizada entre o Sudoeste da Etiópia, Sudeste do Sudão e Norte do Quênia. A partir das expedições para colonização do novo mundo (ocidente) foi distribuída entre as Américas, Central e do Sul, África e leste da Ásia. Ademais, o cultivo da espécie tem maior incidência no Brasil, onde cerca de 98% da sua produção situa-se nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Paraná e Bahia (DAMATTA; RAMALHO, 2006).

Quanto aos aspectos botânicos, o cafeeiro da espécie *coffea arabica* é um arbusto de crescimento contínuo, com dimorfismo dos ramos (CARVALHO *et al.*, 2018), que atinge entre 2 e 4 metros de altura, conforme apresentado na figura 1, a depender da espécie e das condições climáticas da região; as folhas são pareadas e opostas, de cor verde escura, formato oval (CARVALHO *et al.*, 2018).

Figura 1 – *Coffea arábica*, espécie conhecida como café arábico



Fonte: PARA MIJARDIM (2017).

As flores são brancas, possuem aroma, são reunidas em número de 2 a 6, formando glomérulos situados na axila das folhas e geralmente desabrocham ao amanhecer e permanecem abertas durante o dia todo, conforme apresenta a figura 2. O cafeeiro possui caule cilíndrico, xilema resistente, branco com um leve tom amarelado e dois tipos principais de ramos: ortotrópico (reto, normal) e plagiotrópicos (transversal) (CARVALHO *et al.*, 2018).

Figura 2 - *Coffea arábica* flores e frutos.



Fonte: GROWING COFFEE PLANTS (2018).

A palavra alcaloide foi proposta no século XIX por W. Meissner, para conceituar os compostos básicos, de origem natural quem possuam nitrogênio em sua estrutura molecular. São substâncias que apresentam estrutura complexa, que compõem um grupo misto de compostos naturais. Quanto a composição química, são formados por carbono, hidrogênio e nitrogênio, que na maior parte das situações formam uma fração de um anel heterocíclico, podendo ser oxigenados ou não (CABRAL; PITA, 2015).

Quanto a classificação, os alcaloides são agrupados mediante a origem da biossíntese, a partir de aminoácidos, e, desse modo, a presença do nitrogênio na porção cíclica classifica estas moléculas como alcaloides verdadeiros, já a presença do nitrogênio na porção alifática classifica essas moléculas em protoalcaloides. Porém, algumas das moléculas podem derivar de compostos obtidos pela via do ácido mevalônico (terpenos e esteroides) (CABRAL; PITA, 2015).

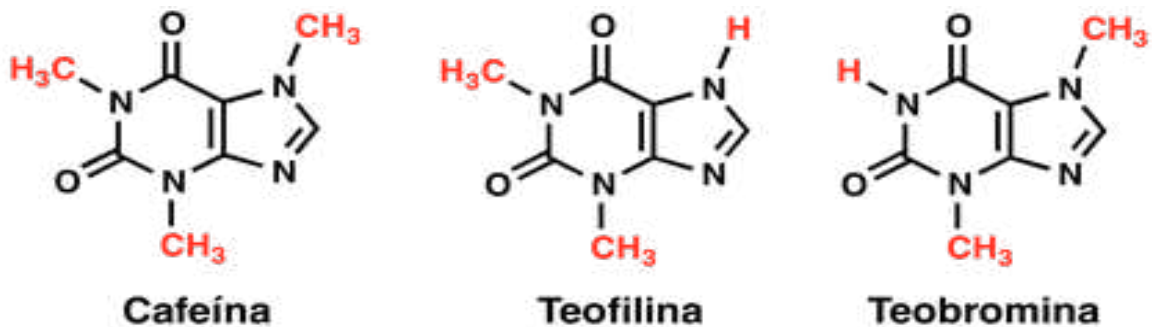
Neste sentido, algumas moléculas de origem vegetal, possuem em sua estrutura funções orgânicas do tipo amina simples. No entanto, não são derivadas de aminoácidos, aromáticos ou alifáticos, e por apresentarem uma ampla atividade farmacológica, principalmente voltada ao sistema nervoso são denominadas de pseudoalcaloides, ou metilxantinas, pelo fato de ser originada de uma base purínica, e não de aminoácidos (CABRAL; PITA, 2015).

Com base nesta classificação, a cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é considerada a metilxantina de maior importância devido sua proeminente atuação no sistema nervoso central, sendo considerada a substância psicoativa mais popular no mundo devido as inúmeras fontes de retirada desta substância (SALDANHA, 2012).

Quanto aos aspectos farmacocinéticos, a cafeína depois de ingerida é absorvida e distribuída por todo o organismo. Ainda que a maior parte da cafeína sofra metabolização hepática, outros órgãos podem também desempenhar tal função, como o cérebro e os rins (NABHOLZ, 2007).

As metilxantinas, compostos com atividade biológica, são conhecidas por suas características físicas como: substâncias incolores, inodoras, lipossolúveis e pouco amargas. As metilxantinas mais conhecidas são a teobromina, a teofilina e a cafeína cuja estrutura se apresenta na figura 3, elas exercem sua ação estimulante no sistema nervoso central. No entanto, a teobromina é menos potente como estimulante se comparado a cafeína, pois ela atua na produção de serotonina no organismo, promovendo uma ação calmante (ARRUDA, 2014).

Figura 3 - Estruras químicas da cafeína, teofilina e teobromina



Fonte: PIRES (2013).

Inicialmente a metabolização dessas substâncias ocorre pela remoção dos grupos metila 1 e 7, esta reação é catalisada pelo citocromo P450 dependendo em maior parte da CYP1A2, três grupos metilxantina. Maior parte desta metabolização é processada na forma de paraxantina, que aumenta a lipólise; teobromina, que produz vasodilatação e aumenta o débito urinário; e teofilina, que relaxa o músculo liso dos brônquios. Estes três metabólitos têm se mostrado biologicamente ativos. Os produtos de metabolização destas xantinas são excretados na urina, por meio da alteração na posição do grupo metila 1,3,7 (FRANÇA *et al.*, 2019).

