

## **CAFEÍNA E DESEMPENHO EM ESPORTES DE RESISTÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

## **CAFFEINE AND PERFORMANCE IN ENDURANCE SPORTS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

## **CAFEÍNA Y RENDIMIENTO EN DEPORTES DE RESISTENCIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**



10.56238/MultiCientifica-053

**José Dalvo Maia Neto**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6063-4054>

**Heraldo Simões Ferreira**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1999-7982>

**Marcos Vinícius Assunção Neto**

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-3559-0238>

### **RESUMO**

**Introdução:** A cafeína é uma das substâncias ergogênicas mais estudadas e amplamente utilizadas por atletas de resistência, com evidências consistentes de melhora no desempenho físico. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da suplementação de cafeína no desempenho de atletas em esportes de resistência, analisando dosagens, timing de administração, mecanismos de ação e possíveis efeitos adversos. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SPORTDiscus, utilizando os descritores 'caffeine', 'endurance', 'performance', 'supplementation' e 'athletes'. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2010 e 2024, envolvendo atletas de resistência. **Resultados:** Foram identificados 47 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. A suplementação com cafeína (3-6 mg/kg) demonstrou melhorar significativamente o desempenho em provas de resistência ( $p<0.05$ ), com aumento médio de 2-4% no tempo até a exaustão e redução de 1-3% no tempo de prova. Os mecanismos incluem antagonismo dos receptores de adenosina, aumento da mobilização de ácidos graxos, redução da percepção de esforço e melhora da contratilidade muscular. Efeitos adversos foram relatados em doses superiores a 9 mg/kg. **Conclusão:** A cafeína é um ergogênico eficaz e seguro para atletas de resistência quando utilizada em doses de 3-6 mg/kg, administrada 45-60 minutos antes do exercício. Estudos futuros devem investigar a variabilidade individual na resposta à cafeína e estratégias de periodização da suplementação.

**Palavras-chave:** Cafeína. Desempenho Atlético. Esportes de Resistência. Suplementação Nutricional. Ergogênicos. Fisiologia do Exercício.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Caffeine is one of the most studied and widely used ergogenic substances by endurance athletes, with consistent evidence of improved physical performance. **Objective:** To conduct a



systematic review of the literature on the effects of caffeine supplementation on the performance of athletes in endurance sports, analyzing dosages, timing of administration, mechanisms of action, and possible adverse effects. Methods: A systematic search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and SPORTDiscus databases, using the descriptors 'caffeine', 'endurance', 'performance', 'supplementation', and 'athletes'. Randomized clinical trials published between 2010 and 2024 involving endurance athletes were included. Results: 47 studies met the inclusion criteria. Caffeine supplementation (3-6 mg/kg) significantly improved performance in endurance events ( $p<0.05$ ), with an average increase of 2-4% in time to exhaustion and a 1-3% reduction in race time. Mechanisms include adenosine receptor antagonism, increased fatty acid mobilization, reduced perception of effort, and improved muscle contractility. Adverse effects were reported at doses above 9 mg/kg. Conclusion: Caffeine is an effective and safe ergogenic aid for endurance athletes when used at doses of 3-6 mg/kg, administered 45-60 minutes before exercise. Future studies should investigate individual variability in caffeine response and supplementation periodization strategies.

**Keywords:** Caffeine. Athletic Performance. Endurance Sports. Nutritional Supplementation. Ergogenic Aids. Exercise Physiology.

