



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA MARIA SILVA PINHEIRO

***CONSUMO DE CAFEÍNA POR DOENTES COM
SINDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RODRIGO CUNHA
DR. TIAGO ALFARO**

MARÇO/2012

Índice

Resumo	2
Abstract.....	4
Palavras – Chave.....	5
Introdução.....	6
Material e Métodos	8
Resultados	10
Discussão e Conclusões.....	15
Agradecimentos	19
Referências	20

Resumo

Introdução: A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) está associada a uma disfunção cognitiva e a um aumento da incidência de doenças metabólicas e cardiovasculares. A cafeína é uma substância psicoactiva que produz efeitos estimulantes, de natureza ergogénica, aumentando a atenção e o desempenho em situações de fadiga nomeadamente de sonolência. Além disso, o consumo de cafeína está inversamente associado a patologias cardiovasculares e metabólicas. A interacção entre o consumo de cafeína e o SAOS poderá desenvolver-se de várias formas: o consumo de cafeína poderá diminuir o risco de desenvolvimento de SAOS através de efeitos lipolíticos, uma vez que o SAOS está fortemente relacionado com a obesidade ou pode actuar como auto-medicação nos efeitos psíquicos do SAOS, nomeadamente a sonolência e o défice neuro-cognitivo.

Objectivo: O objectivo deste estudo é a avaliação dos hábitos de consumo de cafeína nos últimos vinte anos, numa população de doentes com SAOS, e a sua associação com parâmetros de gravidade e evolução da doença.

Material e Métodos: Foram incluídos pacientes seguidos na consulta de patologia do sono dos Hospitais da Universidade de Coimbra, com SAOS diagnosticada através de estudo do sono. A avaliação dos hábitos de consumo de cafeína foi realizada através de um inquérito padronizado e validado, por via telefónica. Os dados clínicos, incluindo a patologia associada, o índice de massa corporal, sonolência e índice de apneia-hipopneia foram obtidos por consulta do processo clínico. Os dados demográficos e de consumo de cafeína foram ainda comparados com os dados de 49 indivíduos saudáveis já descritos num estudo prévio do nosso grupo.

Resultados: Este estudo mostra que o consumo de cafeína não está relacionado nem com a gravidade nem com a evolução da SAOS, nem com os principais factores de risco

Consumo de cafeína por doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono associados a SAOS. Isto é reforçado pela observação que o consumo de cafeína é semelhante entre os indivíduos doentes e saudáveis.

Conclusão: Conclui-se que o consumo de cafeína não influencia a evolução de SAOS. Isto significa que não se antevê nenhum benefício resultante do consumo de café mas significa também que o consumo de café não causa prejuízo nestes doentes pelo que o seu consumo pode ser aceite como seguro.

Abstract

Introduction: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with a global cognitive disorder and an increase of the incidence of metabolic and cardiovascular diseases. Caffeine is the most widely consumed psychoactive substance and is known to restore low levels of wakefulness and to counteract degraded cognitive task performance due to sleep deprivation. Furthermore, the consumption of caffeine is inversely correlated with the incidence of both cardiovascular and metabolic dysfunction, which are risk factors for OSA. Thus, caffeine consumption might interfere with OSA either by decreasing the risk of developing OSA through lipolytic effects since OSA is strongly related with obesity, or by acting as self-medication to counteract drowsiness or cognitive deficits.

Goal: The goal of this study is to evaluate if caffeine consumption in the 20 years previous to diagnosis, affects the incidence, severity and evolution of OSA.

Material and Methodology: Patients were recruited at the sleep pathology consultation of Coimbra University Hospitals, based on their diagnosis of OSA by means of a sleep study. The evaluation of caffeine consumption was performed using a standardized and validated questionnaire. Clinical data, including the associated pathology, body mass index, drowsiness and the hypopnea-apnea index was collected from the clinical records. The demographic and caffeine consumption were compared with data from 49 healthy individuals as described in a previous study from our group.

Results: The data shows that caffeine consumption is not associated with the severity of evolution of OSA and is similar between OSA patients and controls.

Conclusion: The present results indicate that caffeine consumption is not associated with the incidence, severity or evolution of OSA, therefore indicating that caffeine consumption can be tolerated in OSA patients.

