



CAFEÍNA E PERFORMANCE NO EXERCÍCIO: UMA ATUALIZAÇÃO

(Publicado: Maio de 2020/Autor: **Lawrence L. Spriet, PhD**/ Tópicos: Treino e Performance, Nutrição Esportiva)

- Já está bem estabelecido que doses moderadas a altas de cafeína (5-9mg/kg de massa corporal (MC)), ingeridas antes e durante o exercício, aumentam a performance em exercícios de resistência tanto em ambientes de laboratório quanto em campo. Estas doses estão associadas com maior taxa cardíaca e maiores níveis sanguíneos de catecolamina, lactato, ácidos graxos livres e glicerol em muitos indivíduos. No entanto, os efeitos colaterais que ocorrem frequentemente incluem incômodo gastrointestinal, nervosismo, confusão mental, inabilidade em focar e sono prejudicado.
- Doses baixas de cafeína (≤ 3 mg/kg MC, ~200mg) ingeridas antes, durante e tardiamente no exercício também aumentam a performance em exercícios de resistência e não causam na maioria dos indivíduos mudanças fisiológicas e os efeitos colaterais mencionados acima.
- A cafeína também é ergogênica em muitos tipos de exercício de alta intensidade e curta duração e esportes coletivos “stop and go”, onde a provisão de energia aeróbica tem um papel importante no sucesso da performance.
- Os efeitos ergogênicos da cafeína parecem resultar de interações antagonistas com os receptores de adenosina no sistema nervoso central e periférico, aumentando o acionamento central e reduzindo a percepção do esforço e dor durante o exercício.
- Os efeitos ergogênicos da cafeína são mantidos quando a administração é realizada por formas alternativas, incluindo as bebidas esportivas e energéticas, gel, gomas, barras e tiras solúveis comestíveis, ao invés da ingestão de cápsulas/tabletes ou café. Enxaguantes bucais com cafeína e a administração por aerossol são menos prováveis de produzirem efeitos ergogênicos.
- Ainda não está claro se o polimorfismo genético relacionado ao metabolismo da cafeína ou a densidade do receptor de adenosina podem explicar a variabilidade interindividual vista na resposta ergogênica na administração da cafeína.

LEITURA RECOMENDADA

Julho de 2018 SSE #181: O Conceito “Potência Crítica” e a Performance nos Exercícios de Alta Intensidade

Agosto de 2018 SSE #184: A Dependência do Abastecimento Adequado de Carboidratos para o Sucesso da Performance de Resistência e Alta Intensidade

Dezembro de 2018 SSE #186: A Segurança e Eficácia da Suplementação com Creatina Monohidratada: O Que Aprendemos nos Últimos 25 anos de Pesquisa

INTRODUÇÃO

A cafeína é possivelmente o “suplemento” mais estudado no planeta. Ela foi mostrada como “ergogênica” ou “agente de melhora da performance” em quase todos os exercícios e cenários esportivos estudados. Enquanto a cafeína não tem valor nutricional, ela é consumida em todo o mundo em uma variedade de ambientes sociais e esportivos e foi removida da lista de restrições da Agência Mundial Antidoping em 2004. O consumo da cafeína visando melhora da performance data de muitos séculos atrás e estudos publicados examinando os efeitos da cafeína no esporte já apareceram no início do século 20 (Rivers & Webber, 1907) como revisado por Burke et al. (2013). No entanto, a maioria das pessoas reconhece o trabalho pioneiro do Dr. David Costill e seus colegas na Universidade Estadual Ball no final dos anos 70 como o responsável pelo interesse científico na cafeína. O trabalho deles encontrou que ciclistas experientes melhoraram seus tempos de pedalada até a exaustão (em ~80% do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max})), de 75 minutos na condição de placebo para 96 minutos após ingestão de 5mg/kg massa corporal (MC) de cafeína (~330mg) do café (Costill et al., 1978). Um segundo estudo ofereceu 250mg de cafeína no início do exercício e depois mais 250mg divididos em sete doses durante o exercício e relatou um aumento de 20% no exercício completo em 2 horas de ciclismo (Ivy et al., 1979).

Desde aquela época, pesquisadores continuaram a examinar muitos aspectos do consumo da cafeína na corrida, ciclismo, remo, esportes individuais e coletivos, exercícios de resistência, tiros de corrida e muitos exercícios adicionais e eventos esportivos. O interesse contínuo na cafeína é o ponto onde “meta-análises” e “trabalhos de revisão” quase ultrapassam em número os “estudos experimentais” concretos (veja Pickering & Grgic, 2019 para uma listagem), mas estes artigos permitem ao leitor revisar a literatura relacionada aos efeitos ergogênicos da cafeína em muitos tipos de exercícios e esportes. O objetivo deste artigo do Sports Science Exchange (SSE) é examinar algumas das áreas mais atuais da pesquisa e informações sobre a cafeína.