## RESUMEN

Introducción: La cafeína es una de las sustancias ergogénicas más estudiadas y utilizadas por los atletas de resistencia, con evidencia consistente de mejora del rendimiento físico. Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los efectos de la suplementación con cafeína en el rendimiento de los atletas de resistencia, analizando las dosis, el momento de la administración, los mecanismos de acción y los posibles efectos adversos. Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y SPORTDiscus utilizando los descriptores 'caffeine', 'endurance', 'performance', 'supplementation' y 'athletes'. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados publicados entre 2010 y 2024 con atletas de resistencia. Resultados: Se identificaron 47 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. La suplementación con cafeína (3-6 mg/kg) demostró una mejora significativa en el rendimiento de resistencia ( $p<0,05$ ), con un aumento promedio del 2-4% en el tiempo hasta el agotamiento y una reducción del 1-3% en el tiempo de carrera. Los mecanismos incluyen antagonismo de los receptores de adenosina, aumento de la movilización de ácidos grasos, reducción de la percepción del esfuerzo y mejora de la contractilidad muscular. Se reportaron efectos adversos con dosis superiores a 9 mg/kg. Conclusión: La cafeína es una ayuda ergogénica eficaz y segura para atletas de resistencia cuando se utiliza en dosis de 3-6 mg/kg, administradas 45-60 minutos antes del ejercicio. Estudios futuros deberían investigar la variabilidad individual en la respuesta a la cafeína y las estrategias de periodización de la suplementación.

**Palabras clave:** Cafeína. Rendimiento Atlético. Deportes de Resistencia. Suplementación Nutricional. Ayudas Ergogénicas. Fisiología del Ejercicio.



## 1 INTRODUÇÃO

A busca por estratégias nutricionais que otimizem o desempenho atlético tem sido uma constante na ciência do esporte. Entre as diversas substâncias ergogênicas disponíveis, a cafeína destaca-se como uma das mais estudadas e amplamente utilizadas por atletas de diferentes modalidades, especialmente em esportes de resistência<sup>1</sup>. A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcaloide natural encontrado em diversas plantas, incluindo grãos de café, folhas de chá, cacau e guaraná, sendo consumida mundialmente em bebidas e suplementos<sup>2</sup>.

Historicamente, a cafeína foi incluída na lista de substâncias proibidas pela Agência Mundial Antidoping (WADA) até 2004, quando foi removida devido à dificuldade em estabelecer limites claros entre uso terapêutico e doping<sup>3</sup>. Desde então, seu uso tornou-se ainda mais prevalente entre atletas, com estudos indicando que até 74% dos atletas de elite consomem cafeína antes ou durante competições<sup>4</sup>.

Os esportes de resistência, caracterizados por atividades prolongadas de intensidade moderada a alta, como ciclismo, corrida de longa distância, triatlo e natação, impõem demandas metabólicas significativas ao organismo<sup>5</sup>. Nesse contexto, a cafeína tem demonstrado efeitos benéficos através de múltiplos mecanismos fisiológicos, incluindo o antagonismo dos receptores de adenosina no sistema nervoso central, aumento da mobilização de ácidos graxos livres, melhora da contratilidade muscular e redução da percepção subjetiva de esforço<sup>6-7</sup>.

Apesar do extenso corpo de evidências sobre os efeitos ergogênicos da cafeína, ainda existem questões importantes a serem elucidadas, como a dosagem ideal, o timing de administração, a variabilidade individual na resposta, os efeitos da habituação ao consumo crônico e as possíveis interações com outras estratégias nutricionais<sup>8</sup>. Além disso, a forma de administração (cápsulas, café, gomas, géis) pode influenciar a biodisponibilidade e, consequentemente, os efeitos ergogênicos<sup>9</sup>.

Diante desse cenário, torna-se fundamental a realização de revisões sistemáticas que sintetizem as evidências científicas mais recentes sobre a suplementação de cafeína em atletas de resistência, fornecendo subsídios para a prática clínica de nutricionistas esportivos, médicos do esporte e profissionais de educação física. Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da suplementação de cafeína no desempenho de atletas em esportes de resistência, analisando dosagens, timing de administração, mecanismos de ação e possíveis efeitos adversos.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>10</sup>. A busca foi realizada nas bases de dados



eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SPORTDiscus, abrangendo o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2024. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores em inglês e suas combinações: 'caffeine' OR '1,3,7-trimethylxanthine' AND 'endurance' OR 'aerobic' OR 'resistance exercise' AND 'performance' OR 'athletic performance' AND 'supplementation' OR 'ergogenic aid' AND 'athletes' OR 'trained individuals'.

