



1ª Consultoria Acadêmica – Área Temática: Farmacoterapia

Bolsista: Nicolly Karolyne Almeida da C. Bezerril – Graduanda do 4º período

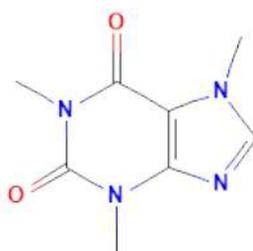
Orientada por: Profa. Dra. Marianna Vieira Sobral

Implicações deletérias da exposição pré-natal à cafeína

1 INTRODUÇÃO

A 1,3,7-trimetilxantina (Figura 1), popularmente conhecida como cafeína, é um alcaloide natural derivado da xantina, cuja ocorrência contempla mais de 60 espécies vegetais, incluindo *Coffea* sp. (cafeeiro), *Camellia sinensis* (chá-da-índia), *Theobroma cacao* (cacau) e *Erythroxylum coca* (coca) (ARAUJO et al., 2020; FERREIRA; QUEIROZ, 2020). À vista disso, suas principais fontes no cotidiano compreendem cafés, chás, chocolates e refrigerantes do tipo cola (DOS SANTOS et al., 2015).

Figura 1 – Estrutura química da 1,3,7-trimetilxantina (cafeína).



Fonte: PUBCHEM (2021).

A cafeína é considerada a substância psicoativa mais consumida em todo o mundo, com uma prevalência mundial de consumidores diários estimada em torno de 80% (MIRANDA et al., 2021). Dentre as principais razões que justificam esse cenário,

tem-se a procura pelo seu efeito neuroestimulante, com o intuito de aumentar o estado de alerta e reduzir a sensação de fadiga (MIRANDA et al., 2021).

Para tanto, a cafeína atua como antagonista competitivo dos receptores de adenosina (ARs), que, dentre outros efeitos, é responsável por inibir a transmissão sináptica, induzindo à sonolência (JAMES, 2021; FERREIRA; QUEIROZ, 2020). Nessa perspectiva, a ação da cafeína, mediada principalmente pelo receptor A₁ da adenosina, irá culminar na liberação de neurotransmissores, como noradrenalina, dopamina, glutamato e serotonina, implicando nos efeitos supracitados (JAMES, 2021).

Embora o consumo de cafeína seja considerado como relativamente seguro para a população adulta, considerando o limite máximo de 400 mg por dia, a literatura indica que o seu uso representa um risco durante a gravidez, tendo em vista que essa substância atravessa a barreira placentária e é dificilmente metabolizada pela mãe e o feto (WIERZEJSKA; JAROSZ; WOJDA, 2019; ARAÚJO et al., 2020; MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2016), a ingestão diária de cafeína durante esse período não deve ultrapassar a faixa de 300 mg a fim de garantir a segurança gestacional. Entretanto, evidências crescentes sugerem que mesmo doses inferiores a 300 mg/dia podem ser prejudiciais para a gravidez, o que denota que pode não haver um limite “seguro” absoluto do consumo de cafeína durante essa fase (QIAN et al., 2019).

Diante do exposto, urge a necessidade de sumarizar o conhecimento científico atual acerca das implicações deletérias associadas a exposição pré-natal à cafeína, a fim de contribuir para o reconhecimento dos profissionais de saúde frente a essa problemática e fornecer subsídios para que as recomendações atuais dentro desse contexto sejam revistas.

Nessa perspectiva, o presente trabalho objetivou revisar a literatura dos últimos cinco anos (2016-2021) a respeito das implicações deletérias da exposição pré-natal à cafeína.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, que procurou responder a seguinte questão norteadora: “quais as implicações deletérias associadas à exposição pré-natal à cafeína?”.

