

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

Lorrane Dantas Alves

**EFEITOS BIOQUÍMICOS DA CAFEÍNA E A IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR A3
PARA SUA SINALIZAÇÃO**

Governador Valadares

2022

Lorrane Dantas Alves

**EFEITOS BIOQUÍMICOS DA CAFEÍNA E A IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR A3
PARA SUA SINALIZAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
apresentado ao Departamento de
Farmácia da Universidade Federal de Juiz
de Fora – Campus Governador Valadares,
como parte das exigências para a
aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso.

Orientador: David Henrique Rodrigues.

Governador Valadares

2022

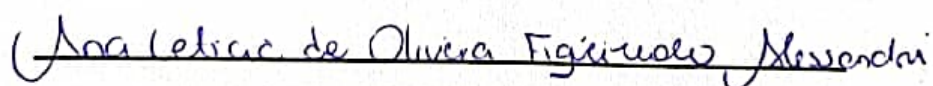
Lorrane Dantas Alves

**EFEITOS BIOQUÍMICOS DA CAFEÍNA E A IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR A3
PARA SUA SINALIZAÇÃO**

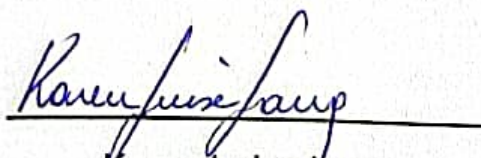
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Farmacêutico da
Universidade Federal de Juiz de Fora –
Campus Governador Valadares.

Aprovada em 15 de julho de 2022

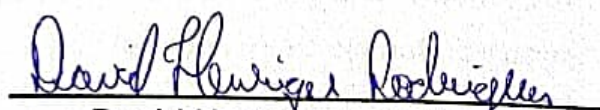
BANCA EXAMINADORA



Ana Letícia de Oliveira Figueiredo Alessandri



Karen Luise Lang



David Henrique Rodrigues

Lorrane Dantas Alves

**EFEITOS BIOQUÍMICOS DA CAFEÍNA E A IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR A3
PARA SUA SINALIZAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Farmacêutico da
Universidade Federal de Juiz de Fora –
Campus Governador Valadares.

Aprovada em 15 de julho de 2022

BANCA EXAMINADORA

Ana Letícia de Oliveira Figueiredo Alessandri

Karen Luise Lang

David Henrique Rodrigues

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais e aos meus irmãos, por todo amor que me deram e por terem sempre caminhado ao meu lado e me incentivado.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a oportunidade e me abençoado com mais uma graduação, por ter me sustentado com sua graça;

Aos meus pais, pelo infinito amor e apoio, por terem acreditado, pelo apoio financeiro, por terem celebrado comigo, e por me fortalecerem nas derrotas, pelas orações, pelos conselhos, pelas mensagens todos os dias pela manhã;

Aos meus irmãos, por serem sempre meu porto seguro, por todos os momentos maravilhosos ao lado de vocês, essa conquista é para vocês, o amor de vocês foi essencial para essa conquista.

À minha avó Zica, tia Salvina e tia Maria por terem me ajudado de todas as formas para eu conquistar esse sonho! Cada uma ajudou e apoiou de forma única e sou muito grata.

Dedico à minha avó Tereza essa conquista. Sei que ela estaria imensamente feliz comigo! Obrigada por ter sonhado comigo esse dia.

Aos meus amigos da faculdade, principalmente a minha amiga Sabrina, que esteve comigo todo esse tempo de graduação, seja nos sufocos, seja nas alegrias dessa faculdade. Sua amizade é e sempre será muito valiosa. Meu muito obrigado!

Ao meu marido, Iuri, por todo amor, por sonhar meus sonhos, por apoiar em todas as áreas e por todas as emoções que me trouxe nessa caminhada.

Ao meu orientador David, por ter sido um professor inspirador, por ter uma didática tão impecável, que abriu meus olhos para esse campo incrível da bioquímica, por ter aceitado o convite de me orientar neste trabalho e por ter acolhido meu tema e me ajudado a desenvolver com tanta precisão e com tanta dedicação.

RESUMO

A cafeína faz parte de um grupo de xantinas, denominadas de metilxantinas, é quimicamente conhecida por 1,3,7-trimetilxantina, e é o ingrediente ativo do café. A grande maioria dos brasileiros adultos consomem doses diárias de cafeína superiores a 300 mg, e muitos podem ser considerados como indivíduos fármacos dependentes. É utilizada principalmente, pois provoca aumento no estado de alerta, o sistema adenosinérgico parece ser mais sensível às ações da cafeína, onde ela age como um antagonista competitivo não seletivo dos receptores para adenosina (A1, A2A, A2B e A3), que pertencem à família de proteínas acopladas a proteínas G. A cafeína se liga com maior afinidade aos receptores adenosinérgicos do tipo A1 (acoplados à proteína G inibitória) e A2A (acoplados à proteína G estimulatória). Por algum tempo acreditava-se que o receptor A3 não tivesse grande relevância para os efeitos da cafeína devido a seu alto valor de constante de dissociação. A ativação de receptores A3 inibe a produção de AMPc, através da ação de uma proteína G inibitória. Além disso, a ativação da fosfolipase C também é descrita em cérebro de ratos após a ativação deste receptor. A partir de revisão de artigos de pesquisa laboratorial e pesquisa clínica, pode-se notar a importância da cafeína e a influência do receptor A3 em algumas doenças que causam comprometimento cognitivo, como por exemplo a doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. A doença afeta aproximadamente 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima de 80 anos. Os efeitos biológicos da ativação dos receptores A3 pela adenosina ainda são alvo de investigação, porém há evidências de que estes receptores sejam os mediadores de vários dos efeitos associados à cafeína. Estudos in vitro com neurônios indicam que a cafeína, ao antagonizar receptores A3, evita a internalização do precursor da proteína beta amiloide. Aparentemente, ao inibir essa internalização, diminui-se a geração da proteína beta amiloide madura, que é a proteína responsável pela degeneração na doença de Alzheimer (DA).