Os processos convencionais utilizados para recuperar a cafeína a partir destas matrizes vegetais normalmente utilizam solventes orgânicos, como o clorofórmio, que podem causar danos ao meio ambiente pela toxicidade elevada. A extração de alcaloides, como a cafeína, a partir do uso de dióxido de carbono supercrítico (CO₂-SC) como solvente tem sido utilizada em substituição aos processos convencionais, pois as características apresentadas por este solvente como: não-tóxico, não-inflamável, encontrado comercialmente com grande pureza, não-agressivo ao meio ambiente e que possui baixas constantes críticas privilegiam a escolha desse método (KOPCAK, 2003).

Quanto à caracterização físico-química, a cafeína, que apresenta a fórmula molecular C₈H₁₀N₄O₂ e que recebe inúmeras denominações químicas, como: trimetilxantina, guaranina e metilteobromina, é hidrossolúvel (máximo de 2,17 g/100 ml de água, a 25°C) e termorresistente, pois tolera temperaturas elevadas como no processo de torração e na extração da bebida (DIAS; BENASSI, 2015), outras características são mostradas na tabela 2.

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas da 1,3,7-Trimetilxantina

PROPRIEDADES	FÍSICAS
Aspecto	Pó branco
Textura	Macia
Fórmula química	C ₈ H ₆ O ₄ N ₄
Peso molecular	194.19 g/mol
Ponto de fusão	234-239 °C
Solubilidade em água	1-5 g/100 ml
Densidade	1.2 g/cm ³
Sublimação	178°C
Nome químico	1,3,7-Trimetilxantina

Adaptado de: DE PAULA ARAUJO *et al.*, 2020.

2.2 A AÇÃO DA CAFEÍNA NO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso anatomicamente é dividido em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. O sistema nervoso central é constituído pelo encéfalo e pela medula espinhal, estruturas protegidas respectivamente pelo crânio e pela coluna vertebral, componentes do esqueleto axial. O sistema nervoso que se localiza fora do esqueleto axial corresponde ao sistema nervoso periférico (CORREA, 2011).

As fibras nervosas sensitivas ou aferentes conduzem ao sistema nervoso central impulsos nervosos originados em receptores, sensíveis a estímulos variados, localizados nos órgãos e tecidos. As fibras nervosas motoras ou eferentes, por sua vez, levam o impulso do sistema nervoso central aos órgãos e tecidos, o traduzindo em uma resposta satisfatória (CORREA, 2011).

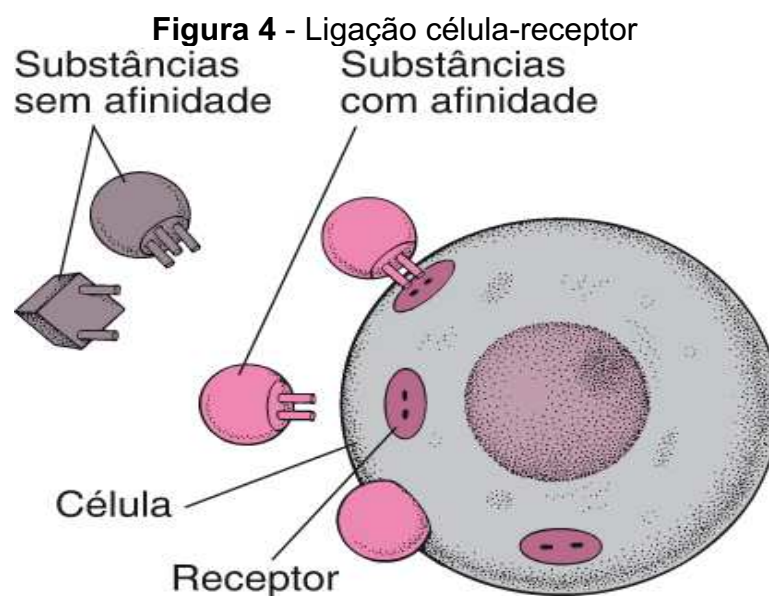
O encéfalo humano contém mais de 80 bilhões de neurônios. Quando estão em plena atividade gastam cerca de 20% do oxigênio do nosso corpo e liberam energia. Ele é dividido em três regiões: cérebro, cerebelo e tronco encefálico (CORREA, 2011).

Na sinalização neuronal os impulsos nervosos têm origem no corpo celular de um neurônio e se propagam muito rapidamente até a extremidade do axônio, onde ocorre a liberação dos neurotransmissores e se direcionam para a célula-alvo (CORREA, 2011).

Minutos após sua ingestão, a cafeína começa a atuar a nível fisiológico, atingindo o máximo efeito no sistema nervoso central (SNC) entre 30-60 minutos e alcançando concentrações plasmáticas máximas entre 30-120 minutos após a ingestão (FERREIRA *et al.*, 2006). Essa substância faz com que as pessoas fiquem alertas pois tem efeitos nas descargas das células nervosas e na liberação de neurotransmissores e de alguns hormônios, como a adrenalina que é um composto hidrossolúvel, classificada como catecolamina, denominada assim devido ao composto catecol, relacionado estruturalmente (TAVARES; SAKATA, 2012).

As catecolaminas são encontradas em alta escala nas vesículas secretoras, sua liberação ocorre por excitação, sua atuação acontece por meio de receptores de superfície para que sejam gerados segundos mensageiros intracelulares (ZINN, 2013). Uma xícara de café forte se tomada em jejum pode produzir em minutos um aumento da percepção dos estímulos mentais e sensoriais, além de aumentar o nível de energia, deixando a pessoa mais alerta (CAMANO, 2017).

