

## **Relação entre consumo de cafeína e enxaqueca: uma revisão da literatura**

*Relationship between caffeine consumption and migraine: a literature review*

### **Resumo**

O objetivo do estudo foi avaliar a relação do consumo e da abstinência de cafeína com as dores de cabeça em adultos. Foi realizado uma revisão da literatura nos bancos de dados PubMed, Scopus, Sciel, Google Acadêmico e ScienceDirect, publicados entre 2002 e 2022, foram utilizados os descritores headache, caffeine, migraine, coffee, migraine treatment. No presente estudo foram selecionados seis artigos, pelos quais foram contemplados a ingestão de bebidas cafeinadas, incluindo os diferentes tipos de café, como potencial gatilho para as cefaleias, os possíveis efeitos da abstinência de cafeína na enxaqueca e os efeitos da cafeína de forma isolada e combinada com medicamentos para o tratamento da enxaqueca. O consumo de cafeína foi estudado por meio de porções de xícaras de bebidas com cafeína como chá, bebida energética ou a base de cola, cápsulas de cafeína, café coado e instantâneo, café verde descafeinado, ácido clorogênico puro e uma combinação de cafeína com aspirina e paracetamol. A cafeína pode atuar de diferentes formas na enxaqueca, diminuindo as cefaleias com o consumo de café. Também foi observado o uso do ácido clorogênico e do café verde descafeinado para uma possível melhora dos sintomas das dores de cabeça, bem como a associação da cafeína com aspirina e paracetamol com o alívio da dor comparado ao ibuprofeno. Em conclusão, houve relatos da abstinência como um potencial gatilho para as crises de enxaqueca e do consumo, dependendo da quantidade ingerida, relacionado à piora do quadro algíco.

**Palavras-chave:** Cefaleia, Transtornos de enxaqueca, Cafeína, Café.

### **Abstract**

*The overall goal of the study is to evaluate the relationship between consumption and the abstinence of caffeine and headache in adults. The research was conducted by a review of literature and PubMed, Scopus, Scielo, Academic Google and ScienceDirect databases, covering publications between 2002 and 2022. It was used the descriptions headache, caffeine, migraine, coffee, and migraine treatment. For this study, six articles were selected. The articles were about an injection of drinks with caffeine, including different types of coffee, with the potential trigger to headaches, the possible effects of the abstinence of coffee on the migraine, and the isolated and combined effects of the caffeine with medicines for headaches. The consumption of coffee was studied through cups of beverages with caffeine as tea, energetic drink, capsules of caffeine, and*

*the different types of coffee preparation combined with aspirin and paracetamol. Caffeine can act on different types of headaches, minimizing the intensity of the migraine through the consumption of coffee. It was studied the use of chlorogenic acid and decaffeinated green coffee for better treatment of headaches, with the association of coffee with the medicines already cited, compared with ibuprofen. In conclusion, there were reports of abstinence with a potential trigger for headache crisis and the consumption, depending on the quantity, related to a worsening pain.*

**Keywords:** Headache. Migraine Disorders. Caffeine. Coffee.

## INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma doença neurológica, caracterizada por dores de cabeça incapacitantes, refletindo nas atividades diárias assimiladas aos diversos sintomas. Pode ser considerada uma doença complexa, uma vez que apresenta distúrbios neurológicos de forma transitória, conhecidos como aura, variando de pessoa para pessoa, em episódios de cefaleia com ou sem aura. Para o diagnóstico, é investigado o histórico médico do paciente e realizados exames de imagem e físicos, a fim de excluir quaisquer outras causas secundárias. Para o tratamento são administrados medicamentos preventivos, é executada uma terapia medicamentosa farmacológica e não farmacológica<sup>1</sup>.