ABSTRACT

Caffeine is part of a group of xanthines, called methylxanthines, is chemically known as 1,3,7-trimethylxanthine, and is the active ingredient in coffee. The vast majority of Brazilian adults consume daily doses of caffeine greater than 300 mg, and many can be considered drug-dependent individuals. It is mainly used because it causes an increase in alertness, the adenosinergic system seems to be more sensitive to the actions of caffeine, where it acts as a non-selective competitive antagonist of adenosine receptors (A1, A2A, A2B and A3), which belong to the family of G-protein-coupled proteins. Caffeine binds with greater affinity to adenosinergic receptors type A1 (inhibitory G protein-coupled) and A2A (stimulatory G protein-coupled). For some time it was believed that the A3 receptor was not very relevant to the effects of caffeine due to its high dissociation constant value. Activation of A3 receptors inhibits cAMP production through the action of an inhibitory G protein. In addition, phospholipase C activation is also described in rat brain after activation of this receptor. From a review of laboratory research and clinical research articles, it can be noted the importance of caffeine and the influence of the A3 receptor in some diseases that cause cognitive impairment, such as Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is the neurodegenerative pathology most frequently associated with age, whose cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive disability and disability. The disease affects approximately 10% of individuals over 65 years of age and 40% over 80 years of age. The biological effects of activation of A3 receptors by adenosine are still under investigation, but there is evidence that these receptors are the mediators of several of the effects associated with caffeine. In vitro studies with neurons indicate that caffeine, by antagonizing A3 receptors, prevents the internalization of the amyloid beta protein precursor. Apparently, by inhibiting this internalization, the generation of mature beta amyloid protein, which is the protein responsible for degeneration in Alzheimer's disease (AD), is reduced.

Palavras-chave: cafeína; café; adenosina; receptores de adenosina; receptor A3; cafeína e receptor A3; cafeína e bioquímica.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura da cafeína	9
Figura 2. Planejamento esquemático da Sildenafil.....	20
Figura 3. Esquema de conversão de ATP em Adenosina.....	22
Figura 4. Estruturas químicas da adenosina e cafeína. Demonstração da semelhança estrutural da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita), 2D.....	23
Figura 5. Estruturas químicas da adenosina e cafeína. Demonstração da semelhança estrutural da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita), 3D	23
Figura 6. Sinalização adenosinérgica. Esquema demonstrando os subtipos de receptores de adenosina e as suas vias clássicas de sinalização.....	24
Figura 7. Proteína G levando a ativação de PKA (proteína cinase dependente de AMPc).....	24
Figura 8. Proteína Gq levando a ativação de Fosfolipase C e abertura de canais de Ca⁺².....	25
Figura 9. Ligação da cafeína versus ligação da adenosina. Esquema demonstrando os efeitos esperados quando há ligação da adenosina e ligação da cafeína.....	26

Lista de Abreviações e Siglas

ADOR - Antagonismo do receptor de adenosina

ARS – Receptores de Adenosina

DA - Doença de Alzheimer

GABA - ácido gama-aminobutírico

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MCI – Prejuízo/Comprometimento cognitivo leve (do inglês “mild cognitive impairment”)

Mmol/L - milimol por litro

nM - nanômetros

PDE – Fosfodiesterase

RAA3 - Receptor de Adenosina A3

SCIELO - Scientific Electronic Library Online

SPR - Ressonância Plasmônica de Superfície (do inglês Surface Plasmon Resonance)

SNC – Sistema nervoso central

TNF-a - Fator de necrose tumoral alfa

μM - micrômetro

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
JUSTIFICATIVA.....	13
OBJETIVO GERAL.....	14
HIPÓTESES.....	15
METODOLOGIA.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSSÃO.....	18
Inibição da enzima fosfodiesterase.....	19
Antagonismo do receptor de GABA.....	21
Aumento do influxo de cálcio no meio intracelular.....	22
Antagonismo dos receptores para adenosina.....	22
Os receptores de adenosina do tipo A1.....	28
Os receptores de adenosina do tipo A2A.....	28
Os receptores de adenosina do tipo A2B.....	29
Os receptores de adenosina do tipo A3.....	30
CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A cafeína é uma substância presente em diversos alimentos e fármacos na atualidade. No Brasil, ela é consumida majoritariamente a partir do café. A grande maioria dos brasileiros adultos consomem doses diárias de cafeína superiores a 300 mg, e alguns podem ser considerados como fármacos dependentes. A cafeína é, portanto, uma droga que causa dependência física e psicológica, e opera por mecanismos similares às anfetaminas e à cocaína. Seus efeitos, entretanto, são mais fracos que estas drogas, mesmo agindo em receptores similares no sistema nervoso central (REIS, M.S.; *et al.* 2001). A falta de cafeína pode causar sintomas de abstinência como letargia, irritabilidade e uma cefaléia característica, mas a adicção, embora documentada, é rara. Sintomas de abstinência da cafeína clinicamente importantes são comuns mesmo em usuários de quantidades pequenas a moderadas (GOLAN, 2014).

Um dos motivos de seu consumo é o aumento do estado de alerta que ela induz; por isso, motoristas e estudantes tomam doses elevadas de café para permanecerem acordados ou em vigília. A cafeína é um estimulante do sistema nervoso central (SNC), da função cardíaca, da circulação sanguínea e da liberação de adrenalina. Em conjunto com a cafeína, a adrenalina estimula uma grande variedade de tecidos, potencializam a contração muscular, elevam o índice de quebra de glicogênio muscular e hepático (MELLO *et al.* 2007), e também tem ação estimulante respiratória (ação broncodilatadora), sendo por isso usada no tratamento da apneia da prematuridade (BATISTUZZO, *et al.* 2011). A cafeína também tem efeito discreto sobre a frequência e intensidade respiratória. Isso se deve mais uma vez ao seu efeito de receptor antagonista de adenosina localizados no centro respiratórios superiores; desta forma ela aumenta a sensibilidade à concentração de gás carbônico e então provoca tal eventualidade (ALMEIDA; PEREIRA; MOREIRA, 2013).