Os hormônios têm sua atuação em receptores específicos, presente somente nas células-alvo. Os receptores são nada menos que proteínas, que se unem ao hormônio com alta especificidade e afinidade, conforme apresenta a figura 4, promovendo mudanças conforme desencadeiam reações que modificam o metabolismo da célula-alvo. A quantidade de receptores varia para cada tipo de célula, conseqüentemente, fazendo com que o grau de resposta da ação de cada célula varie (CORREA, 2011).



Fonte: FARINDE (2019).

A união do hormônio com o receptor é forte, porém não é covalente. Estruturas semelhantes que se ligam ao receptor gerando os mesmos efeitos que o hormônio, são denominadas como agonistas, em contrapartida as estruturas que se unem ao receptor e não causam efeitos pelo bloqueio são denominados como antagonistas (ZINN, 2013).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), define a dor como uma vivência sensorial ou emocional que causa desconforto ao indivíduo, associada ou não a uma lesão tecidual (IASP, 2020). A sensação de dor é processada pelo sistema nervoso central, não determinando uma relação direta entre a intensidade do estímulo e a sensação desenvolvida (TAVARES, 2006).

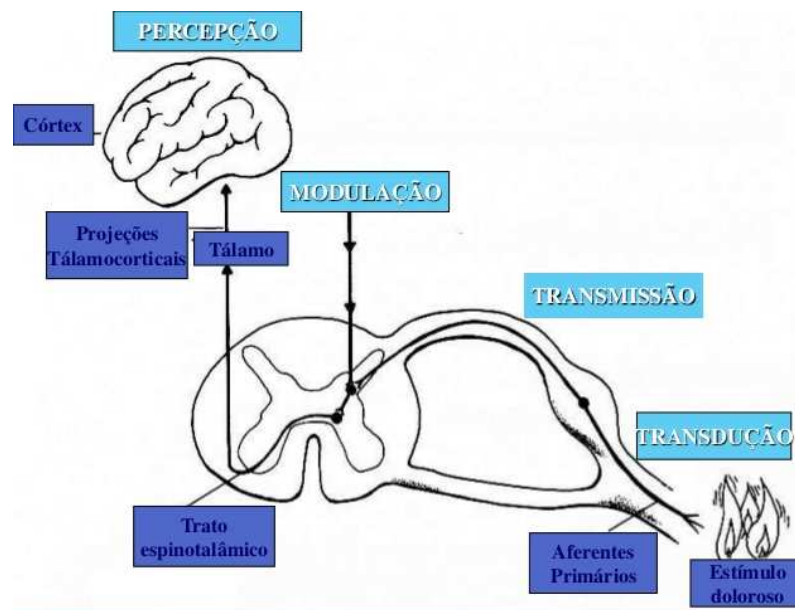
A dor é um estado mental conectado com a ativação dos circuitos da nocicepção, ela é constituída por diferentes fatores sensoriais, mentais, culturais e comportamentais, como a união de fatores fisiológicos (Dourado, 2007). A dor pode ser manifestada de forma contínua, descontínua, difusa e penetrante. A maneira como ela se manifesta é a que vai determinar o tratamento adequado (Grunenthal, 2012).

Mecanismo de sobrevivência e proteção, a dor é importante pois alerta o ser humano e outros animais, dos possíveis riscos associados a estímulos. O sistema nervoso somatossensorial é responsável por originar fisiologicamente os estímulos dolorosos (LEE e SPANSWICH, 2006).

Depois de observar os mecanismos envolvidos na dor, o local de partida para a sensação dolorosa são os neurônios sensoriais primários, eles são denominados como nociceptores, são responsáveis por levar a informação da parte periférica, onde ocorre a percepção do estímulo até o sistema nervoso central, especificadamente para a medula espinhal. Os axônios longos, encontrados nos nervos periféricos, após ativados enviam um aviso através das suas longas fibras até à medula espinhal e depois para o cérebro, onde a dor é vivenciada (WOOLF, 2000; COSTANZO, 2011).

A via do trato espinotalâmico recebe impulsos de neurônios nociceptores específicos, termossensíveis, e de amplo espectro dinâmico das lâminas do corno dorsal. Posteriormente, cruza a linha central da coluna espinhal e percorrem até os núcleos talâmicos, onde o impulso elétrico provoca a sensação de dolorosa (PEREIRA, 2018), conforme apresentado na figura 5.

Figura 5 – Condução da dor



Fonte: PEREIRA (2018).

A cafeína no organismo exerce uma atividade antinociceptiva, ao qual é responsável pela diminuição da percepção da dor. O efeito antinociceptivo da cafeína se dá pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que tem importância na sensibilização dos nociceptores para a transmissão do sinal da dor. A antinocicepção é a capacidade reduzida da percepção da dor, como a estrutura da cafeína é semelhante com a estrutura da adenosina, a cafeína ocupa os receptores, fazendo com que a adenosina não cumpra com sua função (VICENTINI et al., 2013).

A cafeína atua na inibição dos receptores de adenosina A1, A2a e A2b. O efeito antinociceptivo se dá pela inibição dos receptores A2a e A2b. O bloqueio dos receptores A1, que ocorre com baixas doses de cafeína, causa inibição da antinocicepção de medicamentos, como a amitriptilina (SAWYNOK; REID; FREDHOLM, 2008). A antinocicepção acontece pelo bloqueio dos receptores de adenosina A2a e A2b (ZHANG, 2001).