Segundo o Comitê de Classificação da Sociedade Internacional de Dor de Cabeça, as enxaquecas podem ser classificadas como cefaleias com aura ou sem aura. Geralmente a aura ocorre antes do início ou no começo da dor de cabeça, este sintoma é comum após o pródomo, fase que antecede a enxaqueca. Por sua vez, o pródomo apresenta sintomas como fadiga, sensibilidade a luz e ao som, hipo ou hipersensibilidade, bocejos, visão turva, náuseas, dificuldade de concentração, rigidez do pescoço, aumento do apetite e depressão. Normalmente, as enxaquecas com aura possuem sintomas visuais, sensoriais, como a dormência, e até mesmo distúrbio da fala. Há enxaquecas episódicas e crônicas, as episódicas são aquelas que duram menos de 15 dias por mês e as crônicas, que duram 15 ou mais dias por mês em um período maior que 3 meses, sendo causada comumente pelo consumo abusivo de medicamentos<sup>2</sup>.

A princípio, mundialmente cerca de 1,04 bilhões de adultos são afetados pela enxaqueca, é considerada a terceira doença mais prevalente. Dentre os diversos fatores que podem causar um efeito prejudicial ou trazer algum benefício relacionados aos efeitos desta doença, destaca-se a cafeína. Por ser uma substância de atribuição complexa, que pode impactar de forma direta no organismo, variando de acordo com a frequência e quantidade consumida, apresenta um potencial agravamento das crises de cefaleia, e por outro lado, auxilia de forma analgésica<sup>3</sup>.

Aliás, a cafeína é caracterizada por estimular o sistema nervoso central, afetando as funções cerebrais e provocando irregularidades do sono, alterações do humor e dores de cabeça. Ela também atua no sistema digestivo e imunológico. Pode ser ingerida com o consumo de cafés, chás, bebidas energéticas e gaseificadas, com cola ou guaraná, suplementos, alimentos com cacau e até mesmo em alguns medicamentos, por isso, considera-se que é uma das principais substâncias ingeridas. Contudo, vale ressaltar que o consumo traz alguns benefícios, porém, quando de forma exacerbada, pode causar malefícios ao organismo, prejudicando a saúde<sup>4</sup>.

Observa-se que os reais efeitos da cafeína no organismo são pouco explorados, inclusive os efeitos adversos de medicamentos que contêm esta substância, devido ao fato de que a enxaqueca ainda é uma patologia que não pôde ser completamente compreendida. A ingestão de cafeína por portadores de enxaqueca pode apresentar um potencial efeito de abstinência. No entanto, não foi possível avaliar a forma que a abstinência de cafeína pode afetar a longo prazo esses pacientes<sup>5</sup>.

Portanto, é de extrema importância avaliar as evidências científicas da relação da abstinência de cafeína com o tratamento das cefaleias (dor ou alívio), bem como a relação do consumo de bebidas à base de cafeína com o quadro algico da enxaqueca. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar a relação do consumo e da abstinência de cafeína com as dores de cabeça em adultos.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, que buscou avaliar as evidências científicas do efeito (de analgesia ou aumento do quadro algico) da cafeína na enxaqueca em adultos. As pesquisas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus, Scielo, Google Acadêmico e ScienceDirect, nos últimos 10 anos, utilizando-se as palavras-chaves: *headache*, *caffeine*, *migraine*, *coffee*, *migraine treatment*, dor de cabeça, enxaqueca, cafeína e café. Estes termos foram combinados utilizando os operadores booleanos representados pelo termo *AND*.

Foram incluídos estudos originais, publicados em português e inglês, realizados em humanos adultos. O período de busca dos artigos foi realizado entre fevereiro a maio de 2022. Foram excluídos estudos realizados em crianças, adolescentes e animais, livros, monografias, dissertações de mestrado, teses de doutorado e temas relacionados a outros tipos de enxaqueca (menstrual, durante a gravidez e amamentação, oftálmica, vestibular e pós-menopausa), outras comorbidades (cerebrovascular, psiquiátricas, distúrbios do sono, obesidade e alterações hormonais) e tratamento com outras substâncias (anticorpos, betabloqueadores, neurotoxinas botulínicas, antioxidantes,

magnésio, glutamato monossódico e coenzima Q10). Inicialmente, para realizar a seleção dos artigos, as leituras dos títulos e dos resumos foram feitas e os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados.

