



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)
CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: BIOQUÍMICA METABÓLICA

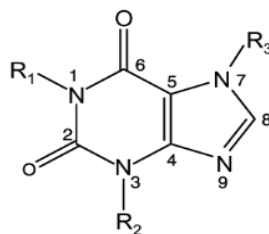
Bolsista: Wênia Lopes Feitosa – Graduanda do 3º período

Orientada por: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

AÇÕES DA CAFEÍNA NO ORGANISMO

As xantinas são uma classe de compostos químicos derivados de bases púricas livres, que são compostos nitrogenados heterocíclicos, provenientes do catabolismo de ácidos nucleicos, tais como hipoxantina, adenina, guanina e também nucleosídeos. Estes elementos possuem a fórmula molecular $C_5H_4N_4O_2$, tendo como nomenclatura, segundo a IUPAC, 3,7-diidropurina-2,6-diona, e sua massa molecular equivale a 152,1136 g/mol. São caracterizadas pelo seu núcleo xantínico, o qual corresponde a um anel de seis membros da pirimidina fundido com outro anel de cinco membros do imidazol que se dispõe da seguinte maneira (SIMÕES, 2017):

Figura 1: estrutura química das xantinas (anel xantínico).



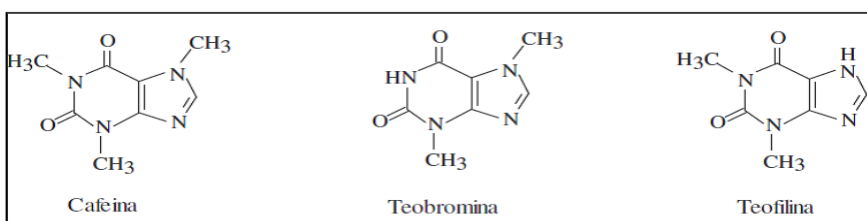
<https://pt.wikipedia.org/wiki/Xantina>

Devido as suas características estruturais e sua biossíntese não derivar de aminoácidos, alguns autores classificam as xantinas como pseudo-alcalóides e outros como alcalóides purínicos, que tem caráter anfótero, alta solubilidade em água, álcoois

e solventes orgânicos clorados e soluções alcalinas. Ademais, as metilxantinas, as quais são derivados metilados da xantina, são consideradas as substâncias farmacologicamente ativas com consumo mais difundido no mundo, por estarem presentes em diversas fontes alimentícias ou estimulantes não alcoólicos preparados de modo artesanal ou por processos industriais (GOLAN et al, 2014; SIMÕES, 2017).

As metilxantinas, mais abundantes são a cafeína, a teofilina e a teobromina, que podem ser encontradas no café, chá-da-índia, guaraná, cola, erva-mate e chocolate. A cafeína e a teofilina correspondem aos compostos de maior importância para o mercado farmacêutico por possuírem ações farmacológicas importantes, tais como o relaxamento da musculatura lisa (notavelmente a brônquica), efeito estimulante do sistema nervoso central e promover diurese (BUENO,2003).

Figura 2: estruturas químicas derivadas das xantinas (CARDOZO JUNIOR,2006).



Dentre as metilxantinas, a mais consumida é a cafeína, quimicamente conhecida por 1,3,7-trimetilxantina. Este composto é encontrado no café, uma das bebidas mais consumidas, dado que o hábito de tomar café foi desenvolvido na cultura árabe e disseminou-se por todo o mundo tornando-se um hábito universal. Desse modo, estima-se que até maio de 2019, 163,6 milhões de sacas de café com 60 kg foram consumidas no mundo, sendo 21 milhões destas sacas utilizadas no Brasil. Além do mais, o ato de tomar um “cafezinho” traz muitos benefícios que a maioria das pessoas desconhecem, em virtude do café ser uma bebida nutracêutica rica em vitamina B (ERNCARNAÇÃO, LIMA,2004; BRASIL, 2019).