## 2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, publicados em inglês, português ou espanhol, que investigaram os efeitos da suplementação de cafeína no desempenho de atletas ou indivíduos treinados em esportes de resistência. Os critérios de inclusão específicos foram: (1) participantes com idade  $\geq 18$  anos; (2) atletas de nível recreacional, amador ou profissional; (3) intervenção com cafeína em qualquer forma de administração; (4) avaliação de pelo menos um desfecho relacionado ao desempenho físico (tempo até exaustão, tempo de prova, potência média, consumo de oxigênio, percepção subjetiva de esforço). Foram excluídos estudos com animais, revisões narrativas, estudos de caso, resumos de congressos e estudos que combinaram cafeína com outras substâncias ergogênicas sem grupo controle isolado para cafeína.

## 2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores independentes realizaram a triagem inicial dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou pela consulta a um terceiro revisor. Os dados extraídos incluíram: características dos participantes (idade, sexo, nível de treinamento), protocolo de suplementação (dose, timing, forma de administração), tipo de exercício, desfechos de desempenho, efeitos adversos relatados e principais conclusões.

## 2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database), que pontua estudos de 0 a 10 com base em critérios como randomização, cegamento, análise por intenção de tratar e adequação estatística<sup>11</sup>. Estudos com pontuação  $\geq 6$  foram considerados de alta qualidade metodológica.

# 3 RESULTADOS

## 3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca inicial identificou 1.247 registros nas bases de dados. Após remoção de duplicatas ( $n=312$ ), 935 títulos e resumos foram triados, dos quais 128 artigos foram selecionados para leitura completa. Destes, 47 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão.



sistemática. As principais razões para exclusão foram: ausência de grupo controle placebo ( $n=34$ ), combinação de cafeína com outras substâncias sem grupo isolado ( $n=21$ ), população não atlética ( $n=15$ ) e desfechos não relacionados ao desempenho ( $n=11$ ).

### 3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os 47 estudos incluídos envolveram um total de 1.089 participantes (idade média:  $26,4 \pm 4,2$  anos), sendo 78% do sexo masculino. As modalidades esportivas investigadas incluíram ciclismo ( $n=21$ ), corrida ( $n=15$ ), triatlo ( $n=6$ ), natação ( $n=3$ ) e remo ( $n=2$ ). A maioria dos estudos ( $n=39$ , 83%) utilizou cafeína anidra em cápsulas, enquanto 8 estudos utilizaram café, géis ou gomas de mascar. A dose de cafeína variou de 2 a 9 mg/kg de peso corporal, com a maioria dos estudos ( $n=32$ , 68%) utilizando doses entre 3-6 mg/kg. O timing de administração variou de 30 a 90 minutos antes do exercício, com predominância de 45-60 minutos ( $n=35$ , 74%).

### 3.3 EFEITOS NO DESEMPENHO

A suplementação com cafeína demonstrou efeitos ergogênicos significativos em 42 dos 47 estudos incluídos (89,4%). Os principais achados foram:

- Tempo até exaustão: Aumento médio de 2,8% (IC 95%: 1,9-3,7%,  $p<0.001$ ) em testes de tempo até exaustão em intensidades entre 70-85% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  ( $n=18$  estudos).
- Tempo de prova: Redução média de 1,7% (IC 95%: 1,1-2,3%,  $p<0.001$ ) no tempo para completar distâncias fixas em ciclismo e corrida ( $n=24$  estudos).
- Potência média: Aumento de 3,1% (IC 95%: 2,2-4,0%,  $p<0.001$ ) na potência média durante testes contrarrelógio ( $n=15$  estudos).
- Percepção subjetiva de esforço: Redução significativa ( $p<0.05$ ) na escala de Borg em 28 estudos (59,6%).
- $\text{VO}_2\text{máx}$ : Não houve alteração significativa no consumo máximo de oxigênio ( $p>0.05$ ), sugerindo que os efeitos ergogênicos não são mediados por alterações na capacidade aeróbica máxima.

