

IMPACTS OF CAFFEINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: Enemy or ally?

ABSTRACT

Caffeine is the most consumed psychoactive substance in the world and its consumption is associated with its stimulant properties, but its effects depend on the dose and stage of development. In this review, we will address the impact of indirect caffeine intake during pregnancy and lactation and the direct effects after consumption in childhood, adolescence, or adulthood. Caffeine consumption during pregnancy can lead to a greater risk of miscarriage, intrauterine growth delay, and lower birth weight, among others. Caffeine intake during lactation, childhood, or adolescence leads to short and long-term effects, which may extend into adulthood. In these cases, behavioral changes related to the anxiogenic impacts are observed, with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive impairment. Changes in synaptic proteins and GABAergic neurotransmission are also described. On the other hand, caffeine consumption is more evident in adulthood. Work carried out with animal models, and humans have demonstrated positive effects of consumption at this stage, especially leading to cognitive improvements and an increase in synaptic sites both in normal conditions and in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. Taken together, these data point to the importance of alerting the population about the possible adverse effects of caffeine consumption at early stages of development. They also bring the possibility of using it as a therapeutic adjunct to produce cognitive improvements in adults, the elderly, and patients with cognitive deficits.

Keywords: Caffeine; development; neuroplasticity.

IMPACTOS DA CAFEÍNA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: Inimiga ou aliada?

Silva, Bruna Teixeira¹; Santos, Ana Gabriela da Silva²; Mattos, Giovanna Várzea Roberti Monteiro de³; Lopes, Paula Campello Costa³.



NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

RESUMO

A cafeína é a substância psicoativa mais consumida no mundo e seu consumo está associado às suas propriedades estimulantes, mas seus efeitos variam dependendo da dose e da fase do desenvolvimento. Nessa revisão, iremos abordar os efeitos da ingestão indireta de cafeína nos períodos de gestação e lactação, e os efeitos diretos após consumo na infância, adolescência ou no adulto. O consumo de cafeína no período gestacional pode levar a maior risco de aborto, retardo no crescimento intrauterino, menor peso do recém-nascido, dentre outros efeitos. A ingestão de cafeína durante a lactação, na infância ou na adolescência levam a efeitos a curto e longo prazo, podendo se estender até a fase adulta. Nestes casos, observa-se alterações comportamentais relacionadas a efeitos ansiogênicos com desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e prejuízos cognitivos. Alterações em proteínas sinápticas e na neurotransmissão GABAérgica também são descritas. Por outro lado, o consumo de cafeína é maior na fase adulta. Trabalhos realizados com modelos animais e com humanos têm demonstrado efeitos positivos do consumo nesta fase, especialmente levando a melhoras cognitivas, aumento de sítios sinápticos tanto em condições normais quanto em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. Em conjunto, estes dados apontam para a importância de alertar a população sobre os possíveis efeitos negativos do consumo de cafeína em etapas precoces do desenvolvimento, mas também trazem a possibilidade de utilizá-la como coadjuvante terapêutico para produzir melhoras cognitivas no adulto, no idoso e em pacientes com déficits cognitivos.

Palavras-chave: Cafeína; desenvolvimento; neuroplasticidade.



CAFEÍNA

A cafeína ou 1,3,7-trimetilxantina é considerada a substância psicoativa mais consumida no mundo. Atualmente, mais de 80% da população mundial consome, pelo menos, um produto cafeinado por dia (Samoggia and Rezzaghi, 2021). Ela pode ser encontrada em diferentes bebidas como o café, chás, refrigerantes e bebidas energéticas, como também em alimentos como o chocolate e produtos com cacau, além de ser adicionada a formulações medicamentosas, cosméticas e ser utilizada como suplemento (Van Dam et al., 2020; Wickham & Spriet, 2018; Herman & Herman, 2013).

O histórico do consumo de cafeína remonta a mais de mil anos antes de Cristo quando, em 2737 a.C., o imperador chinês Shen Nung acidentalmente criou o primeiro bule de chá quando folhas de uma árvore silvestre caíram dentro de seu bule de água fervente. A história mais popular da origem do café vem da Etiópia no século IX. Acredita-se que um pastor observou que suas cabras tinham mais energia após o consumo de frutas. Decidiu então produzir uma bebida, que o manteve acordado por horas após o consumo. Em 1000 d.C. o café chegou ao Iêmen onde era consumido em ritos sociais muçulmanos. Após isso, a bebida se popularizou na Europa e, mais tarde, se difundiu pelas Américas. Em 1819, a cafeína foi isolada pelo químico alemão Friedlieb Ferdinand Runge (Fredholm, 2011).

Ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e sua meia-vida é de 2 horas e meia a 5 horas em humanos, sendo posteriormente metabolizada no fígado, onde gera paraxantinas que também possuem atividade biológica (Nehlig, 2018). Devido a suas

propriedades hidrofóbicas, a cafeína tem livre acesso às membranas biológicas e atravessa todas as barreiras biológicas tais como a placentária, hematoencefálica, além de estar presente no leite materno (Fredholm et al., 1999). O seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos receptores de adenosina, um neuromodulador responsável por regular diferentes processos fisiológicos, como modular a liberação de neurotransmissores, regular o ciclo sono e vigília e afetar aspectos relacionados à plasticidade (Ghislandi et al., 2020; Lazarus et al., 2019; Sebastião and Ribeiro, 2015; Martínez-Gallego and Rodríguez-Moreno, 2024). No entanto, outros alvos moleculares da cafeína incluem os receptores de GABA_A, fosfodiesterase e receptores rianodínicos (Fredholm et al., 1999). Os efeitos da cafeína vão depender de diferentes fatores, como a dose, a etapa do desenvolvimento e seus alvos moleculares (Figura 1).

O consumo de produtos com cafeína está associado às suas propriedades estimulantes, diminuindo a fadiga e aumentando o estado de alerta, além da resolução de sintomas como dor de cabeça e melhora do humor. Ainda, o padrão de comportamento do consumo dessa substância vai diferir conforme alguns fatores, como o ambiente social em que a pessoa está inserida, além de gênero, cultura e idade (Ágoston et al., 2018; Brice & Smith, 2002). As autoridades de saúde determinam que o consumo de até 400mg de cafeína por dia, por adultos, não está associado a efeitos colaterais. Para gestantes, lactantes, crianças e adolescentes, esse consumo deve se restringir a 200 mg por dia (EFSA NDA Panel, 2015). Nessa revisão, iremos abordar os efeitos da ingestão de cafeína durante as diferentes fases do desenvolvimento.