A seleção dos descritores foi realizada por meio de consulta ao MeSH (*Medical Subject Heading Terms*) e contemplou as seguintes palavras-chaves: “*pregnancy*”, “*pregnant women*”, “*prenatal exposure delayed effects*” e “*caffeine*”. O rastreamento das publicações foi efetuado na base de dados PubMed mediante combinação dos descritores mencionados. Para tanto, recorreu-se ao emprego dos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade: estudos publicados nos últimos cinco anos (2016-2021); escritos na língua inglesa ou portuguesa; e que respondessem à questão norteadora desta pesquisa. Com isso, foram selecionados 14 artigos para inclusão na presente revisão.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No Quadro 1 são apresentados os dados referentes ao título, autor(es), ano de publicação, delineamento e objetivo dos estudos incluídos.

Quadro 1 – Descrição dos estudos selecionados segundo título, autor(es), ano de publicação, delineamento e objetivo (continua).

Título	Autor(es), ano	Delineamento	Objetivo
Activation of local bone RAS by maternal excessive glucocorticoid participated in the fetal programming of adult osteopenia induced by prenatal caffeine exposure	WEN <i>et al.</i> , 2019	Estudo pré-clínico	Investigar se e como a exposição pré-natal à cafeína pode induzir a osteopenia em filhotes adultos
Associations of maternal caffeine intake during pregnancy with abdominal and liver fat deposition in childhood	VOERMAN <i>et al.</i> , 2020	Estudo de coorte	Avaliar as associações da ingestão materna de cafeína durante a gravidez com a massa gorda geral, abdominal e hepática da infância aos 10 anos de idade
Caffeine exposure during pregnancy: Is it safe?	BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020	Revisão bibliográfica	Examinar as evidências existentes justapostas aos desafios do desenho epidemiológico que influenciam a interpretação dos resultados acerca da ingestão materna de cafeína e dos resultados de saúde do bebê e da infância
Caffeine intake during pregnancy in diferente intrauterine environments and its	DE MEDEIROS <i>et al.</i> , 2017	Estudo de coorte	Investigar a associação entre a ingestão materna de cafeína durante a gravidez e as medidas