## RESULTADOS

No presente estudo foram selecionados 6 artigos, de 2013 a 2020, sendo do tipo prospectivos de coorte, controlados randomizados, clínico prospectivo e ensaio clínico duplo-cego, realizados em adultos e idosos do sexo feminino e masculino com a faixa etária entre 20 – 46 anos e 61 – 80 anos. A amostra incluída nessa revisão variou de 60 a 108, com o total 553 participantes nos estudos. Os objetivos dos estudos contemplaram avaliar a ingesta de bebidas cafeinadas, incluindo diferentes tipos de café, como potencial gatilho para as dores de cabeça, os possíveis efeitos da abstinência de cafeína na enxaqueca, os efeitos da cafeína, isolada e combinada com medicamentos, no tratamento da enxaqueca, na cognição e no humor.

Foram estudadas porções de xícaras de bebidas com cafeína (chá, bebida energética e a base de cola em doses de 36-136mg, cafeína em cápsulas (300 – 800mg), café coado, café instantâneo, porções de 150mg cafeína, café verde descafeinado (6g), ácido clorogênico puro (540mg) e uma combinação de cafeína com aspirina e paracetamol.

Dentre os principais resultados, destacou-se que, ao ser comparado com o café descafeinado, o café normal apontou uma diminuição do cansaço e das dores de cabeça<sup>6</sup>. Já em outro estudo, houve a associação entre o número de bebidas cafeinadas consumidas com a ocorrência da enxaqueca no dia ( $p=0,024$ )<sup>3</sup>. Foi analisado que a retirada abrupta de cafeína foi um potencial gatilho para as crises de enxaqueca, conforme a percepção dos pacientes<sup>5</sup> e, em outro estudo, a abstinência de cafeína foi independentemente associada a eficácia do tratamento agudo ( $p=0,018$ ), com um relato de eficácia maior no grupo de abstinência ( $p=0,002$ )<sup>7</sup>. Por outro lado, um estudo mostrou que o ácido clorogênico e o café verde descafeinado apresentaram uma possível melhora dos sintomas das dores de cabeça<sup>8</sup>. Foi evidenciado, ainda, que a cafeína com aspirina e paracetamol pode ser mais eficaz que o ibuprofeno para redução da dor aguda, permitindo uma recuperação mais rápida do foco na rotina diária<sup>9</sup>.

Até o momento, na literatura científica não foram encontrados estudos que avaliassem a cafeína como tratamento preventivo para as crises de enxaqueca, nem a relação da cafeína em uma dosagem específica como causadora das dores de cabeça. A associação de bebidas à base de cafeína como potencial gatilho para as crises e o efeito a longo prazo da cafeína nos portadores de

enxaqueca ainda não foram bem esclarecidos. A comparação dos efeitos da cafeína no organismo de homens e mulheres diagnosticadas com enxaqueca também não foi relatada em estudos científicos.

Tabela 1. Principais características dos estudos selecionados sobre consumo de cafeína e enxaqueca.

