



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GIOVANNA ROHLOFF

**EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO E CORTISOL EM
EXERCÍCIOS FÍSICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Londrina
2022

GIOVANNA ROHLOFF

**EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO E CORTISOL EM
EXERCÍCIOS FÍSICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

R738 Rohloff, Giovanna.

Efeito da cafeína no desempenho e cortisol em exercícios físicos: uma revisão sistemática e meta-análise / Giovanna Rohloff. - Londrina, 2022. 50 f.

Orientador: Marcos Doederlein Polito.

Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Cafeína - Tese. 2. Exercício físico - Tese. 3. Cortisol - Tese. 4. Desempenho

- Tese. I. Doederlein Polito, Marcos. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. III. Título.

CDU 612

GIOVANNA ROHLOFF

**EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO E CORTISOL EM
EXERCÍCIOS FÍSICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein
Polito
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Membro: Profa. Dra. Cássia Thais
Bussamra Vieira Zaia
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Membro: Profa. Dra. Patricia Chimin
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 29 de março de 2022.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me sustentar todos os dias com fé.

Ao meu orientador, prof. Dr. Marcos Doederlein Polito pelas oportunidades, ensinamentos, correções, conselhos, suporte e principalmente ampliar a minha formação acadêmica.

A familiares e amigos, pelo incentivo e apoio durante todo o processo.

Aos professores e colegas, que contribuíram para minha evolução acadêmica, compartilharam conhecimento, experiências e auxílio técnico.

A Universidade Estadual de Londrina e ao Programa Multicêntrico de Ciências Fisiológicas por proporcionarem meu aprendizado.

A CAPES, por conceder a minha bolsa de estudos e incentivar projetos.

RESUMO

ROHLOFF, Giovanna. **Efeito da cafeína no desempenho e cortisol em exercícios físicos**: Uma revisão sistemática e meta-análise. 2022. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

Introdução: A cafeína é um dos suplementos ergogênicos mais utilizados nos diferentes tipos de exercícios físicos e há evidências de que ela pode aumentar a concentração de cortisol, no entanto, não se sabe a relação com o desempenho.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura do efeito agudo da suplementação de cafeína sobre o cortisol e desempenho em diferentes exercícios físicos, aplicar o modelo meta-analítico para identificar as variáveis associadas e relacionar o desempenho com os valores de cortisol. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases *PubMed*, *SPORTDiscus*, *Web of Science* e *Scopus* and *Scielo*, resultando em 309 publicações. Após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 estudos experimentais controlados por placebo, entre 1995-2021, com medidas de desempenho e cortisol para compor a revisão sistemática e meta-análise.

Resultados: A cafeína apresentou efeito no cortisol ($P=0,011$) e desempenho para esforço aeróbio ($P=0,046$; $Q=2,57$; $I^2=0,0$) e potência/força ($P=0,001$; $Q=7,86$; $I^2=36,38$). A meta-regressão não mostrou associação significativa entre a dose de cafeína e valores de cortisol (Slope= 0,08; $P=0,77$), mas houve para o desempenho (Slope= -0,10; $P=0,02$) e entre o desempenho e valores do cortisol (Slope= 0,06; $P=0,005$). Dessa forma, para cada aumento de $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de cafeína, o tamanho do efeito sobre o desempenho reduz 0,10. E para cada unidade de aumento do desempenho, o tamanho do efeito do cortisol aumenta 0,06. **Conclusão:** A meta-análise mostrou que a ingestão de cafeína pré-exercício possui efeito nos valores de cortisol pós-exercício e parece prejudicar o desempenho em doses mais altas. Além disso, valores maiores de cortisol são encontrados quanto maior o desempenho. Contudo, há respostas interindividuais à ingestão de cafeína que precisam ser levadas em consideração para suplementação.

Palavras-chave: atividade física; adenosina; *performance*; café; hidrocortisona.

ABSTRACT

ROHLOFF, Giovanna. **Effect of caffeine on exercise performance and cortisol:** A systematic review and meta-analysis. 2022. 49 p. Dissertation (Master's in Physiological Sciences) - State University of Londrina, Londrina, 2022.

Introduction: Caffeine is one of the most used ergogenic supplements in different types of physical exercises and there is evidence that it can increase cortisol levels, however, the relationship with performance is not known. **Objective:** To perform a systematic review of the literature on the acute effect of caffeine supplementation on cortisol and performance in different types of exercise, to apply a meta-analytic model to identify associated variables and to relate performance with cortisol values. **Methods:** *PubMed, SPORTDiscus, Web of Science e Scopus and Scielo*, were used, resulting in 309 publications. After inclusion and exclusion criteria, 12 placebo-controlled experimental studies from 1995-2021 with performance and cortisol measures were selected to compose the systematic review and meta-analysis. **Results:** Caffeine showed an effect on cortisol ($P=0.011$) and performance for aerobic effort ($P=0.046$; $Q=2.57$; $I^2=0.0$) and power/strength ($P=0.001$; $Q=7.86$; $I^2=36.38$). The meta-regression showed no significant association between caffeine dose and cortisol values (Slope= 0.08; $P=0.77$), but there was for performance (Slope= -0.10; $P=0.02$) and between performance and cortisol values (Slope= 0.06; $P=0.005$). Thus, for each 1 mg.kg⁻¹ increase in caffeine, the effect size on performance reduces by 0.10. And for each unit increase in performance, the effect size of cortisol increases by 0.06. **Conclusion:** Meta-analysis showed that pre-exercise caffeine ingestion has an effect on post-exercise cortisol values and seems to impair performance at higher doses. Furthermore, higher cortisol values are found the higher the performance. However, there are inter-individual responses to caffeine intake that need to be taken into consideration for supplementation.

Key words: physical activity; adenosine; performance; coffee; hydrocortisone.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AMPC	monofosfato cíclico de adenosina
HPA	hipotálamo-hipófise-adrenal
PSE	percepção subjetiva de esforço

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	8
1	CAFEÍNA E DESEMPENHO.....	8
2	CAFEÍNA E CORTISOL	13
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
	ARTIGO - EFEITO DA CAFEÍNA NO DESEMPENHO E LIBERAÇÃO DE CORTISOL EM EXERCÍCIOS FÍSICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	24

INTRODUÇÃO

1 CAFEÍNA E DESEMPENHO

O desempenho físico, na maioria das modalidades esportivas, depende de fatores genéticos ou ambientais, tais como incentivo familiar, alimentação, uso de substâncias ergogênicas, intensidade e volume de treinamento (BARKER et al., 2003). Dentre esses fatores, os recursos ergogênicos podem potencializar os demais. Por exemplo, pessoas submetidas ao mesmo treinamento ou alimentação, quando utilizam algum recurso ergogênico, podem apresentar melhores resultados durante a execução e/ou recuperação do exercício físico (KREIDER et al., 2010; KERKSICK et al., 2018). Apesar de existirem diferentes recursos ergogênicos, tais como mecânicos, fisiológicos, psicológicos e farmacológicos (GOMES; TIRAPEGUI, 2000; TIRAPEGUI; CASTRO, 2012; KREIDER et al., 2010), os nutricionais são alguns dos mais utilizados e, dentre eles, destaca-se a cafeína (FREDHLOM et al., 1999; HARLAND, 2000; GRAHAM et al., 2001; SPRIET; GIBALA, 2004; MAGKOS e KAVOURAS, 2004; SOKMEN et al., 2008).

A utilização da cafeína é relativamente comum, uma vez que, em eventos competitivos, cerca de 75% dos atletas fazem uso dela como estratégia para otimizar o desempenho (SOKMEN et al., 2008; DEL COSO et al., 2011). Embora a cafeína esteja presente em concentrações diferentes nos produtos como guaraná, mate, chocolate, café, alguns refrigerantes e chás (CLARKSON, 1993; SLAVIN, JOENSEN, 1995; BARONE, ROBERTS, 1996), o efeito ergogênico é mais evidente na forma anidro (GOLDSTEIN et al., 2010). A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um derivado da xantina absorvida pelo trato gastrointestinal e metabolizada no fígado (e, posteriormente, rins e encéfalo) em paraxantina, teofilina e teobromina (DAVIS et al., 2003; GOLDSTEIN et al., 2010). A administração via oral tem biodisponibilidade de 100% após 30 a 45 minutos da ingestão e sua depuração renal é rápida, com meia vida plasmática por volta de 3 a 5 horas em adultos saudáveis (HARLAND, 2000; GRAHAM, 2001; CONWAY et al., 2003). A cafeína fornecida por goma de mascar tem absorção mais rápida, porém as outras formas de ingestão não diferem na sua absorção total (WICKHAME; SPRIET, 2018).

Ações centrais e periféricas da cafeína são exploradas até os dias atuais, na tentativa de alegar o efeito ergogênico em diferentes exercícios. No sistema nervoso central, a cafeína age de forma não seletiva e desencadeia várias alterações fisiológicas por mecanismos de ações distintas (TARNOPOLSKY, 1994; SPRIET, 1995). Ela inibe as enzimas fosfodiesterases responsáveis pela degradação do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) e aumenta a atividade da bomba de sódio e potássio (LINDINGER; GRAHAM; SPRIET, 1993; GREENBERG et al., 2006). Nesse contexto, o desempenho físico dos indivíduos pode melhorar devido à redução do acúmulo de íons potássio no meio extracelular ou à propagação de sinais neurais entre o cérebro e a junção neuromuscular, aumentando a capacidade de tolerar o exercício físico por mais tempo e diminuindo a percepção subjetiva de esforço (JACOBS; PASTERNAK; BELL, 2003; KALMAR & KAFARELLI, 2004; DOHERTY, SMITH, 2005).

Recentemente, um estudo mostrou que a transmissão sináptica e plasticidade nas sinapses excitatórias são dependentes da presença de adenosina extracelular endógena (LOPES et al., 2019). A adenosina desempenha função na sinalização neuronal (excitatória e inibitória), nos mecanismos motores, vasoconstrição, vasodilatação, processos inflamatórios, imunidade, dor, memória, aprendizado e sono (JACOBSON, 2009; TARNOPOLSKY, 2010; CHEN et al., 2013; FERRÉ et al. 2018; BOREA et al., 2018). As concentrações de adenosina podem aumentar conforme a demanda energética e condições de hipóxia tecidual, contribuindo para fadiga e diminuição do desempenho físico em exercícios intensos e de longa duração (LAYLAND et al., 2014). Assim, o antagonismo dos receptores de adenosina é necessário para modificar o processamento de informações nas redes neuronais.

Diante disso, para explicar os efeitos ergogênicos, a principal ação da cafeína é como antagonista competitivo dos receptores da adenosina (FREDHOLM et al., 2001; WALTON; KALMAR; CAFARELLI, 2002; DAVIS et al., 2003; GOLDSTEIN et al., 2010). Embora a adenosina possua 4 receptores (CHENG et al., 2017), nas condições de uso agudo, a cafeína tende a afetar predominantemente os receptores A₁ (ROSSI et al., 2009). Na presença de cafeína, a adenilciclase se liga aos receptores A₁ e bloqueia a ação da adenosina aumentando a concentração de AMPC no músculo e plasma durante a contração muscular (DAVIS et al., 2003). Porém, maiores concentrações plasmáticas de

cafeína são necessários para promover alterações nos tecidos metabólicos (músculo esquelético, fígado, coração e tecido adiposo), quando comparados aos receptores de adenosina no cérebro e sistema nervoso periférico (NEHLIG; DAVAL; DEBRY, 1992; FREDHOLM, 1995; SPRIET, 2014).

Ao se ligar aos receptores A_{2A}, a cafeína impede o acúmulo de adenosina e consequente fadiga central e periférica (MEEUSEN et al., 2013). A fadiga central está relacionada a transmissão neural e comando motor muscular (ENOKA e SUART, 1992), enquanto a fadiga periférica corresponde a depleção do substrato energético, glicogênio, acidose, potássio e fosfatos inorgânicos (ALLEN et al., 2008). A utilização dos substratos energéticos e disponibilidade de glicogênio pode ser justificada pelo efeito simpatomimético da cafeína, influenciado pela intensidade do exercício. Burnley e Jones (2016) sugeriram que mecanismos centrais são mais encontrados em exercícios de intensidade relativamente menor, e mecanismos periféricos em exercícios mais exigentes.

A cafeína também tem ação nas vias de sinalização dopaminérgica, glutamatérgica, adrenérgica, noradrenérgica, serotoninérgica, colinérgica e gabaérgica (FREDHOLM, 1995; FREDHOLM et al., 1999; FERRÉ, 2008; CHEN et al., 2013; MEEUSEN et al., 2013; BOREA et al., 2018; NEHLIG, 2018; FERRÉ et al., 2018). O efeito ergogênico da cafeína está altamente relacionado com a ativação motora e comportamento motivacional, no entanto, eles dependem da interação com essas outras vias. A cafeína é capaz de aumentar a afinidade da dopamina e glutamato pelos seus receptores, promovendo efeito motor. (FERRÉ et al., 2010; FERRÉ et al., 2018). Nesse contexto, por exemplo, Lee e colaboradores (2019) encontraram aumento das concentrações plasmáticas de dopamina após a ingestão de 3 mg.kg⁻¹ de cafeína durante exercício em esteira ergométrica a 75% do VO₂máx.