No Brasil, a cafeína é encontrada em dezenas de medicamentos, não raro irracionais, usados principalmente como antigripais, analgésicos, antitérmicos e miorrelaxantes musculares (KOROLKOVAS; FRANÇA 2005/2006).

A cafeína pertence ao grupo das metilxantinas, que são consideradas as substâncias farmacologicamente ativas com consumo mais difundido no mundo. Elas são constituintes químicos de várias bebidas alimentícias ou estimulantes não alcoólicas, como café, chá-da-índia, guaraná, cola e chocolate, consumidas como preparações caseiras ou produtos industrializados, tendo grande importância econômica e cultural (SIMÕES, *et al.* 2017). Como já afirmado anteriormente, a cafeína faz parte de um grupo de xantinas, denominadas de metilxantinas, é quimicamente conhecida por 1,3,7-trimetilxantina, e é o ingrediente ativo do café (SILVA, 2003). A estrutura química da cafeína está ilustrada na Figura 1.

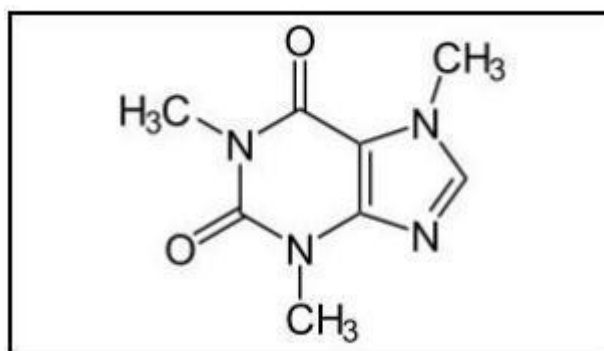


Figura 1. Estrutura da cafeína

A cafeína é autoadministrada como estimulante para combater a sonolência (GOLAN, 2014). Os efeitos comportamentais mais notáveis da cafeína ocorrem após a ingestão de doses baixas a moderadas (50-300 mg), verificando-se uma melhoria na performance cognitiva e psicomotora do consumidor (melhoria do estado de alerta, da energia, da capacidade de concentração, do desempenho em tarefas simples, da vigilância auditiva, do tempo de retenção visual e diminuição da sonolência e do cansaço) (NEHLIG, A., 2004). Desse modo, a cafeína é uma substância que pode alterar o funcionamento do SNC e influenciar a cognição em mamíferos, incluindo os diferentes tipos de memória (SZCZEPANIK, 2015).

Além de seus efeitos agudos sobre o estado de alerta, estudos epidemiológicos têm mostrado efeitos benéficos do consumo crônico de cafeína na prevenção ou retardo de doenças que causam déficits cognitivos e locomotores como o comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer (SZCZEPANIK, 2015). Além disso, alguns estudos identificaram um efeito da cafeína na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória, que geralmente é observada após

o tratamento de longo prazo com cafeína, e demonstram uma melhora na aprendizagem dependente do hipocampo, na memória de curto prazo e na potenciação precoce de longo prazo, em modelos animais para doença de Alzheimer, privação de sono ou envelhecimento (ALHAIDER, *et al.*, 2010 / FAIVRE, *et al.*; 2018).

Os efeitos da cafeína ocorrem a partir de sua interação com macromoléculas presentes tanto na membrana celular quanto no citosol. Na membrana celular, os principais alvos são os receptores de adenosina e o receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA), enquanto no citosol podem ser citados a enzima fosfodiesterase e alguns canais de cálcio. O estudo desses alvos moleculares é relevante para uma maior compreensão dos efeitos da cafeína e pode auxiliar em possíveis aplicações dessa substância na clínica.

Entre os alvos moleculares da cafeína, destacam-se os receptores de adenosina, que são de quatro tipos possíveis: A1, A2A, A2B e A3. Acredita-se que eles tenham a maior relevância nos efeitos bioquímicos da cafeína, muito embora não esteja claro qual a importância relativa de cada um dos receptores de adenosina.

Até o momento, a maior parte das evidências apontam para uma importância maior dos receptores A1 e A2A na mediação dos efeitos da cafeína. Entretanto, há indícios de que o receptor do tipo A3 também possa ser relevante para a ação da cafeína. Assim, o foco deste trabalho será nesses receptores, em especial o receptor do tipo A3 cuja importância era anteriormente negligenciada.

2. JUSTIFICATIVA

A investigação dos efeitos bioquímicos da cafeína é de grande importância uma vez que a cafeína é uma substância amplamente consumida, não somente no café mas em diversos outros produtos como cacau, bebidas de guaraná e cola e em chás, além de medicamentos vendidos sem prescrição médica, como para dor de cabeça e em associações com antialérgicos. Por ter seu consumo tão difundido pode ser considerada como droga, e com grande impacto social.

Os efeitos bioquímicos da cafeína já são bem estudados, porém há dúvidas a respeito da relevância de cada alvo molecular da cafeína para seus efeitos clínicos. Nesse contexto, o estudo da importância relativa de cada alvo molecular da cafeína possibilita um melhor entendimento dos efeitos dessa substância. Dentre os alvos moleculares, destacam-se os receptores de adenosina.

Entre os receptores de adenosina, o receptor A3 pode estar contribuindo para os efeitos da cafeína numa intensidade maior do que se supunha anteriormente, o que justifica um estudo mais detalhado sobre este receptor.

3. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura científica sobre os alvos moleculares da cafeína e os seus mecanismos bioquímicos que resultam em efeitos farmacológicos, investigando particularmente, a importância do receptor de adenosina A3 que levam a esses efeitos.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais alvos moleculares da cafeína;
- Discutir a sinalização intracelular que é resultado da ação da cafeína;
- Investigar os alvos da cafeína que tenham maior relevância para os seus efeitos;
- Estudar a importância do receptor de adenosina A3 para os efeitos da cafeína.

4. HIPÓTESES

Tema: Importância de cada um dos alvos moleculares da cafeína para seus efeitos bioquímicos

Pergunta /Problema: Todos os receptores de adenosina são importantes para os efeitos da cafeína?

Hipótese alternativa:

O receptor A3 é relevante para os efeitos bioquímicos da cafeína.