Consumo de cafeína por doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono

Palavras – Chave: SAOS, Cafeína, Alvos de actuação da cafeína

Introdução

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença caracterizada por períodos de obstrução faríngea total ou parcial, durante o sono; tem uma prevalência de aproximadamente 3-7% nos homens e 2-5% nas mulheres, na população adulta.¹ Nas crianças não há predomínio em relação ao sexo sendo a sua prevalência estimada de 1-2%.² A semiologia e as consequências da SAOS - fragmentação do sono, hipoxémia, hipercapnia, oscilações marcadas na pressão intratorácica e aumento da actividade simpática - são resultado directo dos períodos de colapso repetido das vias aéreas superiores.³ Clinicamente, a SAOS define-se pela presença de sonolência diurna, roncopatia, interrupções respiratórias testemunhadas e micro-despertares devidos a sensação de sufoco ou engasgos, na presença de pelo menos 5 eventos respiratórios obstrutivos (apneias, hipopneias ou existência de um esforço respiratório durante pelo menos 10 segundos) por hora de sono. A presença de 15 ou mais eventos respiratórios obstrutivos por hora de sono na ausência de sintomas é também suficiente para o diagnóstico.³

O desenvolvimento da SAOS está fortemente relacionado com o excesso de peso corporal (principal factor de risco), presença de hábitos alcoólicos, tabágicos e medicamentosos com sedativos ou hipnóticos e alterações cranio-faciais e das vias aéreas superiores. Outros factores são o sexo masculino, a menopausa e a idade avançada, associando-se a prevalência de SAOS a um risco elevado de morbilidade e mortalidade que aumenta com a idade tendo um pico aos 55 anos, aproximadamente.¹ A evolução desta síndrome tem sido associada a uma disfunção intelectual global⁴, a um aumento do risco de acidentes de viação⁵ e a uma maior incidência de doenças metabólicas e cardiovasculares, sendo a sua prevalência muito maior ($\geq 50\%$) nos pacientes com estes distúrbios do que na restante população.¹

A cafeína é a substância psicoactiva de maior consumo no mundo ocidental.⁶ Há evidências sugerindo que o seu consumo está a expandir, quer pelo aumento da dose diária quer pelo início do seu uso em idades cada vez mais precoces.⁷ O consumo de cafeína produz efeitos estimulantes, aumentando os níveis de energia e diminuindo a sonolência, pelo seu modo actuação: bloqueio dos receptores de adenosina. A adenosina diminui a actividade neuronal, inibe a libertação da maior parte dos neurotransmissores e promove o sono.⁷ O consumo de cafeína associa-se a uma melhoria do perfil de risco cardiovascular e metabólico. O seu potencial terapêutico inclui efeitos anti-inflamatórios, lipolíticos, anti-oxidantes, anti-fibróticos, anti-angiogénicos e anti-diabéticos.⁸ Vários estudos demonstram ainda que a cafeína tem efeito neuroprotector e neurotrópico,⁸ e há ainda evidências que apontam que a cafeína pode ter um efeito protector no desenvolvimento de policitémia.⁸ Todas estas condições são comumente observadas nos pacientes de SAOS.

A interacção entre o consumo de cafeína e a SAOS poderá assim desenvolver-se de várias formas: por um lado o consumo de cafeína poderá diminuir o risco de desenvolvimento de SAOS através de efeitos lipolíticos, uma vez que esta está fortemente relacionada com a obesidade; por outro lado a cafeína pode actuar como auto-medicação nos efeitos psíquicos da doença, nomeadamente a sonolência e o défice neuro-cognitivo. No entanto, a associação entre o consumo de cafeína e o desenvolvimento e evolução do SAOS no adulto é essencialmente desconhecida.

O objectivo deste estudo é assim a avaliação dos hábitos de consumo de cafeína nos últimos vinte anos, numa população de doentes com SAOS, e a sua eventual associação com parâmetros de gravidade e evolução da doença.