A cafeína também é capaz de reduzir as concentrações de serotonina através da inativação de receptores A_{2A}. Esse feito pode ser interessante para o desempenho, uma vez que altas concentrações de serotonina inibem a excitabilidade dos motoneurônios (KALMAR e CAFARELLI, 2004; COTEL et al., 2013; PERRIER e COTEL, 2015; PERRIER, 2016). Por outro lado, o aumento da liberação de catecolaminas, principalmente adrenalina, antes e durante o exercício pode ser explicado pela ativação do sistema nervoso simpático. A ativação dos adrenoreceptores resulta em vasodilatação dos tecidos prioritários,

como coração, pulmão e músculo esquelético (PAPADELIS et al., 2003; MAGKOS e KAVOURAS, 2004; JONES, 2008). Sua função vasodilatadora se mostrou mais presente em fibras do tipo I (contração lenta), em comparação as do tipo II (contração rápida) (CHEN et al., 2013; BOREA et al., 2018). Além disso, o efeito indutor de sono é minimizado e o comportamento motivacional promovido (FERRÉ et al., 2010).

Diversos estudos mostraram o efeito ergogênico da cafeína em diferentes modalidades esportivas (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018) e com diferentes dosagens (GRAHAM et al., 1998; O'ROURKE et al., 2008; BRIDGE; JONES, 2006). Dessa maneira, a literatura sugere eficácia da cafeína para exercícios aeróbios ou anaeróbios, de curta, média ou longa duração (GOLDSTEIN et al., 2010; KERKSICK et al., 2018; GRGIC, 2018; GRGIC, 2019), 30 a 60 minutos após a ingestão, com doses entre 3 a 6 mg.kg⁻¹ (CAMPBELL et al., 2013; SPRIET, 2014; BURKE et al., 2017; GRGIC, 2018; PICKERING; GRGIC, 2019). Uma questão que ainda permanece não respondida é sobre os efeitos da cafeína em sujeitos consumidores frequentes dessa substância. Até o presente momento, não há total clareza a respeito de uma possível habituação ou tolerância com o uso contínuo da cafeína. Embora alguns estudos tenham encontrado efeitos ergogênicos diminuídos após a suplementação crônica (BEAUMONT et al., 2017; LARA et al., 2019), outros dados sugerem que a abstinência comumente utilizada nas pesquisas pode ser dispensável (PICKERING; KIELY, 2018).

Uma meta-análise concluiu que a ingestão de cafeína melhora o desempenho nas provas contrarrelógio, mas não a distância máxima de corrida e teste de força muscular (GONÇALVES et al., 2017). E outra meta-análise com 46 estudos, evidenciou um efeito pequeno, porém significativo, na ação da cafeína em exercícios de resistência contrarrelógio, uma vez que pequenas diferenças de tempo ou distância percorrida podem decidir o vencedor (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018). Após algumas meta-análises com resultados contraditórios, Grgic e colaboradores (2020) realizaram uma revisão de 11 meta-análises sobre o efeito da cafeína no desempenho. A conclusão foi que a cafeína tem ação ergogênica na resistência aeróbia, potência anaeróbia, força e resistência muscular. No entanto, é provável que a magnitude do efeito da cafeína seja maior para exercícios aeróbios. Os autores também

relataram conflitos e necessidade de estudos a respeito do efeito ergogênico divergir ou não de acordo com o nível de treinamento, habituação da cafeína, gênero, idade, dose, momento ideal e diferentes formas da ingestão de cafeína (GRGIC et al., 2020).

Além do efeito dose-resposta da cafeína sobre o desempenho, é importante analisar possíveis repercussões fisiológicas a fim de se identificar mecanismos associados. Nesse contexto, Glaister e Gissane (2018) realizaram uma meta-análise com 26 estudos de delineamento crossover randomizado e duplo-cego para avaliar o efeito da cafeína nas respostas fisiológicas ao exercício submáximo. Os resultados encontrados foram aumento da ventilação por minuto, lactato e glicose sanguínea, diminuição da percepção subjetiva de esforço (PSE) e nenhuma alteração significativa na frequência cardíaca, razão de troca respiratória e consumo de oxigênio (GLAISTER; GISSANE, 2018). Por outro lado, efeitos colaterais como taquicardia, agitação psicomotora, tremores, ansiedade e distúrbios gastrointestinais podem levar a prejuízo no rendimento, ocorrendo o efeito ergolítico (ASTORINO; ROHMANN; FIRTH, 2008; HUNTLEY; JULIANO, 2012), geralmente em concentrações superiores a 9 mg.kg^{-1} (GUEST; VANDUSSELDORP; NELSON, 2021).

A variabilidade nas respostas dos efeitos ergogênicos ou ergolíticos da cafeína também podem ser explicados por polimorfismos genéticos, principalmente os genes ADORA2A e CYP1A2, respectivamente codificante do receptor de adenosina A2A e codificante da enzima citocromo P4501A2, responsável por 95% da metabolização da cafeína (YANG et al., 2010; DE CATERINA E EL-SOHEMY, 2016; NEHLIG, 2018; FULTON et al., 2018). O metabolismo mais rápido, resulta em uma meia-vida reduzida da cafeína, conseqüentemente, exercícios prolongados, tendem a não sentir os efeitos ergogênicos da cafeína (GHOTBI; CHRISTENSEN. ROTH, 2007; DJORDJEVIC et al., 2010). Womack e colaboradores (2012) testaram o genótipo CYP1A2 e os resultados mostraram que metabolizadores rápidos de cafeína (alelo A/A) tiveram melhor desempenho em teste contrarrelógio de ciclo de 40 km quando comparados aos metabolizadores lentos (alelo A/C e C/C). Por outro lado, o genótipo ADORA2A, avaliado por Aguiar e colaboradores (2020), evidenciou aumento do volume máximo de oxigênio, potência, distância percorrida e diminuição da razão de taxa respiratória.

2 CAFEÍNA E CORTISOL

Em termos hormonais, há evidências de que a cafeína pode elevar a secreção de cortisol ao aumentar a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na hipófise (MARZOUK et al., 1991; LOVALLO et al., 1996). O cortisol é um hormônio glicocorticoide catabólico, produzido a partir da estimulação do córtex adrenal por ACTH, em resposta a estressores (DICKERSON; KEMENY, 2004; MC MURRAY; HACKNEY, 2005). A sua regulação ocorre pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e por um circuito de realimentação neuroendócrino que pode ser ativada por estímulos psicofisiológicos como o exercício físico, depressão e estresse (PAPACOSTA, NASSIS, 2011). O hipotálamo induz a secreção do hormônio liberador de corticotropina, e a glândula pituitária secreta o ACTH, o qual estimula a secreção de cortisol no córtex da glândula adrenal (STRANAHAN; LEE; MATTSON, 2008). O eixo HPA tem ação na função adrenocortical, mecanismos de respostas imunológicas, processos cardiovasculares, sistema nervoso central, tecido adiposo e metabolismo da glicose (PEARLMUTTER et al., 2020).

O cortisol contribui para o metabolismo das proteínas, glicose e ácidos graxos livres (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2017), induzindo a proteólise e lipólise, com o aumento da gliconeogênese hepática e glicemia (WILMORE; COSTIL, 2001; FRANÇA et al., 2006; WINGFIELD et al., 2015). Assim, esse hormônio auxilia na capacidade de exercício e recuperação, através da produção de energia (HILL et al., 2008; TRIVINO-PAREDES et al., 2016). Entretanto, concentrações relativamente mais elevadas de cortisol ao longo do tempo podem produzir uma sobrecarga alostática (MCEWEN, 2008), agravando as condições cardiovasculares (MATTHEWS et al., 2006; NADER et al., 2010), estresse oxidativo (PAJOVIC et al. 2006; ZAFIR; BANU, 2009), função cognitiva (SEEMAN et al., 1997; LUCASSEN et al. 2014), depressão (DOANE et al., 2013), fadiga (KUMARI et al., 2009) e inflamações (MCEWEN, 2008). Chen e colaboradores (2017) buscaram uma resposta para o paradoxo de malefícios do estresse crônico e benefícios do exercício físico, uma vez que nas duas condições há o aumento de cortisol, e uma das sugestões é que possivelmente deve-se pela diminuição de dopamina na primeira condição e aumento na segunda.

Estudos mostram que as concentrações de cortisol aumentam em exercícios de moderada a alta intensidade, e dependem da duração da sessão (HILL et al., 2008; TANNER; NIELSEN; ALLGROVE, 2014; KLENTROU et al., 2016). Em contraste, cargas de trabalho menores parecem não exercer respostas maiores do cortisol (LOVALLO et al., 2006). O nível de treinamento também parece influenciar, uma vez que pessoas altamente treinadas tendem a precisar de uma intensidade maior para provocar aumentos significativos no cortisol (BLOOM et al. 1976; VIRU; VIRU, 2004). O cortisol pode ser utilizado como marcador de estresse durante e após o exercício (YAZDANPARAST et al., 2009) e, ainda, quantificar a percepção subjetiva de esforço (OLIVEIRA; GOUVEIA; OIVEIRA, 2009). Uma meta-análise (HAYES et al., 2015) concluiu um aumento das concentrações de cortisol salivar em exercícios aeróbios e de força. Porém, alguns fatores podem influenciar as concentrações de cortisol, como estado de sono, estado nutricional, treinamento prévio, adaptação ao ambiente, composição corporal e ritmo circadiano (KANALEY et al., 2001; CHENNAOUI et al., 2002; KAWASHIMA et al., 2004; GRISSOM; BHATNAGAR, 2009; HERMAN et al., 2013).

As pesquisas que avaliam o comportamento do cortisol durante o exercício físico após a suplementação aguda de cafeína ainda carecem de informações conclusivas e apresentam resultados contrários, uma vez que há um alto número de vieses existentes nos delineamentos metodológicos (ambiente, alimentação, horário, estado emocional, habituação). Além disso, poucos estudos relacionam esse comportamento com o desempenho. Assim, é necessária uma análise crítica periódica e consistente dos resultados dos estudos que vêm sendo produzidos nessa área do conhecimento. Nesse sentido, a revisão sistemática é capaz de identificar referências associadas com o tema por meio de critérios robustos de busca e inclusão; e a aplicação do modelo meta-analítico permite integrar os resultados de cada estudo original possibilitando a identificação de variáveis associadas com o desfecho em questão. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito agudo da suplementação de cafeína sobre o cortisol e desempenho em diferentes exercícios físicos e, posteriormente, aplicar o modelo meta-analítico para identificar variáveis associadas e relacionar o desempenho com os valores de cortisol. Desse modo, tais informações poderiam

ser úteis para otimizar os procedimentos metodológicos de novas pesquisas, protocolos de treinamento físico e suplementação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, D. G.; LAMB, G. D.; WESTERBLAD, H. Skeletal muscle fatigue: Cellular mechanisms. **Physiol Reviews**, v. 88, n. 1, p. 287-332, 2008.
- ASTORINO, T. A.; ROHMANN, R. L.; FIRTH, K. Effect of caffeine ingestion on onerepetition maximum muscular strength. **Eur J Appl Physiol**. v. 102, n. 2, p. 127- 132, 2018
- BARKER, J.; HORTON, S.; WILSON, J. R.; WALL, M. Nurturings Sport Expertise: Factors Influencing The Development Of Elite Athlete. **Med Sci Sports J**. v. 2, p. 1-9, 2003.
- BARONE, J. J.; ROBERTS, H. R. Caffeine consumption. **Fd Chem Tox**. v. 34, n. 1, p.119-129, 1996.
- BEAUMONT, R. E.; JAMES, L. J. Effect of a moderate caffeine dose on endurance cycle performance and thermoregulation during prolonged exercise in the heat. **J Sci Med Sport**, v. 20, n. 11, p. 1024-1028, 2017.
- BLOOM, S. R; JOHNSON, R. H; PARK, D. M. *et al.* Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals. **J Physiol**, v. 258, n. 1, p. 1-18 1976.
- BOREA, P. A.; GESSI, S.; MERIGHI, S. *et al.* Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. **Physiol Rev**, v. 98, n. 3, p. 1591–1625, 2018.
- BRIDGE, C. A.; JONES, M. A. The effect of caffeine ingestion on 8 km run performance in field setting. **J Sports Sci**, v. 24, n. 4, p. 433-439, 2006.
- BURKE, L. M., Practical Issues in Evidence-Based Use of Performance Supplements: Supplement Interactions, Repeated Use and Individual Responses. **Sports Med**. v. 47, n.1, p. 79-100, 2017.
- BURNLEY, M.; JONES, A. M. Power–duration relationship: Physiology, fatigue, and the limits of human performance. **Eur J of Sport Sci**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2016.
- CAMPBELL, B.; WILBORN, C.; LA BOUNTY, P. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: energy drinks. **J Int Soc Sports Nutr**, v.10, n. 1, p. 1, 2013.
- CHEN, C.; NAKAGAWA, S.; AN, Y. *et al.* Kusumi The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. **Front Neuroendocrinol**, v. 44, p. 83-102, 2017.
- CHEN, J. F.; ELTZSCHIG, H. K.; FREDHOLM, B. B. Adenosine receptors as drug targets what are the challenges? **Nat Rev Drug Discov**, v. 12, n. 4, p. 265-286, 2013.