Autor /Ano	Tipo de estudo	L o c a l	População do estudo			Objetivo	Período estudo	Abstinência ou uso de cafeína	Principais resultados
			n	Idade	S e x o				
Mostofsky et al., 2019 <sup>(3)</sup>	Prospectivo de coorte	Boston - EUA	101	Adultos com idade média de 35,1 anos	F e M	Avaliar o papel da ingestão de bebidas com cafeína como um potencial gatilho de enxaquecas naquele dia ou no dia seguinte	4.467 dias	Porções (xícaras) de bebidas com cafeína e relato da cafeína como gatilho	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Associação não linear entre o número de bebidas com cafeína (3 ou mais porções) e as chances de ocorrência de enxaqueca no dia (p=0,024)</li> <li>- Estimativas para cada nível de ingestão não foram estatisticamente significativas</li> <li>- Variações com a ingestão habitual e uso de contraceptivos orais</li> </ul>
Alstadhaug et al., 2020 <sup>(5)</sup>	Controlado randomizado	Noruega	80	Adultos com idade média de 46,3 anos	F e M	Avaliar possíveis efeitos de abstinência de cafeína em pacientes com enxaqueca.	Fevereiro de 2017 e encerrado por baixo recrutamento em julho de 2019	Porções (300-800mg) em cápsulas de comprimidos de cafeína ou placebo diariamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo foi encerrado pelo baixo recrutamento</li> <li>- Não houve diferença nos ciclos de atividade/descanso (actigrafia) durante o período de cafeína em comparação com o período de placebo</li> <li>- A retirada abrupta de cafeína pode ser um potente gatilho para ataques de enxaqueca, na percepção dos pacientes.</li> </ul>
Lee et al., 2016 <sup>(7)</sup>	Clínico prospectivo (Short report)	-	108	Idade média de 40 – 44 anos	-	Avaliar o possível efeito de cessação da cafeína no tratamento de enxaqueca aguda.	>30 dias	Porções de cafeína em café coado, café instantâneo, chá com cafeína, bebida energética e com cola em doses estimadas de 36 - 136mg por dia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo de abstinência mostrou maior redução dos escores do teste de impacto da dor de cabeça-6 (HIT-6) (p=0,085)</li> <li>- A abstinência de cafeína foi independentemente associada a uma excelente eficácia do tratamento agudo (p=0,018) e o relato de eficácia foi maior no grupo de abstinência (p=0,002)</li> </ul>
Haskell-Ramsa	Controlado randomizado	Noruega	72	Idosos (61-80)	F e M	Avaliar os efeitos do café normal, café descafeinado	>365 dias	Porção habitual de cafeína de 150mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O café normal apresentou efeitos no tempo de reação, aumentando o estado de alerta, comparado ao placebo.</li> </ul>

y et al., 2018 <sup>(6)</sup>		ca st le u p o n T y n e - I n g l a t e r r a		anos) e adultos (20 a 34 anos)		e do placebo nas medidas de cognição e do humor.			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ao ser comparado com o café descafeinado, o café normal resultou em diminuição do estado de cansaço e dores de cabeça, bem como respostas mais rápidas durante as tarefas de vigilância digital e processamento rápido de informações visuais (com 100 mg de cafeína)</li> <li>- O café descafeinado aumentou o estado de alerta quando comparado ao placebo</li> </ul>
Camfield et al., 2013 <sup>(8)</sup>	Randomizado controlado	N o v a Z e l a n d i a - a A u s t r	6 0	Idosos >50 anos	F e M	Avaliar os efeitos do ácido clorogênico do café descafeinado na cognição e no humor.	>60 dias	placebo ou 6g de café verde descafeinado (NESCAFÉ Green Blend) ou 540mg de ácido clorogênico puro (CGA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CGA isoladamente não melhorou significativamente a função cognitiva em relação ao placebo</li> <li>- Provavelmente, as melhorias no humor observadas com GB, mas não na função cognitiva, podem ser atribuíveis aos CGAs</li> <li>- o GB melhorou a atenção sustentada, em comparação com o placebo geral (p = 0,05), o tempo de decisão em uma tarefa de tempo de reação de 2 escolhas (p = 0,05), o estado de alerta</li> <li>- Tanto o GB quanto o CGA melhoraram os sintomas de dor de cabeça, em relação ao placebo (p = 0,03 e p = 0,04, respectivamente)</li> <li>- O CGA tende a apresentar efeitos negativos de atenção e na velocidade do processamento de informações.</li> <li>- Não houve efeitos significativos na cognição, no humor e na precisão no Processamento Rápido de Informação Visual</li> </ul>

