

## **Análise da cafeína como tratamento do transtorno déficit de atenção com hiperatividade: uma revisão da literatura**

**Analysis of caffeine as a treatment for attention deficit disorder with hyperactivity: a literature review**

**Análisis de la cafeína como tratamiento para el transtorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión de la literatura**

Recebido: 01/11/2022 | Revisado: 13/11/2022 | Aceitado: 14/11/2022 | Publicado: 20/11/2022

**Alex Alves da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-5198>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: alexsilva.26@outlook.com

**Douglas Lemes dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2495-0302>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: douglaslemes1999@gmail.com

**Geovana Dos Santos Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3653-0033>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: geo.sousa011@gmail.com

**Emillin Freitas Alencar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-8755>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: alencaremillin@gmail.com

**Veronica de Franco Rennó**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-1081>  
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil  
E-mail: veronica.renno@animaeducacao.com.br

### **Resumo**

**Introdução:** O Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno de neurodesenvolvimento que afeta mundialmente crianças, adultos e idosos, tendo origens multifatoriais. Atualmente, a terapia é realizada com fármacos derivados das anfetaminas, entretanto, outras substâncias têm recebido atenção, como a cafeína, que possui ação farmacológica por meio do antagonismo de receptores de adenosina, sendo um possível tratamento do TDAH.

**Objetivo:** Analisar os possíveis efeitos da cafeína como possível opção terapêutica no TDAH. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura com enfoque na análise dos efeitos da cafeína como possível tratamento do TDAH. Utilizando descritores como "caffeine"; "ADHD"; "therapeutics"; "methylphenidate" e "attention hyperactivity disorder" nas bases de dados *Scientific Electronic Library of Medicine* (SCIELO), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** A cafeína quando administrada junto com anfetaminas, tenderam a ser potencializados pela cafeína devido a sensibilização cruzada. Em roedores apontaram resultados significativos no estado de alerta. Já em seres humanos, foi demonstrado também resultados positivos por facilitar a liberação de neurotransmissores responsáveis pelo controle das funções motoras e de bem-estar. **Conclusão:** Ainda que se observe benefícios da cafeína no tratamento do transtorno, entretanto, a cafeína apresentou certos efeitos adversos, além do fato de não possuir muitos estudos atuais em humanos. Para isso novos estudos em humanos são necessários a fim de comprovar sua eficácia e segurança no TDAH, contribuindo para a evolução terapêutica deste transtorno.

**Palavras-chave:** Cafeína; Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; TDAH; Terapêutica; Metilfenidato.

### **Abstract**

**Introduction:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that affects children, adults and the elderly worldwide, with multifactorial origins. Currently, therapy is performed with drugs derived from amphetamines, however, other substances have received attention, such as caffeine, which has pharmacological action through antagonism of adenosine receptors, being a possible treatment for ADHD. **Objective:** To analyze the possible effects of caffeine as a possible therapeutic option in ADHD. **Methodology:** This is a literature review focusing on the analysis of the effects of caffeine as a possible treatment for ADHD. Using descriptors like "caffeine"; "ADHD"; "therapeutics"; "methylphenidate" and "attention hyperactivity disorder" in the Scientific Electronic Library of Medicine (SCIELO), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) and Virtual Health Library (BVS) databases.

*Results and Discussion:* Caffeine, when administered together with amphetamines, tended to be potentiated by caffeine due to cross-sensitization. In rodents, they showed significant results in alertness. In humans, positive results have also been demonstrated by facilitating the release of neurotransmitters responsible for controlling motor functions and well-being. *Conclusion:* Although there are benefits of caffeine in the treatment of the disorder, however, caffeine had certain adverse effects, in addition to the fact that there are not many current studies in humans. For this, further studies in humans are needed to prove its efficacy and safety in ADHD, contributing to the therapeutic evolution of this disorder. **Keywords:** Caffeine; Attention deficit disorder with hyperactivity; ADHD; Therapeutics; Methylphenidate.

### Resumen

*Introducción:* El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta a niños, adultos y ancianos en todo el mundo, con orígenes multifactoriales. Actualmente, la terapia se realiza con fármacos derivados de las anfetaminas, sin embargo, otras sustancias han recibido atención, como la cafeína, que tiene acción farmacológica a través del antagonismo de los receptores de adenosina, siendo un posible tratamiento para el TDAH. *Objetivo:* Analizar los posibles efectos de la cafeína como posible opción terapéutica en el TDAH. *Metodología:* Se trata de una revisión bibliográfica centrada en el análisis de los efectos de la cafeína como posible tratamiento del TDAH. Usar descriptores como "cafeína"; "TDAH"; "terapéutica"; "metilfenidato" y "trastorno de hiperactividad de la atención" en las bases de datos de la Biblioteca Científica Electrónica de Medicina (SCIELO), la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE) y la Biblioteca Virtual de Salud (BVS). *Resultados y Discusión:* La cafeína, cuando se administra junto con las anfetaminas, tiende a ser potenciada por la cafeína debido a la sensibilización cruzada. En roedores, mostraron resultados significativos en el estado de alerta. En humanos también se han demostrado resultados positivos al facilitar la liberación de neurotransmisores encargados de controlar las funciones motoras y el bienestar. *Conclusión:* Aunque hay beneficios de la cafeína en el tratamiento del trastorno, sin embargo, la cafeína tuvo ciertos efectos adversos, además de que no hay muchos estudios actuales en humanos. Para ello, son necesarios más estudios en humanos que demuestren su eficacia y seguridad en el TDAH, contribuyendo a la evolución terapéutica de este trastorno.