Material e Métodos

Casos e controlos

Foram incluídos neste estudo 48 doentes sucessivos, de ambos os sexos, seguidos na consulta de patologia do sono dos Hospitais da Universidade de Coimbra, com SAOS diagnosticada entre 2009 e 2011, através do estudo poligráfico simplificado do sono e com indicação para terapêutica através de pressão positiva contínua – CPAP. Os dados demográficos e de consumo de cafeína foram ainda comparados com os dados de 49 indivíduos saudáveis já descritos num estudo prévio do nosso grupo.⁹

Recolha de dados

A avaliação dos hábitos de cafeína foi realizada através de um inquérito padronizado e validado, por via telefónica. O consumo de cafeína foi calculado através da soma do conteúdo desta substância em diferentes produtos alimentares consumidos. Neste estudo, considerámos as principais fontes de cafeína que foram avaliadas em vários estudos similares^{6, 9} – Café expresso, café instantâneo, descafeinado, chá (folhas, ervas, bagas), chá instantâneo e bebidas tipo “Coca-cola”. Segundo estes estudos, os valores padrão de cafeína existentes em cada porção das diferentes fontes são os seguintes – Café e chá (chávena): Café instantâneo = 60 mg, descafeinado = 3 mg, chá (folhas, ervas, bagas) = 30 mg, chá instantâneo = 20 mg; bebidas tipo “coca-cola” (lata ou garrafa 300 ml) = 18 mg. A quantidade de cafeína existente num café expresso e que serviu de valor para o nosso estudo, é de 100 mg. Cada participante foi inquirido sobre a toma diária de cada uma das principais fontes de cafeína, desde 1992 até 2011 nos doentes, e nos últimos 20 anos nos controlos. As médias do consumo diário nos anos que precederam o diagnóstico de SAOS e após este diagnóstico foram calculadas, no nosso estudo, a partir da multiplicação da quantidade de cafeína existente em cada uma das principais fontes com a média de consumo diário de cada uma das principais fontes nos anos respectivos.

Os dados clínicos, incluindo a patologia associada, o índice de massa corporal, e o índice de apneia-hipopneia foram obtidos por consulta do processo clínico, de onde se retirou ainda a pontuação na Escala de Epworth, aquando do diagnóstico de SAOS. Esta escala, onde se avalia subjectivamente a sonolência diurna, é um questionário de oito itens que questiona os pacientes sobre a probabilidade que têm de adormecer em diferentes situações, desde 0 (sem probabilidade de adormecer) até 3 (muito provável de adormecer), produzindo um score de 0 (mínimo) a 24 (máximo).²

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software IBM SPSS Statistics 20 (IBM, EUA). A caracterização das amostras foi feita usando a média aritmética, a mediana, o desvio padrão e as frequências relativas e absolutas. Os parâmetros quantitativos foram comparados usando o teste *t* de Student para amostras independentes e os parâmetros qualitativos foram comparados usando o teste do qui quadrado.

A comparação do consumo de cafeína antes e após o diagnóstico de SAOS foi feita usando o teste *t* de Student para amostras emparelhadas.

As correlações foram calculadas através do coeficiente de Pearson e Spearman, consoante a amostra apresentasse ou não distribuição normal. A avaliação da normalidade das distribuições foi avaliada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov

O valor-*p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, determinando um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Características da amostra

As principais características demográficas e clínicas dos indivíduos incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características principais dos participantes do estudo

		Pacientes	Controlos
N		48	49
Sexo masculino n (%)		42 (87,5)	21 (42,9)
Idade	média	58,58	41,71
	variação	37 – 80	18 – 82
I.M.C.	média	31,98	-
Escala de Epworth	média	10,58	-
I.A.H.	média	33,44	-
	média em supinação	53,45	-

IMC – índice de massa corporal; IAH – índice de apneia-hipopneia

Avaliação da correlação entre os factores de risco e a gravidade da SAOS:

Primeiro testámos a correlação entre dois factores de risco para o desenvolvimento de SAOS (idade e IMC) com a sua gravidade. Tal como se pode observar na Tabela 2, não foram encontradas correlações estatisticamente significativas.

Tabela 2 – Correlação entre o estágio de síndrome de apneia obstrutiva do sono e alguns dos seus principais factores de risco

	Coefficiente de Spearman	Valor-p
Idade	0,126	0,394
IMC	0,168	0,253

IMC – índice de massa corporal

Não foi ainda encontrada correlação entre a idade e o IMC ou entre a idade e a pontuação na escala de Epworth.

Comparação entre o consumo de cafeína entre os doentes com SAOS e os controlos saudáveis:

De seguida comparámos o consumo de cafeína entre os doentes do estudo, com SAOS e uma amostra de indivíduos saudáveis, já descritos em outro artigo.