Jafari et al., 2018 <sup>(9)</sup>	Ensaio clínico duplo-cego	ál ia  Il a m P r o v i n c e - Ir ã	6 0	20 – 45 anos	F e M	Avaliar a comparação de paracetamol, aspirina e cafeína (AAC) com ibuprofeno no tratamento de enxaqueca aguda.	-	Ibuprofeno=400mg, Paracetamol=162,5 mg, Aspirina= 325 mg, Cafeína= 32,5 mg.	- Houve uma recuperação do foco dos pacientes, permitindo que continuassem suas rotinas diárias com o uso de AAC (p = 0,001). - AAC foi mais eficiente do que o ibuprofeno para reduzir o escore de dor aguda (2 e 6 horas após medicação), permitindo uma recuperação mais rápida (p<0,005). - A cafeína como terapia única não foi estatisticamente melhor do que o placebo.
------------------------------------	---------------------------	--	--------	--------------------	-------------	--	---	---	--

Siglas e abreviaturas: F= feminino, M= masculino, GB= Green Blend, CGA= ácido clorogênico puro, AAC = cafeína com aspirina e paracetamol.

## DISCUSSÃO

Considerando a escassez de evidências científicas atuais sobre a relação do consumo e da abstinência de cafeína com as dores de cabeça em adultos, é enfatizado a necessidade de investigar a cafeína e sua relação com a enxaqueca e também, pode sugerir o quanto a influência da cafeína em um indivíduo com enxaqueca poderá reagir de forma particular e individualizada, variando de organismo para organismo. Os fatores desencadeantes da enxaqueca variam de acordo com o estresse psicológico, distúrbios do sono, consumo de cafeína (excesso ou falta), alterações hormonais e medicamentos<sup>3</sup>.

Dentre os estudos, podemos destacar a análise do estudo de coorte prospectivo que evidenciou maior probabilidade de ocorrerem dores de cabeça em dias que a ingestão de bebidas com cafeína for  $\geq 3$  porções. Onde foi relatado diariamente o consumo de bebidas como café, chá, refrigerante e energéticos, portanto, não se pode avaliar a variação da associação de acordo com a bebida, uma vez que a porção de cafeína também variou. Foi possível constatar que níveis elevados de ingestão de bebidas com cafeína podem ser um gatilho para enxaquecas no dia. No estudo houve uma associação não linear entre a ingestão de bebidas com cafeína e as chances de enxaqueca no dia<sup>3</sup>. Primordialmente, a conexão entre a enxaqueca e a cafeína se deve ao antagonismo da cafeína com os receptores de adenosina, que são responsáveis por impedir ou acionar os mecanismos de dor<sup>10</sup>. O organismo tem a capacidade de apresentar uma tolerância à cafeína, fazendo com que a falta abrupta do consumo desta substância ocasione dor por abstinência<sup>11</sup>.

A princípio, o efeito a longo prazo sobre a abstinência de cafeína foi pouco explorado nos estudos, contudo foi notado os efeitos em um intervalo de 5 semanas. A falta de uma dose proporcional a uma xícara de café, que contém em média 100mg de cafeína, tem potencial para gerar abstinência, levando o indivíduo a ter cefaleias e letargia<sup>4</sup>. O consumo crônico de cafeína tende a promover a regulação dos receptores de adenosina de forma positiva e eleva de forma compensatória as concentrações plasmáticas da adenosina que, por sua vez, é um potente vasodilatador e acelera as possíveis crises de enxaqueca. Sendo assim, pela ingestão diária de cafeína, os vasoconstritores do triptano provavelmente tendem a vir afetar negativamente<sup>7</sup>.