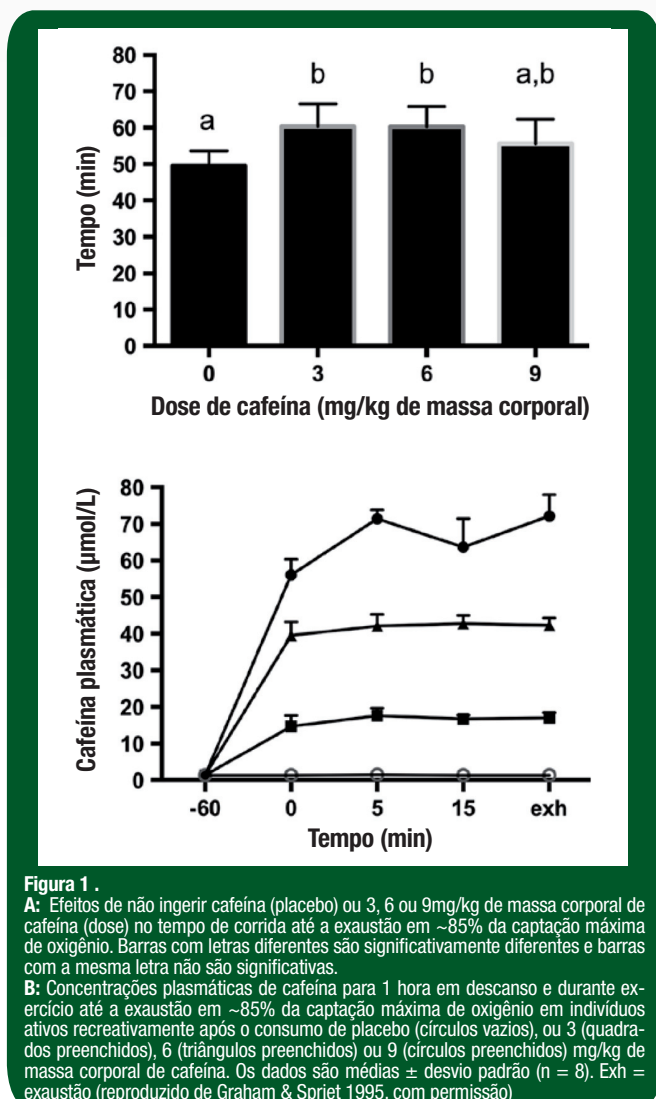
O CENÁRIO EM TRANSFORMAÇÃO DA PESQUISA SOBRE A CAFEÍNA

A pesquisa sobre a cafeína em exercícios e ambientes esportivos mudou nos últimos 10-15 anos, já que existe um interesse em, (1) examinar os efeitos ergogênicos das doses baixas de cafeína (definidas aqui como ≤ 3 mg/kg MC, ~200mg), incluindo doses divididas de cafeína, antes e durante uma ampla variedade de situações de exercícios e esportes, (2) utilizar testes de exercício do “mundo real” (por exemplo, testes de tempo (TT)) e atletas capacitados para avaliar os efeitos da cafeína na performance durante seus esportes/eventos reais, (3) administrar a cafeína por formas alternativas, incluindo soluções

contendo eletrólitos e carboidratos (do inglês, carbohydrate electrolyte solutions “CES”), gel, barras, gomas, tiras solúveis comestíveis, enxaguantes bucais e aerossóis, e (4) o papel que a variação genética pode ter para explicar os efeitos ergogênicos variáveis da suplementação com cafeína.

BAIXAS DOSES DE CAFEÍNA SÃO ERGOGÊNICAS

Muitos estudos que utilizam doses moderadas a altas de cafeína (5-9mg/kg MC) relataram efeitos ergogênicos em atividades do tipo de resistência (Figura 1A) e efeitos acentuados nas respostas fisiológicas ao exercício, incluindo taxa cardíaca aumentada, níveis duplicados de catecolamina sanguínea, níveis maiores de lactato sanguíneo e também níveis aumentados de ácidos graxos livres (AGLs) e de glicerol em alguns indivíduos (Graham & Spriet, 1991; 1995; Pasman et al., 1995). Estas doses também produziram alguns efeitos colaterais preocupantes, incluindo incômodo gastrointestinal, nervosismo, confusão mental, incapacidade de foco e sono prejudicado. No entanto, a administração de doses mais baixas de cafeína (3mg/kg MC) também produziram um efeito ergogênico com aumentos diferentes nas concentrações plasmáticas de cafeína (Figura 1B), mas sem alterações nas respostas fisiológicas ao exercício e menores efeitos colaterais, se existiram (Desbrow et al., 2012; Graham & Spriet, 1995).