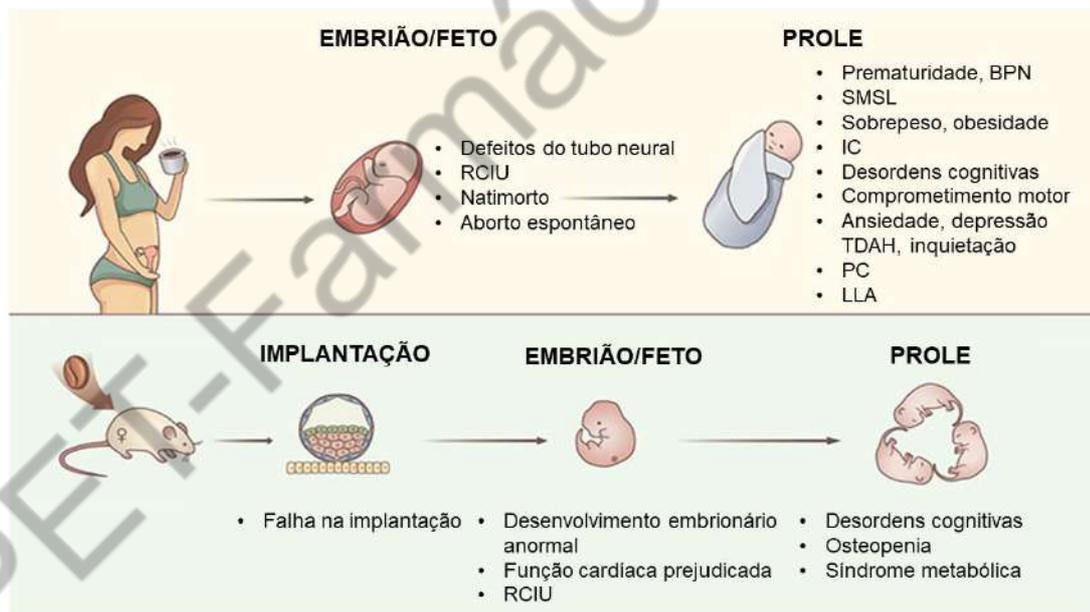
association with infant anthropometric measurements at 3 and 6 months of age			antropométricas de bebês aos 3 e 6 meses de idade
Dose-dependent associations between prenatal caffeine consumption and small for gestational age, preterm birth, and reduced birthweight in the Japan Environment and Children's Study	KOBAYASHI <i>et al.</i> , 2019	Estudo de coorte	Examinar a dependência da dose na associação do consumo pré-natal de cafeína e tamanho ao nascer
Impacts of caffeine during pregnancy	QIAN <i>et al.</i> , 2020	Revisão bibliográfica	Não descrito
Intake of caffeinated soft drinks before and during pregnancy, but not total caffeine intake, is associated with increased cerebral palsy risk in the Norwegian mother and child Cohort Study	TOLLANES <i>et al.</i> , 2016	Estudo de coorte	Investigar a associação da ingestão de cafeína por mulheres grávidas e o risco de paralisia cerebral em seus filhos
Maternal caffeine consumption during pregnancy and behavioral disorders in 11-year-old offspring: A Danish National Birth Cohort Study	MIKKELSEN <i>et al.</i> , 2017	Estudo de coorte	Examinar a associação entre o consumo materno de cafeína de café e chá durante a gravidez e distúrbios comportamentais na prole
Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study	PAPADOPOULOU <i>et al.</i> , 2018	Estudo de coorte	Estudar a associação entre a ingestão materna de cafeína durante a gravidez e o ganho de peso da criança e o risco de sobrepeso até os 8 anos
Maternal caffeine intake during pregnancy and child neurodevelopment up to eight years of age- Results from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study	BERGLUNDH <i>et al.</i> , 2021	Estudo de coorte	Estudar se a ingestão de cafeína durante a gravidez estava associada ao comprometimento do neurodesenvolvimento infantil até os 8 anos de idade
Maternal caffeine intake during pregnancy, early growth, and body fat distribution at school age	VOERMAN <i>et al.</i> , 2016	Estudo de coorte	Examinar as associações da ingestão materna de cafeína durante a gravidez com os padrões de crescimento da prole e os níveis de gordura corporal e insulina em idade escolar
Maternal, but not paternal or grandparental, caffeine intake is associated with	CHEN <i>et al.</i> , 2019	Estudo de coorte	Estudar as associações entre a ingestão de cafeína materna, paterna e dos avós e a

childhood obesity and adiposity: The Lifeways Cross-Generation Cohort Study			adiposidade infantil na prole
Mechanisms underlying cognitive impairment induced by prenatal caffeine exposure	ALHOWAIL; ALDUBAYAN, 2020	Revisão bibliográfica	Avaliar os resultados de estudos que mostram que a exposição pré-natal à cafeína induz disfunção cognitiva e os potenciais mecanismos subjacentes
Prenatal caffeine exposure and child IQ at age 5.5 years: The EDEN mother-child Cohort	GALÉRA <i>et al.</i> , 2016	Estudo de coorte	Avaliar se a ingestão de cafeína por mulheres durante a gravidez está associada ao comprometimento do desenvolvimento cognitivo em filhos de 5,5 anos de idade

Fonte: dados da pesquisa (2021).

As evidências incluídas na presente revisão atestam que a exposição pré-natal a cafeína pode comprometer o desenvolvimento embrionário e fetal, causando impactos que podem se perpetuar durante a vida da prole (Figura 1).

Figura 1 – Potenciais implicações da exposição pré-natal à cafeína.



Fonte: Traduzido e adaptado de QIAN e colaboradores (2020).

No que tange ao desenvolvimento embrionário, estudos com roedores demonstraram que a exposição pré-natal à cafeína é capaz de comprometer gravemente a implantação do embrião no miométrio, assim como provocar potenciais anormalidades nesse processo (QIAN et al., 2020).