Hipótese nula:

O receptor A3 não é relevante para os efeitos bioquímicos da cafeína.

5. METODOLOGIA

O Estudo de carácter bibliográfico foi realizado através de uma revisão em que o levantamento ocorreu nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).

Foi realizada busca bibliográfica abrangendo o período de 1992 (ano da caracterização e clonagem do receptor de adenosina A3) a maio/2022.

Foram utilizados para busca os seguintes descritores:

- caffeine;
- adenosine receptors;
- cafeína e bioquímica;
- caffeine and biochemistry
- receptores adenosina;
- receptores e cafeína;
- caffeine A3 receptor;
- biochemistry;
- café.

Como conectores foram utilizados: **E** e **AND**

Os critérios de inclusão dos estudos foram: os que apresentarem aspectos relevantes sobre efeitos bioquímicos provocados pela cafeína mediados pelo receptor de adenosina A3 disponíveis nos idiomas português e inglês. Apenas publicações compatíveis e relacionadas com o tema, sendo ainda trabalhos de revisão e trabalhos originais.

Critério de exclusão: foram excluídos artigos que abordassem os receptores A3 como alvos de moléculas que não fossem a cafeína.

O trabalho será apresentado no formato de revisão bibliográfica narrativa, com algumas imagens ilustrativas sobre mecanismos.

6. RESULTADOS

De todos os artigos encontrados, foram selecionadas as revisões, artigos de pesquisa laboratorial e de pesquisa clínica.

Ao fim da pesquisa bibliográfica, foram selecionados 56 artigos que descreviam o papel dos receptores de adenosina que são ativados pela cafeína. Dessas, 4 analisavam receptores A1; 8 analisavam o receptor A2A; 10 analisavam o receptor A2B e 34 investigavam o efeito do receptor A3 ativado pela cafeína.

7. DISCUSSÃO

Dados da "Food and Agriculture Organization of the United Nations" (FAO) estimam que o consumo de cafeína no Brasil esteja em torno de 40 mg/pessoa/dia. A quantidade de cafeína em uma xícara (150 mL) de café varia de 40 a 180 mg de cafeína, enquanto a quantidade dessa substância numa lata de refrigerante do tipo "cola" está em torno de 26-58 mg. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

A cafeína age primariamente sobre o córtex, a seguir sobre o bulbo e finalmente sobre a medula espinhal. No córtex, a ação se manifesta especialmente sobre as funções psíquicas, no sentido de aclarar as ideias, melhorar a fadiga e o estado de vigília. Estimulam os centros bulbares, principalmente quando estão deprimidos (centros respiratórios, vasomotores e vagal). Na medula provocam excitabilidade reflexa em doses altas, capazes de ocasionar o aparecimento de convulsões crônicas. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

A cafeína em dosagens terapêuticas de 150 a 200 mg estimula as funções psíquicas, não ocorrendo depressão após esta atuação. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007). Isso equivale a aproximadamente 4 xícaras de café.

O esforço intelectual se torna mais fácil, o mesmo ocorrendo com a associação de ideias e atenção. As provas psicológicas demonstram que os tempos de reação se reduzem à escrita e as operações matemáticas se tornam mais velozes. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

A cafeína exerce estimulação direta sobre o miocárdio, provocando aumento no rendimento cardíaco, na força de contração e frequência. No entanto, por sua ação sobre o nervo vagal, tende a produzir diminuição da frequência cardíaca. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

Na circulação cerebral, desde há muito tempo, acreditava-se que as xantinas aumentavam a circulação cerebral por vasodilatação nesse território, mas estudos mais recentes demonstram que a cafeína provoca diminuição do caudal sanguíneo cerebral pelo aumento da resistência cerebrovascular (vasoconstrição), tanto em pessoas normais como em hipertensos. Nesse caso, o efeito das xantinas traz como consequência o alívio da cefaléia pela diminuição da distensão da artéria cerebral. Possuem ligeira ação diurética, principalmente por diminuírem a reabsorção tubular do cloreto e do sódio. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

A contração muscular estriada é fortalecida pela ação das xantinas, traduzida por aumento da capacidade para o trabalho muscular. Esta ação está intimamente relacionada com o aumento do metabolismo celular provocado pelas xantinas que intensificam a glicogenólise. As xantinas aumentam a secreção gástrica tanto do ácido clorídrico como a da pepsina. Todas as xantinas são irritantes para a mucosa gástrica, podendo produzir náusea e vômito, o que limita as doses quando administradas por via oral. (DELUCIA, R.; *et al.* 2007).

7.1. AÇÃO E LIGAÇÃO DA CAFEÍNA

No SNC, a cafeína age de maneira não seletiva em diversos alvos moleculares, apresentando basicamente quatro diferentes mecanismos de ação:

- Inibição da enzima fosfodiesterase;
- Bloqueio do receptor GABAA;
- Aumento do influxo de cálcio no meio intracelular.
- Antagonismo dos receptores para adenosina.

A seguir, serão apresentados cada um dos mecanismos supracitados. A maior ênfase será dada ao antagonismo de receptores para adenosina, justamente o principal mecanismo proposto para as ações da cafeína.

7.1.1. Inibição da enzima fosfodiesterase

A inibição fraca de fosfodiesterases (PDE) é uma atividade há muito conhecida da cafeína que iniciou uma química medicinal elaborada com xantinas como um modelo natural para o desenvolvimento de inibidores potentes de PDE (DALY, J. W., 2007– BEAVO, J. A. *et al.*; 1990).

As metilxantinas também aumentam a adenosina monofosfato cíclico (AMPC) através da inibição da PDE, o que subscreve algumas das suas ações farmacológicas independentemente do antagonismo do receptor de adenosina. (RANG; DALE, 2016).

A cafeína inibe a fosfodiesterase, com aumento do efeito e da duração de ação do AMPC intracelular (SAWYNOK J., 2011). Ocorre, assim, uma potencialização dos efeitos das catecolaminas. As metilxantinas também aumentam

a liberação de catecolaminas (CASTRO, A., *et al.*, 2005). A constante de inibição para este efeito (inibição da fosfodiesterase) é $480 \mu\text{mol.L}^{-1}$ (CARRILLO, JA, *et al.*; 2000).