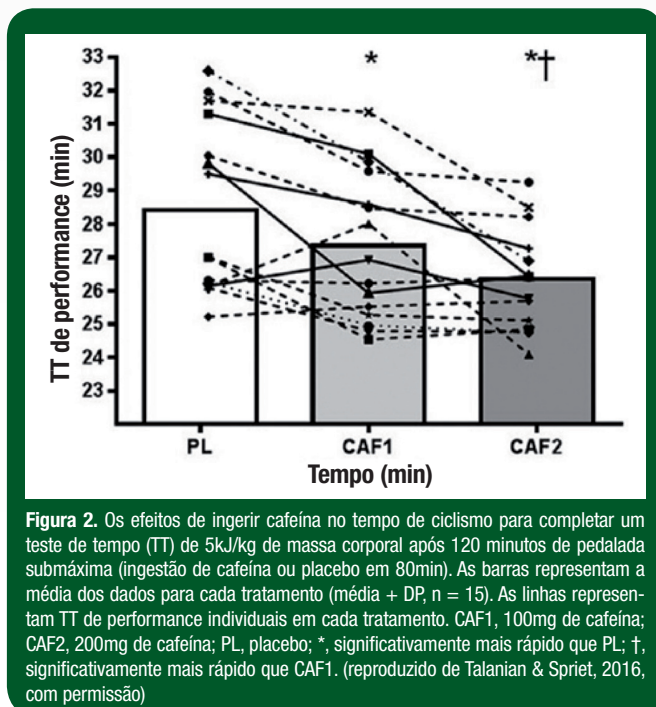
Muitos estudos recentes têm mostrado que doses mais baixas de cafeína são ergogênicas quando administradas anteriormente ao exercício em eventos curtos e longos de resistência (Clarke et al., 2019; Lane et al., 2014; Pitchford et al., 2014; Skinner et al., 2019), exercícios de força e resistência muscular (Grgic et al., 2020a), esportes coletivos “stop and go” como o basquete, vôlei, futebol, rugby, hockey de campo (para revisões, veja Burke, 2008; Chia et al., 2017; Salinero et al., 2019; Spriet, 2014), e hockey no gelo (Madden et al., 2019), assim como esportes individuais como a natação (Lara et al., 2015), golfe (Stevenson et al., 2009) e tênis (Gallo-Salazar et al., 2015) tanto em mulheres quanto em homens.

Pesquisas também relataram que atletas bem preparados são muito sensíveis à pequenas doses de cafeína ofertadas tardiamente em exercícios prolongados sem a ingestão de cafeína anteriormente ao exercício (Cox et al., 2002; Talanian & Spriet, 2016). Por exemplo, os efeitos de duas doses baixas de cafeína no teste de tempo (TT) de performance após um ciclo prolongado foram examinados em 15 atletas ciclistas do sexo masculino e triatletas capacitados, que não utilizavam cafeína (Talanian & Spriet, 2016). Eles completaram 4 testes duplo-cegos e randomizados onde eles pedalarão por 120 minutos em ~60% do VO₂max, com 5 subidas morro acima em 85% do VO₂max, seguidos por um TT de 6kJ/kg MC com duração de 25-30 minutos. Em todos os testes, os indivíduos consumiram 5ml/kg MC de “CES” (6% de carboidratos (CHO), 20mmol/L de sódio) durante os 120 minutos. Aos 80 minutos, os indivíduos receberam uma de três condições em suas “CES”: placebo (CES regular), CAF100 (100mg de cafeína, ~1,5mg/kg MC), CAF200 (200mg de cafeína, ~3mg/kg MC). Os indivíduos também completaram um “4º teste” aleatório (uma repetição de uma das 3 condições) para estabelecer repetidamente o TT e ajudar a complicar a percepção dos indivíduos sobre o que eles haviam recebido, com questionários pós-teste confirmando que o duplo-cego havia tido sucesso. Os indivíduos foram significativamente mais rápidos no teste CAF100 (27:36 ± 0,32 minutos), e novamente mais rápidos no teste CAF200 (26:36 ± 0,22 minutos) versus placebo (28:41 ± 0,38 minutos) (Figura 2). A confiabilidade da performance em testes de tempo (TT) foram boas nos testes “repetidos” (5 indivíduos completaram 2 testes placebo, 5 completaram 2 testes CAF100, e 5 completaram 2 testes CAF200) com tempos de performance de 27:19 ± 0,30 e 27:30 ± 0,35 minutos. Os níveis plasmáticos de cafeína não foram mensuráveis no teste placebo, mas alcançaram 14,9µmol/L antes (120 minutos) e 13,8µmol/L após o TT no CAF100, e 24,9 e 25,6µmol/L nos mesmos pontos de tempo no CAF200. Estes resultados demonstraram que doses baixas de cafeína (~1,5 e 3mg/kg MC) foram ergogênicas em um TT em ciclistas capacitados quando a cafeína foi ingerida tardiamente em um treino de 2 horas (Talanian & Spriet, 2016). As doses de cafeína de 200mg foram mais potentes que as de 100mg, mas não houve diferença nas respostas fisiológicas aos 120 minutos iniciais do exercício submáximo e anteriormente ao TT entre as condições. Estes resultados sugeriram mecanismos localizados no sistema nervoso para a melhora na performance e revelaram que doses muito baixas e níveis plasmáticos muito baixos de cafeína são ergogênicos quando o atleta está experimentando alguma fadiga.