- CHENG, R. K. Y.; SEGALA, E.; ROBERTSON, N. *et al.* Structures of Human A1 and A2A Adenosine Receptors with Xanthines Reveal Determinants of Selectivity. **Struc**, v. 25, n. 8, p. 1275-1285, 2017.
- CHENNAOUI, M.; GOMEZ MERINO, D.; LESAGE, J. *et al.* Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats. **Acta Physiol Scand**. v. 175, n. 2, p. 113-21, 2002.
- CLARKSON, P. M. Nutritional ergogenic aids: caffeine. **Int J Sports Nutr**, v. 3, n.1, p.103-111, 1993.
- CONWAY, K. J.; ORR, R.; STANNARD, S. R. Effect of a divided caffeine dose on endurance cycling performance, postexercise urinary caffeine concentration, and plasma paraxanthine. **J Appl Physiol** v. 94, p. 1557-1562, 2003.
- COTEL, F.; EXLEY, R.; CRAGG, S. J. *et al.* Serotonin spillover onto the axon initial segment of motoneurons induces central fatigue by inhibiting action potential initiation. **Proc Natl Acad Sci**, v. 110, n. 12, p. 4774-4779, 2013.
- DAVIS, J. M.; ZHAO, Z.; STOCK, H. S. *et al.* Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v. 284, p. 399-404, 2003.
- DE CATERINA, R.; EL-SOHEMY, A. Moving towards Specific Nutrigenetic Recommendation Algorithms: Caffeine, Genetic Variation and Cardiovascular Risk. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 9, n. 2-4, p. 106-115, 2016.
- DEL COSO, J.; MUÑOZ, G.; MUÑOZ-GUERRA, J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 36, n. 4, p. 555-561, 2011.
- DICKERSON, S. S.; KEMENY, M. E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. **Psychol Bull**, v. 130, n. 3, p. 355-391, 2004.
- DJORDJEVIC, N.; GHOTBI, R.; JANKOVIC, S. *et al.* Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C [A polymorphism. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 66, p. 697-703, 2010.
- DOANE, L. D.; MINEKA, S.; ZINBARG, R. E. *et al.* Are flatter diurnal cortisol rhythms associated with major depression and anxiety disorders in late adolescence? The role of life stress and daily negative emotion. **Dev Psychopathol**, v. 25, n. 3, p. 629-642, 2013.
- DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. **Scand J Med Sci Sports**, v. 15, n. 2, p. 69-78, 2005.
- ENOKA, R. M.; STUART, D. G. Neurobiology of muscle fatigue. **J App Physiol**, v. 72, n. 5, p. 1631-1648, 1992.
- FERRÉ, S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. **J Neurochem**, v. 105, n. 4, p. 1067-1079, 2008.

FERRÉ, S.; DÍAZ-RÍOS, M.; SALAMONE, J. D. *et al.* New Developments on the Adenosine Mechanisms of the Central Effects of Caffeine and Their Implications for Neuropsychiatric Disorders. **J Caff Adenosine Res**, v. 8, n. 4, p. 121-131, 2018.

FERRÉ, S. Role of the Central Ascending Neurotransmitter Systems in the Psychostimulant Effects of Caffeine. **J Alzheimer's Dis**, v. 20, n. 1, p. 35-49, 2010.

FRANÇA, S. C.; NETO, T. L. B.; AGRESTA, M. C. *et al.* Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50 n.6, 2006.

FREDHOLM, B. B. Astra Award Lecture: adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. **Pharma & Toxic**, v. 76, n. 2, p. 93-101, 1995.

FREDHOLM, B. B.; BÄTTIG, K.; HOLMÉN, J. *et al.* Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharma Rev**, v. 51, n. 1, p. 83-133, 1999.

FREDHOLM, B. B.; IJZERMAN, A. P.; JACOBSON, K. A. *et al.* Nomenclature and classification of adenosine receptors; **Pharmacol Rev**, v. 53; p. 527-552; 2001.

FULTON, J.; DINAS, P. C.; CARRILLO, A. E. *et al.* Impact of Genetic Variability on Physiological Responses to Caffeine in Humans: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1373, 2018.

GHOTBI, R.; CHRISTENSEN, M.; ROH, H-K. *et al.* Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 63, p. 537-546, 2007.

GLAISTER, M.; GISSANE, C. Caffeine and Physiological Responses to Submaximal Exercise: A Meta-Analysis. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 13, n. 4, p. 402-411, 2018.

GOLDSTEIN, E.; ZIEGENFUSS, T.; KALMAN, D. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: caffeine and performance. **J Int Soc Sports Nutr**. V. 7, n. 5, 2010.

GOMES, M. R.; TIRAPEGUI, J. Relação de alguns suplementos nutricionais e o desempenho físico. **Arch Latinoam Nutr**. V. 50, n. 4, p. 317-329, 2000.

GONÇALVES, L. S.; PAINELLI, V. S.; YAMAGUCHI, G. *et al.* Dispelling the myth that habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. **J Appl Physiol**. V.123, n. 1, p. 213-220, 2017.

GRAHAM, T. E. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. **Sports Med**. V. 31, n. 11, p. 785-807, 2001.

- GRAHAM, T. E.; HIBBERT, E.; SATHASIVAM, P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. **J Appl Physiol (1985)**, v. 85, n. 3, p. 883-889, 1998.
- GREENBERG, J. A.; BOOZER, C. N.; GELIEBTER, A. Coffee, diabetes, and weight control. **Am J Clin Nutr.** v. 84, n. 4, p. 682-93, 2006.
- GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **Eur J Sport Sci**, v. 18, n. 2, p. 219-225, 2018
- GRGIC, J.; GRGIC, I.; PICKERING, C. *et al.* Up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance-an umbrella review of 21 published meta-analyses. **Br J Sports Med**, v. 54, n. 11, p. 681-688, 2020.
- GRGIC, J.; MIKULIC, P.; SCHOENFELD, B. *et al.* The influence of caffeine supplementation on resistance exercise: a review. **Sports Med**, v. 49, n. 1, p. 17-30, 2019.
- GRISSOM, N., BHATNAGAR, S. Habituation to repeated stress: get used to it. **Neurobiol Learn Mem**, v. 92, n. 2, p. 215-24, 2009.
- GUEST, N.; COREY, P.; VESCOVI, J. *et al.* Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 50, n. 8, p. 1570-1578, 2018.
- HARLAND, B. Caffeine and nutrition. **Nutr**, v. 16, p. 522-526, 2000.
- HAYES, L. D.; GRACE, F. M.; BAKER, J. S. *et al.* Exercise-induced responses in salivary testosterone, cortisol, and their ratios in men: a meta-analysis. **Sports Med**, v. 45, n. 5, p. 713-726, 2015.
- HERMAN, J.P. Neural control of chronic stress adaptation. **Front Behav Neurosci**, v. 7, p. 61, 2013.
- HILL, E. E.; ZACK, E.; BATTAGLINI, C. *et al.* Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. **J Endocrinol Invest.** v. 31, n. 7, p. 587-591, 2008.
- HUNTLEY, E. D.; JULIANO, L. M. Caffeine Expectancy Questionnaire (CaffEQ): construction, psychometric properties, and associations with caffeine use, caffeine dependence, and other related variables. **Psychol Assess.** v. 24, n. 3, p. 592-607, 2012.
- JACOBS, I.; PASTERNAK, H.; BELL, D. G. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 6, p. 987-994, 2003.
- JACOBSON, K. A. Introduction to Adenosine Receptors as Therapeutic Targets. **Handb Exp Pharmacol**, n. 193, p. 1-24, 2009.

JONES, G. Caffeine and other sympathomimetic stimulants: modes of action and effects on sports performance. **Essays in Biochem**, v. 44, p. 109-124, 2008.

KALMAR, J. M.; CAFARELLI, E. Central fatigue and transcranial magnetic stimulation: effect of caffeine and the confound of peripheral transmission failure. **J Neurosci Methods**, v. 30, n. 138, p. 15-26, 2004.

KANALEY, J. A.; WELTMAN, J. Y.; PIEPER, K. S. *et al.* Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 6, p. 2881-2889, 2001.

KAWASHIMA, H.; SAITO, T.; YOSHIZATO, H. *et al.* Endurance treadmill training in rats alters CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period. **Life Sci**, v. 76, n. 7, p. 763-774, 2004.

KERKSICK, C. M.; WILBORN, C. D.; ROBERTS, M. D. *et al.* ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 15, p. 38, 2018.

KLENTROU, P.; GIANNOPOULOU, A.; MCKINLAY, B. J. *et al.* Salivary cortisol and testosterone responses to resistance and plyometric exercise in 12- to 14-year-old boys. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 41, n. 7, p. 714-718, 2016.

KREIDER, R. B.; WILBORN, C. D.; TAYLOR, L. *et al.* ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 7, n. 1, p. 7, 2010.

KUMARI, M.; BADRICK, E.; CHANDOLA, T. *et al.* Cortisol secretion and fatigue: associations in a community based cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 10, p. 1476-1485, 2009.

LARA, B.; RUIZ-MORENO, C.; SALINERO, J. J. *et al.* Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine. **PLoS ONE**, v.14, n. 1, p. e0210275, 2019.

LAYLAND, J.; CARRICK, D.; LEE, M. *et al.* Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. **JACC: Cardiovasc Interv**, v. 7, n. 6, p. 581-91, 2014.

LEE, J. B.; LEE, H. J.; LEE, S. J. *et al.* Blood dopamine level enhanced by caffeine in men after treadmill running. **Chin J Physiol**, v. 62, n. 6, p. 279-284, 2019.

LINDINGER, M. I.; GRAHAM, T. E.; SPRIET, L. L. Caffeine attenuates the exercise-induced increase in plasma [K⁺] in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 74, n. 3, p. 1149-1155, 1993.

LOPES, J. P.; PLÍASSOVA, A.; CUNHA, R. A. The physiological effects of caffeine on synaptic transmission and plasticity in the mouse hippocampus selectively depend on adenosine A₁ and A_{2A} receptors. **Biochem Pharmacol**, v. 166, p. 313-321, 2019.

- LOVALLO, W. R.; FARAG, N. H.; VINCENT, A. S. *et al.* Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 83, n. 3, p. 441-447, 2006.
- LUCASSEN, P. J.; PRUESSNER, J.; SOUSA, N. *et al.* Neuropathology of stress. **Acta Neuropathol**, v. 127, n. 1, p. 109-135, 2014.
- MAGKOS, F.; KAVOURAS, S.A. Caffeine and ephedrine: physiological, metabolic and performance-enhancing effects. **Sports Med**, v. 34, p. 871-889, 2004.
- MATTHEWS, K.; SCHWARTZ, J.; COHEN, S. *et al.* Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. **Psychosom Med**, v. 68, n. 5, p. 657-661, 2006.
- MARZOUK, H. F.; ZUYDERWIJK, J.; ULTTERLINDEN, P. *et al.* Caffeine enhances the speed of recovery of the hypothalamo-pituitary adrenocortical axis after chronic prednisolone administration in the rat. **Neuroendocrinology**, v. 54, p. 439-446, 1991.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício: nutrição, energia e desempenho humano**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- MCEWEN, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. **Eur J Pharmacol**, v. 583, n. 2-3, p. 174-185, 2008.
- MCMURRAY, R. G.; HACKNEY, A. C. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. **Sports Med**, v. 35, n. 5, p. 393-412, 2005.
- MEEUSEN, R.; ROELANDS, B.; SPRIET, L. L. Caffeine, Exercise and the Brain. **Nestlé Nutr Inst Workshop Ser**, v. 76, p. 1-12, 2013.
- NADER, N.; CHROUSOS, G. P.; KINO, T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 5, p. 277–286, 2010.
- NEHLIG, A.; DAVAL, J. L.; DEBRY, G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. **Brain Res Ver**, v. 17, p. 139–170, 1992.
- NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. **Pharmacol Rev**, v. 70, n. 2, p. 384-411, 2018.
- OLIVEIRA, T., GOUVEIA, M. J., & OLIVEIRA, R. F. Testosterone responsiveness to winning and losing experiences in female soccer players. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 7, p. 1056–1064, 2009.
- O'ROURKE, M. P.; O'BRIEN, B. J.; KNEZ, W. L. *et al.* Caffeine has a small effect on 5-km running performance of well-trained and recreational runners. **J Sci Med Sport**, v. 11, n. 2, p. 231-233, 2008.

- PAJOVIĆ, S. B.; PEJIĆ, S.; STOJILJKOVIĆ, V. *et al.* Alterations in hippocampal antioxidant enzyme activities and sympatho-adrenomedullary system of rats in response to different stress models. **Physiol Res**, v. 55, n. 4, p. 453-460, 2006.
- PAPACOSTA, E.; NASSIS, G. P. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. **J Sci Med Sport**. v. 14, n. 5, p. 424-434, 2011.
- PAPADELIS, C.; KOURTIDOU-PAPADELI, C.; VLACHOGIANNIS, E. *et al.* Effects of mental workload and caffeine on catecholamines and blood pressure compared to performance variations. **Brain Cog**, v. 51, n 1, p. 143-154, 2003.
- PEARLMUTTER, P.; DEROSE, G.; SAMSON, C. *et al.* Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. **Sci Rep**, v. 10, p. 19050, 2020.
- PERRIER, J. F.; COTEL, F. Serotonergic modulation of spinal motor control. **Curr Opin Neurobiol**, v. 33, p. 1-7, 2015.
- PERRIER, J. F. Modulation of motoneuron activity by serotonin. **Danish Med J**, v. 63, n. 2, p. 1-12, 2016.
- PICKERING, C.; GRGIC, J. Caffeine and Exercise: What Next?. **Sports Med**, v. 49, n. 7, p. 1007-1030, 2019.
- PICKERING, C.; KIELY, J. Are the current guidelines on caffeine use in sport optimal for everyone? Inter-individual variation in caffeine ergogenicity, and a move towards personalised sports nutrition. **Sports Med**, v. 48, p. 7–16, 2018.
- ROSSI, S.; DE CHIARA, V.; MUSELLA, A. *et al.* Caffeine drinking potentiates cannabinoid transmission in the striatum: interaction with stress effects. **Neuropharmacology**. v. 56, n. 3, p. 590-597, 2009.
- SEEMAN, T. E.; SINGER, B. H.; ROWE, J. W. *et al.* Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. **Arch Intern Med**, v.157, n. 19, p. 2259-2268, 1997.
- SLAVIN, N.; JOENSEN, H. K. Caffeine and Sport Performance. **Phys Sports Med**, v. 13, p. 191-193, 1995.
- SOKMEN, B.; ARMSTRONG, L. E.; KRAEMER, W. J. *et al.* Caffeine use in sports: Considerations for the athlete. **Stren Condit Res J**, v. 22, p. 978-986, 2008.
- SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 48, n. 8, p. 1913-1928, 2018.
- SPRIET, L. L. Exercício e desempenho esportivo com baixas doses de cafeína. **Sports Med**, v. 44, n. 2, p. S175-S184, 2014.
- SPRIET, L.S. Caffeine and performance. **Int. J. Sports Nutr.**, v.5, n.1, p.S84-99, 1995.