A título de exemplo, foi constatado que uma dose equivalente a duas xícaras de café em humanos pode prejudicar o desenvolvimento cardíaco embrionário de

camundongos, resultando em redução da área ventricular do miocárdio, do débito cardíaco e da contratilidade cardíaca (QIAN et al., 2020). Adicionalmente, uma dose equivalente a uma xícara de café em humanos é capaz de interromper o crescimento e a função cardiovascular embrionária desses animais (QIAN et al., 2020).

A inibição dos receptores de adenosina pela cafeína compreende um dos principais mecanismos que ajudam a explicar esse cenário, uma vez que a ativação desses receptores está diretamente relacionada à saúde cardiovascular, a partir dos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos e da sua atuação na regulação do fluxo sanguíneo renal e na liberação de renina (QIAN et al., 2020; CIOATO, 2019).

Dentre outros mecanismos que podem justificar a ocorrência de anormalidades no desenvolvimento embrionário, tem-se que a cafeína é capaz de prejudicar significativamente o fluxo sanguíneo uteroplacentário, comprometendo o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o embrião em desenvolvimento (QIAN et al., 2020). A literatura indica que esse fenômeno é resultado do efeito vasoconstrictor indireto da cafeína, que é mediado pela ação das catecolaminas (NOJIMA et al., 2019).

Somado a isso, a exposição pré-natal à cafeína durante os primeiros estágios do desenvolvimento embrionário predispõe o acúmulo dessa substância nos fluídos oviductal e uterino, o que se reveste de especial gravidade, haja vista que as enzimas necessárias para o seu metabolismo se encontram ausentes no embrião (QIAN et al., 2020; MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017). Dessa forma, os malefícios causados ao desenvolvimento embrionário tornam-se significativamente potencializados.

Adicionalmente, a literatura sugere que há uma relação entre a ingestão materna de cafeína e o aumento do risco de defeitos do tubo neural, os quais incluem a encefalocele, a anencefalia e a espinha bífida (BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020). Considerando que a cafeína pode interferir na absorção de folato e que essa substância é essencial para a formação adequada do tubo neural, esse cenário pode ser facilmente compreendido (CANEVER, 2017).

No que concerne ao desenvolvimento fetal, os efeitos deletérios associados a exposição pré-natal à cafeína incluem a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e o aumento do risco de aborto espontâneo e natimorto (WEN et al., 2019; BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020; QIAN et al., 2020).

Todavia, urge salientar que o mecanismo pelo qual a cafeína promove o RCIU ainda permanece indeterminado (MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017). Entretanto, conforme supracitado, a hipóxia resultante da vasoconstrição mediada pelas

catecolaminas tem sido apontada como uma das principais hipóteses que justificam esse fenômeno (MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017).

À vista disso, as evidências indicam que apenas 200 mg de cafeína são capazes de reduzir em 25% o fluxo placentário intervilo (MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017). Com efeito, foi demonstrado que uma dose diária de 100 a 200 mg dessa substância já constitui um fator de risco potencial para o RCIU (QIAN et al., 2020).

Ademais, a cafeína também promove o aumento da concentração de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) por meio da inibição da enzima fosfodiesterase, o que interfere na divisão celular e, conseqüentemente, no crescimento fetal (MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017).

No que tange ao aumento do risco de aborto espontâneo e natimorto, é possível inferir que esses desfechos estão diretamente relacionados ao RCIU (QIAN et al., 2020). Portanto, uma ingestão materna diária de 100-200 mg de cafeína também é potencialmente capaz de conferir esses resultados, conforme demonstrado por um grande estudo de coorte prospectivo (QIAN et al., 2020).

Diante do exposto, fica evidente que os potenciais impactos causados a saúde da prole são substanciais. Nesse tocante, os estudos incluídos nesta revisão sugerem que esses impactos incluem, dentre outros, problemas de natureza metabólica, cardiovascular, neuronal e tumoral.