A idade média das duas populações é significativamente diferente, sendo de $41,7 \pm 14,2$ nos controlos e de $58,6 \pm 10,7$ nos doentes com SAOS ($p < 0,001$) A distribuição por sexos também é significativamente diferente, com significativamente mais indivíduos do sexo masculino na população de doentes ($p < 0,001$).

Não se observaram diferenças no consumo de cafeína entre os controlos saudáveis ($203,9 \pm 127,5$ mg de cafeína por dia nos últimos 20 anos) e os doentes ($203,9 \pm 147,8$ mg de cafeína por dia nos 20 anos prévios ao diagnóstico).

Relação entre os hábitos tabágicos e o consumo de cafeína em doentes com SAOS:

De seguida, testámos a hipótese de que o consumo de cafeína nos últimos 20 anos, seria maior na população fumadora ou ex-fumadora quando comparada com a população não fumadora. O consumo médio diário de cafeína nos doentes fumadores ou ex-fumadores ($n=26$) foi de $204,5 \pm 164,0$ mg, enquanto que nos doentes não fumadores ($n=22$) foi de $203,3 \pm 136,0$ mg por dia, não se observando diferenças significativas no consumo de cafeína entre os grupos.

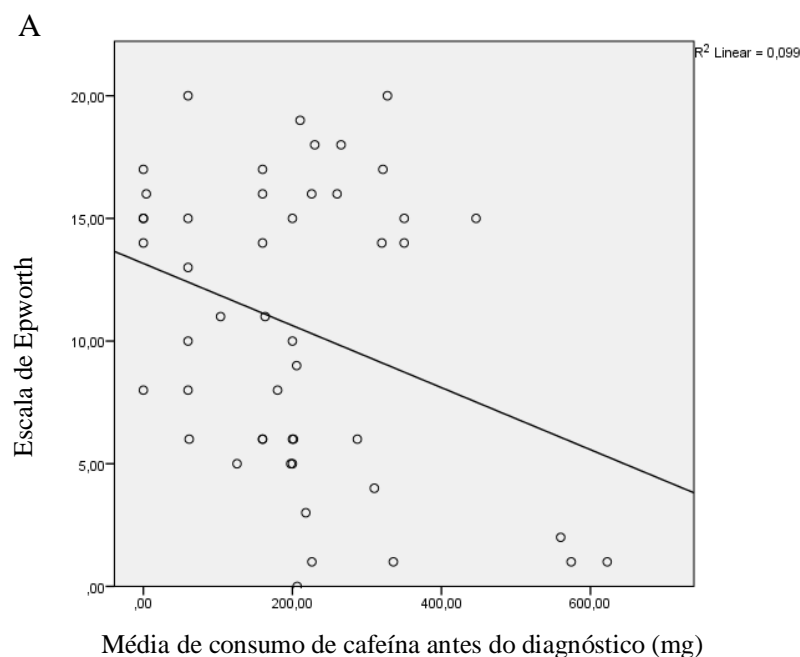
Avaliação da relação entre o consumo de cafeína e a toma de medicação hipnótica:

De seguida comparamos, pelo teste de X^2 , a toma de alguma medicação hipnótica dependendo se o consumo de cafeína diário, antes do diagnóstico de SAOS era inferior ou

Consumo de cafeína por doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono superior a 200 mg. O coeficiente de Pearson foi de 0,482 para a toma de benzodiazepinas, e de 0,926 para a toma de antidepressivos ($p > 0,05$). Assim, podemos afirmar que não se observaram diferenças significativas entre a toma de medicação e o consumo de cafeína previamente ao diagnóstico de SAOS.

Correlação entre o consumo de cafeína e a sonolência nos doentes com SAOS:

Quando foi avaliada a correlação entre a Escala de Epworth e o consumo de cafeína antes do diagnóstico, observou-se um coeficiente de Pearson de -0,314 ($p = 0,03$ e $R^2=0,099$) mostrando que existe uma correlação estatisticamente significativa estes dois parâmetros, ou seja o valor obtido na Escala de Epworth é menor quanto maior o consumo de cafeína. Esta relação já não é tão significativa após o diagnóstico embora haja uma tendência nesse sentido, Coeficiente de Pearson de -0,207 ($p = 0,158$ e $R^2=0,043$).