DESENVOLVIMENTO DO SNC

De maneira breve, o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) envolve diferentes etapas que vão desde a formação das células neurais até a organização de circuitos sinápticos integrados. Muitas dessas etapas se iniciam e terminam ainda no período gestacional, enquanto outras continuam até o início da vida adulta (Stiles & Jernigan, 2010; Tau & Peterson, 2010). Os estudos sobre efeitos de substâncias e de como o cérebro funciona, em sua maioria, são realizados em modelos animais de laboratório, como roedores, e depois os resultados são extrapolados para os seres humanos. Isso só é possível porque o desenvolvimento do SNC de roedores ocorre de maneira semelhante ao dos humanos. De fato, podemos correlacionar as duas primeiras semanas

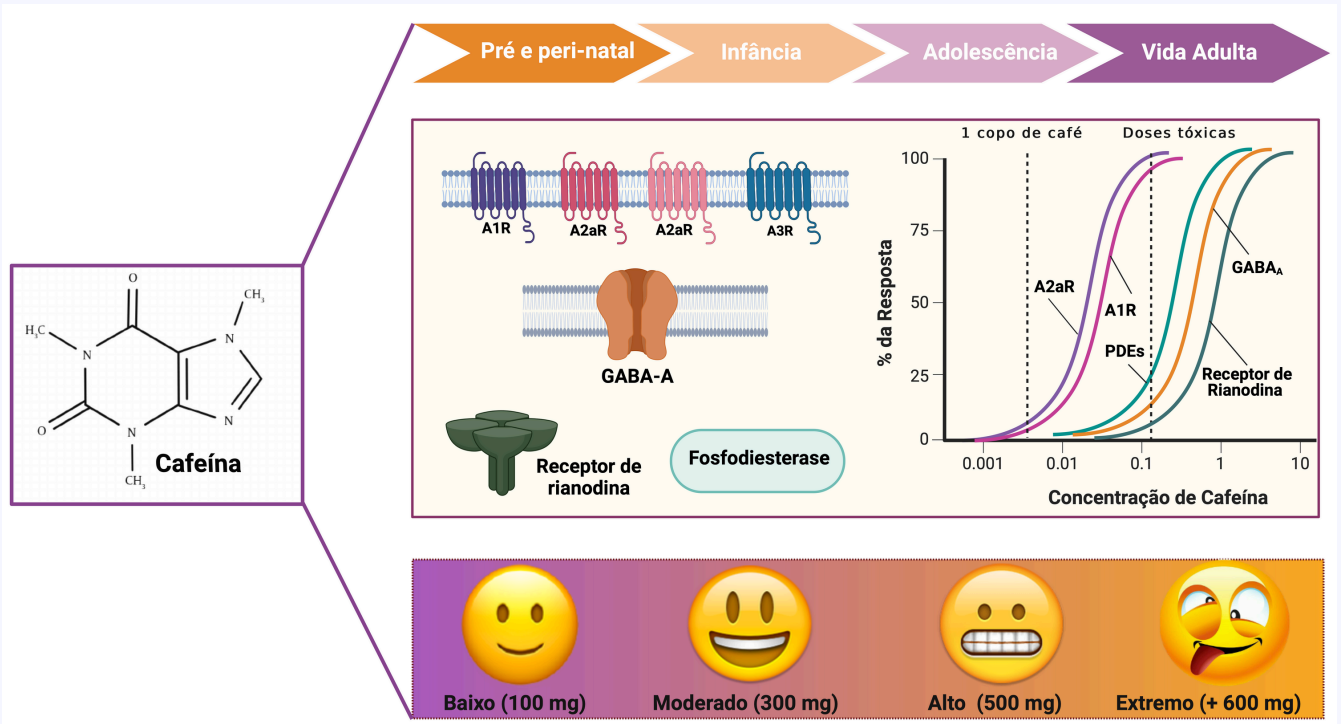


Figura 1 - Fatores que influenciam as ações da cafeína no organismo. Os efeitos da cafeína no sistema nervoso são influenciados por diferentes fatores tais como: 1) fase do desenvolvimento na qual ocorre o consumo; 2) dos alvos moleculares atingidos, os quais estão diretamente relacionados à concentração de cafeína disponível. Assim, em baixas concentrações, a cafeína bloqueia os receptores de adenosina, especialmente A1 e A2a; seguida, em doses tóxicas pelo bloqueio de fosfodiesterases (PDE), receptor GABA_A e receptores rianodínicos; 3) das doses consumidas. Segundo agências reguladoras mundiais, até 300 mg seria uma dose moderada e a partir de 500 mg doses altas. Fonte: Criado com BioRender.com.

pós-natal em roedores com a terceira semana gestacional em humanos (Figura 2) (Reemst et al., 2016; Semple et al., 2013). Além disso, os mecanismos por trás dessas etapas são semelhantes, tornando possível correlacionar os resultados obtidos entre as duas espécies (Workman et al., 2013).

No início do desenvolvimento, há uma intensa formação de sinapses e crescimento encefálico. Parte destas sinapses que surgem nos primeiros anos de vida será eliminada até o final da adolescência, enquanto a estabilização e maturação sináptica ocorre no início da vida adulta (Südhof, 2018).

O SNC possui uma notável capacidade de se adaptar, moldando seus circuitos neurais frente a estímulos ambientais. Essa característica é denominada neuroplasticidade e tem extrema importância no desenvolvimento e após lesões no sistema nervoso central (Von Bernhardi et al., 2017).

Existem fases, durante o período pós-natal, nas quais as sinapses são altamente plásticas e, portanto, mais susceptíveis a alterações provocadas pelo ambiente. Esses períodos são denominados períodos críticos ou sensíveis e são essenciais para o correto desenvolvimento dos circuitos neurais (Levelt & Hübener, 2012; Serfaty et al., 2008; Hooks & Chen,

2007; Hensch & Fagiolini, 2004). Na fase adulta, as sinapses estão mais estáveis e menos plásticas, porém ainda podem sofrer alterações decorrentes de traumas ou uso de substâncias. Desta forma, fatores ambientais, como estilo de vida, prática de atividade física, nutrição e o consumo de substâncias, como a cafeína, podem impactar diferencialmente os indivíduos, de acordo com o estágio do desenvolvimento em que se encontram.

CONSUMO DE CAFEÍNA E INFÂNCIA

O consumo de cafeína no início do desenvolvimento é uma preocupação para os cientistas devido aos seus potenciais efeitos deletérios. A ingestão de cafeína durante o período pré-natal poder estar associada com um maior risco de aborto, um menor peso do recém-nascido, retardo no crescimento intrauterino ou até mesmo a criança nascer morta (Soltani et al., 2021; James, 2021; Chen et al., 2014; Greenwood et al., 2014). No entanto, sabe-se que mulheres grávidas e lactantes continuam a consumir cafeína (Derbyshire & Abdula, 2008). Esta ultrapassa a barreira placentária e do leite materno, e pode influenciar o feto e recém-nascidos (Purkiewicz et al., 2022; Rowe et al., 2015; Fredholm, 1999; Tyralla & Dodson, 1979). Somado a isso, a cafeína é uma das drogas mais prescritas em unidades de tratamento intensivo neonatal para crianças

prematuras com apnéia (Moschino et al., 2020; Abu-Shaweesh & Martin, 2017).

Em mulheres grávidas, o metabolismo da cafeína é menor, aumentando as concentrações plasmáticas dessa substância no feto. Em recém-nascidos, a meia-vida da cafeína é de aproximadamente 80 horas, e mais de 100 horas em bebês prematuros, o que pode ampliar seus efeitos no organismo (Aranda & Beharry, 2020; Charles et al., 2008; Tracy et al., 2005; Fredholm et al., 1999). Dados da literatura apontam para um aumento da ingestão de cafeína por crianças e adolescentes (Mansour et al., 2019; De Sanctis et al., 2017; Branum et al., 2014). Apesar de tudo, não há muitos estudos que investiguem os efeitos da ingestão de cafeína durante o período inicial do desenvolvimento do sistema nervoso central e principalmente, políticas públicas eficientes para alertar sobre os possíveis efeitos negativos do consumo de cafeína durante essas etapas.