SPRIET, L. L.; GIBALA, M. J. Nutritional strategies to influence adaptations to training. **Sports Sci**, v. 22, n.1, p.127-141, 2004.

STRANAHAN, A. M.; LEE, K.; MATTSON, M. P. Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise. **Neuromolecular Med**, v. 10, n. 2, p. 118-127, 2008.

TANNER, A. V.; NIELSEN, B. V.; ALLGROVE, J. Salivary and plasma cortisol and testosterone responses to interval and tempo runs and a bodyweight-only circuit session in endurance-trained men. **J Sports Sci**, v. 32, n. 7, p. 680-689, 2014.

TARNOPOLSKY, M. A. Caffeine and Creatine Use in Sport. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 57, n. 2, p. 1-8, 2010.

TARNOPOLSKY, M. A. Caffeine and endurance performance. **Sports Med**, v. 18, p.109-25, 1994.

TRIVIÑO-PAREDES, J.; PATTEN, A. R.; GIL-MOHAPEL, J. *et al.* The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity, **Front Neuroendocrinol**. v. 41, p. 23-43, 2016.

WALTON, C.; KALMAR, J. M.; CAFARELLI, E. Effect of caffeine on self-sustained firing in human motor units. **J Physiol**, v. 545, p. 671-679, 2002.

WICKHAM, K. A.; SPRIET, L. L. Administration of Caffeine in Alternate Forms. **Sports Med**, v. 48, n. 1, p. 79-91, 2018.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. Physical energy: fuel metabolism. **Nutr Rev**, v. 59, n. 1, p. S13-S16, 2001.

WINGFIELD, H. L.; SMITH-RYAN, A. E.; MELVIN, M. N. *et al.* The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women: a randomized trial. **Sports Med Open**, v. 2, n. 11, 2015.

WOMACK, C. J.; SAUNDERS, M. J.; BECHTEL, M. K. *et al.* The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 9, n. 1, p. 7, 2012.

YAZDANPARAST, B.; ALIREZA, A.; MOHAMMAD, R. *et al.* The effect of different intensity of exercise on salivary steroids concentration in elite female swimmers. **FU Phys Ed Sport**, v. 7, p. 69-77, 2009.

ZAFIR, A.; BANU, N. Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. **Indian J Biochem Biophys**, v. 46, n. 1, p. 53-58, 2009.

Efeito da cafeína no desempenho e liberação de cortisol em exercícios físicos: uma revisão sistemática e meta-análise

Giovanna Rohloff¹; Marcos Doederlein Polito¹

¹Departamento De Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual De Londrina, Londrina, Paraná, Brasil

Autor correspondente: Marcos Doerdelein Polito

Departamento de Ciências Fisiológicas, CCB – UEL, Campus Universitário, CEP: 86051-980, Londrina – PR, Brasil. Tel: +55 (43) 3371-4307; Fax: +55 (43) 3371-4467.

Endereço de email: marcospolito@uel.br

Artigo a ser submetido ao periódico Life Sciences

Site para acesso as normas da revista: <https://www.elsevier.com/journals/life-sciences/0024-3205/open-access-options>

ABSTRACT

Caffeine is one of the most used ergogenic supplements in different types of physical exercises and there is evidence that it can increase cortisol levels, however, the relationship with performance is not known. **Aims:** Perform a systematic review of the literature on the acute effect of caffeine supplementation on cortisol and performance in different types of exercise, to apply a meta-analytic model to identify associated variables and to relate performance with cortisol values. **Main methods:** *PubMed*, *SPORTDiscus*, *Web of Science* e *Scopus* and *Scielo*, were used, resulting in 309 publications. After inclusion and exclusion criteria, 12 placebo-controlled experimental studies from 1995-2021 with performance and cortisol measures were selected to compose the systematic review and meta-analysis. **Key-findings:** Caffeine showed an effect on cortisol ($P=0.011$) and performance for aerobic effort ($P=0.046$; $Q=2.57$; $I^2=0.0$) and power/strength ($P=0.001$; $Q=7.86$; $I^2=36.38$). The meta-regression showed no significant association between caffeine dose and cortisol values (Slope= 0.08; $P=0.77$), but there was for performance (Slope= -0.10; $P=0.02$) and between performance and cortisol values (Slope= 0.06; $P=0.005$). Thus, for each 1 mg.kg⁻¹ increase in caffeine, the effect size on performance reduces by 0.10. And for

each unit increase in performance, the effect size of cortisol increases by 0.06. **Significance:** Meta-analysis showed that pre-exercise caffeine ingestion has an effect on post-exercise cortisol values and seems to impair performance at higher doses. Furthermore, higher cortisol values are found the higher the performance. However, there are inter-individual responses to caffeine intake that need to be taken into consideration for supplementation.

Key-words: physical activity, adenosine, performance, coffee, hydrocortisone.

INTRODUÇÃO

A cafeína é amplamente utilizada como recurso ergogênico, suplementada antes e durante competições, em formas líquidas, cápsulas, gomas e géis (DESBROW; LEVERITT, 2006). Pesquisas sugerem o consumo de 3 a 6 mg/kg de cafeína, em exercícios aeróbios ou anaeróbios, de curta, média ou longa duração (GOLDSTEIN et al., 2010; KERKSICK et al., 2018; GRGIC, 2018; GRGIC, 2019). Embora um consenso geral sobre seu efeito no desempenho, há uma grande variabilidade nos estudos e tamanho do efeito (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018). Assim como diversos fatores interferem no desempenho atlético, os efeitos da cafeína sofrem interferência interindividual, de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos (HAMMONS et al., 2001; PICKERING; KIELY, 2018; NEHLIG, 2018). Uma revisão de 11 meta-análises foi realizada por Grgic e colaboradores (2020), a conclusão foi que a cafeína tem ação ergogênica na resistência aeróbia, potência anaeróbia, força e resistência muscular. Entretanto, há conflitos e necessidade de estudos a respeito do efeito ergogênico divergir ou não de acordo com o nível de treinamento, habituação da cafeína, gênero, idade, dose, momento ideal e diferentes formas da ingestão de cafeína (GRGIC et al., 2020).

Mecanismos periféricos e centrais tentam explicar a melhora em exercícios de resistência e potência, após a ingestão de cafeína, sendo eles, a disponibilidade de glicogênio, aumento da concentração de cálcio intracelular, percepção cognitiva e retardo da fadiga (VAN SOEREN et al., 1993; ROY; BOSMAN; TARNOPOLSKY, 2001; DAVIS et al., 2003; DOHERTY et al., 2004; BORTOLOTTY et al., 2014). A utilização dos substratos energéticos e disponibilidade de glicogênio pode ser explicada pelo efeito simpatomimético da cafeína, influenciado pela intensidade do exercício (JONES, 2008; BURNLEY;

JONES, 2016). Contudo, o mecanismo principal é como inibidora dos receptores de adenosina (FREDHOLM et al., 2001; WALTON; KALMAR; CAFARELLI, 2002; DAVIS et al., 2003; GOLDSTEIN et al., 2010).

Em termos hormonais, há evidências de que a cafeína pode aumentar as concentrações de cortisol, através da produção do hormônio adrenocorticotrófico na hipófise (MARZOUK et al., 1991; LOVALLO et al., 1996). A função primária em resposta ao exercício é aumentar a disponibilidade de substratos para o metabolismo, tanto durante a atividade (HACKNEY; BATTAGLINI; EVANS, 2008) quanto na recuperação (DUCLOS et al., 1998). O seu aumento pode ser uma vantagem, como também uma desvantagem. O efeito ergogênico justifica-se pelo metabolismo de substratos para produção de energia, auxiliando na capacidade de realização e recuperação do exercício (HILL et al., 2008; WINGFIELD et al., 2015; TRIVINO-PAREDES et al., 2016). O efeito ergolítico justifica-se pelo acúmulo de fadiga (CHAARI, 2012; NASSIB et al., 2016). Ademais, concentrações elevadas de cortisol, a longo prazo, podem agravar as condições cardiovasculares (ROSMOND et al., 1998; NADER et al., 2010), estresse oxidativo (PAJOVIC et al. 2006; ZAFIR; BANU, 2009), função cognitiva (SEEMAN et al., 1997; LUCASSEN et al. 2014) e inflamações (MCEVEN, 2008).

Estudos mostram que as concentrações de cortisol aumentam em exercícios de moderada a alta intensidade, e dependem da duração da sessão (HILL et al., 2008; KLENTROU et al., 2016). O nível de treinamento também parece influenciar, pessoas altamente treinadas tendem precisar de uma intensidade maior para provocar aumentos significativos no cortisol (BLOOM et al. 1976; VIRU; VIRU, 2004). Ainda, pode ser utilizado como marcador de estresse durante e após o exercício (YAZDANPARAST et al., 2009), e, quantificar a percepção subjetiva de esforço (OLIVEIRA; GOUVEIA; OIVEIRA, 2009). Porém, alguns fatores podem influenciar as concentrações de cortisol, como estado de sono, estado nutricional, treinamento prévio, adaptação ao ambiente, composição corporal e ritmo circadiano (KANALEY et al., 2001; CHENNAOUI et al., 2002; KAWASHIMA et al., 2004; GRISSOM; BHATNAGAR, 2009; HERMAN et al., 2013).

As pesquisas que avaliam o comportamento do cortisol durante o exercício físico após a suplementação aguda de cafeína ainda carecem de informações conclusivas e apresentam resultados contraditórios, uma vez que

há um alto número de viés existentes nos delineamentos metodológicos (ambiente, alimentação, horário, estado emocional, habituação). Além disso, poucos estudos relacionam esse comportamento com o desempenho. Diante disso, é necessária uma análise crítica periódica e consistente dos resultados dos estudos que vêm sendo produzidos nessa área do conhecimento, a qual pode ser realizada por meio de uma revisão sistemática. Ademais, o tratamento meta-analítico permite integrar os resultados dos estudos originais e identificar possíveis variáveis influenciadoras no desfecho. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi conduzir uma revisão sistemática com meta-análise sobre os estudos que investigaram os efeitos da ingestão de cafeína antes de diferentes exercícios físicos nos valores de cortisol e de desempenho físico. E ainda, pretendeu-se estabelecer uma relação entre o efeito ergogênico e as respostas de cortisol.

MÉTODOS

Estratégia de busca

A revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA). A pesquisa foi realizada utilizando os bancos de dados eletrônicos *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *SportDiscus* sem data inicial até agosto de 2021. Foram utilizados descritores consultados em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados às palavras-chave “*training*”, “*performance*” e “*effort*”, resultando na seguinte estratégia de busca para o *PubMed*: “(caffeine[Title/Abstract]) AND ((cortisol[Title/Abstract]) OR (hydrocortisone[Title/Abstract])) AND (exercise OR training OR performance OR effort)”.

Crerios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos que atenderam a todos os critérios de elegibilidade previamente determinados, sendo eles: 1) estudos experimentais controlado por placebo, exclusivamente em seres humanos; 2) indivíduos saudáveis, atletas e não atletas, de ambos os sexos e acima de 18 anos; 3) com suplementação de cafeína em cápsula, gel, forma líquida ou goma, independente da dose; 4) descrição do exercício físico; 5) presença de medidas

de desempenho físico e do cortisol. Foram excluídos estudos de caso e quando não foi possível encontrar o artigo completo sem custo.

Seleção de estudos e extração de dados

Inicialmente, os estudos foram selecionados a partir das informações contidas no título e resumo. Posteriormente, a leitura dos artigos foi realizada para uma segunda seleção. As informações dos artigos selecionados foram transferidas para uma planilha Excel elaborada pelo autor, contendo características dos estudos (título, autores, ano, local, periódico, delineamento), descrição dos participantes (tamanho da amostra, faixa etária, sexo, peso, altura, estado de treinamento), administração da cafeína (forma da suplementação, dose, tempo do intervalo entre a ingestão e exercício), protocolo de exercício (tipo, intensidade, duração, volume), medidas de desempenho (distância, tempo, carga, potência, frequência cardíaca), variável fisiológica (cortisol), análise sanguínea (momentos de coleta), informações relevantes e resultados encontrados. Para fins de análise, os tipos de exercícios foram categorizados em aeróbio ou força/potência.

Qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada por meio da escala Tool for the assessment of Study quality and reporting EXercise (TESTEX). A escala estipula 12 critérios e uma pontuação de até 15 pontos, para estudos que envolvem treinamento e exercícios (SMART et al., 2015).

Análise estatística

O tamanho do efeito foi o cálculo pela diferença padronizada da média corrigido pelo viés (g de Hedges) assumindo modelo de efeito aleatório. Para esse tamanho do efeito, inicialmente, foram calculadas a diferença combinada da média (média experimental – média placebo) e a diferença do desvio-padrão (DP) $[\text{experimental DP}^2 + \text{placebo DP}^2 - (2 \times \text{correlação inter-estudo} \times \text{experimental DP} \times \text{placebo DP})]^{1/2}$. Em seguida, a diferença padronizada da média $[\text{diferença combinada} \times (2 - 2 \times \text{correlação inter-estudo})^{1/2} \div \text{diferença combinada DP}]$ e a diferença padronizada do DP $[(1/n + \text{diferença padronizada da média}^2) \div (2 \times n)^{1/2} \times (2 - 2 \times \text{correlação inter-estudo})]$ foram determinadas,

onde n representa o tamanho amostral. Nos estudos em que valores foram reportados em erro-padrão, a conversão para DP foi realizada multiplicando o erro-padrão pela raiz quadrada da amostra.