Notou-se, que mesmo apontando a existência do efeito analgésico, se o uso desta substância for crônico, poderá gerar um prejuízo ao tratamento, resultando no aumento do uso de medicamentos pelo indivíduo portador da patologia. O consumo de forma crônica de cafeína, por consequência, resulta no aumento das concentrações plasmáticas de adenosina, considerada um potente vasodilatador no qual ocasiona fortes dores de cabeça. Desse modo, apontou-se que

quando houve uma interrupção íntegra e diária da cafeína, ocorreu a melhora nos casos de tratamento agudo da enxaqueca<sup>7</sup>. Além de que, quando há esta inibição dos receptores de adenosina, o consumo de cafeína resultará em uma vasodilatação cerebral rebote, causada pela abstinência da cafeína, sendo uma possível causa da cefaleia<sup>12</sup>.

Outro estudo apontou que o consumo de café regular, contendo em média 100mg de cafeína, evidenciou que as dores de cabeça e cansaço foram menos incidentes ao serem comparados com o placebo e o café descafeinado. Por outro lado, comparando o café descafeinado com o comum, notou-se um prejuízo nas dores de cabeça. Foi percebido que o padrão de resposta ao café descafeinado geralmente caiu entre as respostas ao café normal e ao placebo<sup>6</sup>.

Em um estudo<sup>8</sup> foi identificada uma intrigante descoberta a respeito do consumo de café verde descafeinado, devido a análise sobre os sintomas, foi possível sugerir que o café verde descafeinado pode melhorar os sintomas de abstinência de cafeína. Os ácidos clorogênicos são os compostos polifenólicos que compõem o café e o café verde. Desses ácidos estão inclusos o ácido *cafeoilquínico*, ácido *feruloilquínico*, ácido *dicafeoilquínico* e em porções menores o ácido *p-cumaroilquínico*. As diversas fontes vegetais exercem efeitos cardioprotetores e antioxidantes, como também a inibição da peroxidação lipídica<sup>13</sup>.

O café é composto entre 7 a 9% de ácidos clorogênicos, que são polifenólicos, enquanto na cafeína encontra-se apenas cerca de 1% deste composto. Esses ácidos englobam os efeitos antioxidantes e cardioprotetores, também impedem a peroxidação lipídica, quando variados de uma fonte vegetal. Um ensaio randomizado controlado por placebo não encontrou nenhum efeito significativo na cognição provocada pelos ácidos clorogênicos. No entanto, apontou-se que as informações e atenção ficaram mais lentas e quase não houve efeitos desse composto no humor, o que é interessante para indivíduos em processo de abstinência de cafeína<sup>8</sup>.

Embora, o café verde descafeinado ajude na melhora da abstinência, nos respectivos sintomas e nos índices de cognição, no estudo<sup>7</sup> não houve efeitos significativos. Sintomas como dores de cabeça, cansaço e nervosismo possuem uma tendência relativa de melhora devido aos ácidos. Ao comparar os ácidos clorogênicos com o café verde descafeinado foi possível identificar uma diminuição do desempenho no tempo de reação, processamento e atenção<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

Considerando os dados desta revisão de literatura, a cafeína parece atuar de diferentes formas na enxaqueca. Houve resultados positivos na diminuição das dores de cabeça com o

consumo de café e uma provável melhora dos sintomas da cefaleia com o uso do ácido clorogênico e do café verde descafeinado. Destaca-se que a cafeína associada a aspirina e ao paracetamol apresentou uma eficácia melhor do que o ibuprofeno para alívio da dor aguda. Foi possível concluir que a abstinência da cafeína apresentou resultados contraditórios, em um estudo utilizando cápsulas, a cafeína foi um gatilho para as crises de enxaqueca dos pacientes e em outro estudo com diversas bebidas à base de cafeína, a depender da quantidade de consumo, houve associação com a piora do quadro de cefaleia.