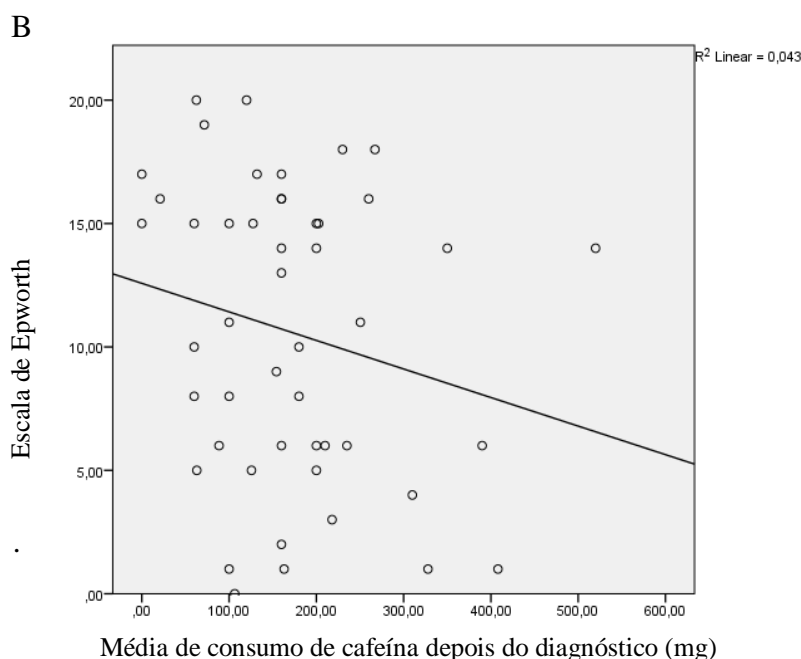


Figura 1. Correlação entre a Escala de Epworth e o consumo de cafeína antes (A) e após (B) o diagnóstico de SAOS.

Relação entre a gravidade da SAOS e o consumo de cafeína:

De seguida comparámos a gravidade da doença através dos valores de índice de apneia-hipopneia com o consumo de cafeína, antes e após o diagnóstico. Os coeficientes de Spearman = 0,229 e 0,259 ($p > 0,05$) respectivamente, mostram que esta correlação não foi significativa.

Cafeína e complicações da SAOS:

Foram ainda comparadas, pelo teste de X^2 , algumas das complicações mais frequentemente associadas à SAOS – doença coronária, acidente vascular cerebral, acidentes de viação, alterações cognitivas ou psiquiátricas e úlceras gástricas – dependendo se o consumo de cafeína diário era inferior ou superior a 100 mg. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Relação entre o consumo diário de cafeína e complicações da síndrome de apneia obstrutiva do sono

	Nível de significância
Hipertensão arterial	0,731
Doença coronária	0,851
Acidente vascular cerebral	0,731
Acidentes de viação	0,560
Alterações cognitivas	0,522
Alterações psiquiátricas	0,843
Úlcera gástrica	0,682

Não se observou assim, na nossa amostra, a existência de relação entre o consumo de cafeína e o desenvolvimento de complicações da SAOS.

Avaliação do consumo de cafeína antes e após o diagnóstico:

Na população de doentes com SAOS, o consumo de cafeína foi avaliado entre 17 a 19 anos antes do diagnóstico e entre 1 a 3 anos após o diagnóstico.

A média de consumo de cafeína diária foi de $204,0 \pm 147,8$ mg antes do diagnóstico e de $172,4 \pm 106,5$ mg após o diagnóstico; a diferença média de consumo antes e após o diagnóstico ($-31,57$ mg) não foi estatisticamente significativa, mas parece representar uma tendência ($p = 0,102$, teste t de Student para variáveis emparelhadas). Observou-se que 16 dos pacientes reduziram o consumo de cafeína após o diagnóstico, 13 pacientes aumentaram o consumo diário, enquanto 19 dos pacientes mantiveram os hábitos.

Discussão e Conclusões

A primeira conclusão deste estudo é que o consumo de cafeína não parece influenciar o desenvolvimento e a evolução da SAOS. Esta conclusão é reforçada pelo facto do consumo de cafeína ser semelhante entre os indivíduos doentes e os saudáveis.