Estudos vêm demonstrando que o consumo de cafeína durante a gestação e lactação podem resultar em alterações comportamentais a longo prazo nos filhotes, como um aumento da alodinia (ou seja, um aumento na sensibilidade à dor), melhora do aprendizado motor e o aparecimento de comportamentos ansiosos durante a vida adulta (Laureano-Melo et al., 2016). Além disso, seu consumo também pode provocar alterações em proteínas sinápticas (Mioranza et al., 2014), prejudicar o desenvolvimento neuromotor (Souza et al., 2015) e diminuir os níveis de receptores de adenosina, tanto na mãe quanto nos filhotes (Lorenzo et al., 2010). Além do mais, a cafeína alterou o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Xu et al., 2017; Xu et al., 2012), desregulando sua atividade, aumentando a liberação de corticosterona, levando a um comportamento do tipo ansioso em roedores (O'Neil et al., 2016). Outro estudo demonstrou que o tratamento com a cafeína durante o desenvolvimento levou a um

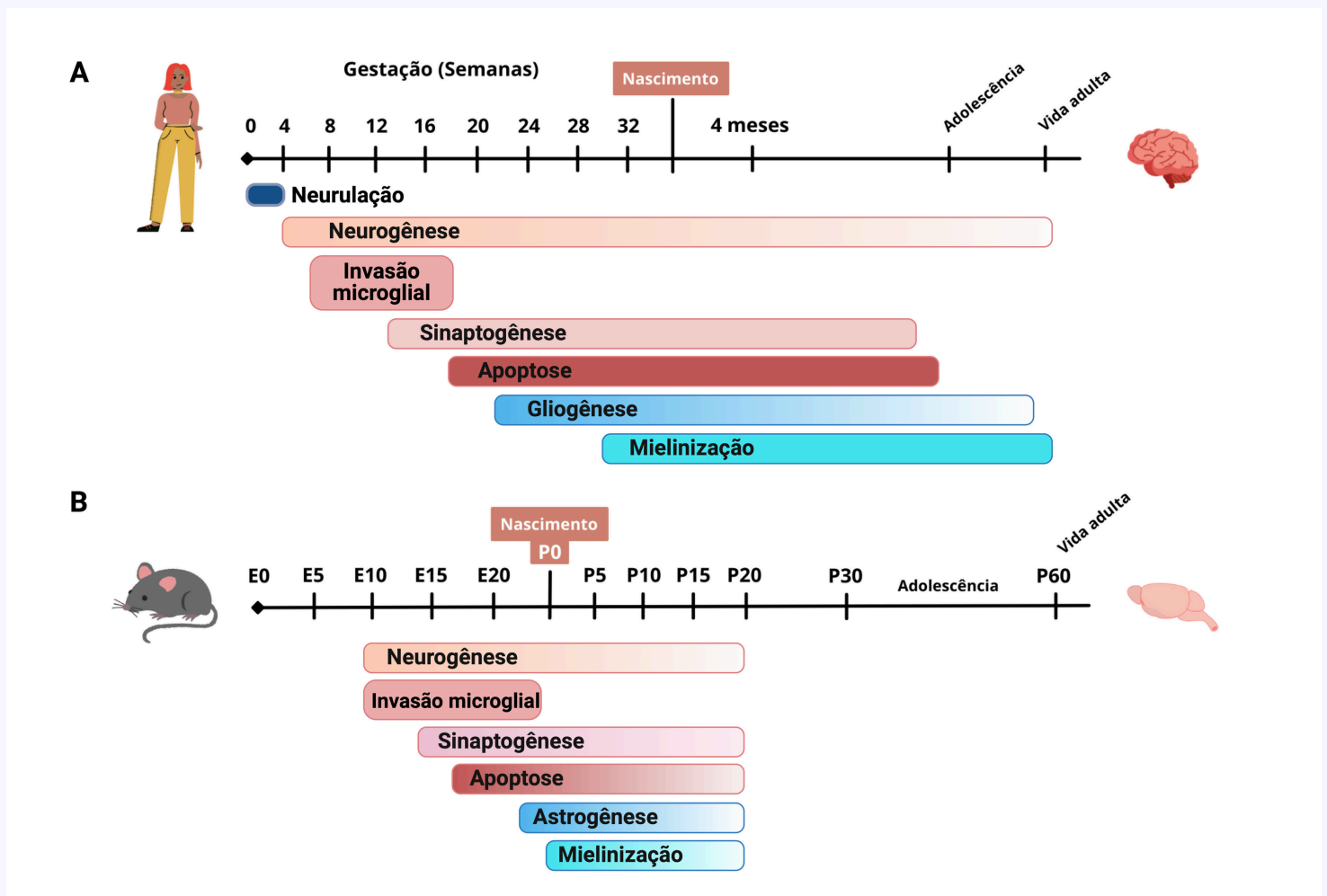


Figura 2 - Comparação das etapas do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) entre humanos e roedores. As etapas do desenvolvimento do SNC são comuns e ocorrem em uma ordem cronológica semelhante em humanos (A) e em ratos (B). E = dia embrionário, P = dia pós-natal, P0 = nascimento. Fonte: Criado com BioRender.com.

prejuízo de memória, além de modificações na sinalização por fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e uma diminuição de proteínas sinápticas e na proteína fibrilar ácida glial (GFAP), um marcador de astrócitos. Quando o tratamento foi prolongado até a vida adulta, houve uma melhora no comportamento desses animais (Ardais et al., 2016). Magenis e colaboradores demonstraram que a ingestão de cafeína durante a gestação e lactação induziu um comportamento ansioso nos filhotes fêmeas durante a adolescência enquanto que nos machos, esse comportamento foi visto durante a vida adulta (Magenis et al., 2022).

Muitos dos prejuízos causados pela cafeína permanecem ou surgem durante a vida adulta. A ingestão pré-natal de cafeína além de causar um retardo no crescimento, também levou a déficits de aprendizado e memória durante a vida adulta dos filhotes, esses efeitos foram acompanhados por um aumento nos receptores de adenosina e proteínas como a pCREB¹ no cérebro fetal e neonatal, e uma diminuição dos mesmos nos animais adultos, além de uma redução do BDNF em todas as idades avaliadas (Li et al., 2018). Fazeli e colaboradores também demonstraram que a cafeína causou um prejuízo nas sinapses GABAérgicas, que são inibitórias, no córtex visual dos filhotes, levando a um aumento da atividade cerebral nessa área. Esses animais também apresentaram alterações na atividade hipocampal até a vida adulta e um aumento na susceptibilidade a convulsões (Fazeli et al., 2017; Tchekalarova et al., 2013; Tchekalarova et al., 2010). A cafeína também levou a prejuízos cognitivos que permaneceram durante a vida adulta (Silva et al., 2013).