O estudo científico das xantinas surgiu em 1776, quando Carl Wilhelm Von Scheel isolou o ácido úrico de cálculos biliares e da urina humana. Posteriormente, em 1884, E. Fischer propôs que o ácido úrico e substâncias quimicamente análogas poderiam ser chamadas “purinas”, incluindo muitos compostos biologicamente ativos, como a adenosina e as metilxantinas. Em 1820, F. Runge, isolou a cafeína e em 1895, E. Fischer desenvolveu um método para a síntese da cafeína e teofilina, porém este método não se mostrou eficaz para a síntese de outros derivados e por volta de 1900,

W. Traube elaborou um método mais versátil, que ainda é utilizado atualmente (CASTRO, 2009).

Figura 3: esquema da via de síntese da cafeína (ASHIHARA, 2008).

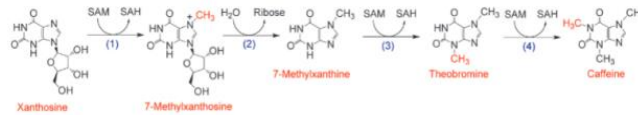
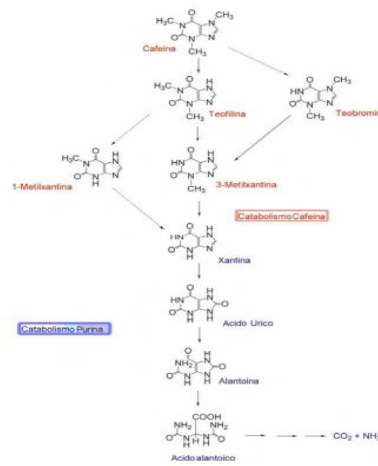


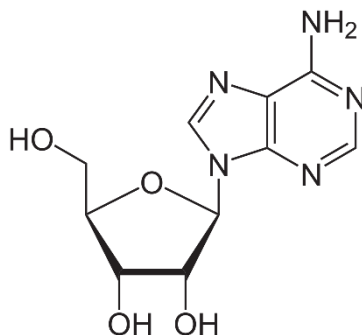
Figura 4: esquema da via de degradação da cafeína (ASHIHARA, 2008).



Após a descrição da síntese e degradação da cafeína, os estudos científicos se dedicaram a análise de seus efeitos farmacológicos e seu uso terapêutico, uma vez que as xantinas apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas atuando sobre os sistemas nervoso central, cardiovascular, renal e digestivo, além de agir sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos (TERZI,2010).

A via central de ação da cafeína ocorre pela estimulação do sistema nervoso simpático, em razão desta ser estruturalmente parecida com a adenosina, um nucleosídeo formado por uma adenina e uma ribose (figura 4). A adenosina no sistema nervoso central atua como um neuromodulador que age em todas células, principalmente nos neurônios e células da glia, controlando a excitabilidade neuronal, os processos sinápticos e a regulação da liberação de neurotransmissores (SILVA; FERREIRA, 2015).

Figura 5: estrutura química da adenosina.