**Palabras clave:** Cafeína; Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TDAH; Terapéutica; Metilfenidato.

## 1. Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento (Vaidyanathan et al., 2016). O entendimento acerca do transtorno evoluiu por volta de 1960, com a concretização da ideia de que o TDAH se tratava de disfunções em vias neurotransmissoras cerebrais e não a de sua estrutura morfológica conforme idealizado no século XX (Santos & Francke, 2017). Hoje, é entendido que o TDAH é uma condição psiquiátrica multicausal (Couto, Junior & Gomes, 2010). Alguns autores notaram associações relevantes entre TDAH e fatores ambientais, como por exemplo contexto familiar problemático, baixa classe social, exposição ao tabaco e álcool durante a gravidez. Da mesma forma, outros autores relataram irregularidades gestacionais ou neonatais que poderiam predispor ao transtorno, como toxemia, eclampsia, tempo de parto prolongado, estresse fetal, baixo peso ao nascer e qualidade de saúde materna precária (Castro & Lima, 2018).

Um estudo feito por Biederman e colaboradores comparou indivíduos normais aos que possuem um histórico familiar de TDAH, identificando que filhos cujo pai ou mãe possuem déficit de atenção tem um risco 5 a 10 vezes maior de apresentar o transtorno (Biederman et al., 1990; Biederman et al., 1992). Em outro estudo sobre hereditariedade realizado na Suécia, foram analisados cerca de 59.514 nascidos entre 1959 e 2001 incluídos no registro sueco de gêmeos, demonstrando uma alta taxa de conexão genética do TDAH, sendo neste estudo, a hereditariedade estimada em 88% (Larsson et al., 2014). Os sinais do transtorno de atenção e hiperatividade podem não ser muito claros, o que leva a um diagnóstico tardio, principalmente na presença concomitante de outros transtornos psiquiátricos, o que é recorrente na maioria dos casos. O transtorno é dividido em três apresentações clínicas: (1) a com predominância da hiperatividade/impulsividade onde o paciente apresenta seis ou mais dos sintomas de hiperatividade e menos de seis sintomas de desatenção são observados; (2) quando a predominância é a desatenção, incluem-se seis ou mais sintomas deste critério e menos de seis sintomas da hiperatividade estão presentes e (3) combinação das duas primeiras, apresentando seis ou mais sintomas tanto de desatenção quanto de hiperatividade (Quadro 1 e 2) (Weibel et al., 2020).

**Quadro 1 – Sintomas de Hiperatividade e Impulsividade – TDAH.**

Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira
Frequentemente se levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)
Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
Frequentemente fala demais.
Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).
Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

Fonte: American Psychiatric Association (2014).

**Quadro 2 – Sintomas de Desatenção – TDAH.**

Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligência ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).
Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

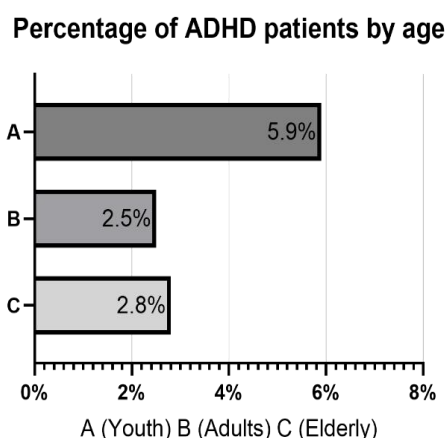
Fonte: American Psychiatric Association (2014).

Acredita-se que todos esses sintomas ocorrem devido ao desequilíbrio dos neurotransmissores cerebrais, em especial, dopamina e noradrenalina que, no déficit de atenção estão disponíveis em menor quantidade no núcleo estriado, córtex pré-frontal e núcleo accumbens resultando na diminuição da atividade das catecolaminas responsáveis pela resposta adrenérgica (Killeen et al., 2013; Dias, 2017). Apesar dos indícios, a etiologia do TDAH ainda permanece não completamente esclarecida. Outra hipótese investigada por Killeen et al. (2013) teoriza que a liberação de glutamato por neurônios estimula a ação dos astrócitos, células que possuem a função de fagocitar substâncias e patógenos no sistema nervoso central (SNC). A hipótese supõe que tal estímulo faz com que os astrócitos capturem e metabolizem glicose produzindo lactato como subproduto da glicólise a fim de gerar energia própria para a fagocitose do glutamato. Esse processo, porém, transforma lactato em glutamina devolvendo-a para o neurônio, forçando o astrócito a produzir novamente lactato que é matéria-prima essencial para as atividades celulares do tecido nervoso, promovendo assim um déficit bioquímico (Loutfi & Carvalho, 2010).

Os critérios diagnósticos para o transtorno de déficit de atenção são baseados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-IV)*. Segundo o manual, antes de diagnosticar déficit de atenção, deve-se submeter o paciente à avaliação auditiva e oftalmológica e, em alguns casos, à avaliação neuropsicológica. Nota-se que a triagem oftalmológica quando realizada em âmbito escolar pode contribuir para a identificação precoce dos erros de refração e déficits de campo visual, eliminando interferências no diagnóstico do TDAH, tendo o professor papel importante no auxílio do diagnóstico. Relatos de dificuldade escolar e/ou no trabalho e a presença de comorbidades psiquiátricas como, por exemplo, dislexia e transtornos de humor são sinais relevantes para o diagnóstico diferencial do déficit de atenção (American Psychiatric Association, 2014; Montenegro, 2020; Mendes et al, 2021).

