

Cafeína e algum do seu Potencial Terapêutico

JOAQUIM ALEXANDRE RIBEIRO

Instituto de Farmacologia e Neurociências, Faculdade de Medicina de Lisboa,
e Unidade de Neurociências, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Portugal

O amplo consumo de cafeína através de bebidas, em conjunto com o impacto das xantinas na investigação biomédica, levou a que muitos estudos se debruçassem sobre os seus efeitos em vez de a usar apenas como ferramenta para explorar os seus mecanismos de acção (ver Daly 2007; Ferré 2008).

A cafeína está presente sobretudo no café, que também contém vestígios de teofilina, mas não de teobromina. O chá é outra fonte conhecida de cafeína. A cafeína é um antagonista não selectivo dos receptores da adenosina. Enquanto ferramenta farmacológica, a cafeína não é muito útil uma vez que a sua selectividade para os diferentes receptores da adenosina é muito pobre. A cafeína exerce efeitos em todas as áreas do cérebro, e em consequência dos seus efeitos psicoactivos, é considerada, por determinadas Religiões, como por exemplo: Mormons, Adventistas e Hindus, como acontece com o álcool, nicotina e outras drogas, como uma substância que perturba a mente e estimula excessivamente os sentidos. O químico alemão, Friedrich Ferdinand Runge isolou a cafeína do café, tendo sido incitado para tal, em 1827, por Johann Wolfgang von Goethe. Na obra deste autor: “Fausto” a personagem Fausto vende a alma ao diabo em troca da juventude. De certo modo Goethe parece ter ‘antecipado em cerca de 200 anos’ a ideia da cafeína poder ser útil para retardar o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas mais frequentemente associadas a esta situação.

A estrutura química da cafeína foi desvendada bem perto do final do século XIX por Hermann Fischer e é bastante semelhante à da adenosina. A cafeína é metabolizada no fígado formando 3 dimetilxantinas: a **para-xantina**, que é responsável pelo aumento da lipólise, elevando os níveis de glicerol e os ácidos gordos no plasma sanguíneo; a **teobromina** que dilata os vasos sanguíneos

e aumenta o volume da urina; e a **teofilina** que relaxa a musculatura lisa dos brônquios e é usada para o tratamento da Asma. Cada um destes elementos é por sua vez metabolizado e libertado através da urina.

A cafeína possui várias acções biológicas tais como:

- 1 Ser antagonista dos receptores de adenosina
- 2 Inibir as fosfodiesterases, como por exemplo as fosfodiesterases do tipo 4, 1 e 5 (PDE4, PDE1, PDE5). Em relação à sua acção inibitória da PDE5, é interessante notar que a cafeína poderá actuar como o sildenafil, mas os possíveis efeitos relacionados com estas acções precisam de ser matéria de mais investigação para ver se uma potencial vasodilatação poderá contribuir para os efeitos da cafeína.
- 3 Promover a libertação de cálcio dos depósitos intracelulares (efeito explorado no uso do teste de contratura à cafeína-halotano para o diagnóstico de Hipertermia Maligna).
- 4 Interferir com os receptores GABA-A. De acordo com Daly (ver Daly, 2007) o desenvolvimento de análogos da cafeína poderá ajudar a compreender como explorar estes mecanismos e sua potencial acção terapêutica.

Devido à sua capacidade de atravessar com facilidade a barreira hematoencefálica e pelo facto de, nas quantidades habitualmente consumidas ser desprovida de efeitos tóxicos, a cafeína tem potencial terapêutico em algumas disfunções do sistema nervoso central tais como sono, cognição, aprendizagem e memória, e poderá modificar algumas disfunções cerebrais e doenças como a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, Epilepsia, dor/enxaqueca, Depressão e Esquizofrenia. Os efeitos adversos da cafeína podem incluir ansiedade, hipertensão, interacções medicamentosas e ainda sintomas de abstinência. Em voluntários humanos, a cafeína melhora a cognição; no entanto, também afecta o sono. Os efeitos terapêuticos ou adversos da cafeína são consideravelmente diferentes consoante seja administrada de uma forma crónica ou aguda. Por exemplo, o consumo crónico de cafeína pode ser neuroprotector. **Tolerância / Abstinência:** A tolerância desenvolve-se com rapidez após o consumo de doses elevadas, por exemplo a tolerância às perturbações do sono que ocorrem após o consumo médio de 400mg de cafeína três vezes ao dia sete dias por semana; tolerância aos efeitos secundários da cafeína após consumo de 300mg três vezes por dia durante 18 dias, sintomas de abstinência