Não foi possível responder como é a relação da abstinência de cafeína no tratamento da enxaqueca, nem como as bebidas à base de cafeína agem no quadro algico das cefaleias, mas foi observado que a retirada de cafeína pode vir a ser um potencial gatilho para as crises de enxaqueca. Cabe ao nutricionista realizar o acompanhamento e identificação do subtipo de enxaqueca do seu paciente junto ao neurologista para, a partir disto, poder fazer as recomendações adequadas. É extremamente importante analisar de forma minuciosa os hábitos do indivíduo para poder identificar fatores do cotidiano, como som alto, excesso de exposição às telas digitais, perfumes, estresse, medicações, quantidade de refeições realizadas ao longo do dia e os padrões alimentares, para poder fazer as recomendações necessárias e escolher a melhor abordagem para ser conciliada ao tratamento farmacológico, estimulando sempre o estilo de vida saudável, uma alimentação equilibrada que podem ajudar a prevenir ou minimizar os sintomas da enxaqueca.

## REFERÊNCIAS

### Artigos

1. Anna k. *et al.* Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Mar 1];17(8):[501-514]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321897/>.
2. Golden L. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. AJMC. [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Mai 19];25. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/migraine-overview-and-summary--of-current-and-emerging-treatment-options>.
3. Elizabeth M. *et al.* Prospective Cohort Study of Caffeinated Beverage Intake as a Potential Trigger of Headaches among Migraineurs. HHS Public Acess. 2019 [acesso em 2022 Mai

18];132(8):[984-991]. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744320/>.

4. Kamil R, Izabela K, Ewa M. Caffeine as a Factor Influencing the Functioning of the Human Body—Friend or Foe? *Nutrients* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Mar 2];13(9):[3088]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467199/>.
5. Karl B. *et al.* Sudden Caffeine Withdrawal Triggers Migraine—A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Neurology*. [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Mar 2];11:[1002]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7512113/>.
6. Crystal F. *et al.* The Acute Effects of Caffeinated Black Coffee on Cognition and Mood in Healthy Young and Older Adults. [Internet]. 2018 [acesso em 2022 Mar 10];10(10):[1386]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213082/>.
7. Mi J. *et al.* Caffeine discontinuation improves acute migraine treatment: a prospective clinic-based study. *J Headache Pain*. [Internet]. 2016 [acesso em 2022 Mai 20];17(1):[71]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975726/>.
8. David A. *et al.* A Randomised Placebo-Controlled Trial to Differentiate the Acute Cognitive and Mood Effects of Chlorogenic Acid from Decaffeinated Coffee. *PLOS ONE*. [Internet]. 2013 [acesso em 2022 Mai 22];8(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857311/>.
9. Saiedeh J. *et al.* Comparison of ibuprofen and AAC (acetaminophen, aspirin, caffeine) for treating acute migraine episodes. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. [Internet]. 2018 [acesso em 2022 Mai 23];6(2). Disponível em: [http://journals.shahed.ac.ir/article\\_691\\_f4bd6c3c294a7a5e6cbc3e7b664a1a12.pdf](http://journals.shahed.ac.ir/article_691_f4bd6c3c294a7a5e6cbc3e7b664a1a12.pdf).
10. Dário E. *et al.* Caffeine's Vascular Mechanisms of Action. *Int J Vasc Med*. [Internet]. 2010 [acesso em 2022 Jun 09]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003984/>.
11. Stacey C. *et al.* Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic administration: cerebral blood flow velocity quantitative EEG and subjective effects. *Psychopharmacology (Berl)*. [Internet]. 2010 [acesso em 2022 Jun 09];204(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738587/>.
12. Fausta N. *et al.* Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem*. [Internet]. 2002 [acesso em 2022 Jun 08];50(21). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358504>.

13. Nathan T. *et al.* The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review. *Brain Sci.* [Internet]. 2017 [acesso em 2022 Jun 08];7(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366829/>.