Em relação aos efeitos da cafeína em humanos, um estudo encontrou uma correlação negativa entre a alta ingestão de cafeína durante a gravidez e o QI das crianças na idade de 5 anos e meio. Eles observaram que as crianças cujas mães tiveram uma ingestão igual ou maior a 200 mg de cafeína por dia apresentaram uma maior propensão a terem um QI limitado ou menor do que as crianças cujas mães consumiram menos do que 100mg por dia (Galéra et al., 2016). Também foi encontrado uma correlação negativa entre o consumo de cafeína e funções cognitivas em crianças. Quanto maior o consumo de cafeína, menor era a pontuação em diferentes funções cognitivas, como memória de trabalho, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e memória episódica, de acordo com o trabalho de Zhang e colaboradores (Zhang et al., 2020).

O consumo de cafeína por crianças pode ainda produzir efeitos agudos como insônia, irritabilidade e inquietação.

A longo prazo o consumo excessivo pode levar ao vício e, neste caso, a interrupção do consumo pode levar a crises de abstinência com agitação e dores de cabeça (Temple, 2019). Assim, embora o consumo de doses baixas ou moderadas de cafeína seja considerado seguro pelas agências reguladoras como o FDA, doses elevadas podem gerar efeitos a curto e longo prazo, o que torna relevante a ampliação dos estudos dos efeitos da cafeína nesta faixa etária (FDA, 2023).

CONSUMO DA CAFEÍNA NA ADOLESCÊNCIA

A etimologia da palavra adolescência é advinda do latim *adolescere*, que tem como significado crescer (Susan M Sawyer et al., 2018). A adolescência é, portanto, um período de desenvolvimento marcado pela maturação cerebral, no qual diversos fatores endógenos e ambientais influenciam esse processo (Arain et al., 2013; Wahlstrom et al., 2010).

Em roedores, a adolescência compreende aproximadamente o período entre os dias pós-natal 30 (DPN30) até o início da fase adulta (DPN60) (Schneider, 2013). Em humanos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a adolescência compreende dos 10 aos 19 anos de idade, no entanto, o fim desse período ainda não está bem descrito pela literatura. Sabe-se que o córtex pré-frontal, que é a estrutura cerebral envolvida, de modo geral, com a regulação das nossas emoções e tomada de decisões, só estará completamente maduro por volta dos 25 anos (Casey & Jones, 2010; Gogtay et al., 2004), sendo assim ainda é bastante influenciado pelo ambiente.

O consumo diário de cafeína em indivíduos de 9 a 17 anos teve um aumento significativo desde a década de 80 (Frary et al., 2005). Esse aumento expressivo na ingestão de cafeína está intimamente ligado à comercialização de bebidas energéticas para crianças e adolescentes (O'Neill et al., 2016). Embora a cafeína seja amplamente reconhecida como uma substância segura, investigações epidemiológicas sugerem uma associação entre seu consumo e a manifestação de transtornos de pânico e ansiedade (Nardi et al., 2009). Além de seu efeito energético e estimulante, o consumo de cafeína, dependendo da dose ingerida, pode provocar efeitos adversos como cefaléia, irritabilidade, taquicardia, tremores, entre outros. (Winston et al., 2005). Além disso, um estudo realizado com adolescentes de em média 11 a 12 anos, nos Estados Unidos, mostrou que o consumo de cafeína pode ser um possível fator para o início precoce do consumo de álcool (Kristjansson et al., 2022).

A ingestão de cafeína durante a vida adulta levanta preocupações, uma vez que seu consumo tende a ser um dos mais altos quando comparado com outros períodos do desenvolvimento, levando em conta o estilo e o ritmo de vida usualmente vivenciados durante essa fase.

Estudos utilizando animais indicaram um potencial efeito ansiogênico da cafeína em ratos no período da adolescência (El Yacoubi et al., 2000). Ardais e colaboradores demonstraram que a ingestão de cafeína, em diferentes doses, a partir de DPN28 até DPN53 teve efeitos ansiogênicos em animais machos. Além disso, a maior dose utilizada também provocou prejuízos na memória, e esses efeitos foram acompanhados por alterações neuroquímicas (Ardais et al., 2014). A ingestão de doses moderadas de cafeína resultou em efeitos positivos relacionados a sociabilidade, memória espacial e funções motoras, porém aumentou o comportamento tipo ansioso dos animais. Por outro lado, a ingestão de uma dose elevada de cafeína, teve um efeito negativo sobre os parâmetros antes positivos, e ainda manteve o efeito ansiogênico (Mahdi et al., 2019).

A ingestão de cafeína provocou um comportamento tipo ansioso em animais adolescentes, além de causar um aumento no cortisol (CORT) basal durante a vida adulta alterando o ciclo circadiano e também levou a diminuição da liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) e CORT induzidas pelo estresse, bem como reduziu a sensibilidade das glândulas suprarrenais ao ACTH. A desregulação da reatividade ao estresse, decorrente da exposição prévia à cafeína na adolescência, manifestou-se não apenas na resposta do eixo HPA, mas também em determinadas respostas neurais centrais. Essas alterações neuroquímicas podem ser induzidas pelo estresse verificado por meio das análises comportamentais (O'Neill et al., 2016). Esse trabalho evidencia que o consumo de cafeína durante a adolescência pode resultar em comprometimentos no indivíduo na fase adulta.

CONSUMO DE CAFEÍNA NA FASE ADULTA

A ingestão de cafeína durante a vida adulta levanta

preocupações, uma vez que seu consumo tende a ser um dos mais altos quando comparado com outros períodos do desenvolvimento, levando em conta o estilo e o ritmo de vida usualmente vivenciados durante essa fase. Um estudo, que visava avaliar as tendências no consumo de cafeína na população norte-americana, demonstrou que cerca de 90% dos adultos possuem esse hábito, sendo a parcela da população que mais consome a substância e em doses mais altas (Fulgioni III et al., 2015; Thomson et al., 2014; Frary et al., 2005), tendência essa que é similar à encontrada na população brasileira (Camargo et al., 1999).

Em relação a esse consumo, muitos efeitos já foram observados. A exposição à cafeína, durante 4 dias, de forma aguda, foi correlacionada com melhorias na memória de camundongos adultos. Nesse mesmo estudo, foi constatado que a exposição à cafeína também estava associada com um aumento na expressão de BDNF, uma molécula responsável, principalmente, pela formação de novas conexões entre neurônios, e seu respectivo receptor (TrKB) (Costa et al., 2008). Desse modo, a melhora observada na memória dos camundongos expostos à cafeína poderia ser decorrente de um aumento da sinalização mediada por BDNF que promoveria a formação de novas sinapses em regiões cerebrais implicadas com a formação e consolidação de novas memórias.

Um dos aspectos mais frequentemente associados à vida adulta é o progressivo declínio cognitivo experimentado em idades mais avançadas, fato que está diretamente atrelado ao aumento da expectativa de vida da população mundial. Tendo isto em mente, diversos estudos vêm sendo conduzidos buscando formas de frear ou, em certos casos, prevenir o seu avanço. Dentre estes trabalhos, muitos ressaltam o papel neuroprotetor que certos componentes de nossa dieta possuem, principalmente, em circuitos relacionados à memória. Nesse sentido, a cafeína é uma das substâncias que mais ganha destaque, sendo frequentemente associada a melhoras cognitivas, principalmente em situações em que há o seu declínio, como em doenças neurodegenerativas ou decorrente do processo de envelhecimento.