### 3.4 RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

A análise da relação dose-resposta revelou que doses de 3-6 mg/kg produziram os maiores efeitos ergogênicos com menor incidência de efeitos adversos. Doses inferiores a 3 mg/kg ( $n=6$  estudos) demonstraram efeitos inconsistentes, com apenas 50% dos estudos reportando melhora significativa no desempenho. Doses superiores a 6 mg/kg ( $n=9$  estudos) não proporcionaram benefícios adicionais significativos e foram associadas a maior incidência de efeitos adversos, incluindo tremores, ansiedade, taquicardia e distúrbios gastrointestinais.



### 3.5 MECANISMOS DE AÇÃO

Os estudos identificaram múltiplos mecanismos pelos quais a cafeína exerce seus efeitos ergogênicos:

1. Antagonismo dos receptores de adenosina A1 e A2A no sistema nervoso central, reduzindo a sensação de fadiga e aumentando o estado de alerta<sup>12-13</sup>.
2. Aumento da mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo, potencialmente poupano glicogênio muscular durante exercícios prolongados<sup>14</sup>.
3. Melhora da contratilidade muscular através do aumento da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático<sup>15</sup>.
4. Redução da percepção subjetiva de esforço, permitindo que atletas mantenham intensidades mais elevadas por períodos prolongados<sup>16</sup>.
5. Efeitos no sistema nervoso autônomo, com aumento da atividade simpática e liberação de catecolaminas<sup>17</sup>.

### 3.6 VARIABILIDADE INDIVIDUAL

Oito estudos investigaram especificamente a variabilidade individual na resposta à cafeína. Os principais fatores identificados foram:

- Polimorfismos genéticos: Variações no gene CYP1A2, responsável pelo metabolismo da cafeína, influenciam a resposta ergogênica. Metabolizadores rápidos (genótipo AA) apresentaram maiores benefícios comparados a metabolizadores lentos (genótipos AC/CC)<sup>18-19</sup>.
- Habituação: Consumidores habituais de cafeína (>300 mg/dia) demonstraram resposta ergogênica atenuada em 4 estudos, embora 3 estudos não encontraram diferenças significativas<sup>20-21</sup>.
- Sexo: Três estudos sugeriram que mulheres podem apresentar maior sensibilidade aos efeitos da cafeína, possivelmente devido a diferenças na composição corporal e metabolismo hormonal<sup>22</sup>.

### 3.7 EFEITOS ADVERSOS

Efeitos adversos foram relatados em 23 estudos (48,9%), sendo mais frequentes em doses superiores a 6 mg/kg. Os efeitos mais comuns incluíram:

- Distúrbios gastrointestinais (náusea, desconforto abdominal): 18,7% dos participantes
- Ansiedade e nervosismo: 12,3%
- Tremores: 9,8%
- Taquicardia: 8,2%
- Insônia pós-exercício: 15,4% (quando administrada <6 horas antes do sono)



Nenhum evento adverso grave foi relatado. A maioria dos efeitos foi classificada como leve a moderada e não resultou em descontinuação da participação nos estudos.

### 3.8 QUALIDADE METODOLÓGICA

A pontuação média na escala PEDro foi de  $7,2 \pm 1,3$  (variação: 5-10), indicando boa qualidade metodológica geral dos estudos incluídos. Quarenta estudos (85,1%) obtiveram pontuação  $\geq 6$ , sendo classificados como de alta qualidade. Os principais pontos fortes foram a randomização adequada (100% dos estudos), cegamento de participantes e avaliadores (95,7%) e análise estatística apropriada (91,5%). As limitações mais comuns foram a ausência de análise por intenção de tratar (31,9% dos estudos) e falta de cegamento dos terapeutas (25,5%).

## 4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática sintetizou as evidências de 47 ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos da suplementação de cafeína no desempenho de atletas em esportes de resistência. Os resultados demonstram consistentemente que a cafeína, quando administrada em doses de 3-6 mg/kg aproximadamente 45-60 minutos antes do exercício, produz efeitos ergogênicos significativos, com melhora de 2-4% no tempo até exaustão e redução de 1-3% no tempo de prova. Esses achados são particularmente relevantes no contexto competitivo, onde diferenças de 1-2% no desempenho podem determinar vitórias ou derrotas<sup>23</sup>.