Em uma revisão com metanálise envolvendo 55 mil participantes, notou-se que, 5,9% dos jovens apresentaram características das quais o DSM-IV enquadra como diagnóstico de TDAH (Faraone et al., 2021). Entretanto, Willcutt ao analisar estudos longitudinais, sugeriu que os sintomas de hiperatividade e impulsividade diminuem da infância até a adolescência, no entanto, as características de desatenção reduz minimamente com o decorrer da idade (Willcutt, 2012). Já em um estudo realizado em 2009, foi observado que, de acordo com o DMS-IV, a prevalência média do TDAH em adultos foi de 2,5% (2,1-3,1) (Gráfico 1) (Simon et al., 2009).

**Gráfico 1** - Porcentagem de pacientes com TDAH por idade.



Fonte: Autores (2022).

Atualmente, a terapia com a classe das anfetaminas é o tratamento de escolha para o TDAH, tendo os fármacos metilfenidato e lisdexanfetamina papel principal no tratamento. O mecanismo de ação é focado no aumento da concentração dos neurotransmissores cerebrais dopamina e noradrenalina através da ligação do fármaco aos transportadores dopaminérgicos e noradrenérgicos responsáveis pela recaptção de tais neurotransmissões gerando, dessa forma, o bloqueio na recaptção das monoaminas que ocorre na fenda sináptica. Dentre as atribuições dos neurotransmissores citados anteriormente as funções de aprendizado, vigília e memória recebem maior melhora durante o tratamento com a lisdexanfetamina e o metilfenidato (Rani ar-Slamloo & Fazlali, 2020; Shellenberg et al., 2020).

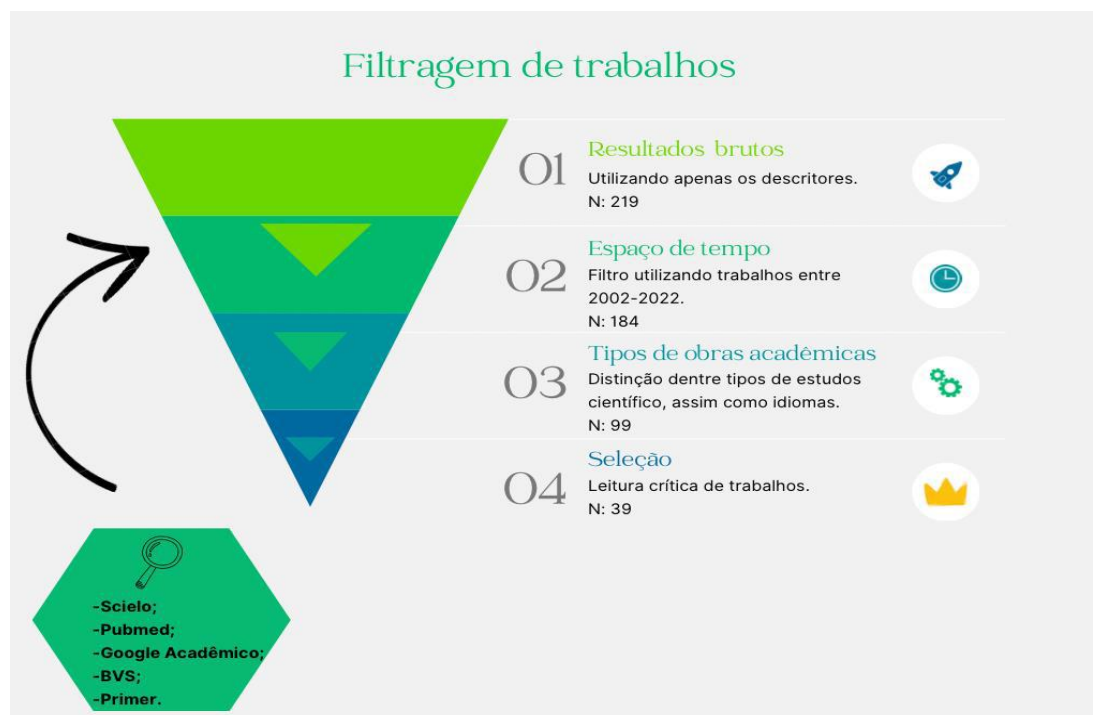
Recentemente, além de fármacos classicamente utilizados para o tratamento da condição, outras substâncias têm recebido atenção como possíveis adjuvantes nesse tratamento sendo, uma delas a cafeína, um fármaco antagonista do receptor de adenosina. O sistema nervoso central por apresentar grande quantidade de receptores adenosinérgicos se torna um grande alvo da cafeína, dessa forma, sugere-se que a cafeína possa auxiliar no tratamento do TDAH, sendo a sua análise de importância para o desenvolvimento farmacoterapêutico do transtorno (Souza, 2021).

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura., sendo de acordo com Conforto et al., (2011), um método para a determinação de demarcações a serem aplicadas em uma pesquisa acadêmica, a fim de aperfeiçoar métodos analíticos. A partir de uma revisão sistemática, fontes específicas sobre a cafeína na terapêutica do transtorno de atenção foram apuradas a fim de proporcionar propriedade científica para o presente artigo (De-La-Torre-Ugarte-Guanilo et al., 2011).

Para a realização dessa pesquisa qualitativa foram utilizados livros, manuais e protocolos clínicos. Além destes, foram utilizados artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados *Scientific Eletronic Library of Medicine* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), Google Acadêmico, *Primer* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre os meses de agosto, setembro e outubro de 2022. Para a busca, foram utilizadas as palavras chaves em inglês “Caffeine”; “Attention deficit disorder with hyperactivity”; “ADHD”; “Therapeutics” e “Methylphenidate” e em português “Cafeína”; “Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade”; “TDAH”; “Terapêutica” e “Metilfenidato”. Como critério de inclusão foram considerados ensaios clínicos controlados em humanos e animais, revisões sistemáticas, guias de prática clínica e *overview* com acesso livre de seu conteúdo ou disponível na íntegra, nos idiomas inglês, português e espanhol publicados nos últimos 20 anos (2002 a 2022) (Figura 1).