Esse efeito, não parece ocorrer *in vivo* em condições habituais, já que uma concentração bem maior do que a concentração terapêutica de cafeína (100 a $1.000 \mu\text{mol.L}^{-1}$) é requerida, os quais adquirem importância em uma situação de intoxicação (CARRILLO J.A, *et al.*; 2000).

A cafeína, uma trimetilxantina natural descrita como inibidora de fosfodiesterases, é responsável também pelas propriedades de potencializar a vigília e contribuiu para a descoberta recente do sildenafil (Viagra®). Este novo fármaco desenvolvido pela Pfizer, e lançado no Brasil em 1999, teve sua estrutura planejada a partir do zaprinaste (derivado triazolopirimidinônico), um inibidor de fosfodiesterase (PDE) mais seletivo que a trimetilxantina que o inspirou (Figura 2). Os pesquisadores da Pfizer, liderados por Simon Campbell, buscavam inibidores de PDE-3 capazes de serem empregados no tratamento da angina. Entretanto, pesquisando nas substâncias sildenafil e zaprinaste outras propriedades relatadas em estudos de ensaios clínicos referentes à provocação de ereções persistentes, detectaram a isoforma-5 como sendo o alvo do composto desenvolvido, i.e. o citrato de sildenafil que possui o núcleo pirazolo-pirimidinônico, isómero híbrido do zaprinaste e da cafeína. (Langtry, H. D.; *et al.*; 1999; Maw, G. N.; 1999; Ghofrani, H. A; *et al.* 2006; Campbell, S. F.; 2000).

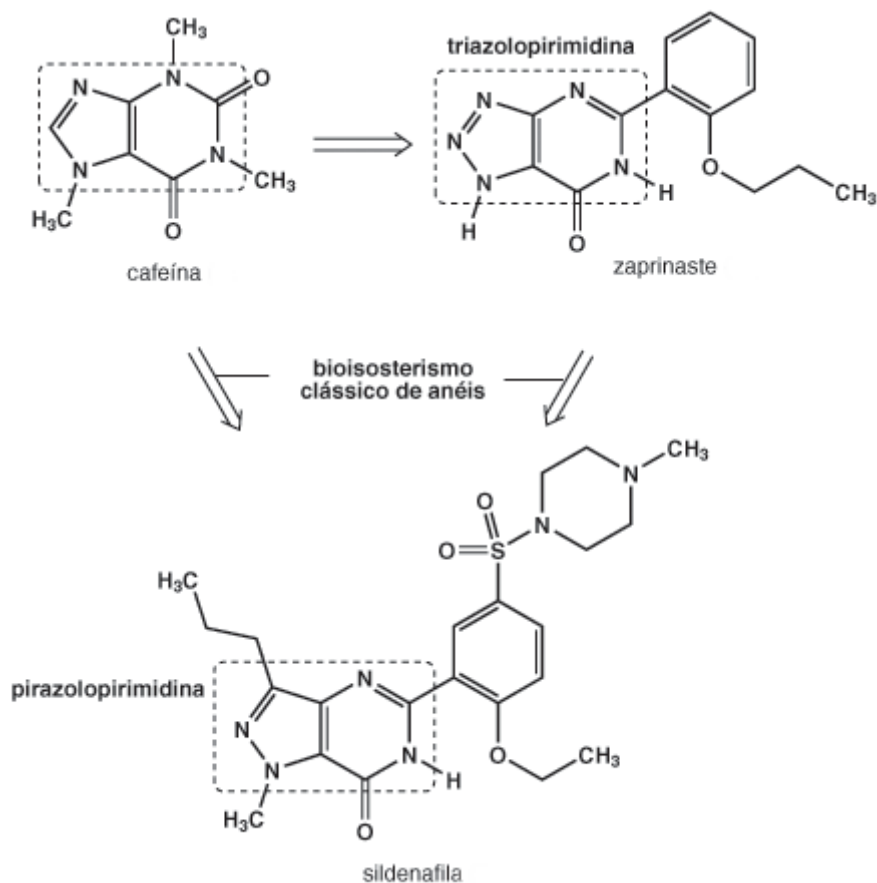


Figura 2. Planejamento esquemático da Sildenafil. Adaptado de Santos, A. R.; *et al.* Química Nova. 2007.

Os inibidores de PDE5 (ex: Sildenafil) têm inúmeros efeitos fisiológicos na coróide relacionados ao fluxo sanguíneo, como consequências clínicas em coriorretinopatia serosa central (CCS) e degeneração macular relacionada à idade. Esse inibidor pode ainda estar associado a um risco significativamente aumentado de melanoma em homens. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar se a associação é causal. Também há o risco de complicações cardiovasculares. Porém esses efeitos da PDE são obtidos através do uso da Sildenafil. (De Sales Rodrigues *et al.* 2021).

7.1.2. Antagonismo do receptor de GABA

A cafeína modula os receptores de ácido gama-amino butírico (GABA) através do local de ligação da benzodiazepina (SHI, D. *et al.*; 2003 - NEHLIG, A., *et al.*; 1992) e para inibir a acetilcolinesterase (FABIANI, C.; *et al.*; 2018 - KARADSHEH,

N.; *et al.*; 1991) com potências micromolares intermediárias a altas que também podem estar envolvidas nos efeitos da cafeína no SNC.

A cafeína e a teofilina agem como antagonistas ou agonistas reversos nos locais de ação dos benzodiazepínicos (SHI, D.; *et al.*; 2003), ou seja, agem bloqueando os receptores GABA (SAWYNOK, J., 2010).

Entretanto, as concentrações de cafeína necessárias para promoverem esse efeito são centenas de vezes maiores que as concentrações de cafeína atingidas com uma dieta habitual (SAWYNOK, J, 2010). Assim, acredita-se que o bloqueio do receptor de GABA não seja tão relevante para os efeitos bioquímicos e clínicos da cafeína.