Valores positivos de g de Hedges indicam resultados satisfatórios para a cafeína. Inconsistências no tamanho do efeito foram estimadas pela estatística Q transformada em I^2 . Valores de I^2 variam de 0% (homogeneidade) a 100% (grande heterogeneidade). Potencial viés de publicação foi medido usando o gráfico de funil por meio do teste de Egger (valores de tamanho do efeito observado foram plotados em contraste com os respectivos erros-padrão), os quais foram visualmente examinados para a assimetria e presença de *outliers*. Adicionalmente, o método não-paramétrico “*trim and fill*” de Duval e Tweedie foi utilizado para corrigir potenciais vieses de publicação (DUVAL; TWEEDIE, 2000). Na presença de heterogeneidade significativa, o teste Q baseado na ANOVA foi utilizado para explicar a variabilidade entre a variável moderadora (tipo de esforço físico). A meta-regressão foi utilizada para verificar associação entre a dosagem de cafeína e os desfechos de desempenho físico e cortisol. Em todos os casos, os cálculos foram realizados no programa Comprehensive Meta-Analysis versão 2.2.064 (BiostatTM, Englewood, NJ, USA), com nível de significância para $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

Seleção

A pesquisa bibliográfica totalizou em 309 publicações, 78 encontradas na base *Pubmed*, 154 na *Scopus*, 27 na *SPORTDiscus* e 50 na *Web of Science*. Após separação de artigos indexados em duas ou mais bases de dados, restaram 197 estudos. Desses, 175 foram excluídos após a leitura do título e resumo e 10 após a leitura na íntegra. Por fim, 12 artigos foram selecionados para compor a revisão sistemática (Figura 1). A descrição dos estudos incluídos encontra-se na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise

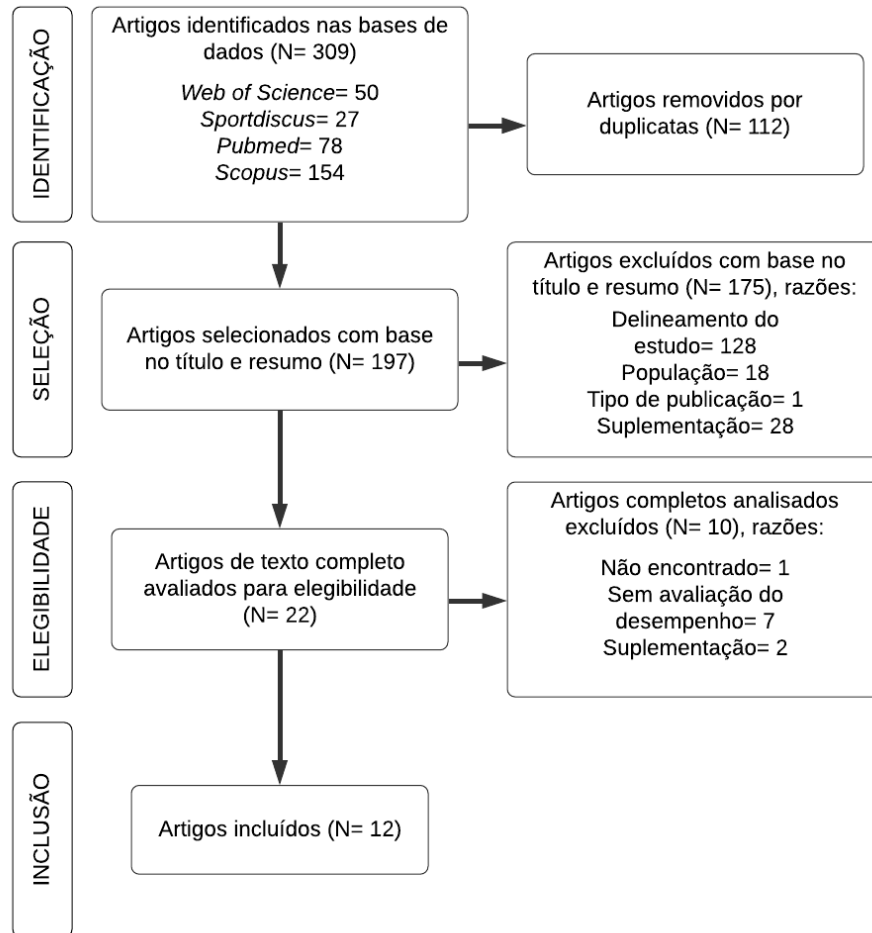


Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise

Referência	Delineamento	Amostra	Cafeína	Medida de desempenho	Coleta sanguínea	Principais resultados	Testex
Tauler et al., 2016	Randomizado controlado	28 H atletas recreativos divididos em grupo CAF (N=14; 37,4±6,4 anos; 75,4±9,0 kg; 1,74±0,06 m) e PLA (N=14; 36,0±6,1 anos; 73,0±8,7 kg; 1,75±0,07 m)	6 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	Corrida de 15 km	Jejum; pós exercício; 2 horas pós exercício	CORT maior com CAF pós exercício; Desempenho semelhante nas condições	14
Beaumont et al., 2017	Randomizado duplo cego cruzado	8 H atletas recreativos (22±1,0 anos; 71,1±8,5 kg; 1,74±0,08 m)	6 mg.kg ⁻¹ ; cápsula	60 min cicloergômetro (55% C _{máx}) + 30 min esforço máximo	Jejum; pós SUP; 60 e 90 min pós exercício	Desempenho melhor com CAF; CORT semelhante nas condições	15
Woolf et al., 2008	Randomizado duplo cego cruzado	18 H ativos em treino de força (24,1±5,8 anos; 88±9 kg; 1,83±0,07 m)	5 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	Leg press, supino e teste de Wingate	Jejum; pós exercício	Desempenho melhor com CAF; CORT aumentou com CAF pós exercício	13
Cook et al., 2012	Randomizado duplo cego cruzado	16 H atletas de <i>rugby</i> (20,9±0,9 anos; 97±8,0 kg; 1,85±0,06 m)	4 mg.kg ⁻¹ ; cápsula	Habilidades do <i>rugby</i> , sprints	Jejum; pós SUP; pós exercício	CORT maior com CAF; CAF aumentou desempenho na condição privada de sono	14
Porgieter et al., 2018	Randomizado duplo cego cruzado	26 triatletas (69,2±10,6 kg; 1,72±0,08 m), 14 H (38,4±10,0 anos; 75,3±8,8 kg; 1,78±0,06 m) e 12 M (37,2±11,6 anos; 62,2±7,8 kg; 1,66±0,05 m)	6 mg.kg ⁻¹ ; cápsula	Triatlo	Jejum; durante e pós exercício	Desempenho melhor com CAF; CORT aumentou com CAF pós exercício	15
Whitham et al., 2006	Randomizado duplo cego cruzado	10 H ciclistas bem treinados (21±1 anos; 71,9±2,3 kg)	6 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	90min cicloergômetro a 70% do VO _{2máx}	Jejum; pós SUP; pós exercício; 60 min pós exercício	Desempenho e CORT semelhante nas condições	13
Rodas et al., 2020	Randomizado duplo cego cruzado	13 H atletas recreativos (36,1±6,4 anos; 75,6±7,4 kg; 1,77±0,06 m)	6 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	60 min de corrida a 70% do VO _{2máx}	Jejum; pós exercício; 2 horas pós exercício	Desempenho semelhante nas condições; CORT	14

Morales et al., 2020	Randomizado duplo cego cruzado	8 H atletas de ciclismo (34,1±4,4 anos; 79,1±11,8 kg; 1,78±0,09 m)	6 mg.kg ⁻¹ ; cápsula	Corrida de 16 km	Jejum; pós SUP; pós exercício; 10 min pós exercício	aumentou com CAF pós exercício Desempenho melhor com CAF; CORT semelhante nas condições	14
Paton et al., 2010	Randomizado duplo cego cruzado	9 H ciclistas bem treinados (24,1±7,3 anos; 79,3±10,6 kg; 1,82±0,06 m)	3 mg.kg ⁻¹ ; goma de mascar	Cicloergômetro, sprints	Pós SUP; pós exercício	Desempenho melhor com CAF; CORT diminuiu com CAF pós exercício	14
Peker et al., 2005	Randomizado cego	20 H atletas de elite (22,2 ±3,22 anos)	5 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	Teste progressivo de corrida de 20 min Sprints	Pós SUP; pós exercício	Desempenho e CORT semelhante nas condições	12
Russel et al., 2020	Randomizado duplo cego cruzado	14 H atletas de <i>rugby</i> (18±1,0 anos; 98,6±10,9 kg; 1,83±0,07 m)	4 mg.kg ⁻¹ ; goma de mascar		Jejum; pós SUP; pós exercício; 60 min pós exercício	Desempenho e CORT semelhante nas condições	13
Macintosh et al., 1995	Randomizado duplo cego cruzado	11 atletas de natação, 7 H (22,9±1,1 anos; 72,3±1,7 kg; 1,78±0,02 m) e 4 M (21,8±0,5 anos; 57,9±3,1 kg; 1,65±0,03 m)	8 mg.kg ⁻¹ ; forma líquida	1500 m natação	Pós SUP; pós exercício	Desempenho melhor com CAF; CORT semelhante nas condições	14

H = homens; M = mulheres; CAF = cafeína; PLA = placebo; CORT= cortisol; SUP= suplementação

Peker et al., 2005	1	0	1	1	0	3	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9	12
Russel et al., 2020	1	1	1	1	1	5	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	8	13
Macintosh et al., 1995	1	1	1	1	1	5	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9	14

Qualidade dos estudos: 1= critério de elegibilidade específico; 2= tipo de randomização especificada; 3= alocação ocultada; 4= grupos similares no baseline; 5= os avaliadores foram cegados (pelo menos em um resultado principal); 6= resultados avaliados em 85% dos participantes (6a= 1 ponto se concluíram mais de 85%; 6b= 1 ponto se os eventos adversos foram relatados; 6c= se for relatado atendimento ao exercício); 7= intenção de tratar a análise estatística; 8= comparação estatística entre os grupos foi relatada (8a= 1 ponto se comparações entre grupos são relatadas para a variável de desfecho primário de interesse; 8b= 1 ponto se comparações estatísticas entre grupos são relatadas para pelo menos uma medida secundária); 9= medidas pontuais e medidas de variabilidade para todas as medidas de resultado que foram relatadas; 10= monitoramento da atividade no grupo-controle; 11= a intensidade relativa ao exercício permaneceu constante; 12= o volume do exercício e o gasto de energia foram relatados.

Características dos indivíduos

Um total de 181 pessoas (168 homens; 13 mulheres) com faixa aproximadamente entre 18 e 37 anos, participaram dos estudos que foram incluídos. O tamanho da amostra variou de 8 a 28 indivíduos. Dois estudos (MACINTOSH; WRIGHT, 1995; PORGIETER; WRIGHT; SMITH, 2018) realizaram a pesquisa com homens e mulheres, três estudos (WHITHAM; WALKER; BISHOP, 2006; WOOLF; BIDWELL; CARLSON, 2008; PATON; LOWE; IRVINE, 2010) com indivíduos ativos/treinados e os demais estudos foram realizados com atletas.

Suplementação e análise do cortisol

A suplementação de cafeína foi conduzida na maioria dos experimentos de forma líquida. Entretanto, quatro estudos (COOK et al., 2012; BEAUMONT; JAMES, 2017; PORGIETER; WRIGHT; SMITH, 2018; MORALES et al., 2020) utilizaram cápsula e dois estudos foram conduzidos com goma de mascar (PATON; LOWE; IRVINE, 2010; RUSSEL et al., 2020). A dose variou entre 3 e 8 mg.kg⁻¹. Embora alguns estudos tenham realizado a coleta do cortisol antes e após a suplementação de cafeína ou ainda durante o exercício, para fins de análise, foi considerada apenas a medida ocorrida após o esforço físico, a qual foi reportada por todos os estudos.

Cálculo dos *Effect size*

A Figura 2 mostra o tamanho do efeito da cafeína no cortisol, dividindo os artigos em tipo de esforço (aeróbico e força/potência). Embora o efeito geral de todos os estudos tenha sido significativo ($P=0,011$), os tamanhos dos efeitos nos exercícios aeróbico ($P=0,058$; $Q=39,15$; $I^2=79,57$) e de força/potência ($P=0,085$; $Q=14,17$; $I^2=64,70$) não foram significativos. A Figura 3 apresenta o tamanho do efeito da cafeína no desempenho, na divisão do tipo de esforço. O efeito da cafeína foi significativo para força/potência ($P=0,001$; $Q=7,86$; $I^2=36,38$) e para aeróbico ($P=0,046$; $Q=2,57$; $I^2=0,0$). O teste Q baseado na ANOVA não mostrou diferença significativa entre o tamanho do efeito para os tipos de exercícios. Quando considerada a análise de ambos os tipos de esforço, o efeito também foi significativo ($P=0,001$).