Kobayashi e colaboradores (2019) encontraram uma associação significativa entre exposição pré-natal à cafeína, prematuridade e baixo peso ao nascer (BPN). Outrossim, os resultados da revisão de Baptiste-Roberts e Leviton (2020) evidenciaram que um incremento de 100 mg na ingestão materna diária de cafeína está associado a um aumento de 7% no risco de parto prematuro e BPN.

Adicionalmente, também foi constatado que uma alta ingestão diária dessa substância (acima de 400 mg) esteve relacionada a um incremento de 90% no risco da síndrome da morte súbita infantil (SMSI) (BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020).

Wen e colaboradores (2019) verificaram, por meio de um estudo em ratos, que a exposição pré-natal à cafeína foi capaz de induzir a osteopenia em adultos da prole. Conforme demonstrado pelos autores, a cafeína promove o aumento dos níveis de glicocorticoides maternos, os quais são responsáveis por propiciar a hipometilação do gene que expressa a enzima conversora de angiotensina (ECA), implicando na ativação sustentada do sistema renina-angiotensina (SRA) (WEN et al., 2019). Com

efeito, ocorre o comprometimento da osteogênese e a diminuição da densidade mineral óssea do feto, o que contribui para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose na idade adulta (WEN et al., 2019).

Além disso, dentre outras implicações metabólicas associadas ao consumo de cafeína durante a gravidez sobre a saúde da prole, tem-se um maior risco de sobrepeso, obesidade e excesso de crescimento durante a infância, bem como uma maior suscetibilidade a síndrome metabólica na fase adulta, em consonância ao que foi observado por estudos em humanos e animais, respectivamente (BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020; VOERMAN et al., 2016; QIAN et al., 2020; CHEN et al., 2019; PAPADOPOULOU et al., 2018).

Ademais, dado os potenciais malefícios causados a saúde cardiovascular durante o desenvolvimento embrionário, a exposição pré-natal à cafeína pode alterar permanentemente a morfologia cardíaca, predispondo a problemas como insuficiência cardíaca (IC) e, conseqüentemente, desordens cognitivas (ALHOWAIL; ALDUBAYAN, 2020).

Portanto, indubitavelmente, o comprometimento neurocognitivo constitui uma das potenciais conseqüências decorrentes da exposição pré-natal à cafeína, o que se reflete na redução do quociente de inteligência (QI) e do desempenho da linguagem e da memória da prole, conforme demonstrado por estudos em humanos e animais (ALHOWAIL; ALDUBAYAN, 2020; BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020; QIAN et al., 2020; GALÉRA et al., 2010; BERGLUNDH et al., 2021).

Além da IC, outro potencial mecanismo implicado nesse cenário compreende a alteração crônica da expressão dos receptores de adenosina pela cafeína, uma vez que esses receptores desempenham um papel fundamental na regulação da função cognitiva (ALHOWAIL; ALDUBAYAN, 2020).

Berglundh e colaboradores (2021) relataram que a ingestão materna de cafeína aumentou em 5% o risco de comprometimento motor aos 18 meses de idade, mas essa associação não permaneceu significativa nas idades de 3, 5 e 8 anos (BERGLUNDH et al., 2021).

Ainda no que se refere aos impactos neuronais da exposição pré-natal à cafeína sobre a saúde da prole, foram observadas associações com o aparecimento de ansiedade e depressão aos 8 anos de idade, inquietação e emocionalidade negativa aos 6 e 18 meses de idade, respectivamente, assim como com o desenvolvimento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)

(BERGLUNDH et al., 2021; MIKKELSEN et al., 2017; BAPTISTE-ROBERTS; LEVITON, 2020).

No mais, Tollanes e colaboradores (2016) verificaram que a alta ingestão materna de refrigerantes com cafeína esteve relacionada a um risco aumentado de paralisia cerebral (PC) na prole, embora o mesmo não tenha sido observado com o consumo de outras fontes de cafeína, como chá e café.