Diversos estudos, tanto em roedores, como em humanos, já demonstraram como o consumo de cafeína é capaz de retardar o declínio cognitivo comumente presenciado no envelhecimento. Um dos primeiros trabalhos realizados nesse sentido, observou o efeito benéfico do consumo crônico de cafeína em aspectos relacionados à memória. Nesse estudo, os animais

foram expostos à cafeína durante o período de 1 ano e, ao final, observou-se uma melhora significativa na memória dos ratos idosos que ingeriram cafeína (Costa et al., 2008). De forma similar, um estudo reforçou os achados previamente encontrados, utilizando, nesse caso, o teste do campo aberto e do labirinto em Y como forma de avaliar a memória. Com isso, o observado foi a preservação da memória de habituação² no campo aberto em ratos mais velhos expostos à cafeína em relação aos animais que receberam água ao longo do experimento. Somado a isso, no teste do labirinto em Y, a porcentagem de alternância entre os braços foi significativamente maior nos ratos expostos à cafeína, em comparação àqueles da mesma idade do grupo controle, reforçando a melhora cognitiva conferida após a ingestão de cafeína (Vila-Luna et al., 2012).

Além disso, Prediger e colaboradores observaram, em um teste que avalia o reconhecimento social entre roedores, um prejuízo na identificação de animais previamente conhecidos em animais idosos, demonstrando um declínio em sua memória de curto prazo. Por outro lado, quando esses animais idosos foram expostos à cafeína, a capacidade de reconhecer animais já conhecidos aumentou significativamente, evidenciando, novamente, os efeitos benéficos dessa substância (Prediger et al., 2004). Porém, apesar de grande parte dos estudos que abordam esse tema terem utilizado modelos animais, muitos trabalhos epidemiológicos vêm sendo desenvolvidos. Um estudo que acompanhou as funções cognitivas de homens da Finlândia, Alemanha e Itália ao longo de 10 anos, verificou que o declínio cognitivo era menor em indivíduos consumidores de cafeína e que maiores índices de consumo da substância (medidas pela quantidade de xícaras de café ingeridas por dia) estavam relacionados com as menores taxas de declínio. Ou seja, indivíduos que consumiam um maior número de xícaras de café por dia possuíam um declínio cognitivo menos acentuado do que aqueles com um consumo mais moderado (van Gelder et al., 2007).

Somado a esses, muitos outros estudos já verificaram esta capacidade que a cafeína possui em frear déficits relacionados à progressão da idade (Johnson-Kozlow et al., 2002; Cunha & Agostinho, 2010; Santos et al., 2010). Mas, para além disso, se faz necessário conhecer os processos fisiológicos que são afetados pela exposição à substância e que conferem a ela essa função de neuroproteção. Uma possível explicação do porquê a cafeína é capaz de prevenir o declínio cognitivo possui relação com sua influência sobre a morfologia neuronal. Os neurônios são formados por

um longo filamento, o axônio, por onde as informações são carregadas até chegar aos terminais sinápticos, onde ocorre a conexão com outros neurônios; e os dendritos que são os prolongamentos que se conectam com e recebem as informações provenientes dos terminais sinápticos de outros neurônios. A morfologia desses dendritos pode nos revelar muito sobre a quantidade e qualidade dessas conexões entre neurônios. Dessa forma, Vila-Luna e colaboradores observaram que a exposição à cafeína a partir de 3 meses até 9 meses foi capaz de aumentar as ramificações dendríticas, o tamanho de seus prolongamentos e a quantidade de espinhos dendríticos em uma região cerebral fortemente relacionada com o armazenamento de memórias. Essas mudanças estruturais foram associadas com um reforço dessas conexões, preservando, assim, a sua capacidade funcional (Vila-Luna et al., 2012). Ou seja, em outras palavras, essas modificações na conformação dos dendritos podem ter prevenido o declínio cognitivo em animais expostos à cafeína, uma vez que torna os circuitos relacionados ao armazenamento das memórias mais eficientes na transmissão de informações.

Os trabalhos supracitados examinaram o impacto do consumo de cafeína em um contexto de declínio cognitivo natural, associado com o envelhecimento. No entanto, em casos em que o declínio cognitivo torna-se muito acentuado, progredindo de maneira rápida, estamos lidando com um cenário patológico, como é o caso da doença de Alzheimer. Normalmente, nessa doença há uma morte maciça de neurônios, principalmente em regiões relacionadas ao armazenamento de memórias, o que acarreta nos sintomas mais comuns desta condição. Apesar de nenhuma cura para a doença de Alzheimer ter sido descoberta, existem mecanismos capazes de frear e prevenir o seu avanço. Assim sendo, Arendash e colaboradores conduziram o primeiro estudo focado em avaliar o efeito do consumo de cafeína na progressão da doença de Alzheimer, no qual foi observado um potencial efeito neuroprotetor da substância em modelos animais da doença. Nesse caso, tanto parâmetros comportamentais, como neuroquímicos foram alterados após a exposição à cafeína. Em relação ao comportamento, observou-se que esses animais apresentavam um prejuízo de memória muito acentuado, em diferentes testes de memória, e que esses déficits eram totalmente revertidos após a exposição à cafeína durante 4 semanas. Esse prejuízo cognitivo, por sua vez, foi acompanhado por uma maior agregação da proteína A β e de sua forma solúvel, que foram revertidos após a ingestão de cafeína,

provavelmente através da inibição de enzimas envolvidas no processo de produção de tais proteínas (Arendash et al., 2010).

Diversos estudos epidemiológicos vêm sendo desenvolvidos para avaliar se, de fato, o consumo de cafeína possui um efeito neuroprotetor na doença de Alzheimer, fato esse que, até então, vem sendo confirmado. Dentre os diversos trabalhos (Eskelinen et al., 2009), um dos que mais ganhou notoriedade foi o desenvolvido por Maia e Mendonça, em 2002, no qual se observou uma clara diferença entre o consumo de cafeína entre indivíduos com diagnóstico confirmado de Alzheimer e indivíduos saudáveis. Nesse caso, verificou-se que a ingestão de cafeína pelos pacientes era menor do que àquela observada em indivíduos controle, em diferentes períodos da vida, por exemplo, 20 anos antes do início dos sintomas e durante o período em que o experimento estava sendo realizado. Dessa forma, os autores chegaram à conclusão que, de fato, um menor consumo da substância estaria associado com um maior risco de se desenvolver a doença, provavelmente, devido ao seu papel neuroprotetor.

CONCLUSÃO

A ingestão de cafeína está associada a diferentes efeitos a depender da etapa do desenvolvimento. Em etapas iniciais do desenvolvimento, a cafeína possui efeitos negativos e, portanto, se faz necessário um alerta para o seu consumo nessas etapas. De maneira oposta, a cafeína ingerida durante a vida adulta possui efeitos benéficos na cognição, e em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Figura 3). Portanto, a cafeína possui efeitos opostos e é preciso estar alerta ao seu consumo.