que incluem dor de cabeça, irritabilidade, dificuldade de concentração, sonolência, insónias e dores de estômago, dores na parte superior do corpo e dores nas articulações (no período entre 12 a 24 horas após interrupção do consumo de cafeína, sendo o maior pico aproximadamente às 48 horas, e por norma duram entre um a cinco dias). Os analgésicos, como a aspirina, podem aliviar os sintomas da dor assim como uma pequena dose de cafeína. O consumo excessivo e a dependência ocorrem após a ingestão de cafeína em grandes quantidades, e especialmente durante longos períodos de tempo, causando “cafeinismo”. O “cafeísmo” combina dependência de cafeína com um vasto leque de sintomas físicos e mentais desagradáveis, nomeadamente nervosismo, irritabilidade, ansiedade, tremores, espasmos musculares, hiperreflexia, insónia, dores de cabeça, alcalose respiratória e palpitações cardíacas. A cafeína aumenta a produção do suco gástrico, por isso o consumo elevado de cafeína durante muito tempo poderá provocar úlcera péptica, esofagite erosiva e refluxo gastroesofágico.

Dados recentes mostraram que a ingestão de cafeína é inversamente associada ao risco da Doença de Alzheimer e essa associação não foi explicada devido à possível confusão relacionada com os hábitos e doenças. As propriedades psicoestimulantes da cafeína parecem reduzir o declínio cognitivo em mulheres mais velhas que não sofrem de demência e parece estar associado a um risco reduzido de sofrer de demência ou Doença de Alzheimer. Tal apoia o seu potencial para prevenir estas situações. A associação significativa entre a ingestão elevada de cafeína e uma menor incidência de Doença de Parkinson também foi relatado há alguns anos e a cafeína administrada antes da levodopa (medicamento usado para tratar a Doença de Parkinson), poderá melhorar a farmacocinética em certos doentes que sofrem desta doença.

Em conclusão, a cafeína, uma das substâncias mais universalmente consumidas, parece ser benéfica para ajudar a corrigir várias disfunções cerebrais, mas serão necessárias mais investigações e mais detalhadas de forma a consolidar a importância da cafeína como um agente neuroprotector do normal funcionamento do cérebro humano.

Agradecimentos:

O trabalho de investigação no laboratório do autor tem sido apoiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Fundação Calouste Gulbenkian, e União Europeia.

Referências:

- Daly JW (2007). Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci* 64, 2153-2169.
- Ferré S (2008). An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem* 105, 1067-1079.

A estrutura química da cafeína foi desvendada bem perto do final do século XIX por Hermann Fischer e é bastante semelhante à adenosina



Cafeína TRATAMENTO DE CEFALÉIAS | **Café** ASPECTOS GENÉTICOS | **Consumo** CAFEÍNA E O SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO



**PROF. DOUTOR
ANTÓNIO VAZ
CARNEIRO**

Director, Centro de Estudos de Medicina
Baseada na Evidência da Faculdade
de Medicina da Universidade de Lisboa

A partilha de dados científicos é crucial

A comunicação dos resultados da investigação científica é um passo absolutamente crucial para quem se dedica a esta actividade académica.

Com efeito, sem o conhecimento pela comunidade dos estudos em curso e a sua publicação final não é possível justificar o gasto de recursos nesta actividade, ainda por cima quando a maior parte deles são públicos (isto é, provêm dos impostos de todos nós).

Sob este ponto de vista, não é apenas imperioso comunicar o que se faz para se ser avaliado pelos pares (com as vantagens daí decorrentes), mas também por ser um imperativo ético indiscutível, numa perspectiva de responsabilização (*accountability*). Vem isto a propósito de duas reuniões que recentemente tiveram lugar em Lisboa sobre Café e Saúde.