Os mecanismos pelos quais a cafeína exerce seus efeitos ergogênicos são multifatoriais e complexos. O antagonismo dos receptores de adenosina no sistema nervoso central é considerado o mecanismo primário, reduzindo a percepção de fadiga e aumentando o estado de alerta<sup>12-13</sup>. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que a cafeína aumenta a ativação de áreas cerebrais relacionadas ao controle motor e à motivação durante o exercício<sup>24</sup>. Adicionalmente, a cafeína promove a mobilização de ácidos graxos livres, o que teoricamente poderia poupar glicogênio muscular durante exercícios prolongados<sup>14</sup>. No entanto, estudos recentes questionam a relevância prática desse mecanismo, sugerindo que os efeitos centrais são predominantes<sup>25</sup>.

A relação dose-resposta observada nesta revisão indica que doses de 3-6 mg/kg representam o equilíbrio ideal entre eficácia e segurança. Doses inferiores podem ser insuficientes para produzir efeitos ergogênicos consistentes, enquanto doses superiores a 6 mg/kg não proporcionam benefícios adicionais e aumentam significativamente o risco de efeitos adversos. Esses achados são consistentes com as recomendações do International Society of Sports Nutrition (ISSN), que sugere doses de 3-6 mg/kg como ideais para atletas de resistência<sup>26</sup>.

A variabilidade individual na resposta à cafeína é um aspecto importante que merece atenção. Polimorfismos no gene CYP1A2 influenciam significativamente o metabolismo da cafeína e,



consequentemente, sua eficácia ergogênica<sup>18-19</sup>. Metabolizadores rápidos (genótipo AA) apresentam maior benefício, enquanto metabolizadores lentos (genótipos AC/CC) podem até experimentar efeitos negativos no desempenho em doses elevadas. Essa informação genética pode ser útil para personalizar estratégias de suplementação, embora testes genéticos ainda não sejam amplamente acessíveis na prática esportiva.

A questão da habituação ao consumo crônico de cafeína permanece controversa. Enquanto alguns estudos sugerem que consumidores habituais desenvolvem tolerância aos efeitos ergogênicos<sup>20</sup>, outros não encontraram diferenças significativas entre consumidores habituais e não habituais<sup>21</sup>. Uma estratégia potencial seria a periodização do consumo de cafeína, com redução ou abstinência nos períodos de treinamento base e utilização estratégica em competições importantes. No entanto, essa abordagem requer mais investigação científica antes de ser amplamente recomendada.

O perfil de segurança da cafeína em doses ergogênicas (3-6 mg/kg) mostrou-se favorável, com efeitos adversos geralmente leves e transitórios. No entanto, profissionais de saúde devem estar atentos a contraindicações específicas, incluindo arritmias cardíacas, hipertensão não controlada, transtornos de ansiedade e gravidez. Além disso, o timing de administração deve considerar o potencial impacto na qualidade do sono, especialmente quando treinos ou competições ocorrem no período vespertino ou noturno<sup>27</sup>.

Esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro, a heterogeneidade nos protocolos de exercício, populações estudadas e formas de administração da cafeína dificultou a realização de meta-análises quantitativas para alguns desfechos. Segundo, a maioria dos estudos incluiu predominantemente participantes do sexo masculino, limitando a generalização dos achados para atletas femininas. Terceiro, poucos estudos investigaram os efeitos da cafeína em condições ambientais adversas (calor, altitude), que são relevantes para muitas competições de resistência. Por fim, a maioria dos estudos avaliou efeitos agudos da suplementação, com escassez de dados sobre estratégias de longo prazo e periodização.

## 5 APLICAÇÕES PRÁTICAS

Com base nas evidências revisadas, as seguintes recomendações práticas podem ser estabelecidas para atletas de resistência e profissionais de saúde:

1. Dose recomendada: 3-6 mg/kg de peso corporal, administrada 45-60 minutos antes do exercício ou competição.
2. Forma de administração: Cafeína anidra em cápsulas demonstrou maior consistência nos efeitos, embora café, géis e gomas também sejam eficazes.
3. Teste individual: Atletas devem testar a suplementação durante treinos antes de utilizar em competições, para avaliar tolerância e resposta individual.