Por fim, as evidências incluídas nesta revisão apontam que a exposição a altas doses de cafeína durante o período pré-natal aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de leucemia linfóide aguda (LLA) na infância (QIAN et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

A partir desta revisão, conclui-se que as potenciais implicações deletérias da exposição pré-natal à cafeína envolvem o comprometimento do desenvolvimento embrionário e fetal, com desfechos de natureza metabólica, cardiovascular, neuronal e/ou tumoral sobre a saúde da prole. Em última análise, foi possível concluir que diversas dessas associações se fizeram presentes diante de doses consideradas “seguras” (abaixo de 300 mg/dia) para a gestação de acordo com a OMS, o que garante a necessidade de que as recomendações atuais sejam revistas a fim de assegurar a segurança gestacional.

REFERÊNCIAS

ALHOWAIL, A.; ALDUBAYAN, M. Mechanisms underlying cognitive impairment induced by prenatal caffeine exposure. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 22, p. 11909-11913, 2020.

ARAUJO, D. E. P.; DELFINO, F. S.; PROVESI, J. V.; SKIBA, L. G.; HASPER, M. G. Consumo de cafeína: uma abordagem bioquímica e sociocultural num ambiente escolar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 50071-50089, 2020.

BAPTISTE-ROBERTS, K.; LEVITON, A. Caffeine exposure during pregnancy: Is it safe?. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, 2020.

BERGLUNDH, S.; VOLLRATH, M.; BRANTSÆTER, A. L.; BRANDILISTUEN, R.; SOLÉ-NAVAIS, P.; JACOBSSON, B.; SENGPIEL, V. Maternal caffeine intake during pregnancy and child neurodevelopment up to eight years of age—Results from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. **European journal of nutrition**, v. 60, p. 791-805, 2021.

CANEVER, L. **Ácido fólico materno como fator protetor para o desenvolvimento de esquizofrenia na prole adulta de ratas wistar**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2017.

CHEN, L.; MURRIN, C. M.; MEHEGAN, J.; KELLEHER, C. C.; PHILIPS, C. M. Maternal, but not paternal or grandparental, caffeine intake is associated with

childhood obesity and adiposity: the Lifeways Cross-Generation Cohort Study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 109, n. 6, p. 1648-1655, 2019.

CIOATO, Stefania Giotti. **Efeitos antinociceptivos e neuroquímicos de agonista de receptor de adenosina A3 em modelos animais de dor**. 2019. Tese (Doutorado em Farmacologia e Terapêutica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

DE MEDEIROS, T. S.; BERNADI, J. R.; DE BRITO, M. L.; BOSA, V. L.; GOLDANI, M. Z.; DA SILVA, C. H. Caffeine intake during pregnancy in diferente intrauterine environments and its association with infant antropometric measurements at 3 and 6 months of age. **Maternal and child health journal**, v. 21; n. 6, p. 1297-1307, 2017.

DOS SANTOS, A. D. P.; SANTOS, C. O.; ROSA, N. R.; DE SOUZA, P.; MAZETO, T. K. Efeito da cafeína no organismo. **Revista Saberes, Rolim de Moura**, v. 3, p. 45-52.

FERREIRA, C. C.; QUEIROZ, C. R. A. A. CAFEÍNA: USO COMO ESTIMULANTE POR ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS. **Revista Inova Ciência & Tecnologia/Innovative Science & Technology Journal**, v. 6, n. 2, p. 16-21, 2020.

GALÉRA, C.; BERNARD, J. Y.; WAERDEN, J. V. D.; BOUVARD, M.; LIORET, S.; FORHAN, C.; DE AGOSTINI, M.; MELCHIOR, M.; HEUDE, B. Prenatal caffeine exposure and child IQ at age 5.5 years: the EDEN mother-child cohort. **Biological psychiatry**, v. 80, n. 9, p. 720-726, 2016.

JAMES, J. E. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. **BMJ evidence-based medicine**, v. 26, n. 3, p. 114-115, 2021.