Os nociceptores são células nervosas que se encontram na pele, músculos, entranhas e no tecido conjuntivo, estas células respondem a estímulos térmicos, químicos ou mecânicos. Estes neurônios têm uma livre distribuição e são constituídos por um corpo celular localizado nos gânglios das raízes dorsais da medula espinhal, ao qual aparece um prolongamento que se divide, gerando um processo central que termina no corno dorsal e a fibra sensitiva constituída por um ramo periférico. (LOPES, 2003).

A dose de cafeína contida nos medicamentos varia de 30 a 100 mg, na tabela 3 são apresentadas as principais associações de fármacos com a cafeína. Alguns fármacos causam aumento do efeito e da toxicidade da cafeína, são eles: quinolonas e inibidores da CYP1A2, como cetoconazol, e fluvoxamina (TAVARES; SAKATA, 2012).

Tabela 3 – Apresentações medicamentosas da cafeína e suas associações

ASSOCIAÇÃO	NOME COMERCIAL	LABORATÓRIO
Mesilato de Di-hidroergotamina (1mg) Paracetamol (450mg) Cafeína (75mg) Cloridrato de Metoclopramida (10mg)	Cefalium	Aché
Ácido acetilsalicílico (400mg) Maleato de dexclorfeniramina (1mg) Cloridrato de fenilefrina (10mg) Cafeína (30mg)	Coristina D	Mantecorp
Dipirona monoidratada (300mg) Citrate de ofenadrina (35mg) Cafeína (50mg)	Dorflex	Sanofi
Citrato de orfenadrina (35mg) Dipirona monoidratada (300mg) Cafeína (50mg)	Doricin	EMS
Maleato de mepiramina (15mg) Hidróxido de alumínio (150mg) Ácido acetilsalicílico (150mg) Cafeína (50mg)	Engov	Cosmed
<u>COMPRIMIDO AMARELO:</u> Dipirona mono-hidratada (250mg) Maleato de clorfeniramina (2mg)	Gripinew	Medquimica
<u>COMPRIMIDO VERDE:</u> Dipirona mono-hidratada (250mg) Cafeína (30mg)		
Dipirona (300mg) Mucato de isometepteno (30mg) Cafeína (30mg)	Neosaldina	Takeda
Cafeína (30mg) Carisoprodol (125mg) diclofenaco sódico (50mg) Paracetamol (300mg)	Torsilax	Neoquimica
Paracetamol (500mg) Cafeína (65mg)	Tylenol DC	Johnson & Johnson

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os barbitúricos e os benzodiazepínicos podem ter seus efeitos diminuídos pelo uso da cafeína. Entretanto, a absorção e a biodisponibilidade dessa substância aumentam quando associada a fármacos como paracetamol, ácido acetilsalicílico e

ergotamina, diminui a purificação da teofilina e inibe de forma competitiva a metabolização da clozapina, podendo aumentar suas concentrações plasmáticas e a possibilidade do aparecimento de efeitos adversos (SAWYNOK, 2011).

A cafeína causa efeito analgésico quando administrada simultaneamente com alguns fármacos, especialmente anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). O uso da cafeína associado com a paroxetina, pode provocar síndrome serotoninérgica, também causa o aumento dos efeitos estimulantes da nicotina podendo também potencializar os efeitos teratogênicos do álcool, nicotina e dos vasoconstritores (SAWYNOK, 2011).

Quando combinada com analgésicos ou anti-inflamatórios a cafeína é descrita como fármaco adjuvante no controle da dor tensional e enxaqueca. O efeito antinociceptivo da cafeína se dá pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que tem importância na sensibilização dos nociceptores para a transmissão do sinal da dor. A cafeína também causa alterações na síntese e atividade das enzimas ciclooxigenases (COX) em alguns locais, aumentando a ação analgésica de vários fármacos indicados para o controle da dor aguda e/ou crônica (VICENTINI et al., 2013).

Conforme a indução do seu metabolismo a concentração da cafeína pode ser reduzida. Os fatores responsáveis por esta condição são: uso de tabaco, carne carbonizada, baixo índice de massa corporal, sexo masculino e até mesmo o próprio hábito de consumir café, bem como, o uso de fármacos como rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital e omeprazol. O tabaco induz o metabolismo da cafeína e, em consequência, diminui suas concentrações plasmáticas, consequentemente os tabagistas que consomem café e param de fumar podem apresentar sintomas de intoxicação por cafeína, pois essa substância dobra de concentração na ausência do tabaco (TAVARES, SAKATA, 2012).

As intoxicações mais frequentes ocorrem em usuários que aumentam sua dose habitual ou em consumidores que já consomem altas doses de cafeína. Os sintomas mais comuns são taquicardia, inquietação, nervosismo, tremor e insônia. A intoxicação por cafeína as vezes pode não aparecer devido ao desenvolvimento da tolerância. Outras manifestações são: arritmias (desde taquicardia sinusal até fibrilação atrial ou ventricular), infarto do miocárdio e rabdomiólise (TAVARES, SAKATA, 2012). A tolerância é definida como a propriedade do organismo de aceitar, sem danos, certas substâncias: a tolerância aos barbitúricos difere em cada paciente (DICIO, 2021).

A dose letal para um adulto pesando 70 kg é cerca de 10 g ao qual é equivalente a 100 xícaras de café ou 200 latas de Coca-Cola (BRENELLI, 2003). A toxicidade crônica da cafeína pode manifestar-se como miopatia, hipocalcemia, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, diarreia e redução de peso. Doses elevadas podem provocar ansiedade intensa, medo e crises de angústia. São descritos alguns casos de psicose aguda induzida por cafeína em pacientes sem psicopatologia e de piora dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia (TAVARES, SAKATA, 2012).