Uma foi intitulada “Caffeine and the brain” e reuniu um conjunto de investi-

gadores nacionais e internacionais que durante dois dias (12 e 13 de Junho de 2009) discutiram os efeitos do café no Sistema Nervoso Central (SNC), através de apresentações detalhadas de modelos animais e estudos clínicos. Estiveram entre nós algumas das autoridades mundiais nesta matéria, sendo os resultados desta reunião vindo a ser publicados num suplemento especial do *Journal of Alzheimer Disease* de 2010.

A outra reunião científica foi a Guideline International Network Conference 2009, que reuniu no início de Novembro do ano passado nas instalações da Universidade Católica Portuguesa cerca de 400 participantes vindos de todo o mundo, tendo o tema sido “Translation of evidence in different countries”. Durante este evento científico puderam apresentar-se e discutir-se um conjunto muito alargado de temas em torno das Normas de Orientação Clínica (*guidelines*), um instrumento de grande importância na área da qualidade em saúde.

Ambos os *meetings* tiveram o apoio institucional da Associação Industrial e Comercial do Café, que fez questão de participar na realização destas tão importantes reuniões, demonstrando deste modo a excelência dos seus programas científicos. Por este facto, é justo elogiar os responsáveis por esta visão sofisticada e moderna sobre comunicação em saúde.

**Não é apenas
imperioso comunicar
o que se faz para
se ser avaliado
pelos pares, mas
também por ser
um imperativo
ético indiscutível**



Alimentos e Suplementos no manejo das enxaquecas

Sun-Edelstein C, et al, *Clinical Journal Pain* 2009;25:446-52.

Este artigo de revisão analisa o papel dos alimentos e dos suplementos no manejo da enxaqueca e contém um capítulo sobre cafeína. A cafeína é uma substância comum na dieta e pode ser encontrada no café, chá, refrigerantes e chocolate. Está ainda incluída em diversas prescrições, sobretudo em medicamentos de venda livre para as cefaleias. A cafeína actua através do bloqueio dos receptores inibitórios e excitatórios da adenosina do cérebro e dos vasos sanguíneos, resultando em vasoconstrição e libertação de neurotransmissores excitatórios. O efeito da cafeína no sistema nervoso central varia com a dose e com a frequência do seu consumo. Em doses baixas a moderadas (50-300

mg), a cafeína causa um aumento do estado de alerta, concentração e energia. Em doses superiores a 300 mg pode causar ansiedade, insónia e irritabilidade. O efeito da cafeína nas cefaleias pode ser paradoxal, uma vez que pode agravar ou aliviar as mesmas, dependendo da dose e frequência com que é consumida. Quando não é consumida de forma frequente, a cafeína é efectiva no tratamento das cefaleias porque tem um efeito analgésico ligeiro e também porque facilita a absorção de outros analgésicos. Por outro lado, a cafeína atravessa a barreira hematoencefálica rapidamente. Estas características tornam a cafeína um componente útil nas combinações de analgésicos. No entan-

to, o consumo habitual de doses elevadas (> 300 mg) está associado a cefaleias e o uso regular de analgésicos com cafeína está associado a cefaleias por excesso de medicação. As cefaleias também podem ocorrer com a interrupção repentina de cafeína, sobretudo em indivíduos com consumo igual ou superior a 200 mg de cafeína por dia. Quanto maior for a ingestão basal de cafeína, maior será a probabilidade de surgirem cefaleias com a paragem abrupta da mesma, apesar destas poderem ocorrer também com consumos de apenas 100 mg/dia. A interrupção da ingestão de cafeína pode estar ainda associada a depressão, sonolência e falta de concentração. Os indivíduos que sofrem de cefaleias e que desejem consumir bebidas com cafeína, devem limitar a ingestão diária

para menos de 200 mg; os que consomem analgésicos que contêm cafeína devem limitar a ingestão a 2 dias/semana para evitar o excesso de medicação. Finalmente os que desejem deixar de consumir cafeína, devem fazê-lo de forma gradual ao longo de várias semanas.



para menos de 200 mg; os que consomem analgésicos que contêm cafeína devem limitar a ingestão a 2 dias/semana para evitar o excesso de medicação. Finalmente os que desejem deixar de consumir cafeína, devem fazê-lo de forma gradual ao longo de várias semanas.