<https://pt.wikipedia.org/wiki/Adenosina>

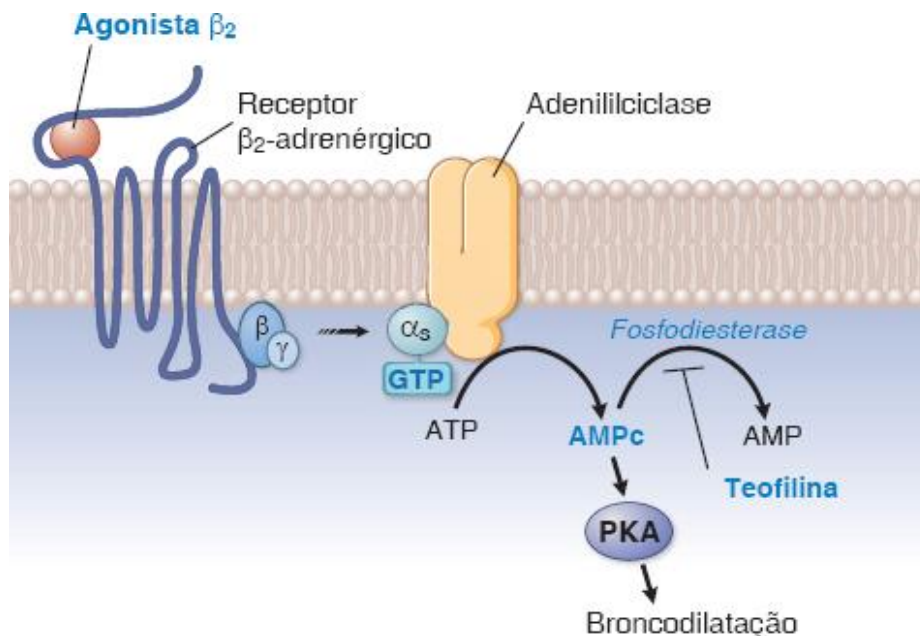
As ações da adenosina se processam após sua ligação com os seus receptores purinérgicos do tipo P1 acoplados a proteína G, sendo eles inibitórios como A₁ e A₃ ou excitatórios tal como A_{2A} e A_{2B}. A ativação dos receptores A₁ e/ou A₃ ocasiona uma diminuição nas concentrações de AMPc intracelular, enquanto que a ativação dos receptores A_{2A} e/ou A_{2B} provoca a elevação dos níveis de AMPc. Assim, a adenosina pode produzir efeitos inibitórios da atividade cerebral, desenvolver um papel importante no comportamento que variam da locomoção até o humor, como também influenciar os processos de aprendizagem e memória (PAGNUSSAT, 2015).

A adenosina, ao se ligar ao seu receptor, levará à inibição da enzima adenil ciclase, com conseqüente redução dos níveis de AMPc intracelular, o que inativa a proteína cinase A (PKA); como conseqüência, a concentração de cálcio no interior da célula diminui, provocando efeitos e sensações de relaxamento. A adenosina também reduz a atividade cerebral por meio da diminuição da excitação dos neurônios e baixa na atividade celular, produzindo um efeito calmante como o sono (TEIXEIRA, 2015).

A cafeína, por sua vez funciona como um antagonista para os receptores de adenosina. Portanto, ao se ligar a estes receptores, a cafeína promove a ativação da proteína G_s e conseqüente ativação da adenil ciclase, que é responsável por catalisar a hidrólise e ciclização do ATP em AMPc. O AMPc, que funciona como um segundo mensageiro, ativa a PKA que irá fosforilar outras proteínas intracelulares que promovem a contração no músculo cardíaco, devido aumentar a excitabilidade celular, sendo responsável pelo estado de alerta, e o relaxamento no músculo liso. Além disso, cafeína inibe as fosfodiesterases, enzimas que hidrolisam o AMPc. Com isso, a inibição das fosfodiesterases impede a degradação do AMPc nas células do musculo

liso, o que justifica o emprego da teofilina como agente broncodilatador no tratamento da asma (GOLAN et al, 2014).

Figura 6: Mecanismo de ação dos agonistas β_2 e da teofilina no processo de broncodilatação (GOLAN et al, 2014).



A cafeína, devido a sua ação central, por intermédio da sua interação com os receptores dopaminérgico, glutaminérgico e GABAérgico, apresenta alguns efeitos neuroprotetores que são capazes de influenciar alguns parâmetros fisiológicos como a memória e o aprendizado. Diante do exposto, a cafeína pode ser usada na prevenção e no tratamento de doenças neurodegenerativas, tal como a Doença de Alzheimer (CAZARIM; UETA, 2014).