**Figura 1** – Metodologia utilizada para a produção do artigo científico.



Fonte: Autores (2022).

Para tal, foi aplicada uma análise de discurso almejando a análise crítica de enunciados utilizados em obras acadêmicas, a fim de que possuam a mesma fundamentação teórica do trabalho a ser elaborado (Silva & Araújo, 2017). Após a aplicação dos filtros, foi realizado a leitura do título, sendo descartados publicações com temas muito específicos e sem relevância para o trabalho atual, sobrando após a filtragem, 25 obras a serem introduzidas na discussão da revisão sistemática. A tabela abaixo mostra alguns trabalhos que serviram para a elaboração do corpus da pesquisa, ou seja, possibilitaram a exploração do tema e serviram como base para o levantamento complementar que resultou na lista de referências do presente artigo (Tabela 1).

**Tabela 1** – Principais artigos que compuseram o corpus da pesquisa.

Título	Autor(es)	Principal(is) Filiação(es)	Ano	Achados finais
Receptor A2a de adenosina: Estudo da modulação da liberação de neurotransmissores em modelo <i>in vitro</i> .	Matsumoto.	Universidade de São Paulo (USP).	2012	A ativação do receptor A2a de adenosina gera aumento de níveis de glutamato e noradrenalina, além de inibir a <i>Protein Kinase A (PKA)</i> .
Associação de cafeína e exercício físico como estratégia terapêutica nos prejuízos comportamentais e neuroquímicos observados em um modelo animal do TDAH.	França.	Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).	2018	A ingesta crônica de cafeína e o exercício voluntário foram capazes de melhorar o desempenho cognitivo, com melhora da memória de reconhecimento de curto prazo.
Atualização terapêutica sobre a cafeína	Trombini & Oliveira.	Centro Universitário Filadélfia (UniFil).	2018	Obtiveram melhoria do foco, rendimento físico, lipólise e ventilação alveolar indivíduos em uso da cafeína, porém, mais estudos sobre seu mecanismo ainda são vitais.
Afastar a cafeína do arsenal farmacológico para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade - foi uma decisão correta? Uma revisão da literatura.	Ioannidis et al.	Cambridgeshire e Peterborough NHS Fundação da Confiança.	2014	Ao se explorar o futuro da farmacoterapia do TDAH, os receptores A2a foram destacados como um alvo para a terapia da condição neurológica.
A cafeína regula a densidade do transportador de dopamina fronto cortico-estriatal e melhora os déficits de atenção e cognitivos em um modelo animal de TDAH.	Pandolfo et al.	Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) & Universidade de Coimbra.	2013	Evidências apontam que a cafeína normaliza atenção e noção espacial em modelos animais, adicionando ao consenso geral de que o consumo crônico do fármaco normaliza as vias cerebrais.
Explorando o uso da cafeína: uso em adultos com sintomas de TDAH a partir de soldados americanos.	Cipollone et al.	Universidade da Pensilvânia (Estados Unidos) & Universidade de Pisa (Itália).	2020	Através da investigação do uso da cafeína e compostos cafeinados na cognição e comportamento impulsivo, mostrou-se uma influência positiva da cafeína, sendo sugerido o seu uso como terapia coadjuvante.
Mecanismos dos efeitos psicoestimulantes da cafeína: implicações para transtornos por uso de substâncias.	Ferré.	Instituto Nacional de Abuso de Drogas (Estados Unidos).	2016	O receptor A2a-D2 constitui-se um alvo farmacológico claro da cafeína e viabiliza os mecanismos principais pelo qual a droga potencializa os efeitos agudos a longo prazo de psicoestimulantes protótipos.
A cafeína provoca interações adversas com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, “ecstasy”) e psicoestimulantes relacionados: mecanismos e mediadores	Vanattou, McNamara & Harkin.	Escola de Farmácia e Ciências Farmacêuticas - Universidade de Dublin (Irlanda)	2012	Apesar da pesquisa futura ser evidente, é provável que o consumo concomitante de cafeína com outro estimulante como cocaína, anfetamina ou MDMA pode alterar profundamente a resposta a droga e experiência do usuário.

Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

A cafeína ou quimicamente 1,3,7 trimetilxantina foi descoberta como um alcaloide derivado da xantina e é a substância mais consumida do mundo, majoritariamente através do café. Seus efeitos incluem a diminuição da fadiga e ampliação do estado de alerta, sendo o último observado por um monge etíope no sul da África. O monge ao ouvir de um pastor sobre as possíveis propriedades medicinais das sementes de café resolveu preparar uma bebida com elas, a fim de permanecer acordado durante a noite em oração (Pina et al., 2021).