7.1.3. Aumento do influxo de cálcio no meio intracelular

A cafeína ativa os canais de cálcio sensíveis à rianodina encontrados nos retículos endoplasmáticos e sarcoplasmáticos, levando à liberação de cálcio intracelular. Concentrações milimolares de cafeína, necessárias para ativar os canais (SHI D, *et al.*; 2003) também deflagram outros efeitos na homeostase do cálcio, tais como inibição de canais sensíveis a IP3 (inositol trifosfato) (DALY J.W., 2007). Até o momento, a cafeína parece ser a xantina mais potente e mais seletiva para os canais de cálcio sensíveis à rianodina (CHENG LZ, *et al.*; 2010).

Como já mencionado anteriormente, esse efeito, bem como o de inibição da fosfodiesterase, não parece ocorrer *in vivo* em condições habituais, já que uma concentração bem maior do que a concentração terapêutica de cafeína (100 a 1.000 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) é requerida para esses efeitos, os quais adquirem importância em uma situação de intoxicação (CARRILLO JA, *et al.*; 2000).

7.1.4. Antagonismo dos receptores para adenosina

Embora a adenosina não seja considerada um neurotransmissor por não ser armazenada em vesículas sinápticas (SEBASTIÃO & RIBEIRO, 2009), ela é um importante componente regulador da homeostasia sináptica e está presente em todas as células do SNC, sendo considerada um neuromodulador. A adenosina é uma molécula da classe das purinas, é originada endogenamente através de uma

série de rotas metabólicas, que incluem o metabolismo de nucleotídeos, nucleosídeos e o metabolismo de aminoácidos que contêm sulfeto (CUNHA, 2005).

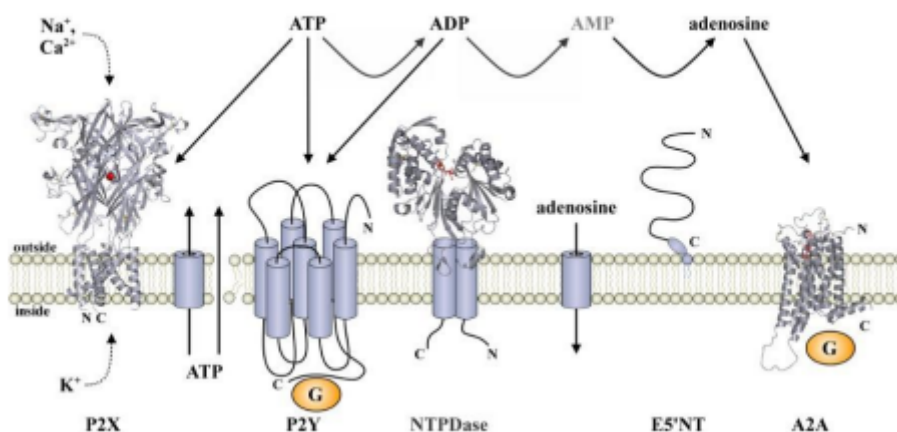


Figura 3. Esquema de conversão de ATP em adenosina. Adaptado de Fields and Burnstock., 2006.

A adenosina pode agir no espaço sináptico inibindo ou facilitando, através dos receptores para adenosina, a liberação de neurotransmissores. Em nível pré-sináptico, ela pode inibir (através da ativação de receptores A1) ou facilitar (através da ativação de receptores A2A) a liberação de neurotransmissores. Em nível pós-sináptico, a adenosina pode interagir direta ou indiretamente afetando as ações de diferentes neurotransmissores (SEBASTIÃO & RIBEIRO, 2009). Atuando através de receptores A1 e A2A, a adenosina apresenta um efeito inibitório sobre muitos neurônios do SNC, e a estimulação experimentada após o consumo de metilxantinas como a cafeína ocorre, em parte, como resultado do bloqueio desta ação, ou seja, com o antagonismo desses receptores (RANG; DALE, 2016).

Vem sendo demonstrado que a maioria dos efeitos da cafeína no SNC são decorrentes do antagonismo dos receptores para adenosina, isso porque os outros efeitos da cafeína, descritos anteriormente, requerem concentrações muito superiores àquelas normalmente utilizadas experimentalmente ou ingeridas na dieta humana (em torno de 250 mg por dia) (FREDHOLM, B. B; *et al.*; 1999). Assim, o sistema adenosinérgico parece ser mais sensível às ações da cafeína, onde ela age como um antagonista competitivo não seletivo dos receptores para adenosina (A1, A2A, A2B e A3), que pertencem à família de proteínas acopladas a proteínas G. A cafeína se liga com maior afinidade aos receptores adenosinérgicos do tipo A1 (acoplados à proteína G inibitória) e A2A (acoplados à proteína G estimulatória)

sendo que estes representam os receptores para adenosina mais amplamente expressos no encéfalo de mamíferos (FREDHOLM, B. B, *et al.*; 2001).

Possivelmente, a ligação da cafeína aos receptores de adenosina e sua ação antagonista ocorrem devido às semelhanças estruturais das moléculas de cafeína e adenosina (figura 4 e figura 5) (SMITH, *et al.*; 2006).

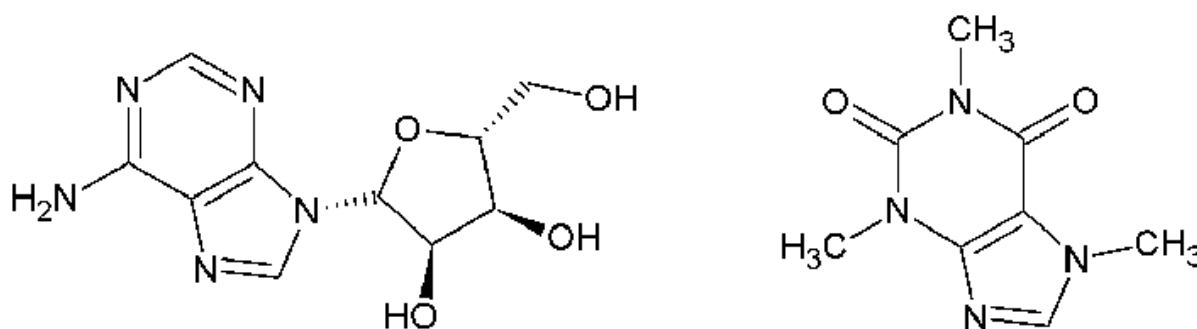


Figura 4. Estruturas químicas da adenosina e cafeína. Demonstração da semelhança estrutural da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita). Figura retirada de Alves *et al.*, 2009.