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal, caracterizada pelo dano cognitivo, que acarreta a perda progressiva da memória, compreensão, capacidade de aprendizado e julgamento, levando à perturbação do exercício das atividades cotidianas. Esta enfermidade é a forma mais frequente de demência, compreendendo cerca de 60 a 70 % dos casos (BRASIL,2013).

Por conseguinte, estão sendo realizados estudos que analisam se a administração da cafeína durante toda vida adulta previne o declínio da memória em decorrência da idade e da DA. Hodiernamente, os dados obtidos são conflitantes, pois a administração de cafeína em camundongos transgênicos demonstraram efeitos benéficos, já em humanos os resultados ainda são inconclusivos (TEIXEIRA, 2015).

Um estudo realizado por GILBER et al. (2010) em Honolulu no Havai, analisou a ingestão da cafeína em indivíduos de meia-idade e sua relação com risco de demência. O trabalho abrangeu 3494 homens com idade média de 52 anos. Ao analisar os resultados da pesquisa, apenas 226 casos de demência e 347 casos de comprometimento cognitivo foram diagnosticados, evidenciando que a alta ingestão de cafeína reduz as chances dos indivíduos serem acometidos por essas patologias. Já em um estudo subsequente da Finlândia, realizado com gêmeos finlandeses, sugere que a ingestão de café na meia-idade e a diminuição dos riscos da DA não apresentaram associações.

Por outro lado, um estudo realizado em camundongos, nos quais a DA foi induzida pela administração de estreptozotocina intracerebroventricular e posteriormente tratados com cafeína, foi observado que o tratamento em questão protegeu os animais do comprometimento cognitivo decorrente da administração da toxina (TEIXEIRA, 2015).

Portanto, é perceptível a ação da cafeína no organismo, principalmente no processo saúde-doença dos indivíduos, contanto estudos que comprovem sua real eficácia nos processos fisiológicos da memória ainda encontram-se escassos. Desse modo, essa substância bastante disseminada e com forte poder econômico deveria receber um olhar especial por parte dos pesquisadores, para que seus efeitos sejam delineados e a cafeína seja uma terapêutica promissora na Doença de Alzheimer como em outras patologias que venham acometer os indivíduos.

BIBLIOGRÁFIA:

ASHIHARA, H., SANO, H., CROZIER, A., **Caffeine and related purine alkaloids: Biosynthesis, catabolism and genetic engineering**. Phytochemistry, v.69, p.841-856, 2008

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Sumário Executivo – Café**, 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Alzheimer. **Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013**.

BUENO, M. A. S. **Papel atual das metilxantinas (aminofilina e teofilina) nas doenças respiratórias**, São Paulo 2003

CARDOZO JUNIOR, E. L. **Teores de metilxantinas e compostos fenólicos em extratos de erva-mate (Ilex paraguariensis St. Hil.)**. Paraná, 2006.

CASTRO, L. S. **Estudo teórico da relação estrutura–atividade de derivados análogos da cafeína contra o câncer epitelial**. Goiânia, 2009.

CAZARIM, M. S; UETA, J. Café: uma bebida rica em substâncias com efeitos clínicos importantes, em especial a cafeína. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Ribeirão Preto, v. 35, n. 3, p. 363-370, 2014.

ENCARNAÇÃO, R. O.; LIMA, D. R. **Café & saúde humana**. 2004

GOLAN, D. et al. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

PAGNUSSAT, N. **O envolvimento dos receptores de adenosina A₁ e A_{2A} na memória em camundongos machos adultos**. Porto Alegre, 2015.

SILVA, L. F. M.; FERREIRA, K. S. **A visão da ciência nutricional sobre o café: faz bem ou faz mal?**. Rio de Janeiro, 2015.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. ArtMed, 2017

TEIXEIRA, J. E. **Neuroproteção por cafeína em modelo animal de Doença de Alzheimer**. Porto Alegre, 2015.

TERZI, D. M. **Avaliação do teor de cafeína em produtos descafeínados**. São Paulo, 2010.