Para receber a nossa newsletter via e-mail ou correio basta entrar em contacto connosco. O Programa Café e Saúde gostaria de poder contar com o seu contributo. Se estiver a desenvolver alguma pesquisa na área do café e quiser ver o seu estudo divulgado, não hesite em contactar-nos. Com a sua ajuda, poderemos construir uma informação ainda mais fundamentada, contribuindo para o alargamento do conhecimento científico sobre a influência do café na saúde - www.cafeesaude.com.pt.



INICIATIVAS CAFÉ E SAÚDE

O programa Café e Saúde continua a desenvolver um conjunto de iniciativas com o objectivo de comunicar os benefícios do consumo moderado de Café na Saúde do Indivíduo junto dos profissionais de Saúde. Assim sendo, em 2009 o Programa Café e Saúde esteve presente em 11 Congressos Nacionais, nos quais distribuiu newsletters e booklets e alguns teve a oportunidade de identificar um especialista nacional para promover um conferência relacionado com o tema. No Congresso Português de Endocrinologia o Dr. Serafim Rosas falou em formato de conferência sobre Café e Saúde, enquanto no Congresso de Nutrição e Alimentação da Associação Portuguesa dos Nutricionistas, o Prof. Paulo Armada explicou a relação entre “Café e Desporto”. No Fórum de Saúde Mental em Enfermagem, o Prof. Alexandre Mendonça, neurologista, abordou o “Café e a Demência”. Por seu turno, o Dr. Carlos Martins, médico de clínica geral e membro do *advisory board*, mencionou os Benefícios do consumo moderado de café no Primeiro Congresso de Fitoterapia que decorreu em Lisboa. Em relação aos outros congressos, houve distribuição de newsletters e booklets e a elaboração de inquéritos junto dos participantes, nomeadamente: Congresso dos Clínicos Gerais, Reunião da Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado, Congresso Português de AVC, Reunião Ibero Americana de Guidelines na Prática Clínica e ainda Conferência Internacional de Guidelines na Prática Clínica. Pela primeira vez, o programa Café e Saúde esteve presente no Congresso Português de Ginecologia onde assegurou a Degustação de Café junto de 400 especialistas para além da habitual distribuição de newsletters e booklets.

Para além da forte presença em congressos, o Programa Café e Saúde promoveu vários seminários nomeadamente na Escola de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, na Alimentaria, na Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica e na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.



DRA. CATARINA SANTOS

Aluna do mestrado de Epidemiologia da FMUP, Interna do Internato Complementar



PROF. NUNO LUNET

Professor auxiliar convidado, Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Estudo nacional avalia efeito da cafeína em População Sénior

Que estudo está a desenvolver a norte do país, mais precisamente na região do Porto?

O projecto EPIPorto é um estudo de base populacional, em curso há cerca de 10 anos. Foram seleccionadas aleatoriamente cerca de 2500 pessoas que têm sido avaliadas ao longo do tempo. Os participantes são convidados a deslocar-se ao Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto a fim de responderem a um questionário sobre características sociais e demográficas, comportamentais, e sobre a sua história clínica. Adicionalmente são efectuadas avaliações relacionadas com os objectivos específicos das diferentes investigações e medições, tais como a realização de análises sanguíneas, electrocardiograma, medição da pressão arterial, do peso e da estatura, avaliação da função respiratória e da densidade mineral óssea.

A análise dos dados recolhidos tem permitido responder a numerosas questões, tendo resultado na publicação de dezenas de artigos científicos.

O que se pretende estudar?

O projecto EPIPorto tem como objectivo geral avaliar os determinantes de saúde na população adulta residente na cidade do Porto e tem permitido desenvolver investigações em diversas áreas. Recentemente efectuámos um estudo com o objectivo de quantificar a relação entre a ingestão de cafeína e o declínio cognitivo em indivíduos com mais de 65 anos. Os resultados obtidos sugerem um efeito protector da ingestão de cafeína, que deverá ser interpretado tendo também em consideração outras investigações com objectivos semelhantes, nem todas com resultados concordantes.

Este estudo envolve apenas investigadores portugueses ou tem também o contributo de centros internacionais?

Este estudo que quantificou a relação entre a exposição a cafeína e o declínio cognitivo envolveu investigadores do Serviço de Higiene e Epidemiologia da

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e do Instituto de Saúde da Universidade do Porto (ISPUP) e contou com a colaboração do Prof. Alexandre Mendonça da Universidade de Lisboa e da Prof. Karen Ritchie, do Hospital La Colombière, Montpellier.