Estas conclusões são surpreendentes, uma vez que já foi demonstrado o efeito benéfico da cafeína tanto a nível da prevenção de vários factores de risco para a SAOS (como a obesidade⁸) como a nível das complicações associadas a este síndrome, tal como o défice neuro-cognitivo.⁴ Também no tratamento da apneia do prematuro há evidências de que a cafeína é eficaz.²

O consumo de cafeína é há muito usado para combater o desejo alimentar e o ganho de peso.⁸ Isto acontece de diversas formas: a cafeína aumenta os níveis séricos nocturnos de melatonina, um regulador endógeno do ciclo circadiano, capaz de afectar a regulação da massa corporal e o balanço energético via leptina, uma hormona produzida pelo tecido adiposo que promove a redução na ingestão de alimentos, na adiposidade e no conteúdo plasmático de glicose e insulina. Apesar do anteriormente disposto, pensa-se que o principal papel terapêutico da cafeína na obesidade será o controlo da angiogénese.⁸ Uma vez que o tecido adiposo assegura a sua manutenção através da sua capacidade intrínseca de angiogénese, mesmo em condições de hipóxia, pela libertação de HIF-1, VEGF, IL-8 entre outros, a cafeína desempenha aqui um papel importante pelo seu efeito antagonista na regulação positiva do factor-1 da hipoxia, juntamente com o VEGF e a IL-8.⁸

Este último aspecto torna a cafeína como uma possível terapêutica promissora em coronariopatias, uma das complicações frequentes de SAOS, uma vez que pela inibição do VEGF altera o mecanismo de hiperplasia da camada íntima arterial. Também nestes doentes é comum a policitémia, e esta relaciona-se com um nível sérico elevado de VEGF. A cafeína pode ser uma escolha, também na policitémia.⁸

Consumo de cafeína por doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono

Os pacientes de SAOS, devido à forte associação da gravidade desta patologia com consequências importantes, como o aumento do risco de doença cardiovascular, poderão beneficiar do efeito da cafeína uma vez que esta tem sido associada a uma diminuição do risco cardiovascular e metabólico, através da modulação do sistema imuno-inflamatório, tal como acontece na diabetes ou na psoríase.⁸

Os pacientes de SAOS poderão também beneficiar dos efeitos neuroprotectores e neurotrópicos da cafeína, atendendo a que nestes doentes é comumente observado um défice neuro-cognitivo global, com défices na vigilância, concentração, estado de alerta, funções executivas e motoras e de memória a curto e longo prazo. O consumo de cafeína, além de estar associado a uma menor incidência de doenças neurodegenerativas,⁶ mostrou em pacientes com S.A.O.S. estar associado a uma melhoria da função neurofisiológica otimizando a atenção, o tempo de resposta, a actividade psicomotora, a lógica e a memória numérica, frásica, semântica, livre (*free recall*) e por reconhecimento.^{4,7} Estes resultados tomam especial importância quando aplicados em testes de viação, onde a cafeína na dose de 150-200mg melhorou o desempenho na condução, diminuindo o número de acidentes de viação.¹⁰

A fragmentação do sono vivida por estes pacientes leva a uma sonolência diurna excessiva e provavelmente a um aumento de consumo de cafeína, o que no nosso estudo se reflecte pela correlação entre um valor menor obtido na Escala de Epworth pelos doentes que têm um consumo de cafeína maior. Este grau de melhoria obtido nesta escala é provável que reflecta uma melhoria na qualidade de vida, uma vez a pontuação obtida nesta escala está relacionada com a avaliação de diferentes situações diárias. Embora ao consumo de cafeína esteja atribuído um sono menos reparador, há estudos que demonstram que a cafeína não actua como factor independente.⁷

A utilização terapêutica de CPAP nem sempre resolve inteiramente a sonolência diurna excessiva destes pacientes e por isso o uso de terapêuticas adjuvantes talvez seja benéfica nestes pacientes. Uma destas terapêuticas adjuvantes é o modafinil, um agente analéptico com indicação terapêutica na sonolência diurna excessiva associada à narcolepsia, que tem mostrado eficácia no tratamento da SAOS quando associado ao uso regular de CPAP. Embora este agente seja química e farmacologicamente diferente dos estimulantes do SNC, sendo-lhe atribuída uma actividade simpaticomimética negligenciável, um baixo risco de dependência e aparentemente sem efeitos adversos cardiovasculares ou no sono nocturno, vários estudos mostraram que este agente não tem qualquer efeito significativo no IMC, no índice de distúrbio respiratório ou nas patologias do sono de ordem respiratória, como a SAOS.¹¹ Além disso, nos pacientes com SAOS e sob terapêutica com CPAP foi relatada a presença de factores adversos tais como cefaleias, ansiedade generalizada, rinite, náuseas, tonturas ou insónias, quando se associou modafinil ao tratamento.¹¹ Outra limitação deste fármaco é o facto de não ter indicação como tratamento preventivo deste síndrome uma vez que não apresenta efeitos benéficos antecipados.¹¹