Figura 2. *Forest plot* sobre o efeito da cafeína no cortisol, categorizado por tipo de esforço

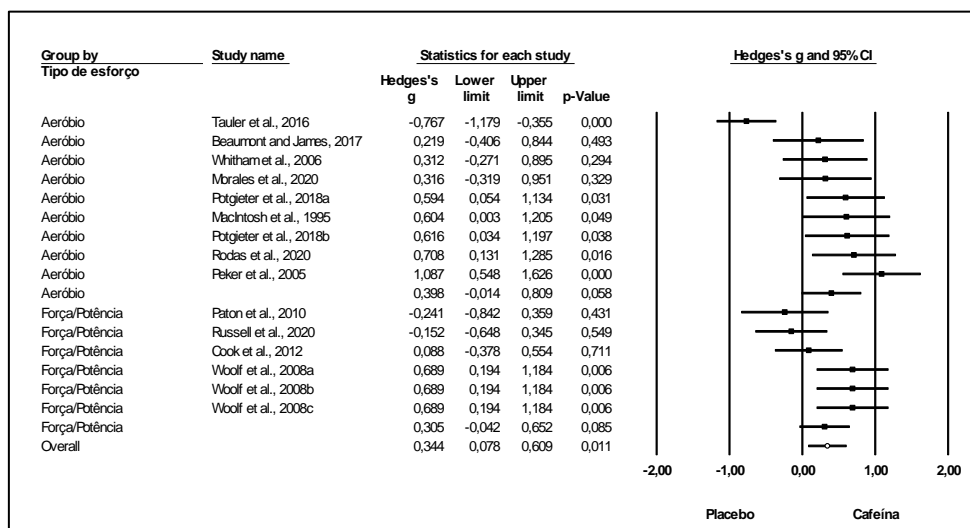
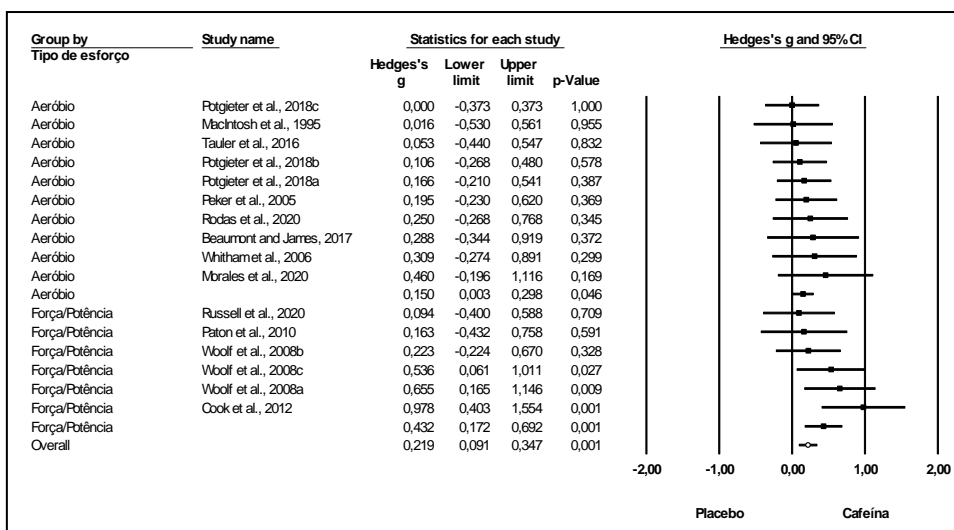


Figura 3. *Forest plot* sobre o efeito da cafeína no desempenho, categorizado por tipo de esforço



Meta-regressão

A meta-regressão foi conduzida com todos os valores de cortisol (Figura 4) e desempenho (Figura 5). Não houve associação significativa entre a dose de cafeína utilizada e os valores do cortisol (Slope= 0,08; P= 0,77). Ou seja, doses maiores ou menores de cafeína, não proporcionaram respostas maiores ou menores do cortisol. Já no desempenho, foi encontrada uma associação significativa (Slope = -0,10; P=0,02). Dessa forma, a cada aumento de 1 mg.kg^{-1} de cafeína, o tamanho do efeito sobre o desempenho reduz 0,10. Assim, é possível que doses muito elevadas não contribuam para aumentar o desempenho. Na Figura 6, é possível visualizar a meta-regressão entre o tamanho do efeito do desempenho e cortisol com associação significativa (Slope= 0,06; P= 0,005). Para cada unidade de aumento do tamanho do efeito do desempenho, o tamanho do efeito do cortisol aumenta 0,06. Portanto, maior desempenho representa maiores valores de cortisol.

Figura 4. Meta-regressão entre dosagem de cafeína e cortisol

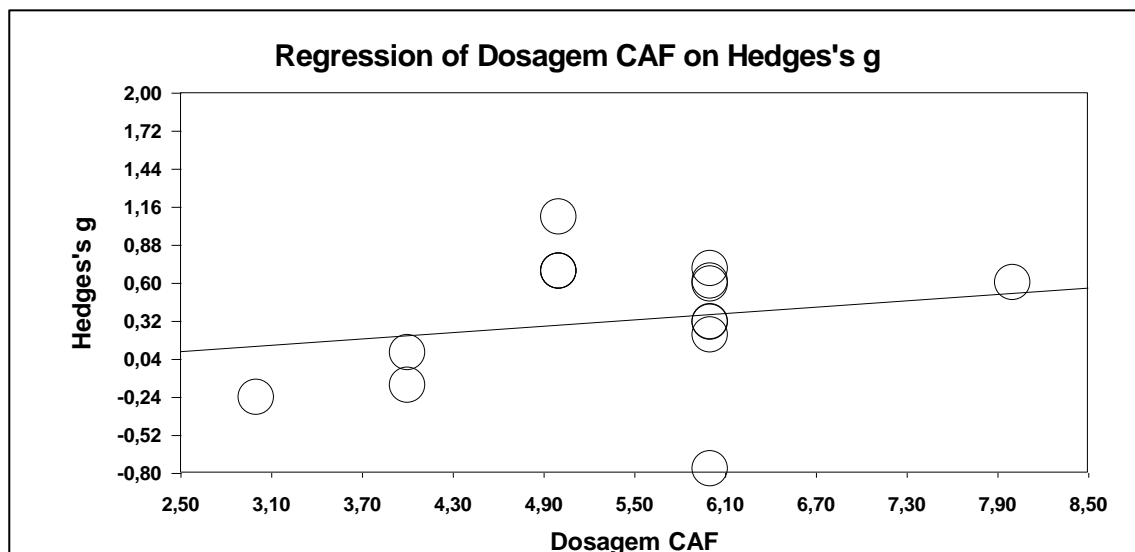


Figura 5. Meta-regressão entre dosagem de cafeína e desempenho

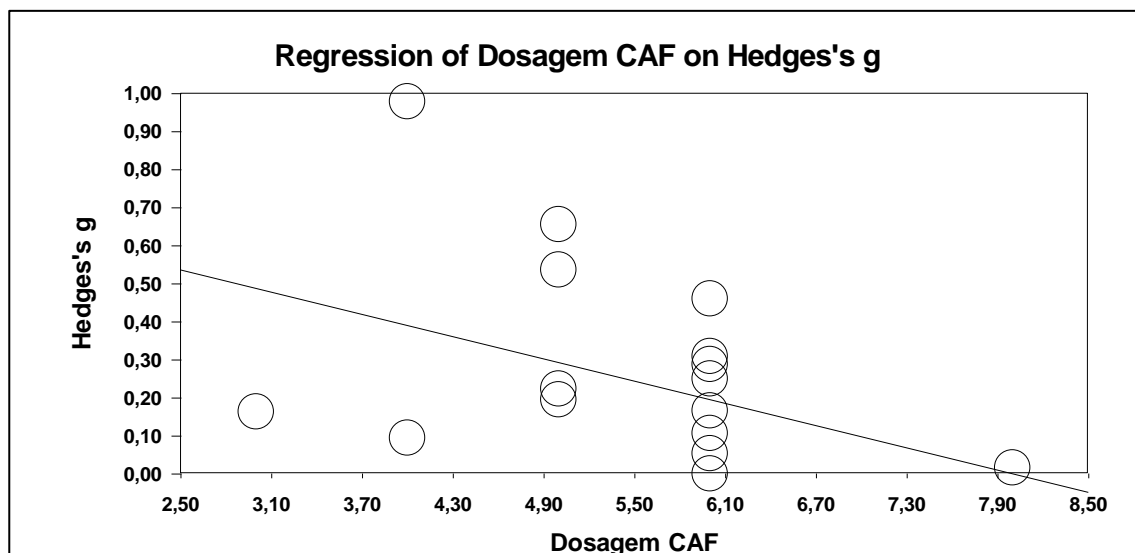
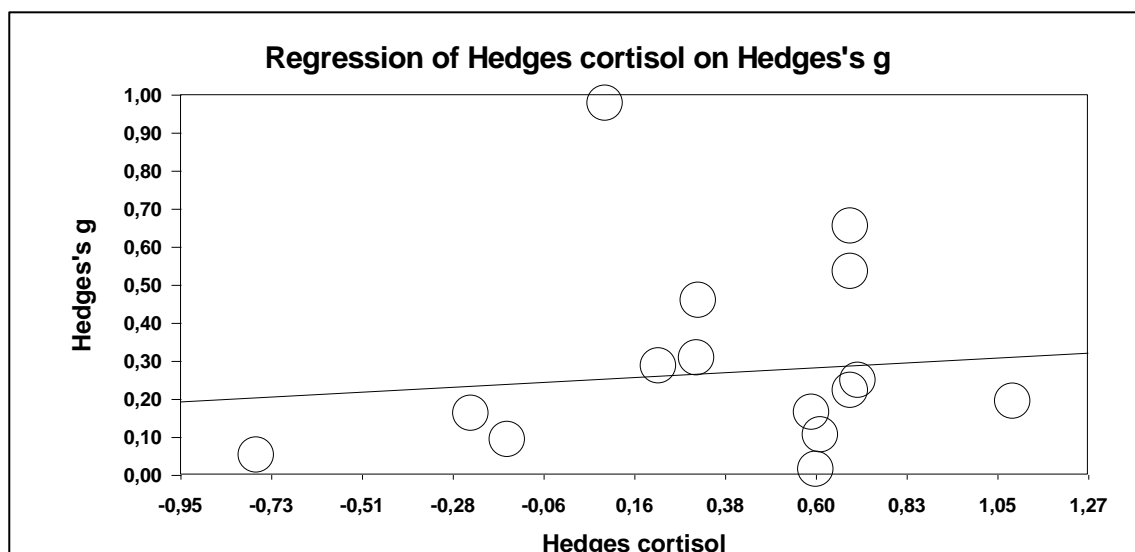


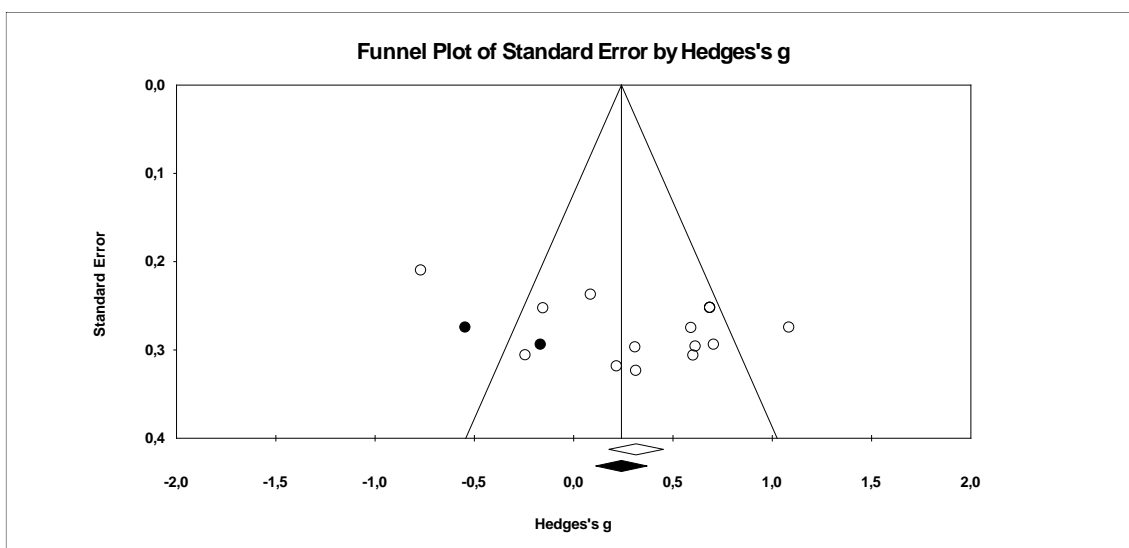
Figura 6. Meta-regressão entre cortisol e desempenho



Análise de viés de publicação

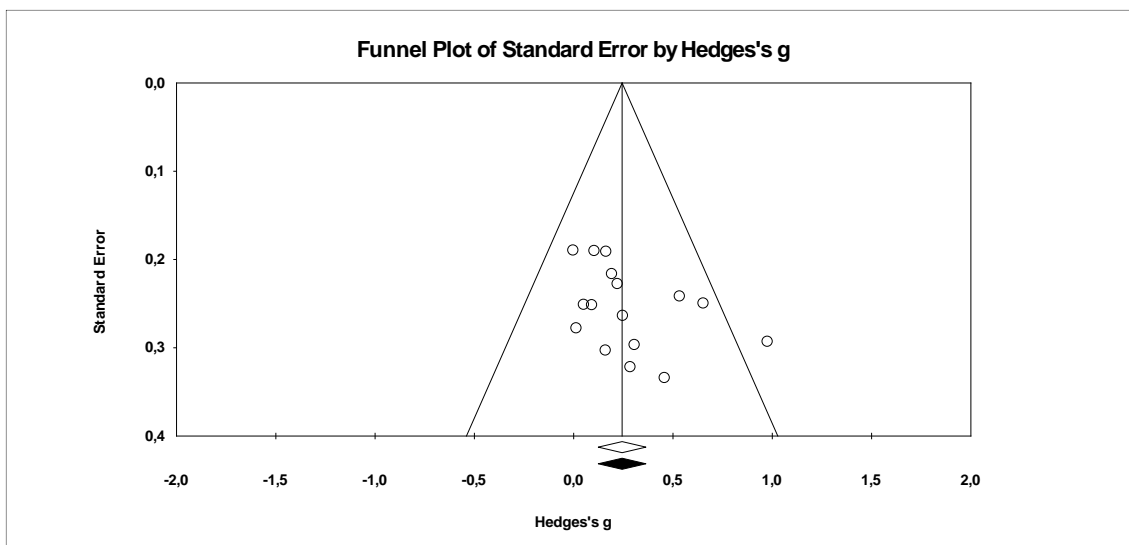
O efeito de viés de publicação foi conduzido pela verificação do gráfico em funil, representados nas figuras 7 e 8, para cortisol e desempenho, respectivamente. Houve a necessidade de dois estudos *trimmed*, sem alteração da significância do tamanho do efeito (ES observado= 0,31; ES ajustado= 0,24). Nenhum viés de publicação foi identificado para efeito da cafeína sobre o desempenho.