REFERÊNCIAS

ABU-SHAWEESH, J. M.; MARTIN, R. J. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 342–347, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.011>.

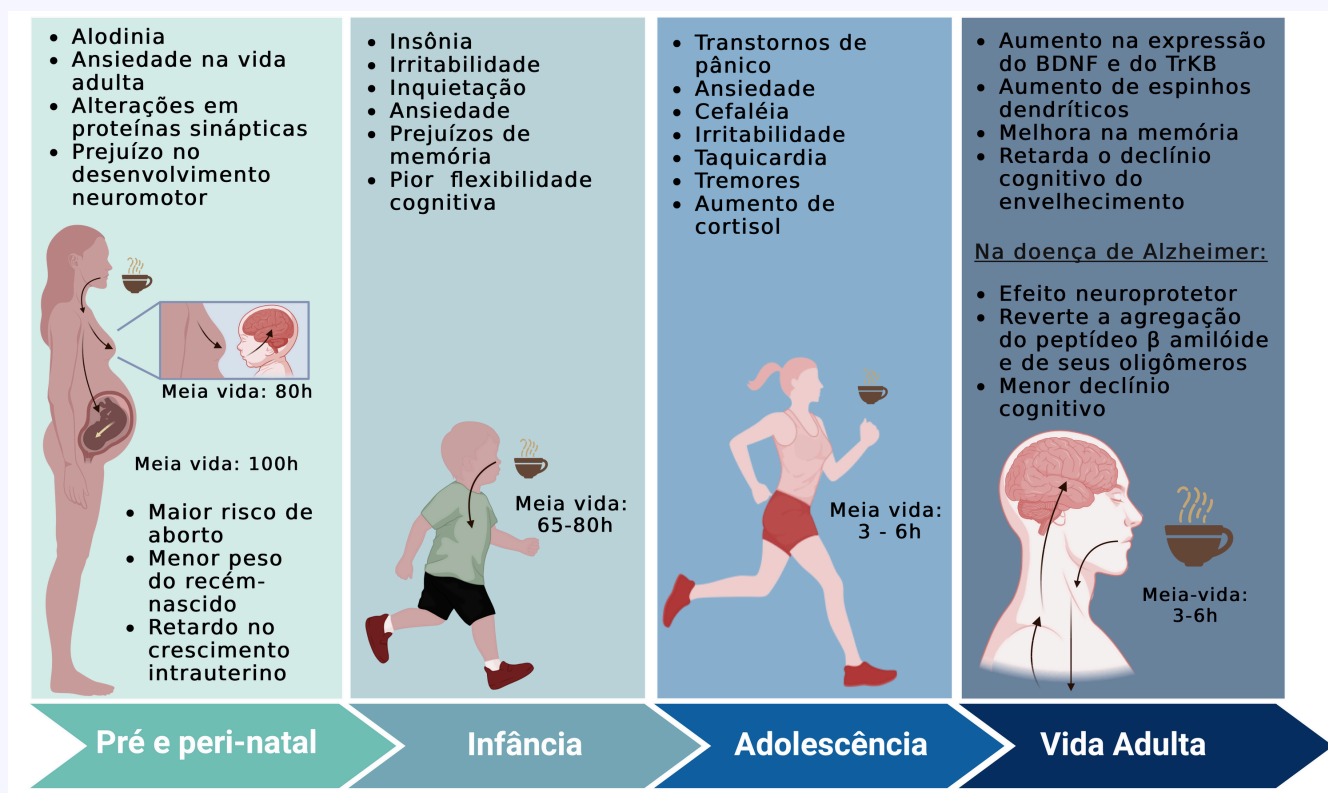


Figura 3 - Efeitos do consumo de cafeína ao longo do desenvolvimento. Relação entre a meia-vida da cafeína e alguns de seus efeitos moleculares e comportamentais nas diferentes fases da vida. Note que a meia-vida é maior no feto e recém-nascido, diminuindo na infância e posteriormente na adolescência, quando já se assemelha ao indivíduo adulto. De forma semelhante os efeitos negativos são mais observados em etapas iniciais do desenvolvimento, enquanto efeitos positivos são observados no adulto. Fonte: Criado com BioRender.com.

- ÁGOSTON, C. et al. Why Do You Drink Caffeine? The Development of the Motives for Caffeine Consumption Questionnaire (MCCQ) and Its Relationship with Gender, Age and the Types of Caffeinated Beverages. *International journal of mental health and addiction*, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 981–999, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11469-017-9822-3>
- ARAIN M. et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Apr 2013;9:449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776.
- ARANDA, J. V; BEHARRY, K. D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 101183, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101183>
- ARDAIS, A. P. et al. Caffeine exposure during rat brain development causes memory impairment in a sex selective manner that is offset by caffeine consumption throughout life. *Behavioural Brain Research*, [s. l.], v. 303, p. 76–84, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.026>.
- ARDAIS, A. P. et al. Caffeine exposure during rat brain development causes memory impairment in a sex selective manner that is offset by caffeine consumption throughout life. *Behavioural Brain Research*. 2016; 303:76–84. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.026>
- ARENDASH, G. W. et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 661 – 680, Jul. 2009. <https://doi.org/10.3233/jad-2009-1087>
- ARENDASH, G. W., CAO, C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, [s. l.], v. 20, n. s1, p. S117 – S126, Abr. 2010 <https://doi.org/10.3233/jad-2010-091249>
- BENCE, M.; LEVELT, C. N. Structural plasticity in the developing visual system. *Progress in Brain Research*, [s. l.], v. 147, n. SPEC. ISS., p. 125–139, 2004. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(04\)47010-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(04)47010-1)
- BRANUM, A. M.; ROSSEN, L. M.; SCHOENDORF, K. C. Trends in Caffeine Intake Among US Children and Adolescents. *Pediatrics*, [s. l.], v. 133, n. 3, p. 386–393, 2014. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2877>
- BRICE, C. F.; SMITH, A. P. Factors associated with caffeine consumption. *International Journal of Food sciences and Nutrition*, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 55–64, 2002. doi: 10.1080/09637480120057000
- CAMARGO, M. C., TOLEDO, M. C., FARAH, H. G. Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. *Food Addit Contam*, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 79 – 87, Fev. 1999. <https://doi.org/10.1080/026520399284244>
- CASEY BJ, JONES RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Dec ;49(12):1189-201; quiz 1285. doi: 10.1016/j.jaac.2010.08.017.
- CHARLES, B. G. et al. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*, [s. l.], v. 30, p. 709–716, 2008. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181898b6f
- CHEN, L. W. et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Medicine*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–12, 2014. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0174-6>
- COSTA, M. S., et al. Caffeine improves adult mice performance in the object recognition task and increases BDNF and TrkB independent on phospho-CREB immunoccontent in the hippocampus. *Neurochemistry International*, [s. l.], v. 53, n. 3-4, p. 89 – 94, Set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.06.006>
- CRAVENS H. The historical context of G. Stanley Hall's Adolescence (1904). *Hist Psychol.*;9(3):172-185, 2006 Aug. doi: 10.1037/1093-4510.9.3.172
- CUNHA, R. A., AGOSTINHO, P. M. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis*, [s. l.], v. 20, n. s1, p. S95 – S116, Abr. 2010. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1408>
- DE SANCTIS, V. et al. Caffeinated energy drink consumption among adolescents and potential health consequences associated with their use: a significant public health hazard. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, [s. l.], v. 88, n. 2, p. 222–231, 2017. doi: 10.23750/abm.v88i2.6664