COMO AS BAIXAS DOSES DE CAFEÍNA EXERCEM UM EFEITO ERGOGÊNICO?

A hipótese inicial para explicar os efeitos ergogênicos da cafeína durante exercícios de resistência foi metabólica, com a cafeína levando ao aumento

dos níveis de catecolaminas e a lipólise do tecido adiposo, resultando no aumento dos AGLs circulantes, captados e oxidados pelos músculos contráteis, deste modo poupando os estoques de glicogênio muscular para utilização mais tardiamente no exercício, resultando no prolongamento do tempo até a exaustão (Costill et al., 1978). No entanto, uma maior performance de resistência com baixas doses de cafeína que não desencadearam estas mudanças metabólicas (Graham & Spriet, 1995) fortemente sugeriram que os efeitos ergogênicos da cafeína foram mediados através do sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP). Trabalhos anteriores demonstrando o efeito antagônico da cafeína nos receptores de adenosina por todo o corpo forneceram o mais provável mecanismo de ação (Fredholm, 1995; Kalmar & Cafarelli, 2004). O maior respaldo para um papel do SNC permanece sendo o trabalho de Davis et al. (2003) que injetou tanto agonistas de adenosina quanto antagonistas (cafeína) diretamente no cérebro de roedores (SNC) e demonstrou um efeito ergogênico da cafeína na performance em corridas. Os mecanismos estão associados como antagonistas dos receptores de adenosina pela cafeína resultando em maior acionamento central no SNC, assim como uma percepção reduzida do esforço e da dor no SNP, ambos contribuindo para uma melhor performance atlética (Bowtell et al., 2018; Kalmar & Cafarelli, 2004). Em humanos, a dificuldade em realizar medidas invasivas no sistema nervoso torna difícil a condução de futuras pesquisas nesta área.



FORMAS ALTERNATIVAS PARA A OFERTA DE CAFEÍNA

A forma tradicional de administração da cafeína em ambientes atléticos e de pesquisa foi por muito tempo a ingestão de tabletes/cápsulas junto com água ou o consumo de café (Hodgson et al., 2013; Clarke et al., 2019). A cafeína é rapidamente engolida, e a maioria absorvida para a corrente sanguínea pelo intestino, com a possibilidade de que uma pequena quantidade seja absorvida pela mucosa bucal na cavidade oral. Bebidas esportivas cafeinadas também foram estudadas por muitos anos, com a maioria dos relatórios demonstrando que a cafeína

adicionada à uma bebida esportiva tem um efeito adicional de melhora na performance, acima do efeito de uma "CES" por si só (veja revisões, Cureton et al., 2007; Spriet, 2014). A cafeína agora também está disponível em gel, barras, gomas, tiras solúveis comestíveis, drágeas e bebidas energéticas, o que pode afetar o quão rápido a cafeína é absorvida para a corrente sanguínea a partir da mucosa bucal e do intestino. Também há um recente interesse no enxaguante bucal com cafeína que pode ativar sensores na cavidade oral com conexões diretas com o cérebro que poderiam consequentemente afetar a performance atlética. Por fim, pesquisadores estão começando a examinar se a oferta da cafeína em aerossóis na boca e narinas pode ativar os sensores com ligações neurais no nariz e/ou fornecer uma rota direta para a absorção da cafeína nos pulmões.