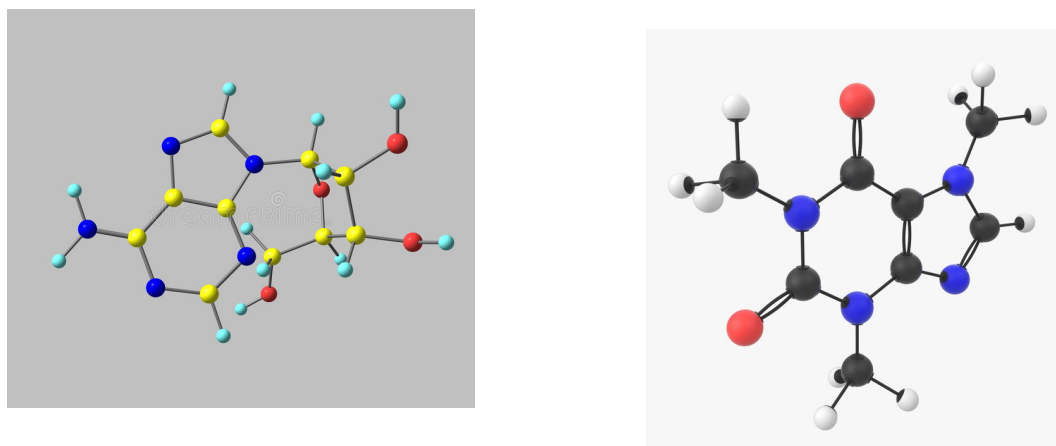


Figura 5. Adenosina e cafeína em 3D. (Imagens obtidas em: turbosquid.com/ <https://pt.dreamstime.com/>)

Sendo receptores acoplados à proteína G (GPCRs), os receptores de adenosina consistem tipicamente em sete hélices transmembrana que reconhecem pequenas moléculas nas superfícies extracelulares e traduzem o sinal do ligante via acoplamento mediado pela proteína G em efeitos intracelulares, como a regulação dos níveis de cAMP intracelular via adenilato ciclase (WEIS; KOBILKA, 2018).

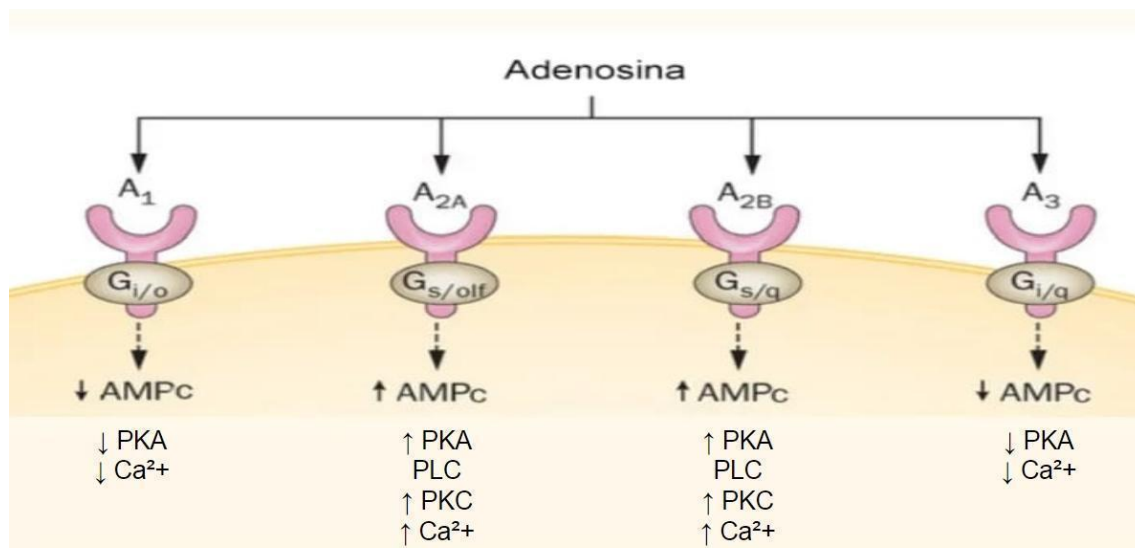


Figura 6. Sinalização adenosinérgica. Esquema demonstrando os subtipos de receptores de adenosina e as suas vias clássicas de sinalização. (Adaptado por Borges-Martins de Antonioli *et al.*, 2015) (Adaptado por Lorrane Dantas de Borges-Martins).

Os receptores do tipo A₁ e A₃ são acoplados à proteína G inibitória (G_{i/o}) e, portanto, inibem a adenilato ciclase, levando a baixos níveis de cAMP, baixa atividade da proteína quinase A (PKA) e diminuição da fosforilação subsequente da proteína de ligação do elemento de resposta de AMP cíclico do ativador transcricional (CREBP). A_{2A} e A_{2B} são acoplados à proteína G estimulatória (G_s) promovendo a atividade da adenilato ciclase, resultando em níveis elevados de cAMP e maior atividade de PKA e também a G_q levando à ativação da fosfolipase C (PLC) com um aumento subsequente da atividade da proteína quinase C (PKC) e níveis elevados de Ca²⁺ intracelular (DALY, JW, *et al.*; 1983 - HASKÓ, G.; *et al.*; 2009).