- DERBYSHIRE, E.; ABDULA, S. Habitual caffeine intake in women of childbearing age. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 159–164, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00859.x>
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015; 13(5):4102 [120 pp.].
- ESKELINEN, M. H. et al. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 85 – 91, Jan. 2009. <https://doi.org/10.3233/jad-2009-0920>
- EVE K. CHESIVOIR, JON E. GRANT, Examining the effects of caffeine consumption on the severity of body-focused repetitive behaviors, *Psychiatry Research Communications*, V 2, Is 4, 2022, 100090, ISSN 2772-5987, <https://doi.org/10.1016/j.psycom.2022.100090>.
- FAZELI, W. et al. Early-life exposure to caffeine affects the construction and activity of cortical networks in mice. *Experimental Neurology*, [s. l.], v. 295, p. 88–103, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.05.013>.
- FDA. Spilling the Beans: How Much Caffeine is Too Much? 2023 (<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>) acessado em: 18/08/2024
- FRARY CD, JOHNSON RK, WANG MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2005 Jan;105(1):110-3. doi: 10.1016/j.jada.2004.10.027.
- FRARY, C. D., JOHNSON, R. K., WANG, M. Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*, v. 105, n. 1, p. 110 – 113, Jan. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.10.027>
- FREDHOLM, B. B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological reviews*, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 83–133, 1999.
- FREDHOLM, B. B. Notes on the history of caffeine use. *Handbook of experimental pharmacology*, [s. l.], n. 200, p. 1–9, 2011. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13443-2_1
- FULGONI III, V. L., KEAST, D. R., LIEBERMAN, H. R. Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010. *Am J Epidemiol*, [s. l.], v. 101, n. 5, p. 1081 – 1087, Mai. 2015. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080077>
- GALÉRA, C. et al. Prenatal Caffeine Exposure and Child IQ at Age 5.5 Years: The EDEN Mother-Child Cohort. *Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 80, n. 9, p. 720–726, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.034>.
- GHISLANDI, A. B. et al. Adenosine and NMDA Receptors Modulate Neuroprotection-Induced NMDA Preconditioning in Mice. *Journal of molecular neuroscience: MN*, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 590–599, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01463-0>
- GLUCKMAN PD, HANSON MA. Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 26–31.
- GOGTAY N, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 May 25;101(21):8174-9. doi: 10.1073/pnas.0402680101. Epub 2004 May 17. PMID: 15148381; PMCID: PMC419576.
- GREENWOOD, D. C. et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose–response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 725–734, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9944-x>
- HENSCH, T. K.; FAGIOLINI, M. Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Progress in Brain Research*, [s. l.], v. 147, n. SPEC. ISS., p. 115–124, 2004. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(04\)47009-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(04)47009-5)
- HERMAN, A.; HERMAN, A. P. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin pharmacology and physiology*, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 8–14, 2013. <https://doi.org/10.1159/000343174>
- HOOKE, B. M.; CHEN, C. Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron*, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 312–326, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.003>
- JAMES, J. E. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be.

BMJ evidence-based medicine, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 114–115, 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111432

JENNIFER L. T, Caffeine use in children: What we know, what we have left to learn, and why we should worry, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 33, Issue 62, 2009, Pages 793-806, ISSN 0149-7634, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.001>.

JOHNSON-KOZLOW, M. et al. Coffee consumption and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol*, [s. l.], v. 156, n. 9, p. 842 – 850, Nov. 2002. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf119>

KRISTJANSSON, A. L. et al. Caffeine consumption and onset of alcohol use among early adolescents. *Preventive medicine* 2022. 163: 107208. doi:10.1016/j.ypmed.2022.107208

LAUREANO-MELO, R. et al. Behavioral profile assessment in offspring of Swiss mice treated during pregnancy and lactation with caffeine. *Metabolic Brain Disease*, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 1071–1080, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9847-5>.

LAZARUS, M. et al. Adenosine and Sleep. *Handbook of experimental pharmacology*, [s. l.], v. 253, p. 359–381, 2019. https://doi.org/10.1007/164_2017_36

LI, Y. et al. Prenatal caffeine damaged learning and memory in rat offspring mediated by ARs/PKA/CREB/BDNF pathway. *Physiological research*, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 975–983, 2018. doi: 10.33549/physiolres.933906

LORENZO, A. M. et al. Maternal caffeine intake during gestation and lactation down-regulates adenosine A1receptor in rat brain from mothers and neonates. *Journal of Neuroscience Research*, [s. l.], v. 88, n. 6, p. 1252–1261, 2010. <https://doi.org/10.1002/jnr.22287>

M. EI YACOUBI, et al., “The Stimulant Effects of Caffeine on Locomotor Behaviour in Mice are Mediated through Its Blockade of Adenosine A2A Receptors,” *British Journal of Pharmacology*, Vol. 129, No. 7, 2000, pp. 1465- 1473. doi:10.1038/sj.bjp.0703170

MAGENIS, M. L. et al. Behavioral, genetic and biochemical changes in the brain of the offspring of female mice treated with caffeine during pregnancy and lactation. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, [s. l.], v. 112, p. 119–135, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.07.005>

MAHDI, S. et al. Effect of chronic administration and withdrawal of caffeine on motor function, cognitive functions, anxiety, and the social behavior of BLC57 mice. *International journal of health sciences*. 2019; 13(2): 10-16.

MAIA, L., DE MENDONÇA, A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 377 – 382, Jul. 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00421.x>

MANSOUR, B. et al. Energy drinks in children and adolescents: demographic data and immediate effects. *European journal of pediatrics*, [s. l.], v. 178, n. 5, p. 649–656, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03342-7>

MARTÍNEZ-GALLEGO, I.; RODRÍGUEZ-MORENO, A. Adenosine and Cortical Plasticity. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, [s. l.], p. 10738584241236772, 2024. <https://doi.org/10.1177/10738584241236773>

MIORANZZA, S. et al. Prenatal caffeine intake differently affects synaptic proteins during fetal brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, [s. l.], v. 36, p. 45–52, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.04.006>.

MOSCHINO, L. et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *ERJ open research*, [s. l.], v. 6, n. 1, 2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00330-2019>

NAMANJEET A. et al. Caffeine Intake from Food and Beverage Sources and Trends among Children and Adolescents in the United States: Review of National Quantitative Studies from 1999 to 2011, *Advances in Nutrition*, V 6, I s 1, 2015, p 102-111, 2015. <https://doi.org/10.3945/an.114.007401>

NARDI AE, ET AL. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;169(2):149-53. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.023.

NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacological reviews*, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 384–411, 2018. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014407>

O'NEILL, C. E. et al. Adolescent caffeine consumption increases adulthood anxiety-related behavior and modifies neuroendocrine signaling.

- Psychoneuroendocrinology, [s. l.], v. 67, p. 40–50, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.030>. p.0703170
- O'NEILL CE. et al. Adolescent caffeine consumption increases adulthood anxiety-related behavior and modifies neuroendocrine signaling. Psychoneuroendocrinology, v 67, p 40-50, May.2016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.030>.
- PREDIGER, R. D. S., BATISTA, L. C., TAKAHASHI, R. N. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. Neurobiol Aging, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 957 – 964, Jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.012>
- PURKIEWICZ, A. et al. Caffeine, Paraxanthine, Theophylline, and Theobromine Content in Human Milk. Nutrients, [s. l.], v. 14, n. 11, 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14112196>
- REEMST, K. et al. The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development. Frontiers in Human Neuroscience, [s. l.], v. 10, n. November, p. 1–28, 2016. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00566>
- ROWE, H.; BAKER, T.; HALE, T. W. Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1–20, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2014.09.005>.
- SAMOGGIA, A.; REZZAGHI, T. The consumption of caffeine-containing products to enhance sports performance: an application of an extended model of the theory of planned behavior. Nutrients, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 1–18, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13020344>
- SANTOS, C. et al. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. J Alzheimers Dis, [s. l.], v. 20, n. s1, p. S175 - S185, Abr. 2010. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-091303>
- SAWYER SM. et al. The age of adolescence. Lancet Child Adolesc Health. 2(3):223-228, Mar. 2018. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30022-1.
- SCHNEIDER, M. Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. Cell Tissue Res 354, 99–106 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1581-2>
- SEBASTIÃO, A. M.; RIBEIRO, J. A. Neuromodulation and metamodulation by adenosine: Impact and subtleties upon synaptic plasticity regulation. Brain research, [s. l.], v. 1621, p. 102–113, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.008>
- SEMPLE, B. D. et al. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. Progress in Neurobiology, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 1–16, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- SERFATY, C. A.; SILVA, P. O.; CAMPELO-COSTA, P. Período Crítico e Plasticidade no Sistema Nervoso Central. Neurociências (Atlântica Editora), [s. l.], v. 4, p. 46–53, 2008.
- SILVA, C. G. et al. Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. Science Translational Medicine, [s. l.], v. 5, n. 197, 2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006258
- SOLTANI, S. et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: a dose-response meta-analysis of cohort studies. Critical reviews in food science and nutrition, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 224–233, 2023. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1945532>
- SOUZA, A. C. et al. Maternal caffeine exposure alters neuromotor development and hippocampus acetylcholinesterase activity in rat offspring. Brain Research, [s. l.], v. 1595, p. 10–18, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.039>.
- STILES, J.; JERNIGAN, T. L. The basics of brain development. Neuropsychology Review, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 327–348, 2010. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- SÜDHOF, T. C. Towards an Understanding of Synapse Formation. Neuron, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 276–293, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.040>
- TAU, G. Z.; PETERSON, B. S. Normal development of brain circuits. Neuropsychopharmacology, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 147–168, 2010. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.115>.
- TCHEKALAROVA, J. D.; KUBOVÁ, H.; MARES, P. Different effects of postnatal caffeine treatment on two pentylenetetrazole-induced seizure models persist into adulthood. Pharmacological Reports, [s. l.], v. 65, n. 4,

p. 847–853, 2013. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71065-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71065-X)

TCHEKALAROVA, J.; KUBOVÁ, H.; MAREŠ, P. Effects of early postnatal caffeine exposure on seizure susceptibility of rats are age- and model-dependent. *Epilepsy Research*, [s. l.], v. 88, n. 2–3, p. 231–238, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.11.015>

TEMPLE, J. L. Review: Trends, Safety, and Recommendations for Caffeine Use in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 36–45, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.030>

THOMSON, B. M. et al. Energy drink consumption and impact on caffeine risk. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1476 – 1488, Jul. 2014. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.940608>

TRACY, T. S. et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [s. l.], v. 192, n. 2, p. 633–639, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>

TYRALA, E. E.; DODSON, W. E. Caffeine secretion into breast milk. *Archives of Disease in Childhood*, [s. l.], v. 54, n. 10, p. 787–800, 1979. <https://doi.org/10.1136/adc.54.10.787>

VAN DAM, R. M.; HU, F. B.; WILLETT, W. C. Coffee, Caffeine, and Health. *The New England journal of medicine*, [s. l.], v. 383, n. 4, p. 369–378, 2020. DOI: 10.1056/NEJMra1816604

VAN GELDER, B. M. et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 226 – 232, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602495>

VILA-LUNA, S. et al. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*, [s. l.], v. 202, p. 384 – 395, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.053>

VON BERNHARDI, R.; BERNHARDI, L. E.; EUGENÍN, J. What Is Neural Plasticity?. *Advances in experimental medicine and biology*, [s. l.], v. 1015, p. 1–15, 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1

WAHLSTROM D, WHITE T, LUCIANA M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Apr;34(5):631-48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.007.

WARZAK, W. J. et al., Caffeine Consumption in Young Children, *The Journal of Pediatrics*, 2011. 158:508-509. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.022>.

WICKHAM, K. A.; SPRIET, L. L. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, [s. l.], v. 48, n. Suppl 1, p. 79–91, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0848-2>

WINSTON AP, HARDWICK E, JABERI N. Neuropsychiatric effects of caffeine. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005;11(6):432-439. doi:10.1192/apt.11.6.432

WORKMAN, A. D. et al. Modeling Transformations of Neurodevelopmental Sequences across Mammalian Species. *Journal of Neuroscience*, [s. l.], v. 33, n. 17, p. 7368–7383, 2013. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5746-12.2013>

XU, D. et al. Caffeine-induced activated glucocorticoid metabolism in the hippocampus causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition in fetal rats. *PloS one*, [s. l.], v. 7, n. 9, p. e44497, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044497>

XU, D. et al. High expression of hippocampal glutamic acid decarboxylase 67 mediates hypersensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to prenatal caffeine exposure in rats. *Toxicology letters*, [s. l.], v. 283, p. 39–51, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.10.019>

ZHANG, H.; LEE, Z. X.; QIU, A. Caffeine intake and cognitive functions in children. *Psychopharmacology*, [s. l.], v. 237, n. 10, p. 3109–3116, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05596-8>

FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores deste artigo, declaram não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

NOTAS

- ¹ pCREB: Elemento de ligação responsivo ao AMPc na sua forma fosforilada – fator de transcrição que pode regular a transcrição gênica e levar a síntese de proteínas envolvidas com a neuroplasticidade.
- ² Memória de habituação é uma forma de aprendizado não associativo, bem simples que requer a apresentação de um estímulo repetitivo não ameaçador. Neste caso, observa-se uma diminuição da resposta do indivíduo com o passar do tempo.

AUTORES

1 Doutora em Neurociências, Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense

2 Mestranda, Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense.

3 Doutoranda, Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense.

4 Professora titular, Laboratório de Neuroplasticidade, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense.

Artigo aceito em 10 de setembro de 2024.