4. Consideração genética: Quando disponível, a genotipagem do CYP1A2 pode auxiliar na personalização da estratégia de suplementação.
5. Timing: Evitar administração <6 horas antes do horário habitual de sono para minimizar impactos na qualidade do sono.
6. Hidratação: Manter hidratação adequada, pois a cafeína possui leve efeito diurético.
7. Monitoramento: Profissionais devem monitorar possíveis efeitos adversos e ajustar dosagens conforme necessário.
8. Educação: Atletas devem ser educados sobre fontes de cafeína, dosagens e potenciais riscos de consumo excessivo.

## 6 CONCLUSÃO

A cafeína é um ergogênico eficaz e seguro para atletas de resistência quando utilizada em doses de 3-6 mg/kg, administrada 45-60 minutos antes do exercício. Os efeitos ergogênicos são mediados principalmente pelo antagonismo dos receptores de adenosina no sistema nervoso central, resultando em redução da percepção de fadiga e melhora no desempenho físico. A magnitude dos efeitos (2-4% de melhora) é clinicamente relevante no contexto competitivo. A variabilidade individual na resposta, influenciada por fatores genéticos e habituação, requer abordagem personalizada. Efeitos adversos são geralmente leves e transitórios em doses recomendadas. Estudos futuros devem investigar estratégias de periodização, efeitos em atletas femininas, interações com outras estratégias nutricionais e aplicabilidade em condições ambientais adversas. Profissionais de saúde devem considerar a suplementação de cafeína como parte de uma estratégia nutricional abrangente para otimização do desempenho em esportes de resistência.



## REFERÊNCIAS

1. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(1):5.
2. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis.* 2010;20(S1):S85-S94.
3. World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code: The 2004 Prohibited List International Standard. Montreal: WADA; 2004.
4. 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.* 2011;36(4):555-561.
5. Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol.* 2008;586(1):35-44.
6. Davis JK, Green JM. Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med.* 2009;39(10):813-832.
7. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med.* 2001;31(11):785-807.
8. Burke LM. Caffeine and sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(6):1319-1334.
9. Wickham KA, Spriet LL. Administration of caffeine in alternate forms. *Sports Med.* 2018;48(Suppl 1):79-91.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
11. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-721.
12. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):83-133.
13. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(S1):S3-S15.
14. Spriet LL. Exercise and sport performance with low doses of caffeine. *Sports Med.* 2014;44(Suppl 2):S175-S184.
15. Tallis J, Duncan MJ, James RS. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? *Br J Pharmacol.* 2015;172(15):3703-3713.
16. Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2005;15(2):69-78.
17. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981;67(4):1111-1117.
18. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohemy A. Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(8):1570-1578.



19. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, et al. CYP1A2 genotype and acute ergogenic effects of caffeine intake on exercise performance: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2020;59(8):3271-3290.
20. Beaumont R, Cordery P, Funnell M, Mears S, James L, Watson P. Chronic ingestion of a low dose of caffeine induces tolerance to the performance benefits of caffeine. *J Sports Sci.* 2017;35(19):1920-1927.
21. Gonçalves LS, Painelli VS, Yamaguchi G, et al. Dispelling the myth that habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. *J Appl Physiol.* 2017;123(1):213-220.
22. Mielgo-Ayuso J, Marques-Jiménez D, Refoyo I, Del Coso J, León-Guereño P, Calleja-González J. Effect of caffeine supplementation on sports performance based on differences between sexes: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11(10):2313.
23. Paton CD, Hopkins WG. Competitive performance of elite Olympic-distance triathletes: reliability and smallest worthwhile enhancement. *Sportscience.* 2005;9:1-5.
24. Koppelstaetter F, Poeppel TD, Siedentopf CM, et al. Caffeine and cognition in functional magnetic resonance imaging. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(S1):S71-S84.
25. Talanian JL, Spriet LL. Low and moderate doses of caffeine late in exercise improve performance in trained cyclists. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(8):850-855.
26. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18(1):1.
27. Drake C, Roehrs T, Shambroom J, Roth T. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(11):1195-1200.