Figura 7. *Funnel plot* entre cafeína e cortisol



Estudos trimmed representados pelos pontos pretos.

Figura 8. *Funnel plot* entre cafeína e desempenho



DISCUSSÃO

Os objetivos desta revisão sistemática e meta-análise foram avaliar os efeitos da suplementação aguda de cafeína no desempenho e valores do cortisol após exercícios físicos e relacionar o desempenho com o resultado do cortisol. Conforme a literatura, seria esperado que a cafeína provocasse aumento das concentrações de cortisol, assim como o estresse crônico e exercício físico (LOVALLO et al., 1996; CHEN et al., 2017). A cafeína resultou no aumento dos valores de cortisol após o exercício. No entanto, quando a análise dividiu os estudos por categorias, não houve significância. Além disso, não houve associação dos valores de cortisol com a dose de cafeína. Isso pode ter ocorrido por conter poucos estudos para comparação. Jacks e colaboradores (2002) evidenciaram elevações do cortisol salivar apenas em intensidade e duração maiores, após exercício em cicloergômetro.

Considerando que o desempenho pode ou não representar maior esforço gerado, fadiga e produção de energia, a dúvida maior era como o cortisol se comportaria em relação ao desempenho. A principal descoberta deste estudo foi que para cada unidade de aumento do tamanho do efeito do desempenho, o tamanho do efeito do cortisol aumenta 0,06. Com isso, maior desempenho representa maiores valores de cortisol. Entende-se que o aumento do cortisol pode ser proporcional a intensidade, uma vez que a intensidade influencia no aumento do cortisol (HILL et al., 2008; TANNER; NIELSEN; ALLGROVE, 2014; KLENTROU et al., 2016). Um dos fatores limitantes durante o exercício físico é a hipoglicemia, contando que o cortisol estimula a manutenção da glicemia durante o exercício exaustivo e promove a produção de energia (CHATARD et al., 2002; VIRU; VIRU, 2004; ABDERRAHMAN et al., 2018), o cortisol favorece o desempenho (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2008).

Além disso, com base nos artigos incluídos, a análise revelou que a cafeína é ergogênica, mas, possivelmente, maiores doses de cafeína afetam o desempenho atlético. Contudo, os estudos incluídos não utilizaram doses acima de 8 mg.kg⁻¹, podendo ser uma limitação para essa afirmação. Uma hipótese, é que se os estudos utilizassem doses mais altas, provavelmente prejudiciais para o desempenho, uma associação entre a dose de cafeína e valores de cortisol poderia ser encontrada. Os dados mostraram que a cada aumento da unidade da dose de cafeína, o desempenho reduz em 0,10 e sem diferença entre os

exercícios aeróbios e potência/força. A dosagem não prejudicou o desempenho, mas não houve melhora. O efeito da cafeína no desempenho está de acordo com os resultados esperados. A maioria dos estudos utiliza doses entre 3-6 mg.kg⁻¹, entretanto, alguns autores mostraram que doses de 3 mg.kg⁻¹ podem ser um fator limitante (SALINERO et al., 2017; GRGIC et al., 2020; CARSWELL et al., 2020). Mesmo assim, doses baixas podem resultar no efeito ergogênico (SPRIET, 2014) e doses superiores a 9 mg.kg⁻¹ no efeito ergolítico (GUEST; VANDUSSELDORP; NELSON, 2021).

A cafeína em doses altas pode prejudicar o desempenho, devido a capacidade de inibir a monoamina oxidase, a qual aumenta as concentrações de adrenalina, noradrenalina e dopamina (PETZER; PIENAAR; PETZER, 2013). Assim, pode evocar respostas no sistema cardiovascular, como taquicardia e elevação da pressão arterial (GONZAGA et al., 2017; GONZAGA et al., 2019). Benjamim e colaboradores (2020) realizaram uma revisão sistemática para avaliar o impacto da suplementação de cafeína antes do exercício no controle autonômico cardíaco. Apesar da maioria dos estudos evidenciarem retardo da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca na recuperação do exercício, alguns estudos apresentaram resultados opostos com a mesma dosagem.

Embora não tenham encontrado diferenças do efeito ergogênico da cafeína entre os exercícios aeróbios e potência/força, a magnitude do efeito da cafeína tende a ser maior em exercícios aeróbios em relação aos anaeróbios (GRGIC et al., 2020). Skinner e colaboradores (2013) relataram que para ocorrer a melhora do desempenho através da ação periférica da cafeína, é necessária que sua concentração seja maior nos locais de ação. O tamanho do efeito da cafeína sofre variação em cada indivíduo, devido a uma série de fatores, muitas vezes, não controlados. Dentre eles, tabagismo, gênero, fármacos, álcool, habituação, estado nutricional, nível de aptidão física, microbiota intestinal, protocolos de exercícios e suplementação (HAMMONS et al., 2001; GONÇALVES et al., 2017; PICKERING e KIELY, 2018; NEHLIG, 2018). Por exemplo, a cafeína é metabolizada mais rapidamente em fumantes (MAGKOS; KAVOURAS, 2005), em indivíduos jovens (CHUNG et al., 2000) e mulheres metabolizam em taxas diferentes, com influência do ciclo menstrual (LANE; STEEGE; RUPP, 1995; TEMPLE; ZIEGLER, 2011).

Independentemente dos resultados do presente estudo, algumas limitações merecem ser comentadas. Primeiramente, a maioria dos estudos foi conduzida exclusivamente com amostra masculina. Embora alguns estudos tenham sido realizados com mulheres, o presente estudo não pôde analisar se os resultados aqui apresentados variam entre os sexos. Outra variável passível de influenciar os resultados foi o tipo de esforço físico analisado. Fizemos a estratificação por via energética (aeróbio vs força/potência), mas sem condições de verificar maiores especificidades de cada exercício (como por exemplo a carga e a duração do esforço). Não foi possível investigar a influência do consumo habitual de cafeína, do momento do dia, do padrão alimentar e das concentrações plasmáticas de cafeína em relação aos resultados. Sobre o cortisol, a análise foi feita apenas com os valores imediatamente pós-exercício. Porém, considerando que o cortisol sofre alterações do ritmo circadiano, a resposta dessa variável poderia ser diferente se analisada em outros momentos (BONATO et al., 2017).

Finalmente, em termos estatísticos, nenhum estudo incluído forneceu os dados para o cálculo da correlação interestudo (correlação entre os dados da sessão placebo em relação à sessão experimental). Nesse caso, consideramos 0,5 como valor a ser incluído na análise estatística. Porém, entendemos que valores distintos de correlação interestudo poderiam influenciar os resultados. Também não foram utilizados estudos não publicados ou não controlados por editores, o que tende a não ter resultados não significativos ou negativos (HOPEWELL et al., 2009). Por outro lado, a revisão por pares pode identificar limitações metodológicas as quais impactariam na qualidade dos estudos e, conseqüentemente, nos respectivos resultados. Nesse sentido, pode-se considerar que os estudos incluídos foram de elevada qualidade metodológica, uma vez que apresentaram homogeneidade em nível alto. Assim, os resultados não foram influenciados por estudos de má qualidade.

Portanto, é necessária a realização de mais pesquisas com protocolos padronizados a respeito do efeito da cafeína nas concentrações de cortisol, e relacionando com o desempenho nos diferentes tipos de exercícios físicos. Para isso, sugere-se estudos *crossover*, avaliação do nível de treinamento (GRGIC et al., 2020), questionário de consumo habitual de cafeína (FLIP et al., 2020), controle dietético (KERKSICK et al., 2018), doses de acordo com a metodologia

(4-6 mg.kg⁻¹), experimentos no período matutino (GRGIC et al., 2020), análise da cafeína sérica e metabólitos, protocolo de treinamento evitando a alternância de metabolismo energético e limitações na mensuração de intensidade, avaliação da PSE e comportamento motivacional. Na implicação prática, há evidência de que geralmente, os aspectos positivos se sobressaem, em relação aos negativos no consumo moderado de café (POOLE et al., 2017). Outro ponto importante para a suplementação da cafeína é, se a maioria dos atletas consomem, existe uma vantagem ao evitar uma desigualdade.

CONCLUSÃO

Esta meta-análise mostrou que a ingestão de cafeína pré-exercício possui efeito aumentando os valores de cortisol pós-exercício e parece prejudicar o desempenho quando em doses mais altas. Também se conclui que maiores valores de cortisol são encontrados, quanto maior o desempenho do exercício. Contudo, há respostas interindividuais à ingestão de cafeína que precisam ser estudadas e levadas em consideração para suplementação. A diversidade metodológica dificulta comparações diretas e conclusões subsequentes, sendo assim, procuramos dar um passo à frente ao revisar e confrontar limitações, fornecendo informações para adoção de um padrão nos métodos em futuras pesquisas envolvendo cafeína, exercício físico, desempenho e cortisol.

AGRADECIMENTOS

Essa pesquisa foi realizada com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERNETHY, D. R.; TODD, E. L. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. **Eur J Clin**, v. 28, p. 425-428, 1985.

ABDERRAHMAN, A. B; RHIBI, F.; OUERGHI, N. *et al.* Effects of Recovery Mode during High Intensity Interval Training on Glucoregulatory Hormones and Glucose Metabolism in Response to Maximal Exercise. **J Athl Enhanc.** v. 7, n. 3, p.292, 2018.

AGUIAR, A. S.; SPECK, A. E.; CANAS, P. M. *et al.* Neuronal adenosine A2A receptors signal ergogenic effects of caffeine. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 13414, 2020.

BARONE, J. J.; ROBERTS, H. R. Caffeine consumption. **Fd Chem Toxicol.** v. 34, n. 1, p.119-129, 1996.

BEAUMONT, R. E.; JAMES, L. J. Effect of a moderate caffeine dose on endurance cycle performance and thermoregulation during prolonged exercise in the heat. **J Sci Med Sport**, v. 20, n. 11, p. 1024-1028, 2017.

BENJAMIM, C. J. R.; KLISZCZEWICZ, B.; GARNER, D. M. *et al.* Is Caffeine Recommended Before Exercise? A Systematic Review To Investigate Its Impact On Cardiac Autonomic Control Via Heart Rate And Its Variability. **J Am Coll Nutr**, v. 39, n. 6, p. 563-573, 2020.

BLOOM, S. R; JOHNSON, R. H; PARK, D. M. *et al.* Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals. **J Physiol**, v. 258, n. 1, p. 1-18 1976.

BONATO, M.; LA TORRE, A.; SARESELLA, M. *et al.* Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise: Time of day and chronotype effect. **Chronobiol Int**, v. 34, n. 6, p. 698-707, 2017.

BOREA, P. A.; GESSI, S.; MERIGHI, S. *et al.* Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. **Physiol Rev**, v. 98, n. 3, p. 1591–1625, 2018.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T. *et al.* Introduction to meta-analysis. Nova York: Wiley, p. 277-291, 2009.

BRAGA, L. C.; ALVES, M. P. A Cafeína como recurso ergogênico nos exercícios de endurance. **Braz J Sci Mov**, v. 8, n. 3, p. 33-37, 2000.

BURNLEY, M.; JONES, A. M. Power–duration relationship: Physiology, fatigue, and the limits of human performance. **Eur J of Sport Sci**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2016.

CARSWELL, A. T.; HOWLAND, K.; MARTINEZ-GONZALEZ, B. *et al.* The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. **Eur J of App Physiol**, v. 120, n. 7, p. 1495-1508, 2020.

CHATARD, J. C.; ATLAOUI, D.; LAC, G. *et al.* Cortisol, DHEA, performance and training in elite swimmers. **Int J Sports Med**, v. 23, n. 7, p. 510-515, 2002.

CHENNAOUI, M.; GOMEZ MERINO, D.; LESAGE, J. *et al.* Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats. **Acta Physiol Scand**. v. 175, n. 2, p. 113-21, 2002.

CHEN, C.; NAKAGAWA, S.; AN, Y. *et al.* Kusumi The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. **Front Neuroendocrinol**, v. 44, p. 83-102, 2017.

CHUNG, W.; KANG, J.; PARK, C. *et al.* Effect of age and smoking on in vivo CYP1A2, flavin-containing monooxygenase, and xanthine oxidase activities in Koreans: determination by caffeine metabolism. **Clin Pharmacol Ther.** v. 67, p. 258–266, 2000.