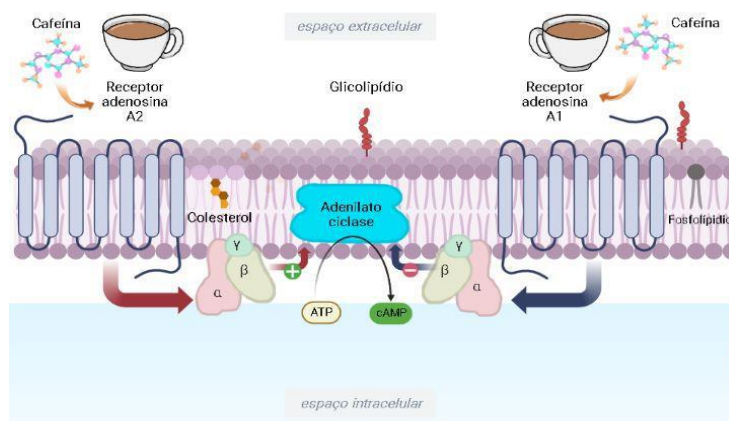


Em determinadas doses, a cafeína disponível em certos alimentos e bebidas como cacau, chá mate, guaraná e refrigerantes de cola é capaz de elevar a concentração plasmática da substância em níveis capazes de bloquear os receptores de adenosina teciduais, influenciando as funções físicas e cognitivas, estando ainda presentes em algumas bebidas com o objetivo de torná-la viciante, aumentando seu consumo exagerado. (McLellam et al., 2016; Coelho et al., 2020). De fácil ingestão, a cafeína é absorvida em pouco tempo, alcançando o pico de concentração plasmática em cerca de uma hora podendo nesse tempo ser reduzido quando a cafeína é administrada junto das refeições. Sua meia-vida plasmática é de 3 a 5 horas. Estruturalmente semelhante à adenosina, a cafeína possui uma amina e uma amida que geram respostas orgânicas voltadas à neuromodulação sináptica (Lima, 2014; Matsumoto, 2012).

A cafeína pertence ao grupo dos psicoestimulantes ou analépticos, que é definida como substâncias que, em doses terapêuticas, restauram a ação de centros vitais da medula oblongata responsável pela ação respiratória e vasomotora, possuindo efeitos doses dependentes durante o seu consumo (Kolotilov, 2020). Na literatura e na prática médica, usada entre 1 e 10 mg/kg/dia, a cafeína é a quinta substância farmacológica mais usada na neonatologia, tendo como fim a maturação pulmonar e cerebral de recém-nascidos pré-termo ao estimular a contração do diafragma durante a respiração e aumentar o estímulo respiratório neuronal ao reverter a inibição adenosinérgica do tronco cerebral (Moschino et al., 2020; França, 2018).

No corpo humano, a substância atua como um antagonista competitivo dos receptores de adenosina 1 (A1) e 2 (A2), gerando inibição do efeito do agonista endógeno ao se ligar diretamente a tais sítios, com afinidade maior ao receptor ADORA2A (A2a). A cafeína influencia tanto o SNC quanto o Sistema Nervoso Periférico (SNP), sendo considerada um importante neurodepressor pois atua inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios dopamina e noradrenalina, além de outros neurotransmissores como ácido gama aminobutírico (GABA) e glutamato. Outro mecanismo excitatório da cafeína inclui o aumento dos níveis de adrenalina neuronal, isso ocorre por meio do bloqueio da enzima fosfodiesterase, cuja função é a metabolização de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) intracelular, gerando um acúmulo de AMPC no citoplasma da célula. A glândula hipófise, por consequência, irá secretar hormônios que induzem a liberação de adrenalina pelas suprarrenais, assim, a adrenalina terá o seu efeito prolongado, aumentando o desempenho neuronal (Figura 2) (Trombini & Oliveira, 2018).

**Figura 2 – Mecanismo de ação da cafeína em células neuronais.**



Fonte: Autores (2022).

Podendo ser uma possível opção terapêutica no transtorno déficit de atenção e hiperatividade, a cafeína apresentou aumento da energia mental, estado de alerta e atenção, se tornando objeto de interesse neste contexto clínico (Lara, 2010). O primeiro artigo acadêmico citando a cafeína como um possível tratamento para o transtorno de atenção foi em 1973, no qual Schnackenberg sugeria que a cafeína poderia ser uma alternativa adequada para controlar os sintomas do distúrbio (Schnackenberg, 1973). Porém, em uma revisão de meta análises que reuniu os principais dados de 1973 a 2000 sobre o uso da

cafeína no tratamento de TDAH, contribuiu para que a terapia com cafeína fosse descontinuada, já que, em sua conclusão, o metilfenidato é mais eficaz para o tratamento do que a cafeína. Entretanto, analisando os dados reunidos, a cafeína se mostrou mais eficaz do que o placebo, no entanto, a combinação das anfetaminas com a cafeína mostrou um melhor funcionamento da resposta terapêutica sobre o TDAH do que administrados isoladamente. Apesar deste desfecho, o autor deixou algumas ressalvas sobre a interpretação dos resultados desses estudos, sendo que, muitos deles tinham um pequeno número de voluntários, tornando um fator limitante para a precisão dos resultados (Leon, 2000).

Estudos recentes com ratos, mostraram que a administração de cafeína associada com anfetaminas potencializou a captação de dopamina, além de não induzir tolerância à cafeína (Simola et al., 2006). Em uma revisão de 2022 que analisou 13 estudos com animais tratados com cafeína, notou-se clara melhora na atenção, aprendizado e memória sem nenhuma alteração na pressão arterial ou peso corporal. Vázquez e colaboradores sugeriram que as hipóteses de desempenho no modelo animal poderiam ser transpostas para humanos, no entanto, seriam necessários mais estudos (Vázquez et al., 2022). Na terapia para o transtorno de déficit de atenção, a cafeína mostrou-se mais eficaz em comparação ao placebo, mesmo com doses baixas, no entanto, menos eficiente que anfetaminas utilizadas atualmente (Ioannidis, Chamberlain & Muller, 2014). Em ratos da linhagem Wistar Kyoto, o tratamento crônico com cafeína melhorou a memória e atenção dos roedores, além de normalizar a dopamina no sistema nervoso central, aumentando também a quantidade de receptores de adenosina A2A fronto-corticais (Pandolfo et al., 2013). Em um experimento, a administração crônica de cafeína em ratos jovens causou uma possível sensibilização cruzada do metilfenidato em ratos adultos que não consumiam mais a cafeína (Boeck et al., 2009).