A recepção de adenosina é muito importante para o famoso sono profundo. No dia seguinte, o indivíduo precisará de mais doses de cafeína para sentir-se melhor, dando continuidade a um ciclo vicioso, dia após dia. O interrompimento imediato do consumo de cafeína, pode causar depressão e as vezes uma imensa dor de cabeça causada pelo excesso de dilatação dos vasos sanguíneos no cérebro. Estes efeitos negativos forçam um maior consumo de cafeína, ocorrendo assim a famosa dependência (KOPCAK, 2003).

Ansiedade é uma sensação de vazio e de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A ansiedade e o medo são reconhecidos como patológicos quando os sintomas são extremos, desproporcionais em relação ao estímulo, quando interferem na qualidade de vida, no conforto emocional ou no desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem mais em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada (CASTILLO *et al.*, 2000).

O consumo de cafeína pode afetar de forma negativa o controle motor e a qualidade do sono, bem como causar irritabilidade em indivíduos com quadro de ansiedade (DE MARIA; MOREIRA, 2007). A administração de uma dose única contendo concentrações elevadas de cafeína produz insônia, inquietação, ansiedade, confusão mental, vertigem, cefaleia, transtornos auditivos e visuais. Esses efeitos são mais nítidos e se apresentam com doses menores em indivíduos não consomem constantemente o café. Em doses maiores, produz excitação, ansiedade e insônia e em consumidores habituais se desenvolve tolerância com necessidade de aumentar o consumo, a interrupção abrupta do seu consumo produz uma síndrome de abstinência com cefaleia, irritabilidade e letargia (GUERRA; BERNARDO; GUTIERREZ, 2000).

3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

O presente estudo é composto por uma revisão integrativa sobre as propriedades farmacológicas da 1,3,7-trimetilxantina (cafeína) e sobre sua influência no sistema nervoso central. Para o desenvolvimento do estudo foi utilizada uma abordagem de análise qualitativa de artigos já publicados em bancos de dados digitais entre os anos de 2011 a 2021. A pesquisa integrativa de literatura é um método que tem como finalidade, reunir e condensar os resultados encontrados de uma determinada pesquisa permitindo assim o estudo de vários artigos publicados, de forma organizada para um aprofundamento do tema em questão (TAVARES; DIAS; CARVALHO, 2010).

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados digitais: (*PUBMED*), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)*.

Foram utilizados descritores padronizados, disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) Cafeína [AND] Ansiedade [AND] Abstinência e Caffeine [AND] Anxiety [AND] Abstinence, combinações essas utilizadas para pesquisa.

Os critérios utilizados para a pesquisa foram: artigos completos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre o ano de 2011 a 2021. Embora não tenham sido encontrados artigos no LILACS que correspondam aos critérios de inclusão, a pesquisa chegou ao fim com três artigos selecionados, encontrados nas demais bases.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo foram embasados a partir da busca nas bases de dados eletrônicas, aplicando-se os descritores “caféina”, “ansiedade”, “abstinência”, “caffeine”, “Anxiety”, “abstinence”, onde foram encontrados 686 artigos, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados utilizadas.

Base de Dados	Descritores	Nº artigos S/ crit. Inclusão e exclusão	Nº artigos C/ crit. Inclusão e exclusão	Nº artigos selecionados
MEDLYNE	Cafeína AND ansiedade AND abstinência	272	9	2
	caffeine AND anxiety AND abstinence	207	5	0
PUBMED	Cafeína AND ansiedade AND abstinência	0	0	0
	caffeine AND anxiety AND abstinence	207	24	1
LILACS	Cafeína AND ansiedade AND abstinência	0	0	0
	caffeine AND anxiety AND abstinence	0	0	0

Fonte: elaboração própria, 2021.

A análise crítica dos artigos se deu pela sequência: leitura do título, resumo, e por fim, o trabalho completo. Após a análise criteriosa dos artigos, foram excluídos 683 por não estarem de acordo com os critérios de inclusão. Os três artigos selecionados nesta revisão integrativa estão dentro dos critérios pré-definidos neste trabalho.

Os trabalhos foram analisados e apresentados na tabela 5, onde se encontram os trabalhos selecionados ao final da busca contendo os seguintes tópicos: autor(es), título, objetivo, um breve resumo da conclusão e o ano de publicação.

Tabela 5 - Trabalhos selecionados ao final da pesquisa.

Autor(es)	Título	Objetivo	Conclusão	Ano
TURNBULL; RODRICKS; MARIANO	Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine.	Avaliar a literatura científica sobre a cafeína com relação aos efeitos potenciais do sistema nervoso central (SNC), especificamente os efeitos no sono, ansiedade e agressão / risco	Esta investigação confirmou o que se sabia há muito tempo, que a cafeína, mesmo em doses agudas de 100 mg ou menos em um adulto, pode produzir efeitos fisiológicos no SNC. O efeito mais sensível parece ser o efeito benéfico da cafeína no estado de alerta.	2016
BERGIN; KENDLER.	Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: an examination of shared genetic and environmental effects.	Determinar se transtorno de ansiedade generalizada (GAD), transtorno do pânico, fobias, transtorno depressivo maior (MDD), anorexia nervosa (AN) ou bulimia nervosa (BN) compartilhavam fatores genéticos ou ambientais comuns com o uso de cafeína, tolerância à cafeína, ou abstinência de cafeína.	Houve evidência de responsabilidade compartilhada entre outros transtornos psiquiátricos comuns e fenótipos de cafeína. No geral, esses resultados podem ajudar a fornecer uma melhor compreensão da etiologia da comorbidade entre transtornos psiquiátricos comuns e uso, tolerância e abstinência de cafeína.	2012
TAVARES; SAKATA.	Cafeína no tratamento da dor.	O objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre os efeitos da cafeína.	Faltam estudos controlados, randomizados e duplos-cegos para avaliar a eficácia analgésica da cafeína nas diversas síndromes dolorosas. Em pacientes com dor crônica, é necessário ter cautela em relação ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e interação medicamentosa no uso crônico de cafeína.	2012

Com relação ao efeito biológico em seres humanos, a cafeína exerce uma atividade antinociceptiva, responsável pela diminuição da percepção da dor. Esse efeito se dá pelo bloqueio dos receptores de adenosina, em especial os tipos A1, A2a e A2b adenosina, que tem importância na sensibilização dos nociceptores para a transmissão do sinal da dor, ao qual quando bloqueados o sinal é diminuído. A adenosina e a cafeínas agem nos diversos sistemas fisiológicos por efeitos farmacológicos opostos, portanto a ação da cafeína parece depender do antagonismo dos receptores de adenosina nas superfícies celulares (TAVARES, SAKATA, 2012).