A cafeína ofertada por meio de gomas de mascar, barras, gel, tiras comestíveis e bebidas energéticas pode ser efetivamente administradas em doses de até ~200mg, e maiores com dosagem recorrente. Como pode ser esperado, estas formas de oferta são rapidamente absorvidas para a corrente sanguínea (Kamimori et al., 2002) e resultam em melhoras na performance atlética (Paton et al., 2010; Whalley et al., 2019; Wickham & Spriet, 2018). Estudos com bebidas energéticas cafeinadas não têm geralmente examinado os efeitos individuais da cafeína destas bebidas na performance, quando há presença de outros ingredientes ativos já documentados (CHO) e potenciais (taurina). No entanto, quando uma bebida energética contendo 3mg/kg MC de cafeína foi comparada com um teste apenas com cafeína (e relacionada com consumo de CHO), a melhora na performance em comparação com o teste placebo foi similar nos testes com bebida energética contendo cafeína e apenas cafeína (Quinlivan et al., 2015). Isto sugere fortemente que os efeitos ergogênicos da bebida energética foram devidos à cafeína, com os outros potenciais ingredientes não fornecendo benefícios adicionais.

O enxaguante bucal com cafeína pode estimular nervos com relação direta com o cérebro, além de alguma absorção da cafeína que possa ocorrer na boca. No entanto, neste momento, enquanto o enxaguante bucal com cafeína foi mostrado na melhora de sprints de repetição, esforço de curta duração e alta intensidade nos chutes e estados reduzidos de glicogênio muscular (Kizzi et al., 2016; Pak et al., 2020), a maioria da literatura não relatou efeito ergogênico na performance de exercícios aeróbicos (Doering et al., 2014; Wickham & Spriet, 2018). Adicionalmente, o enxaguante bucal com cafeína não melhorou a performance cognitiva, apesar de existir respaldo para a melhora nos tempos de reação, controle cognitivo e neutralização na fadiga mental (De Pauw et al., 2015; Van Cutsem et al., 2018). Sprays aerossóis nasais e orais também obtiveram recente interesse já que a cafeína pode estimular nervos com relação direta com conexões cerebrais e podem entrar na corrente sanguínea via absorção pulmonar e pela mucosa oral. No entanto, há pouco suporte para um efeito ergogênico, já que a distribuição e/ou efetividade da cafeína ofertada desta maneira pode ser muito pequena (De Pauw et al., 2017a, b).

VARIABILIDADE DA CAFEÍNA E PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Estudos que publicaram respostas individuais da performance relacionadas à ingestão da cafeína têm relatado rotineiramente uma grande variabilidade entre indivíduos (Graham & Spriet, 1991; Myers

& Cafarelli, 2005). Em muitos casos, enquanto respostas obtidas de grupos foram estatisticamente significativas, alguns participantes não responderam ou responderam muito pouco à cafeína. Recentemente, tem havido o interesse em tentar explicar esta variabilidade examinando o polimorfismo genético relacionado ao metabolismo da cafeína no fígado e a expressão dos receptores de adenosina pelo corpo. A enzima do fígado, o citocromo P450, tem um grande papel no metabolismo da cafeína e um polimorfismo de nucleotídeo único no intron 1 do gene do citocromo P450 (CYP1A 2) influencia a induzibilidade desta enzima, tal qual pessoas com a variância A metabolizam a cafeína mais rápido e pessoas com a variância C têm menores taxas do metabolismo da cafeína. Womack et al. (2012, 2015) examinou se o polimorfismo CYP1A2 específico influenciou o efeito ergogênico da ingestão de cafeína em ciclistas experientes. Seus resultados, um TT de mais 40km, sugeriram que indivíduos homocigotos para o alelo A (metabolizantes rápidos) deste polimorfismo tiveram um efeito ergogênico maior versus placebo ($71,6 \pm 4,3$ vs. $75,1 \pm 6,1$ min) do que indivíduos com o alelo C ($71,6 \pm 4,4$ vs. $73,1 \pm 4,5$ min) após ingestão de cafeína (Womack et al., 2012, 2015). Guest et al. (2018) estendeu o seu trabalho e examinou os efeitos ergogênicos de três doses de cafeína (2, 4 e 6mg/kg MC) na performance em um teste de tempo (TT) de 10km de ciclismo em 101 atletas profissionais do sexo masculino que eram genotipados nos grupos de variâncias genéticas na CYP1A2 AA, AC e CC. No genótipo AA, o tempo de performance foi melhor em 6,8% com 4mg/kg MC e 4,8% com 2mg/kg MC de cafeína, enquanto a performance dos indivíduos do genótipo CC diminuiu em 13,7% com 4mg/kg MC de cafeína, e o grupo AC não foi afetado pela cafeína. No entanto, muitos dos atletas neste estudo não estavam familiarizados com o ciclismo como teste de performance e o número de indivíduos no grupo CC foi muito baixo (n=8). Deve ser observado, no entanto, que nem todos os estudos relataram um efeito deste polimorfismo genético na performance, como revisado por Southward et al. (2018). Trabalhos adicionais com maior variedade de atletas e testes de performance em esportes específicos, e números maiores nos grupos CC são necessários para determinar conclusivamente a significância da relação entre o metabolismo e os efeitos ergogênicos da cafeína.