França (2018), ao realizar seu estudo, constatou que os roedores da linhagem *Spontaneous Hypertensive Rats* (SHR) nas fases da adolescência e adulta apresentaram uma melhoria na capacidade motora ao realizar o tratamento com a cafeína pelo aumento na distância percorrida na roda de correr. A capacidade cognitiva também foi influenciada, havendo melhora do déficit cognitivo nos testes de reconhecimento de objeto. Ademais, ocorreu-se também um aumento da liberação de dopamina e serotonina no corpo estriado e hipocampo, respectivamente, utilizando como método comprobatório o emprego da técnica de *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) a fim de comprovar bioquimicamente a concentração das monoaminas.

Estudos em humanos foram realizados utilizando militares como voluntários, eles consumiam altas doses de cafeína diariamente devido a rotina diária custosa. Foi demonstrado que os indivíduos se apresentaram mais atentos em atividades repetitivas e menos impulsivos, teorizando o possível benefício da cafeína na facilitação da liberação do neurotransmissor dopamina nas sinapses neuronais e potencializando os estímulos da monoamina em receptores dopaminérgicos, propiciando incremento no estado de alerta, controle instintivo e atividade locomotora. Possuindo ainda possíveis efeitos vantajosos para a perda de gordura corpórea durante atividades físicas (Volkow et al., 2015; Cipollone et al., 2020; Machado et al., 2021).

Em um experimento duplo cego em humanos mostrou-se que a cafeína produziu um efeito semelhante ao das anfetaminas clássicas, além de potencializar os efeitos dos fármacos drogas mediadoras dopaminérgicas como as anfetaminas (Garret & Griffiths, 1997). No entanto, a cafeína administrada individualmente não produziu uma ativação tão eficiente da dopamina quando comparada às anfetaminas (Ferré, 2016). Por outro lado, a administração aguda de cafeína potencializou os efeitos de psicoestimulantes como anfetaminas e cocaína (White & Keller, 1984; Misra et al., 1986). Além disso, é importante salientar que, além da cafeína aumentar os efeitos farmacológicos das anfetaminas, também aumentou os efeitos tóxicos como taquicardia, aumento da temperatura corporal, aumento da mortalidade e aumento da neurotoxicidade serotoninérgica (Vanattou et al., 2012).

Já em um estudo randomizado no qual se analisou a cafeína, metilfenidato (MFH) e placebo em indivíduos saudáveis, que não possuíam TDAH ou qualquer doença neurológica, observou que, a cafeína em comparação com o placebo teve melhor desempenho na manutenção sustentada da atenção, ou seja, o indivíduo consegue manter o foco em atividades repetitivas e contínuas. Dimitris e colaboradores ressaltam que a cafeína melhora aspectos básicos da atenção, como, tempo de reação. No



estudo, o MFH apresentou efeitos positivos em memória de longo prazo e fadiga, já a cafeína teve efeito positivo na atenção sustentada (Repantis et al., 2021). Apesar dos possíveis benefícios obtidos a partir das propriedades psicoestimulantes da cafeína, seus efeitos adversos e riscos devem ser levados em consideração para a utilização da substância como tratamento da TDAH, visto que o uso desse alcaloide pode precipitar agressividade, humor disfórico, aumento da frequência cardíaca, convulsões, possíveis intoxicações e efeitos de retirada abrupta, especialmente durante a fase do desenvolvimento da criança onde o pleno funcionamento de seus sistemas corporais são cruciais para o correto desenvolvimento físico e intelectual (Cipollone et al., 2020).

Todavia, Cipollone et al (2020) destacou o controle farmacocinético como opção para diminuir o impacto de efeitos não desejados na utilização da cafeína. Por apresentar meia-vida curta, a utilização de cápsulas com liberação modificada - onde o fármaco é liberado aos poucos no intestino delgado para absorção – manteria a concentração plasmática mais estável durante maior tempo evitando, assim, os picos de concentração plasmática que são apontados como causadores de efeitos colaterais dependentes de dose.

Segundo Ioannidis et al. (2014), devido a fatores individuais causados por uma ainda desconhecida predisposição genética ou fenótipo neurobiológico, pacientes toleraram melhor a cafeína ao se comparar com o tratamento de escolha do transtorno, podendo tal fato ser utilizado como vantagem individual para a personalização do tratamento com possibilidades de novas combinações farmacotecnológicas no futuro.

#### **4. Considerações Finais**

A partir da revisão bibliográfica apresentada, foi possível analisar um novo paradigma de tratamento do déficit de atenção e hiperatividade, condição que afeta em especial crianças e adolescentes diariamente, prejudicando o seu desenvolvimento social e de aprendizado. O transtorno ocorre por uma disfunção da dopamina nas vias neuronais, onde ela está disponível em menor quantidade gerando, conseqüentemente, desatenção, esquecimento e menor contato social. Suas causas ainda não foram confirmadas, mas, evidências apontam que tenham origem genética, bioquímica e neuro anatômica.

Considerando a cafeína na terapia do TDAH, foi observado em diversos estudos efeitos sistêmicos da substância em modelos animais, onde foi produzido aumento de neurotransmissores importantes que estão em deficiência na fisiopatologia do transtorno, havendo até mesmo ação cruzada com o mecanismo farmacológico de medicamentos usualmente utilizados na farmacoterapia da condição neurológica. Apesar de possuir efeitos adversos consideráveis e resistência dose-dependente, novas tecnologias para a mudança da forma de liberação do fármaco são amplamente utilizadas, possibilitando assim, uma liberação modificada para aumento da meia vida e diminuição de efeitos adversos, aumentando sua tolerabilidade e atividade no SNC. Dessa forma, fica evidente que a droga alcaloide possa vir a se tornar uma opção no painel de tratamento do TDAH, entretanto, mais estudos em humanos são necessários para a determinação da dose terapêutica segura e da influência de fatores individuais durante o seu uso.