Que motivos o levaram a desenvolver um estudo desta natureza?

Com o envelhecimento progressivo da população temos vindo a assistir a um aumento da prevalência de demência em todo o mundo, que segundo as previsões da OMS irá ser ainda mais expressivo nos países em desenvolvimento. A demência é uma patologia com um enorme impacto social e económico e para a qual não existe até ao momento um tratamento etiológico. Os fármacos disponíveis no mercado têm como objectivo o controlo dos sintomas mas não actuam ao nível do mecanismo causador da doença. Como tal, é de enorme interesse a identificação de factores de risco modificáveis, para que se possa actuar de forma preventiva. Vários estudos epidemiológicos têm procurado avaliar o papel da dieta no desenvolvimento de demência. A cafeína, por ser uma substância com propriedades farmacológicas ao nível do Sistema Nervoso Central e, ao mesmo tempo, presente em diversos alimentos que consumimos diariamente, assume naturalmente um papel de relevo no estudo dos factores de risco de demência.

As conclusões do estudo vão ser partilhadas com a comunidade científica?

Este estudo foi apresentado e discutido no último Congresso Português de Epidemiologia, no Porto, no Simpósio “Caffeine and brain”, em Lisboa, e foi aceite para publicação no Journal of Alzheimer's Disease.

Qual a sua opinião científica sobre a relação entre café e cérebro?

O café é uma mistura complexa cujos efeitos podem depender dos seus diferentes constituintes ou da interacção en-

tre eles. A cafeína é um desses constituintes, capaz de modificar a actuação de um importante neuromodulador do Sistema Nervoso Central - a adenosina. A associação entre o desenvolvimento de doença de Parkinson e o consumo de cafeína foi a primeira hipótese a ser testada no âmbito da actualmente tão discutida relação entre esta substância e as doenças neurológicas. A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa, cujos sintomas são condicionados por um défice de neurotransmissores que desempenham acções fundamentais ao nível do Sistema Nervoso Central, dos quais a dopamina é o exemplo mais paradigmático. É sabido que o sistema dopaminérgico é susceptível a intervenções neuromoduladoras, que em teoria podem contribuir para modificar o curso de doenças neurodegenerativas. A adenosina é uma das moléculas com o potencial de interferir no equilíbrio dopaminérgico. Foram conduzidos diversos estudos epidemiológicos para avaliar a existência e sentido de uma eventual associação, assentes neste pressuposto biológico. Os dados publicados na literatura permitem concluir que existe de facto uma associação inversa entre o consumo de cafeína e o desenvolvimento da doença de Parkinson, que parece ser mais consistente no sexo masculino.

A demência, e concretamente a doença de Alzheimer, é outro exemplo de uma patologia neurodegenerativa, com alguns aspectos em comum com a doença de Parkinson. Tem havido um interesse crescente na identificação de factores de risco modificáveis e, neste contexto, o consumo de cafeína tem vindo a ser alvo de alguns estudos epidemiológicos, embora os dados publicados sejam até à data bastante mais escassos do que em relação à doença de Parkinson. O fundamento biológico subjacente à hipótese teórica de que a cafeína é protectora em relação à demência de Alzheimer radica uma vez mais nos efeitos da adenosina ao nível do Sistema Nervoso Central, embora não estejam ainda completamente esclarecidos os mecanismos. O bloqueio de um determinado tipo de receptores da adenosina (A2A) parece limitar os fenómenos neurotóxicos induzidos por uma das proteínas que se acumulam de forma patológica no cérebro dos doentes (beta-amiloide). Para além disso, existem evidências experimentais em animais de que o bloqueio destes receptores poderá igualmente reduzir o efeito neurotóxico induzido pelos receptores NMDA do glutamato no hipocampo, implicados na patogénese da doença de Alzheimer e inclusivamente alvo de terapêuticas actuais. Existem por isso pressupostos biológicos que permitem equacionar um efeito protector da cafeína em relação às doenças neurodegenerativas. A investigação epidemiológica tem explorado um eventual efeito protector da cafeína, principalmente em relação à doença de Parkinson.