KOBAYASHI, S.; SATA, F.; MURATA, K.; SAIJO, Y.; ARAKI, A.; MIYASHITA, C.; ITOH, S.; MINATOYA, M.; YAMAZAKI, K.; BAMAI, Y. A.; KISHI, R. Dose-dependent associations between prenatal caffeine consumption and small for gestational age, preterm birth, and reduced birthweight in the Japan Environment and Children's Study. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 185-194, 2019.

MATIAS, F.; JERI, A.; RODRIGUES, S. Consumo de cafeína: o que aconselhar na preconcepção e gravidez?. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 33, n. 1, p. 56-62, 2017.

MIKKELSEN, S. H.; OBEL, C.; OLSEN, J.; NICLASSEN, J.; BECH, B. H. Maternal caffeine consumption during pregnancy and behavioral disorders in 11-year-old offspring: a Danish National Birth Cohort Study. **The Journal of pediatrics**, v. 189, p. 120-127. e1, 2017.

MIRANDA, H. M.; CUNHA, S. S.; DE MAGALHÃES, B. E. A.; SANTANA, D. A. Cafeína em alimentos e bebidas: uma revisão sobre métodos de extração. In: **Ciência e Tecnologia de Alimentos: Pesquisa e Práticas Contemporâneas**. Guarujá - São Paulo: Editora Científica, 2021.

NOJIMA, T.; NAITO, H.; KOSAKI, Y.; OSAKO, T.; TANAKA, K.; MURATA, A.; NAKAO, A. Caffeine intoxication in pregnancy; a case report. **Archives of academic emergency medicine**, v. 7, n. 1, 2019.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez**. 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250800/WHO-RHR-16.12-por.pdf;jsessionid=5A1D21F5CC5DDAAF503E983A2F51812C?sequence=2>. Acesso em: 20 jan 2022.

PAPADOPOULOU, E.; BOTTON, J.; BRANTSÆTER, A.; HAUGEN, M.; ALEXANDER, J.; MELTZER, H. M.; BACELIS, J.; ELFVIN, A.; JACOBSSON, N.; SENGPIEL, V. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and

overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. **BMJ open**, v. 8, n. 3, p. e018895, 2018.

QIAN, J.; CHEN, Q.; WARD, S. M.; DUAN, E.; ZHANG, Y. Impacts of caffeine during pregnancy. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 3, p. 218-227, 2020.

TOLLÅNES, M. C.; STRANDBERG-LARSEN, K.; EICHELBERGER, K. Y.; MOSTER, D.; LIE, R. T.; BRANTSÆTER, A. L.; MELTZER, H. M.; STOLTENBERG, C.; WILCOX, A. J. Intake of caffeinated soft drinks before and during pregnancy, but not total caffeine intake, is associated with increased cerebral palsy risk in the norwegian mother and child cohort study. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 9, p. 1701-1706, 2016.

VOERMAN, E.; SHANGGAN, Y.; PAN, Z.; HU, H.; MAGDALOU, J.; CHEN, L.; WANG, H. Associations of maternal caffeine intake during pregnancy with abdominal and liver fat deposition in childhood. **Pediatric obesity**, v. 15, n. 5, p. e12607, 2020.

VOERMAN, E.; JADDOE, C. W. V.; GISHTI, O.; HOFMAN, A.; FRANCO, O. H.; GAILLARD, R. Maternal caffeine intake during pregnancy, early growth, and body fat distribution at school age. **Obesity**, v. 24, n. 5, p. 1170-1177, 2016.

WEN, Y.; SHANGGAN, Y.; PAN, Z.; HU, H.; MAGDALOU, J.; CHEN, L.; WANG, H. Activation of local bone RAS by maternal excessive glucocorticoid participated in the fetal programming of adult osteopenia induced by prenatal caffeine exposure. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 363, p. 1-10, 2019.

WIERZEJSKA, R.; JAROSZ, M.; WOJDA, B. Caffeine intake during pregnancy and neonatal anthropometric parameters. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 806, 2019.

PET-Farmácia