Assim, com a premissa da evolução terapêutica do transtorno a partir de novas tecnologias, o enfoque na mudança do perfil de liberação do fármaco de imediata para liberação controlada é de grande consideração, sendo esse um dos possíveis meios para o aumento da meia vida plasmática do fármaco, dispondo maior efeito da droga e conseqüentemente, diminuição dos efeitos indesejados como o de tolerância medicamentosa. Ao ser associado com a administração consciente da substância por parte dos consumidores e da informação acerca de sua concentração e devidos efeitos sistêmicos por parte da indústria farmacêutica e alimentícia, o fármaco possui a possibilidade de ser incluso na terapêutica do transtorno déficit de atenção.

#### **Referências**

American Psychiatric Association (APA). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. (5a ed.), Artmed, 2014.

- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Buckminster, S., Udaglia, K., Jellinek, M. S., Steingard, R., Spencer, T., Norman, D., Kolodny, R., Kraus, I., Perrin, J., Keller, M. B., Tsuang, M. T., Service Biederman, P., Keenan, M. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *The Pediatric Psychopharmacology Unit*, 49(9), 728-738. <http://archpsyc.jamanetwork.com/>.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Knee, D., Tsuang, M. T. (1990). Family-Genetic and Psychosocial Risk Factors in DSM- III Attention Deficit Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 29 (4), 526-533. <https://doi.org/10.1097/00004583-199007000-00004>.
- Boeck, C. R., Marques, V. B., Valvassori, S. S., Constantino, L. C., Rosa, D. V. F., Lima, F. F., Romano-Silva, M. A., & Quevedo, J. (2009). Early long-term exposure with caffeine induces cross-sensitization to methylphenidate with involvement of DARPP-32 in adulthood of rats. *Neurochemistry International*, 55(5), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.03.015>.
- Castro, C. X. L & Lima, R. F. (2018). Consequências do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na idade adulta. *Revista Psicopedagogia*, 35(106), 61-72. <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/psicoped/v35n106/08.pdf>.
- Cipollone, G., Gehrman, P., Manni, C., Pallucchini, A., Maremmani, A. G. I., Palagini, L., Perugi, G., & Maremmani, I. (2020). Exploring the role of caffeine use in adult-ADHD symptom severity of US army soldiers. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 1–10. <https://doi.org/10.3390/jcm9113788>.
- Coelho, F. J. F., Santos, G. S & Silva, M. L. (2020). Gostaria de um cafezinho, um chá ou um refrigerante? O uso da cafeína na perspectiva da Redução de Danos entre jovens e adultos. *Research, Society and Development*, 9(8), e221985625. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5625>.
- Conforto, C. E., Amaral, C. D., Silva, L. S. (2011). Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. *8º congresso brasileiro de gestão de desenvolvimento de produto*. <https://www.researchgate.net/publication/267380020>.
- Couto, T. S., Junior, M. M. R. & Gomes, C. A R. (2010). Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. *Ciências & Cognição*, 15 (1), 241-251. <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cc/v15n1/v15n1a19.pdf>.
- De-la-Torre-Ugarte-Guanilo, M. C., Takahashi, R. F., & Bertolozzi, M. R. (2011). Revisão sistemática: noções gerais. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 45(5), 1260–1266. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000500033>.
- Dias, T. (2017). *Envolvimento do núcleo accumbens e da amígdala na neurobiologia dos transtornos do comportamento disruptivo e do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: um estudo de conectividade funcional de repouso em crianças* [Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]. <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-14032018-123829/pt-br.php>.
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., Wang, Y. (2021). The world federation of ADHD international consensus statement: evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 128(1), 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>.
- França, A. (2018). *Associação de cafeína e exercício físico como estratégia terapêutica nos prejuízos comportamentais e neuroquímicos observados em um modelo animal do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina]. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/205853>.
- Garrett, B. E., Griffiths, R. R. (1997). The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57(3), 533-541. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00435-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00435-2).
- Ioannidis, K., Chamberlain, S. R., & Müller, U. (2014). Ostracising caffeine from the pharmacological arsenal for attention-deficit hyperactivity disorder - Was this a correct decision? A literature review. *Journal of Psychopharmacology*, 28(9), 830–836. <https://doi.org/10.1177/0269881114541014>.
- Killeen, R. P., Russell, A. V., & Sergeant, A. J. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(4), 625–657. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.011>.
- Kolotilov, N. N. (2020). Drugs of radiological pharmacology reprofiling: caffeine. *Radiation diagnostics, Radiation Therapy*, 3(1), 57- 61. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-6>.
- Lara, D. R. (2010). Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(1), 239-248. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1378>.
- Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B. M., & Lichtenstein, P. (2014). The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychological Medicine*, 44(10), 2223–2229. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002493>.
- Leon, R. M. (2000). Effects of caffeine on cognitive, psychomotor, and affective performance of children with attention- deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 4 (1), 27-47. <https://doi.org/10.1177/10870547000040010>.
- Lima, J. (2014). *Contribuição de alimentos fonte para a ingestão dietética habitual estimada de metilxantinas no brasil e no município do Rio de Janeiro*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro]. <http://www.ppgn.ufrj.br/wp-content/uploads/2020/06/Juliana-de-Paula-Lima-disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf>.
- Loutfi, K. S & Carvalho, A. M. (2010). Possíveis interfaces entre TDAH e epilepsia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59(2), 146-155. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852010000200011>.
- Machado, M. A. da S., Machado, A. F., Campos, A. da S. F., & Felzenszwalb, I. (2021). Efeito da cafeína sobre a performance no treinamento intervalado de alta intensidade. *Research, Society and Development*, 10(8), e39610817413. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17413>.
- Matsumoto, J. (2012). *Receptor A2a de adenosina: estudo da modulação da liberação de neurotransmissores em modelo in vitro*. [Tese de Doutorado, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo]. [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41135/tde-03042013-115748/publico/JoaoPaulo\\_Matsumoto.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41135/tde-03042013-115748/publico/JoaoPaulo_Matsumoto.pdf).