Também existe um recente interesse para saber se o polimorfismo no gene ADORA2A, que codifica os subtipos A2A dos receptores de adenosina, podem contribuir com a variabilidade na resposta ergogênica da ingestão de cafeína (Grgic et al., 2020b). Um estudo relatou que os efeitos ergogênicos da cafeína estavam apenas presentes nas pessoas com o genótipo TT e não com o alelo CC (Loy et al., 2015). No entanto, Grgic et al. (2020b) estudou a resposta de 25 indivíduos, onde todos carregavam o alelo ADORA2A C (genótipo CC/CT), na ingestão de 3mg/kg MC de cafeína utilizando um número maior de testes de performance no exercício (velocidade do movimento, resultado de força e resistência muscular durante testes Wingate, altura do salto, supino, etc.). A cafeína foi ergogênica neste grupo para 21 em 25 indivíduos nas variáveis medidas e comparáveis aos benefícios dos relatórios anteriores, onde a população não era de um genótipo específico, em contraste direto com os resultados de Loy et al., (2015). Claramente, mais pesquisas são necessárias para determinar se o polimorfismo genético ADORA2A prevê uma parcela de variabilidade nas respostas ergogênicas em relação à cafeína.

APLICAÇÕES PRÁTICAS

- Quando considerarem a utilização da cafeína como potencial auxílio ergogênico, atletas deveriam começar com baixas doses de cafeína de ~100-200mg (~1,5-3mg/kg MC). Doses mais altas não parecem conferir vantagens adicionais.
- Já que a resposta ao consumo de cafeína é altamente variável, os atletas precisam testar a utilização da cafeína em seus treinos antes de seguir com a utilização em competições.
- Os efeitos ergogênicos da cafeína são geralmente independentes da utilização habitual da cafeína, carga e tipo de treino, ingestão dietética, gênero, estado de hidratação e modalidade do exercício, mas os resultados no calor são menos claros (veja Burke et al., 2013; Spriet, 2014).
- A cafeína pode ser administrada tendo efeitos ergogênicos em cápsulas, café, bebidas energéticas e esportivas, gomas, gel, barras e tiras solúveis comestíveis. Enxaguantes bucais com cafeína ou a administração de aerossol de cafeína são menos prováveis de produzir um efeito ergogênico.
- Ainda não está claro se o polimorfismo genético pode explicar a variabilidade interindividual associada com os efeitos ergogênicos da suplementação com cafeína.

RESUMO

Pesquisas contemporâneas sobre a cafeína determinaram que doses mais baixas de cafeína (≤ 3 mg/kg MC, ~200mg) são ergogênicas em uma ampla gama de exercícios e situações esportivas em homens e mulheres bem preparados e capacitados ou os que se exercitam de maneira recreativa. Doses mais altas estão associadas com respostas fisiológicas alteradas ao exercício, além de efeitos colaterais e não conferem benefícios adicionais. Os mecanismos que explicam os efeitos ergogênicos da cafeína parecem resultar do antagonismo com os receptores de adenosina no SNC e SNP. Enquanto a administração da cafeína em cápsulas, tabletes e café tem sido comumente utilizada em estudos de pesquisas, a cafeína pode ser ofertada em muitas formas alternativas com efeitos ergogênicos similares. Trabalhos recentes têm examinado se o polimorfismo na codificação de genes nas enzimas que metabolizam a cafeína e subtipos de receptores de adenosina podem explicar a variabilidade interindividual em relação à administração da cafeína, mas pesquisas adicionais são necessárias para determinar conclusivamente se a predisposição genética pode prognosticar os efeitos ergogênicos da cafeína.

REFERÊNCIAS

- Bowtell, J.L., M. Mohr, J. Fulford, S.R. Jackman, G. Ermidis, P. Krstrup, and K.N. Mileva (2018). Improved exercise tolerance with caffeine is associated with modulation of both peripheral and central neural processes in human participants. *Front. Nutr.* 5:6.
- Burke, L.M. (2008). Caffeine and sports performance. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33:1319–1334.
- Burke, L., B. Desbrow, and L. Spriet (2013). Caffeine for sports performance. Human Kinetics, Champaign, Illinois, USA.
- Chia, J.S., L.A. Barrett, J.Y. Chow, and S.F. Burns (2017). Effects of caffeine supplementation on performance in ball games. *Sports Med.* 47:2453-2471.
- Clarke, N.D., N.A. Kinwan, and D.L. Richardson (2019). Coffee ingestion improves 5 km cycling performance in men and women by a similar magnitude. *Nutrients* 25:11.
- Costill, D.L., G. Dalasky, and W. Fink (1978). Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med. Sci. Sports* 10:155-158.