- COOK, C.; BEAVEN, C. M.; KILDUFF, L. P. *et al.* Acute caffeine ingestion's increase of voluntarily chosen resistance-training load after limited sleep. **Int J Sport Nutr Exerc Metab.** v. 22, n. 3, p. 157-164, 2012.
- DAVIS, J. M.; ZHAO, Z.; STOCK, H. S. *et al.* Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v. 284, p. 399-404, 2003.
- DESBROW, B.; LEVERITT, M. Awareness and use of caffeine by athletes competing at the 2005 Ironman Triathlon World Championships. **Int J Sport Nutr Exerc Metab,** v. 16, n. 5, p. 545-558, 2006.
- DOHERTY, M.; SMITH, P.; HUGHES, M. *et al.* Caffeine lowers perceptual response and increases power output during high-intensity cycling. **J Sports Sci,** v. 22, n. 7, p. 637-643, 2004.
- DUCLOS, M.; CORCUFF, J. B; ARSAC, L. *et al.* Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 48, n. 4, p. 493-501, 1998.
- DUVAL, S.; TWEEDIE, S. A Nonparametric "Trim and Fill" Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. **J of The American Statistical Association,** v. 95, p. 89-98, 2000.
- FILIP, A.; WILK, M.; KRZYSZTOFIK, M. *et al.* Inconsistency in the ergogenic effect of caffeine in athletes who regularly consume caffeine: Is It due to the disparity in the criteria that defines habitual caffeine intake? **Nutr,** v. 12, n. 4, p. 1087, 2020.
- FREDHOLM, B. B.; IJZERMAN, A. P.; JACOBSON, K. A. *et al.* Nomenclature and classification of adenosine receptors; **Pharmacol Rev,** v. 53; p. 527-552; 2001.
- GOLDSTEIN, E.; ZIEGENFUSS, T.; KALMAN, D. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: caffeine and performance. **J Int Soc Sports Nutr.** V. 7, n. 5, 2010.
- GONÇALVES, L. S.; PAINELLI, V. S.; YAMAGUCHI, G. *et al.* Dispelling the myth tha habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. **J Appl Physiol.** V.123, n. 1, p. 213-220, 2017.
- GONZAGA, L. A.; VANDERLEI, L. C. M.; GOMES, R. L. *et al.* Caffeine affects autonomic control of heart rate and blood pressure recovery after aerobic exercise in young adults: a crossover study. **Sci Rep.** v. 1, n. 1, p. 14091, 2017.
- GONZAGA, L. A.; VANDERLEI, L. C. M.; GOMES, R. L. *et al.* Involvement of Cardiorespiratory Capacity on the Acute Effects of Caffeine on Autonomic Recovery. **Medicina (Kaunas).** v. 55, n. 5, p. 196, 2019.
- GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **Eur J Sport Sci,** v. 18, n. 2, p. 219-225, 2018

GRGIC, J.; GRGIC, I.; PICKERING, C. *et al.* Up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance-an umbrella review of 21 published meta-analyses. **Br J Sports Med**, v. 54, n. 11, p. 681-688, 2020.

GRGIC, J.; MIKULIC, P.; SCHOENFELD, B. *et al.* The influence of caffeine supplementation on resistance exercise: a review. **Sports Med**, v. 49, n. 1, p. 17-30, 2019.

GRISSOM, N., BHATNAGAR, S. Habituation to repeated stress: get used to it. **Neurobiol Learn Mem**, v. 92, n. 2, p. 215-24, 2009.

HACKNEY, A. C.; BATTAGLINI, C.; EVANS, E. S. Cortisol, Stress and Adaptation during Exercise Training. **Balt J of Sport Health Sci**, v. 3, p. 70, 2018.

HAMMONS, G. J.; YAN-SANDERS, Y.; JIN, B. *et al.* Specific site methylation in the 5-flanking region of CYP1A2: Interindividual differences in human livers. **Life Sci**, v. 69, n. 7, p. 839-845, 2001.

HERMAN, J.P. Neural control of chronic stress adaptation. **Front Behav Neurosci**, v. 7, p. 61, 2013.

HILL, E. E.; ZACK, E.; BATTAGLINI, C. *et al.* Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. **J Endocrinol Invest**. v. 31, n. 7, p. 587-591, 2008.

HOPEWELL, S; LOUDON, K.; CLARLE, M. J. *et al.* Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, 2009.

JACKS, D. E.; SOWASH, J.; ANNING, J. *et al.* Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. **J Strength Cond Res**, v.16, n. 2, p. 286-289, 2002

JONES, G. Caffeine and other sympathomimetic stimulants: modes of action and effects on sports performance. **Essays in Biochem**, v. 44, p. 109-124, 2008.

KALMAR, J. M.; CAFARELLI, E. Central fatigue and transcranial magnetic stimulation: effect of caffeine and the confound of peripheral transmission failure. **J Neurosci Methods**, v. 30, n. 138, p. 15-26, 2004.

KANALEY, J. A.; WELTMAN, J. Y.; PIEPER, K. S. *et al.* Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 6, p. 2881-2889, 2001.

KAWASHIMA, H.; SAITO, T.; YOSHIZATO, H. *et al.* Endurance treadmill training in rats alters CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period. **Life Sci**, v. 76, n. 7, p. 763-74, 2004.

KERKSICK, C. M.; WILBORN, C. D.; ROBERTS, M. D. *et al.* ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 15, p. 38, 2018.

KLENTROU, P.; GIANNOPOULOU, A.; MCKINLAY, B. J. *et al.* Salivary cortisol and testosterone responses to resistance and plyometric exercise in 12- to 14-year-old boys. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 41, n. 7, p. 714-718, 2016.

LANE, J. D.; STEEGE, J. F.; RUPP, S. L. *et al.* Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 43, p. 543–546, 1992.

LOVALLO, W. R.; FARAG, N. H.; VINCENT, A. S. *et al.* Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 83, n. 3, p. 441-447, 2006.

LUCASSEN, P. J.; PRUESSNER, J.; SOUSA, N. *et al.* Neuropathology of stress. **Acta Neuropathol**, v. 127, n. 1, p. 109-135, 2014.

MAGKOS, F.; KAVOURAS, S. A. Caffeine Use in Sports, Pharmacokinetics in Man, and Cellular Mechanisms of Action. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 45, p. 535–562, 2005.

MACINTOSH, B. R.; WRIGHT, B. M. Caffeine ingestion and performance of a 1,500-metre swim. **Can J Appl Physiol**, v. 20, n. 2, p. 168-177, 1995.

MARZOUK, H. F.; ZUYDERWIJK, J.; ULTTERLINDEN, P. *et al.* Caffeine enhances the speed of recovery of the hypothalamo-pituitary adrenocortical axis after chronic prednisolone administration in the rat. **Neuroendocrinology**, v. 54, p. 439-446, 1991.

MORALES, A. P.; SAMPAIO-JORGE, F.; BARTH, T. *et al.* Caffeine Supplementation for 4 Days Does Not Induce Tolerance to the Ergogenic Effects Promoted by Acute Intake on Physiological, Metabolic, and Performance Parameters of Cyclists: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Study. **Nutr**, v. 12, n. 7, p. 2101, 2020.

NADER, N.; CHROUSOS, G. P.; KINO, T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 5, p. 277–286, 2010.

NASSIB, S.; MOALLA, W.; HAMMOUDI-NASSIB, S. *et al.* The IGF-1/cortisol ratio as a useful marker for monitoring training in young boxers. **Biol Sport**, v. 33, n. 1, p. 15-22, 2016.

NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. **Pharmacol Rev**, v. 70, n. 2, p. 384-411, 2018.

OLIVEIRA, T., GOUVEIA, M. J., & OLIVEIRA, R. F. Testosterone responsiveness to winning and losing experiences in female soccer players. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 7, p. 1056–1064, 2009.

PAJOVIĆ, S. B.; PEJIĆ, S.; STOJILJKOVIĆ, V. *et al.* Alterations in hippocampal antioxidant enzyme activities and sympatho-adrenomedullary system of rats in response to different stress models. **Physiol Res**, v. 55, n. 4, p. 453-460, 2006.

PATON, C. D.; LOWE, T.; IRVINE, A. Caffeinated chewing gum increases repeated sprint performance and augments increases in testosterone in competitive cyclists. **Eur J Appl Physiol**. v. 110, n. 6, p. 1243-1250, 2010.

PEKER, Z.; GÖREN, F.; ÇILOGLU, K. *et al.* Effects of Caffeine on Exercise Performance, Lactate, FFA, Triglycerides, Prolactin, Cortisol and Amylase in Maximal Aerobic Exercise, **Biotechnol Biotechnol Equip**, 19: 2, 168-174, 2005.

PETZER, A.; PIENAAR, A.; PETZER, J. P. The interactions of caffeine with monoamine oxidase. **Life Sci**. v. 93, n. 7, p. 283-287 2013.

PICKERING, C.; KIELY, J. Are the current guidelines on caffeine use in sport optimal for everyone? Inter-individual variation in caffeine ergogenicity, and a move towards personalised sports nutrition. **Sports Med**, v. 48, p. 7–16, 2018.

POOLE, R.; KENNEDY, O. J.; RODERICK, P. *et al.* Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. **BMJ**, v. 118, n. 3, p. 69-70, 2017.

POTGIETER, S.; WRIGHT, H. H.; SMITH, C. Caffeine Improves Triathlon Performance: A Field Study in Males and Females. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 28, n. 3, p. 228-237, 2018.

RODAS, L.; MARTINEZ, S.; AGUILO, A. *et al.* Caffeine supplementation induces higher IL-6 and IL-10 plasma levels in response to a treadmill exercise test. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 17, n. 1, p. 47, 2020.

RUSSELL, M.; REYNOLDS, N. A.; CREWETHER, B. T. *et al.* Physiological and Performance Effects of Caffeine Gum Consumed During a Simulated Half-Time by Professional Academy Rugby Union Players. **J Strength Cond Res**. v. 34, n. 1, p. 145-151, 2020.

ROY, B. D.; BOSMAN, M. J.; TARNOPOLSKY, M. A. An acute oral dose of caffeine does not alter glucose kinetics during prolonged dynamic exercise in trained endurance athletes. **Eur J Appl Physiol**, v. 85, n. 3-4, p. 280-286, 2001.

SALINERO, J. J.; LARA, B.; RUIZ-VICENTE, D. *et al.* CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. **Nutr**, v. 9, n. 3, p. 269, 2017.

SKINNER, T. L.; JENKINS, D. G.; TAAFFE, D. R. *et al.* Coinciding exercise with peak serum caffeine does not improve cycling performance. **J Sci Med Sport**, v. 16, p. 54–59, 2013.

SMART, N. A.; WALDRON, M.; ISMAIL, H. *et al.* Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 1, p. 9-18, 2015.

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 48, n. 8, p. 1913-1928, 2018.

TANNER, A. V.; NIELSEN, B. V.; ALLGROVE, J. Salivary and plasma cortisol and testosterone responses to interval and tempo runs and a bodyweight-only circuit session in endurance-trained men. **J Sports Sci**, v. 32, n. 7, p. 680-689, 2014.

TAULER, P.; MARTINEZ, S.; MARTINEZ, P. *et al.* A. Effects of Caffeine Supplementation on Plasma and Blood Mononuclear Cell Interleukin-10 Levels After Exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 26, n. 1, p. 8-16, 2016.

TEMPLE, J. L.; ZIEGLER, A. M. Gender differences in subjective and physiological responses to caffeine and the role of steroid hormones. **J Caffeine Res**, v. 1, p. 41–8, 2011.

TIRAPEGUI, J.; CASTRO, I.A. **Introdução à suplementação**. In: **TIRAPEGUI, J. Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

TRIVIÑO-PAREDES, J.; PATTEN, A. R.; GIL-MOHAPEL, J. *et al.* The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. **Front Neuroendocrinol**, v. 41, p. 23-43, 2016.

VAN SOEREN, M. H.; SATHASIVAM, P.; SPRIET, L. L.; GRAHAM, T. E. Caffeine metabolism and epinephrine responses during exercise in users and nonusers. **J Appl Physiol**, v. 175, n. 2, p. 805-812, 1993.

VIRU, A.; VIRU, M. Cortisol--essential adaptation hormone in exercise. **Int J Sports Med**. v. 25, n. 6, p. 461-464, 2004.

WALTON, C.; KALMAR, J. M.; CAFARELLI, E. Effect of caffeine on self-sustained firing in human motor units. **J Physiol**, v. 545, p. 671-679, 2002.

WHITHAM, M.; WALKER, G. J.; BISHOP, N. C. Effect of caffeine supplementation on the extracellular heat shock protein 72 response to exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 101, n. 4, p. 1222-1227, 2006.

WINGFIELD, H. L.; SMITH-RYAN, A. E.; MELVIN, M. N. *et al.* The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women: a randomized trial. **Sports Med Open**, v. 2, n. 11, 2015.

WOOLF, K.; BIDWELL, W. K.; CARLSON, A. G. The effect of caffeine as an ergogenic aid in anaerobic exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**. v. 18, n. 4, p. 412-429, 2008.

YANG, A.; PALMER, A. A.; DE WIT, H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. **Psychopharmacology**, v. 211, n. 3, p. 245-257, 2010.

YAZDANPARAST, B.; ALIREZA, A.; MOHAMMAD, R. *et al.* The effect of different intensity of exercise on salivary steroids concentration in elite female swimmers. **FU Phys Ed Sport**, v. 7, p. 69-77, 2009.

YEO, S. E. JENTJENS, R. L. P. G.; WALLIS, G. A. *et al.* Caffeine increases exogenous carbohydrate oxidation during exercise, **J App Physiol**, v. 99. p. 844-850, 2005.

ZAFIR, A.; BANU, N. Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. **Indian J Biochem Biophys**, v. 46, n. 1, p. 53-58, 2009.