- McLellan, M. T., Caldwell, A. J., Lieberman, R. H. (2016). A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 71(1), 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>.
- Mendes, M., Mourão, I. S. S., Tourinho, É. F., Barros, K. P. S., Silva, K. R. L., Mourão, P. A., Barros, P. S., Araujo, K. C., & Guimarães, M. S. V. S. (2021). TDAH: Transtorno e Déficit de Atenção e Hiperatividade. *Research, Society and Development*, 10(16), e305101623653. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23653>.
- Misra, A. L., Vadlamani, N. L., & Pontani, R. B. (1986). Effect of caffeine on cocaine locomotor stimulant activity in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 24(3), 761-764. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90587-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90587-3).
- Montenegro, M. (2020). *Nem tudo é déficit de atenção*. Campinas: Thieme Revinter.
- Moschino, L., Zivanovic, S., Hartley, C., Trevisanuto, D., Baraldi, E., & Roehr, C. C. (2020). Caffeine in preterm infants: where are we in 2020. *ERJ Open Research*, 6(1), 330. <https://doi.org/10.1183/23120541.00330-2019>.
- Pandolfo, P., Machado, N. J., Kofalvi, A., Takahashia, R. N., & Cunhab, R. A. (2013). Caffeine regulates frontocorticostratial dopamine transporter density and improves attention and cognitive deficits in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(4), 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.011>.
- Pina, R. M., Ramos, N. M., Rezende, F. A. P. (2021). *Caféina: consequências sobre o sistema nervoso e cardiovascular em indivíduos treinados-uma revisão da literatura* [Monografia para Trabalho de Conclusão de Curso]. Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15384>.
- Ranjbar-Slamloo, Y., & Fazlali, Z. (2020). Dopamine and noradrenaline in the brain; overlapping or dissociate functions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12(1), 334. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00334>.
- Repantis, D., Bovy, L., Ohla, K., Kühn, S., & Dresler, M. (2021). Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology Berlin*, 238(2), 441-451. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05691>.
- Santos, P. T & Francke, I. A. (2017). O transtorno déficit de atenção e os seus aspectos comportamentais e neuro-anatomo-fisiológicos: uma narrativa para auxiliar o entendimento ampliado do tdah. *Revista Psicologia pt*. <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1138.pdf>.
- Schnackenberg, C. R. (1973). Caffeine as a substitute for schedule II stimulants in hyperkinetic children. *American Journal of Psychiatry*, 130 (7), 796-798. <https://doi.org/10.1176/ajp.130.7.796>.
- Shellenberg, T. P., Stoops, W. W., Lile, J. A., & Rush, C. R. (2020). An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(8), 825-833. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796636>.
- Silva, J.C & Araújo, A. D (2017). A metodologia de pesquisa em análise do discurso. *Grau Zero: Revista de Crítica Cultural*, 5(1), 17-31. <https://www.revistas.uneb.br/index.php/grauzero/article/view/3492>.
- Simola, N., Tronci, E., Pinna, A., & Morelli, M. (2006). Subchronic-intermittent caffeine amplifies the motor effects of amphetamine in rats. *Amino Acids*, 31(4), 359-363. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0373-3>.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>.
- Souza, B. (2021). *O potencial da associação de caféina e exercício físico sobre prejuízos cognitivos observados em modelos animais do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)* [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina]. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/227269>.
- Trombini, C., & Oliveira, G. (2018). Atualização terapêutica sobre a caféina. *Revista Terra & Cultura*, 29(57), 11-22. <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/170>.
- Vaidyanathan, S., Shah, H. & Gayal, T. (2016). Sleep Disturbances in Children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD): Comparative Study with Healthy Siblings. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 25 (3), 145-151. PMID: PMC5130087.
- Vanattou, N. S., McNamara, R., & Harkin, A. (2012). Caffeine provokes adverse interactions with 3,4- methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: Mechanisms and mediators. *British Journal of Pharmacology*, 167(5), 946-959. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02065.x>.
- Vázquez, J. C., Martín de la Torre, O., López Palomé, J., & Redolar-Ripoll, D. (2022). Effects of caffeine consumption on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment: a systematic review of animal studies. *Nutrients*, 14 (4), 739. <https://doi.org/10.3390/nu14040739>.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Logan, J., Alexoff, D., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Wong, C., Casado, V., Ferre, S., & Tomasi, D. (2015). Caffeine increases striatal dopamine D2/D3 receptor availability in the human brain. *Translational Psychiatry*, 5(4). <https://doi.org/10.1038/tp.2015.46>.
- Weibel, S., Menard, O., Ionita, A., Boumendjel, M., Cabelguen, C., Kraemer, C., Micoulaud-Franchi, J. A., Bioulac, S., Perroud, N., Sauvaget, A., Carton, L., Gachet, M., & Lopez, R. (2020). Practical considerations for the evaluation and management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Encephale*, 46(1), 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.06.005>.
- White, B. C., & Keller, G. E. (1984). Caffeine pretreatment: enhancement and attenuation of d-amphetamine-induced activity'. *Biochemistry & Behavior*, 20(3), 383-386. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90275-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90275-2).
- Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499). <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>.