Apesar de podermos concluir deste estudo que o consumo de cafeína não apresenta relação com o consumo de vários fármacos psiquiátricos como os antidepressivos e as benzodiazepinas, há estudos que evidenciam que os pacientes psiquiátricos parecem ter um risco elevado para um consumo excessivo de cafeína.¹²

Uma das particularidades da cafeína é a sua capacidade de melhorar a eficácia de agentes terapêuticos co-administrados, sem comprometer a sua eficácia. Este facto foi provado pela co-administração da cafeína a analgésicos, e a agente quimioterápicos no tratamento de osteossarcomas.⁸

As maiores limitações deste estudo prendem-se com o tamanho da amostra, com o facto das duas amostras serem muito diferentes, nomeadamente em relação à idade e à

Consumo de cafeína por doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono distribuição por sexos e com o facto de a informação ser colhida de forma retrospectiva e por via telefónica. Estas limitações poderão influenciar as conclusões deste estudo, nomeadamente algumas das correlações que não foram encontradas. Estas poderão dever-se não só ao número da amostra, mas principalmente à grande variabilidade observada no consumo de cafeína.

Em conclusão, o presente estudo sugere que o consumo de cafeína não altera o desenvolvimento e a evolução de SAOS, embora esteja provada a sua eficácia em diferentes factores de risco e em algumas complicações de SAOS nomeadamente no combate à sonolência excessiva diurna. Neste sentido, esperamos que sejam realizados mais estudos prospectivos e numa amostra mais abrangente, que confirmem o potencial terapêutico da cafeína e os achados deste estudo. As conclusões do presente estudo levantam ainda algumas dúvidas sobre os mecanismos etiopatológicos desta doença e sobre o uso de Modafinil como terapêutica adjuvante.

Agradecimentos

À Dr.^a Maria João Matos, médica especialista do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Aos meus orientador, Professor Doutor Rodrigo Cunha, Professor associado com agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, e co-orientador, Dr. Tiago Alfaro, médico interno de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Referências

1. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv. Cardiol* 2011; 46: 1 – 42.
2. Khalil Samia, Maposa Douglas, *et al*; Caffeine in children with obstructive apnea. *M. E. J. Anesth* 2008; 19: 885 – 899.
3. Epstein Lawrence, Kristo David, *et al*; Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J.C.S.M* 2009; 5: 263 – 276.
4. Norman Daniel, Bardwell Wayne A., *et al*; Caffeine intake is independently associated with neuropsychological performance in patients with obstructive sleep apnea. *S. Breath* 2008; 12: 199-205.
5. Barbé F., Sunyer J., *et al*; Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Risk of Road Accidents in Sleep Apnea Patients. *Respiration* 2007; 74: 44-49.
6. Maia L and Mendonça A; Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 377 – 382.
7. Roehrs Timothy and Roth Thomas; Caffeine: Sleep and daytime sleepiness. *S. Med Reviews* 2008; 12: 153 – 162.
8. Myslobodsky M. and Eldan A.; Winning a Won Game: Caffeine Panacea for Obesity Syndemic. *Curr. Neuropharmacol.* 2010; 8: 149 – 160.
9. Costa Inês, Alfaro Tiago, *et al*; A Preliminary Study on the Effect of Caffeine Consumption on the Evolution of Sarcoidosis. *J. Caffeine Research* 2011. 1: 206-212.
10. Valck Elke and Cluydts Raymond; Slow-release caffeine as a countermeasure to driver sleepiness induced by partial sleep deprivation. *J. Sleep Research.* 2001; 10: 203-209.

11. Pack Allan, Black Jed, *et al*; Modafinil as Adjunct Therapy for Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. 194 (9): 1675-1681
12. Rihs Manfred, Muller Christian, *et al*; Caffeine consumption in hospitalized psychiatric patients. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin Neurosci.* 1996. 245: 83-92.