- Cox, G.R., B. Desbrow, P.G. Montgomery, M.E. Anderson, C.R. Bruce, T.A. Macrides, D.T. Martin, A. Moquin, A. Roberts, J.A. Hawley, and L.M. Burke (2002). Effect of different protocols of caffeine intake on metabolism and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 93:990–999.
- Cureton, K.J., G.L. Warren, M.L. Millard-Stafford, J.E. Wingo, J. Trilk, and M. Buyckx (2007). Caffeinated sports drink: ergogenic effects and possible mechanisms. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 17:35–55. Davis, J.M., Z. Zhao, and H.S. Stock (2003). Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am. J. Physiol.* 284:R399–R404.
- De Pauw, K., B. Roelands, and K. Knaepen (2015). Effects of caffeine and maltodextrin mouth rinsing on P300, brain imaging, and cognitive performance. *J. Appl. Physiol.* 118:776–782.
- De Pauw, K., B. Roelands, J. Van Cutsem, U. Marusic, T. Torbeyns, and R. Meeusen (2017a). Electro-physiological changes in the brain induced by caffeine or glucose nasal spray. *Psychopharm.* 234:53–62.
- De Pauw, K., B. Roelands, J. Van Cutsem, L. Decroix, A. Valente, K. Taehee, R.B. Lettan, A.E. Carrillo, and R. Meeusen (2017b). Do glucose and caffeine nasal sprays influence exercise or cognitive performance? *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 12:1186–1191.
- Desbrow, B., C. Biddulph, B. Devlin, G.D. Grant, S.D. Anoopkumar-Dukie, and M.D. Leveritt (2012). The effects of different doses of caffeine on endurance cycling time trial performance. *J. Sports Sci.* 30:115–120.
- Doering, T.M., J.W. Fell, M.D. Leveritt, B. Desbrow, and C.M. Shing (2014). The effect of a caffeinated mouth-rinse on endurance cycling time-trial performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 24:90–97.
- Fredholm, B.B. (1995). Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol. Toxicol.* 76:93–101.
- Gallo-Salazar, C., F. Areces, J. Abian-Vicen, B. Lara, C. Gonzalez-Millan, J. Portillo, V. Munoz, D. Juarez, and J. Del Coso (2015). Enhancing physical performance in elite junior tennis players with a caffeinated energy drink. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 10:305–310.
- Graham, T.E., and L.L. Spriet (1991). Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol.* 71:2292–2298.
- Graham, T.E., and L.L. Spriet (1995). Metabolic, catecholamine and exercise performance responses to varying doses of caffeine. *J. Appl. Physiol.* 78:767–774.
- Grgic, J., F. Sabol, S. Venier, I. Mikulic, N. Bratkovic, B.J. Schoenfeld, C. Pickering, D.J. Bishop, Z. Pedisic, and P. Mikulic (2020a). What dose of caffeine to use: Acute effects of 3 doses of caffeine on muscle endurance and strength. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 15:470–477.
- Grgic, J., C. Pickering, D.J. Bishop, J. Del Coso, B.J. Schoenfeld, G.M. Tinsley, and Z. Pedisic (2020b). ADORA2A C allele carriers exhibit ergogenic responses to caffeine supplementation. *Nutrients* 11:12.
- Guest, N., P. Corey, J. Vescovi, and A. El-Sohemi (2018). Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. *Med. Sci. Sport Exerc.* 50:1570–1578.
- Hodgson, A.B., R.K. Randell, and A.E. Jeukendrup (2013). The metabolic and performance effects of caffeine compared to coffee during endurance exercise. *PLoS One* 8:e59561.
- Ivy, J.L., D.L. Costill, W.J. Fink, and R.W. Lower (1979). Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med. Sci. Sports* 11:6–11.
- Kalmar, J.M., and E. Cafarelli (2004). Caffeine: a valuable tool to study central fatigue in humans. *Exerc. Sports Sci. Rev.* 32:143–147.
- Kamimori, G.H., C.S. Kanyekar, R. Otterstetter, D.S. Cox, T.J. Balkin, G.L. Belenky, and E.D. Eddington. (2002). The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int. J. Pharm.* 234:159–167.
- Kizzi J., A. Sum, F.E. Houston, and L.D. Hayes (2016). Influence of a caffeine mouth rinse on sprint cycling following glycogen depletion. *Eur. J. Sport Sci.* 16:1087–1094.
- Lane, S.C., J.A. Hawley, B. Desbrow, A.M. Jones, J.R. Blackwell, M.L. Ross, A.J. Zemski, and L.M. Burke (2014). Single and combined effects of beetroot juice and caffeine supplementation on cycling time trial performance. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 39:1050–1057.