Turnbull e colaboradores (2016) relatam que o efeito mais notório da cafeína é o efeito de estado de alerta que ela proporciona. A cafeína também pode ter efeitos leves sobre os parâmetros de sono em doses semelhantes ou ligeiramente maiores quando consumida perto do tempo normal de sono. Esses efeitos provavelmente representam manifestações da interação da cafeína com o receptor de adenosina, contrariando as ações da adenosina e afetando conseqüentemente seu papel na regulação do sono-vigília.

O efeito de alerta que a cafeína proporciona é conhecido tanto pelos consumidores quanto pela sua auto-titulação de substância estimulante, levando muitas pessoas a se absterem de consumir bebidas com cafeína no final do dia, para que não venham a ter alguma interferência em seu sono. O efeito também é transitório e completamente reversível quando o consumo é interrompido, e não resulta em efeitos adversos à saúde (Turnbull *et al.*, 2016).

A cafeína é reconhecida por sua atuação no estado de alerta nos indivíduos, entretanto, alguns autores relatam algumas pequenas complicações. Turnbull *et al.*, (2016) relatam que a cafeína tem um efeito relacionado potencialmente ao consumo desta substância, um nervosismo significativo nos indivíduos quem consomem baixas doses ou em consumistas periódicos. Porém, os indivíduos que consomem altas doses não apresentam efeito algum relacionado a ansiedade. Nesse estudo, a hipótese da ansiedade oriunda dos efeitos da cafeína é associada a susceptibilidade causada pelo polimorfismo genético aos receptores de adenosina. Em contra prova, Tavares e Sakata (2012), em sua revisão, elucidam que quando consumida em doses baixas, a cafeína não apresenta nenhum efeito indesejado, já o consumo de doses elevadas pode causar ansiedade intensa, medo e crises de angústia.

Bergin *et al.*, (2012) em estudo para avaliar a correlação da exposição genética ou ambiental de distúrbios psíquicos, como os transtornos de ansiedade generalizada

e depressivo maior, em mulheres expostas ao uso da cafeína. Os pesquisadores destacaram que os indivíduos diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada são sensíveis aos efeitos da cafeína, com isso causa uma maior resposta ansiogênica em pessoas com esse transtorno. Neste sentido, a hipótese prevalente é que o alto consumo de cafeína juntamente com a tolerância das pacientes a cafeína somada a abstinência contribuam de forma negativa.

Os resultados do estudo anterior, também apontam que pacientes com transtorno depressivo grave também são sensíveis aos efeitos ansiogênicos da cafeína. Os pesquisadores também descrevem que é possível que haja uma relação entre transtorno alimentar, transtorno de ansiedade e fenótipos de cafeína, com isso a correlação genética entre transtorno alimentar e fenótipos de cafeína seja uma predisposição para o aumento da ansiedade (Bergin *et al.*, 2012).

Turnbull *et al.*, (2016) em um estudo de revisão, apontam que consumidores que ingerem concentrações menores que 200mg de cafeína tendem a ter uma diminuição significativa da raiva, já os que consomem quantidades superiores a 200mg tendem a se irritarem com maior frequência, ficarem mais nervosos e tensos, isso pode se dar pelo desenvolvimento de uma tolerância pelos efeitos contrários da cafeína pelo alto consumo.

Embora Turnbull e colaboradores (2016) não apontem a cafeína como droga de abuso no seu estudo, eles discorrem sobre a dependência da qual essa molécula apresenta, atendendo a pelo menos três dos quatro critérios do que diz respeito a um protocolo clínico de dependência, a saber: tolerância apresentada; endosso dos sintomas de abstinência ao parar ou reduzir o consumo; desejo persistente ou esforços mal sucedidos para controlar o uso; e relatou ter bebido cafeína apesar de problemas físicos ou psicológicos associados ao uso da cafeína.

Neste sentido, Turnbull e colaboradores (2016) reforçam que a abstenção da cafeína pode levar a um aumento dos sintomas de ansiedade devido aos sintomas de abstinência, onde o quadro de sintomas clínicos mais leves são: irritabilidade, falta de concentração, fadiga e diminuição do estado de alerta.

Tavares e Sakata (2012) comentam que a cafeína não é considerada uma droga de abuso pelo fato de não se enquadrar no mínimo de sete critérios estabelecidos pela *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, a maioria dos consumidores cumpre pelo menos três critérios, que são usar a cafeína em quantidades maiores ou em período maior do que o inicialmente pretendido,

desenvolvimento de tolerância e sintomas de abstinência. Com relação a esses sintomas, os efeitos mais graves são: taquicardia, tremores de mãos, diminuição da pressão arterial, da atividade motora e da excreção de adrenalina na urina.

Turnbull *et al.*, (2016); Tavares e Sakata (2012) e Bergin *et al.*, (2012) explicam que a tolerância ao consumo de cafeína pode ser caracterizada como uma dessensibilização aos efeitos da cafeína entre os consumidores habituais, incluindo indivíduos geneticamente suscetíveis. Bergin *et al.*, (2012) fala que para o consumo e retirada da cafeína a maior evidência de responsabilidade compartilhada estava contida no parâmetro genético, e para a tolerância à cafeína a maior evidência de responsabilidade compartilhada estava no parâmetro ambiental.

De tal forma que a ingestão moderada adicional não contribua para qualquer aumento adicional nos efeitos fisiológicos relata Turnbull *et al.*, (2016); e explica que são necessárias doses muito altas para provocar efeitos adversos. Segundo Tavares e Sakata (2012) o fenômeno de tolerância pode ser justificado pelo acúmulo não linear da cafeína e seus principais metabólitos em modelos de múltiplas doses. Em humanos, foi demonstrada tolerância em poucos dias de ingestão, aos efeitos sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca, a diurese, os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina e nas alterações do sono.

Turnbull *et al.*, (2016); Tavares e Sakata (2012) explicam que a interrupção abrupta do consumo de cafeína resulta em uma leve síndrome de abstinência, caracterizada por dor de cabeça, fadiga, sonolência, irritabilidade, humor deprimido e ansiedade, começando após 12-24 h de abstinência, e atingindo 20-48 h depois. Os sintomas de abstinência da cafeína variam consideravelmente entre indivíduos, podendo também agravar os sintomas com seu consumo prolongado causando sintomas mais graves como citado por Tavares e Sakata (2012).

CONCLUSÃO

A cafeína é uma substância amplamente consumida, encontrada principalmente no café, bebida consumida diariamente por muitas pessoas, é conhecida tanto pelo uso na dieta quanto em medicamentos que muitas vezes são comercializados sem prescrição médica, como analgésicos e anti-inflamatórios. considerada um adjuvante nesta condição.

Deve-se ter um cuidado ao consumir alimentos e medicamentos que contenham a cafeína pois como relatado, sua concentração pode dobrar de acordo com o tipo de medicamento utilizado. Em relação aos pacientes diagnosticados com ansiedade, é indicado um cuidado maior com o consumo de alimentos que contenham cafeína já que estudos discorrem a respeito da aquisição e do agravamento dos sintomas de ansiedade.

Este estudo confirmou que a cafeína, mesmo em doses baixas, em diversos indivíduos, pode produzir efeitos fisiológicos de SNC, tanto efeitos benéficos quanto efeitos não esperados e indesejáveis. Reconhecemos que embora os extensos estudos experimentais em humanos sejam de grande benefício, a maioria envolve apenas uma única ou algumas administrações repetidas, limitando, em certa parte a nossa compreensão dos efeitos do consumo de cafeína a longo prazo.

A respeito dos estudos da síndrome de abstinência causada pela cafeína ainda são encontradas muitas lacunas. Esse é um assunto necessário a ser aprofundado, pois o café é uma das bebidas mais consumidas diariamente, e muitos de seus consumidores não tem o conhecimento a respeito de que tais sintomas possam ser causados por uma substância tão “inofensiva”, muitos podem sofrer de abstinência causada por essa substância e não sabe, e podem fazer uso de medicamentos que contenham cafeína justamente para tratar um dos efeitos da abstinência e sentir piora depois de algum tempo. Deve-se haver mais estudos a respeito desses efeitos não desejáveis causados pela cafeína ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGNOLETTI, B. Z., DA SILVA OLIVEIRA, E. C., PINHEIRO, P. F., SARAIVA, S. H. Discriminação de café arábica e conilon utilizando propriedades físico-químicas aliadas à quimiometria. **Revista Virtual de Química**, 2019. Disponível em: Revista Virtual de Química (sbq.org.br). Acesso em: outubro de 2020.

ARRUDA, C. G. Caracterização de chocolate amargo e meio amargo de diferentes marcas comerciais, 2014. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

BARROS, D. N., DA ROCHA, A. T., CORRÊA, M. M., DA SILVA, S. P. Identificação de Cafeína e ácidos clorogênicos em café através de FTIR e DRX, 2019.

BERGIN, J. E., KENDLER, Kenneth S. Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: An examination of shared genetic and environmental effects. **Twin Research and Human Genetics**, 2012. Disponível em: Cambridge Core - Journals & Books Online | Cambridge University Press. Acesso em: março de 2021.

BRENELLI, E. C. S. A extração de cafeína em bebidas estimulantes: uma nova abordagem para um experimento clássico em química orgânica. **Química nova**, 2003. Disponível em: Cafeína: revisão sobre métodos de análise (scielo.br). Acesso em: novembro de 2020.

CABRAL, C; SALGUEIRO, L; PITA, J. R. O ensino e investigação no laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra: estabelecimento de redes e internacionalização da ciência. **Perspetivas sobre Construir Ciência–Construir o Mundo**, 2015. Disponível em: O ensino e investigação no laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra: estabelecimento de redes e internacionalização da ciência | Estudo Geral (uc.pt). Acesso em: outubro de 2020.

CASTILLO, A. R. G., RECONDO, R., ASBAHR, F. R., MANFRO. G. Transtornos de ansiedade. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 2000.

DAMATTA, F. M.; RAMALHO, J. D. Cochicho. Impactos da seca e do estresse da temperatura na fisiologia e produção do café: uma revisão. **Revista brasileira de fisiologia vegetal**, 2006.

DE MARIA, C. A. B; MOREIRA, R. F. A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova**, 2007. Disponível em: Cafeína: revisão sobre métodos de análise (scielo.br). Acesso em: novembro de 2020.

DE PAULA ARAUJO, D. E., DELFINO, F. S., PROVESI, J. V., SKIBA, L. G., HASPER, M. G., DA SILVA, P. V., DIAS, R. C. E. Consumo de cafeína: uma abordagem bioquímica e sociocultural num ambiente escolar. **Brazilian Journal of Development**, 2020.