- Lara, B., D. Ruiz-Vicente, F. Areces, J. Abian-Vicen, J.J. Salinero, C. Gonzalez-Millan, C. Gallo-Salazar, and J. Del Coso (2015). Acute consumption of a caffeinated energy drink enhances aspects of performance in sprint swimmers. *Br. J. Nutr.* 114:908–914.
- Loy, B.D. P.J. O'Connor, J.B. Lindheimer, and S.F. Covert (2015). Caffeine is ergogenic for adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) T allele homozygotes: A pilot study. *J. Caff. Res.* 5:73–81.
- Madden, R.F., K.A. Erdman, J. Shearer, L.L. Spriet, R. Ferber, A.T. Kolstad, J.L. Bigg, A.S.D. Gamble, and L.C. Benson (2019). Effects of low dose caffeine supplementation on measures of exertion, skill performance and physicality in ice hockey. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 14:1422–1429.
- Meyers, B.M., and E. Cafarelli (2005) Caffeine increases time to fatigue by maintaining force and not by altering firing rates during submaximal isometric contractions. *J. Appl. Physiol.* 99:1056–1063.
- Pak, I.E, M. Cug, S.L. Volpe, and C.M. Beaven (2020). The effect of carbohydrate and caffeine mouth rinse on kicking performance in competitive Taekwondo athletes during Ramadan. *J. Sports Sci.* 38:795–780.
- Pasman, W.J., M.A. VanBaak, A.E. Jeukendrup, and A. DeHaan (1995). The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int. J. Sports Med.* 16:225–230.
- Paton, C.D., T. Lowe, and A. Irvine (2010). Caffeinated chewing gum increases repeated sprint performance and augments increases in testosterone in competitive cyclists. *Eur. J. Appl. Physiol.* 110:1243–1250.
- Pitchford, N.W., J.W. Fell, M.D. Leveritt, B. Desbrow, and C.M. Shing (2014). Effect of caffeine on cycling time-trial performance in the heat. *J. Sci. Med. Sport.* 17:445–449.
- Pickering, C., and J. Grgic (2019). Caffeine and exercise: What next? *Sports Med.* 49:1007–1030.
- Rivers, W.H., and H.N. Webber (1907). The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J. Physiol.* 36:33–47.
- Quinivan, A., C. Irwin, G.D. Grant, S. Anoopkumar-Dukie, T. Skinner, M. Leveritt, and B. Desbrow (2015). The effects of Red Bull energy drink compared with caffeine on cycling time-trial performance. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 10:897–901.
- Salinero, J.J., B. Lara, and J. Del Coso (2019). Effects of acute ingestion of caffeine on team sports performance: a systematic review and meta-analysis. *Res. Sports Med.* 27:238–256.
- Skinner, T.L., B. Desbrow, J. Arapova, M.A. Schaumberg, J. Osborne, G.D. Grant, S. Anoopkumar-Dukie, and M.D. Leveritt (2019). Women experience the same ergogenic response to caffeine as men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51:1195–1202.
- Southward, K., K. Rutherford-Markwick, C. Badenhorst, and A. Ali (2018). The role of genetics in moderating the inter-individual differences in the ergogenicity of caffeine. *Nutr.* 12:741.
- Spriet, L.L. (2014). Exercise and sport performance with low doses of caffeine. *Sports Med.* 44:S175–S184. Stevenson, E.J., P.R. Hayes, and S.J. Allison (2009). The effect of a carbohydrate-caffeine sports drink on simulated golf performance. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34:681–688.
- Talanian, J.L., and L.L. Spriet (2016). Low and moderate doses of caffeine late in exercise improve performance in trained cyclists. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 41:850–855.
- Van Cutsem, J., K. De Pauw, S. Marcora, R. Meeusen, and B. Roelands (2018). A caffeine-maltodextrin mouth rinse counters mental fatigue. *Psychopharm.* 235:947–958.
- Whalley, P.J., C.G. Dearing, and C.D. Paton (2019). The effects of different forms of caffeine supplement on 5-km running performance. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 15:390–394.
- Wickham, K.A., and L.L. Spriet (2018). Administration of caffeine in alternate forms. *Sports Med* 48:S79–S91.
- Womack, C.J., M.J. Saunders, M.K. Bechtel, D.J. Bolton, M. Martin, N.D. Luden, W. Dunham, and M. Hancock (2012). The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 9:7.
- Womack, C.J., M.J. Saunders, M.K. Bechtel, D.J. Bolton, M. Martin, N.D. Luden, W. Dunham, and M. Hancock (2015). Erratum to: The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 12:24.