DIAS, R. C. E; BENASSI, M. T. Discrimination between arabica and robusta coffees using hydrosoluble compounds: is the efficiency of the parameters dependent on the roast degree? University of Applied Sciences-ZHAW, 2015.

DICIO. Disponível em: Tolerância - Dicio, Dicionário Online de Português. Acesso em: junho de 2021.

DURÁN, C. A. A. Café: aspectos gerais e seu aproveitamento para além da bebida. **Revista Virtual de Química**, 2017. Disponível em: Revista Virtual de Química (sbq.org.br). Acesso em: outubro de 2020.

ESMELINDRO, M. C., TONIAZZO, G., WACZUK, A., DARIVA, C., & OLIVEIRA, D. D. Caracterização físico-química da erva mate: influência das etapas do processamento industrial. **Food Science and Technology**, 2002.

FARINDE, A. Seletividade do Local. **MANUAL SMD Versão Saúde para a Família**. Orange Beach, 2019. Disponível em: Seletividade do local - Medicamentos - Manual MSD Versão Saúde para a Família (msdmanuals.com). Acesso em: outubro de 2020.

FRANÇA, V. P., SANTOS, L. T. S., DA CONCEIÇÃO, E. S., PEREIRA, M. D., SOBRAL, C. R. S. Verificação do teor de cafeína contida nos rótulos de suplementos ergogênicos. **Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq**, 2019.

FREDHOLM, B. B., BÄTTIG, K., HOLMÉN, J., NEHLIG, A., ZVARTAU, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological reviews**, 1999.

GUERRA, R. O; BERNARDO, G. C; GUTIÉRREZ, Carmen Villaverde. Cafeína e esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2000.

KOPCAK, U. Extração de cafeína das sementes da planta do guarana (*Paullinia cupana*) com dióxido de carbono supercrítico e co-solventes. 2003.

MURR, M. C. O que a cafeína causa no organismo. **Conselho Regional de Biomedicina**, 2014. Disponível em: <https://crbm1.gov.br/1313-2/>. Acesso em: outubro de 2020.

NIEBER, K. Cafeína e dor. **Journal of Phytotherapy**, 2017. Disponível em: phytotherapy journal - Home. Acesso em: outubro de 2020.

PEREIRA, D. F. L. Neurofisiologia da dor. **Neuociencias em Debate**, 2018. Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4383>. Acesso em: outubro de 2020.

PIRES, Elisabet. Chocolate sí, pero sin pasarse. **Blog de divulgación del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea**. Zaragoza, 2013. Disponível em: <https://isqch.wordpress.com/2013/12/16/chocolate-si-pero-sin-pasarse/>.

SALDANHA, Luciane Arias. Efeitos da ingestão de cafeína, café (*Coffea arabica*) e chá mate (*Ilex paraguariensis*) sobre a atividade lipolítica do tecido adiposo e

parâmetros metabólicos em ratos submetidos ao exercício físico, 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SAWYNOK J – Methylxanthines and pain. **Handb Exp Pharmacol**, 2011. Disponível em: Methylxanthines and Pain | SpringerLink. Acesso em: outubro de 2020.

SAWYNOK J, Y. T. L – Caffeine as an analgesic adjuvant: a re-view of pharmacology and mechanisms of action. **Pharmacol Rev**, 1993. Disponível em: Pharmacological Reviews (aspetjournals.org). Acesso em: outubro de 2020.

SAWYNOK J, R. A. R, Fredholm BB – Caffeine reverses antinociception by amitriptyline in wild type mice but not in those lacking adenosine A1 receptors. **neurosci Lett**, 2008.

SOUZA, F D. F., SANTOS, J. C. F., COSTA, J. N. M., & SANTOS, M. M. D. Características das principais variedades de café cultivadas em Rondônia, 2004. Disponível em: SBICafé - Características das principais variedades de café cultivadas em Rondônia (ufv.br). Acesso em novembro de 2020.

TAVARES, A. G. Análise da expressão dos genes envolvidos na via de síntese de cafeína em plantas de café (*Coffea arabica*) apresentando diferentes teores de cafeína, 2010. Disponível em: Cambridge Core - Journals & Books Online | Cambridge University Press. Acesso em: outubro de 2020.

TAVARES, C; SAKATA, R. K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Brasil, 2012. Disponível em: Cafeína para el tratamiento del dolor (scielo.br). Acesso em: março de 2021.

TEIXEIRA, A. L., PRADO, P. E. R., DIAS, K. O. D. G., MALTA, M. R., GONÇALVES, F. M. A. Evaluation of the caffeine content in leaves and grains of arabica coffee accessions. **Revista Ciência Agronômica**, fortaleza, 2012. Disponível em: Avaliação do teor de cafeína em folhas e grãos de acessos de café arábica (scielo.br). Acesso em: novembro de 2020.

TFOUNI, S. A. V., CAMARGO, M. C. R., VITORINO, S. H. P., MENEGARIO, T. F., & TOLEDO, M. C. D. Contribution of guaraná powder (*Paullinia cupana*) as a source of caffeine in the diet. **Revista De Nutricao-brazilian Journal Of Nutrition**, 2007. Disponível em: Revista de Nutricao-Brazilian Journal of Nutrition - Peeref. Acesso em: outubro de 2020.

TURNBULL, D; RODRICKS, J. V.; MARIANO, G. F. Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine. **Regulatory toxicology and pharmacology**, 2016. Disponível em: Common Psychiatric Disorders and Caffeine Use, Tolerance, and Withdrawal: An Examination of Shared Genetic and Environmental Effects | Twin Research and Human Genetics | Cambridge Core. Acesso em: março de 2021.

ZHANG, W. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. **Drug Safety**, 2001. Disponível em: Drug Safety | Home (springer.com). Acesso em: novembro de 2020