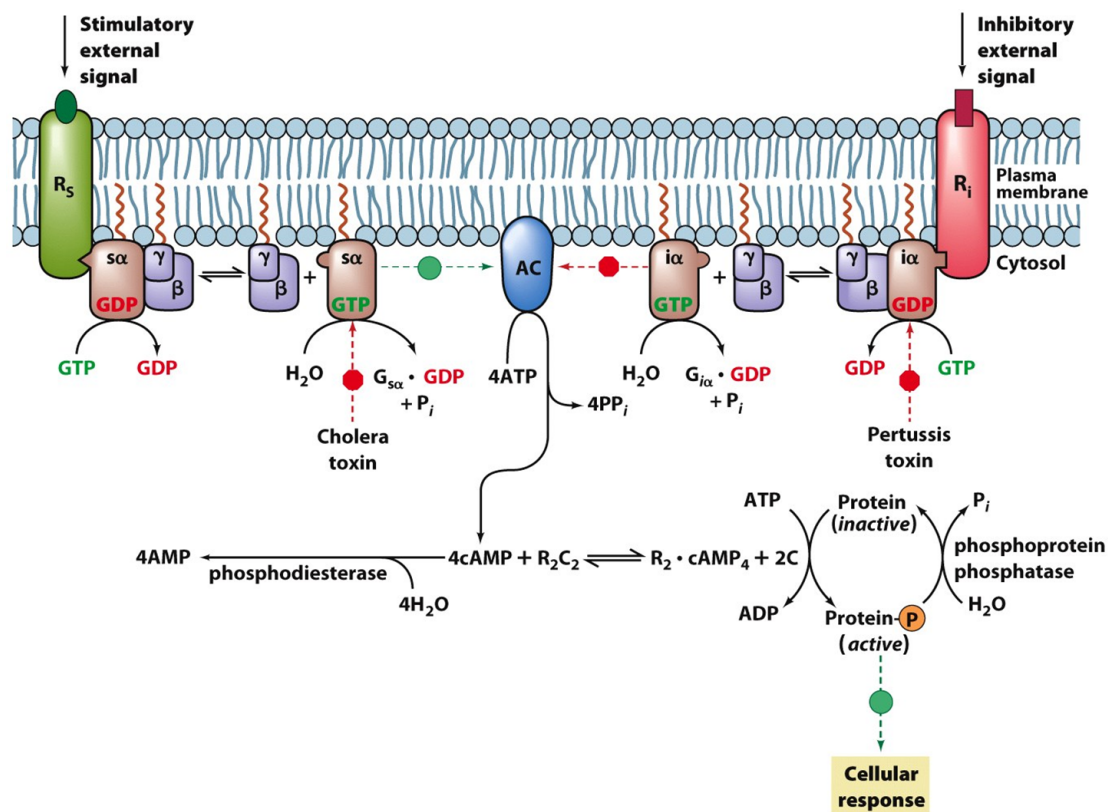


Figura 7. Proteína G levando a ativação de PKA (proteína cinase dependente de AMPc). John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

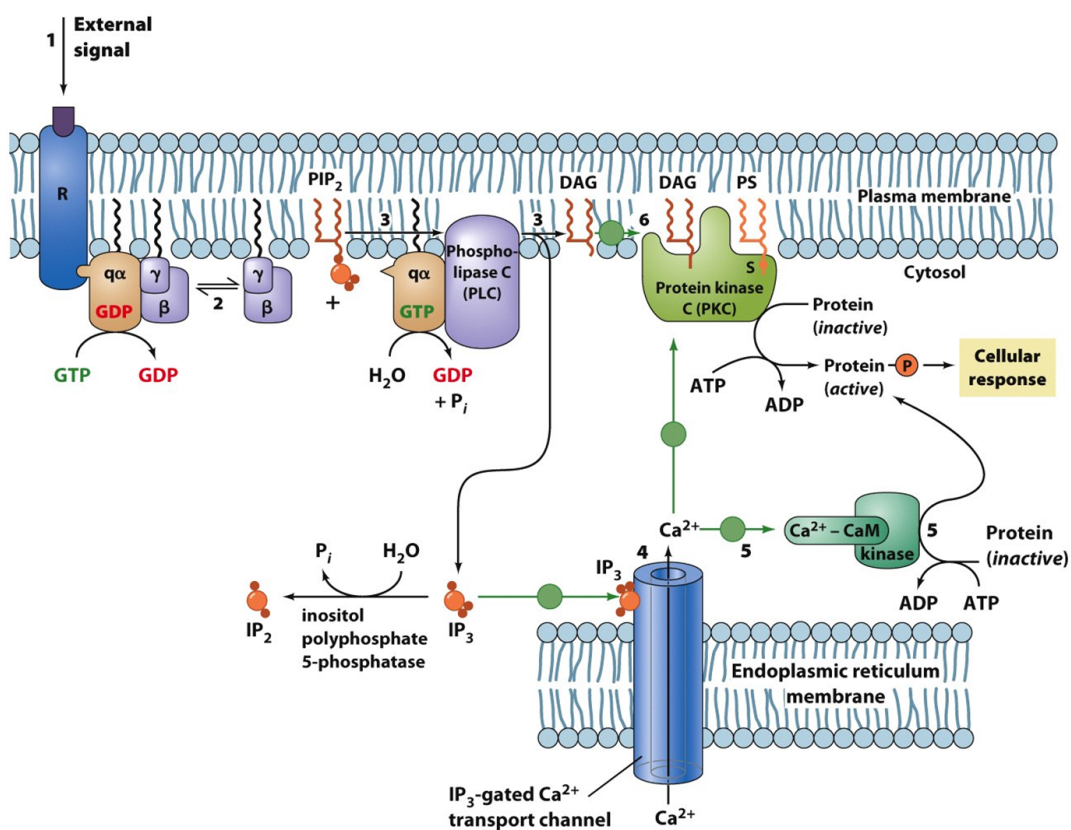


Figura 8. Proteína Gq levando a ativação de Fosfolipase C e abertura de canais de Ca²⁺. John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

A cafeína bloqueia os receptores de adenosina de expressão pré-sináptica em muitos neurônios, inclusive neurônios adrenérgicos. Como a ativação dos receptores de adenosina inibe a liberação de norepinefrina. O bloqueio ou o antagonismo competitivo promovido pela cafeína desinibe a liberação de norepinefrina ou seja, impede o controle da liberação de norepinefrina, e assim, atua como estimulante como a diminuição do sono que é característicos da droga (GOLAN, 2014).

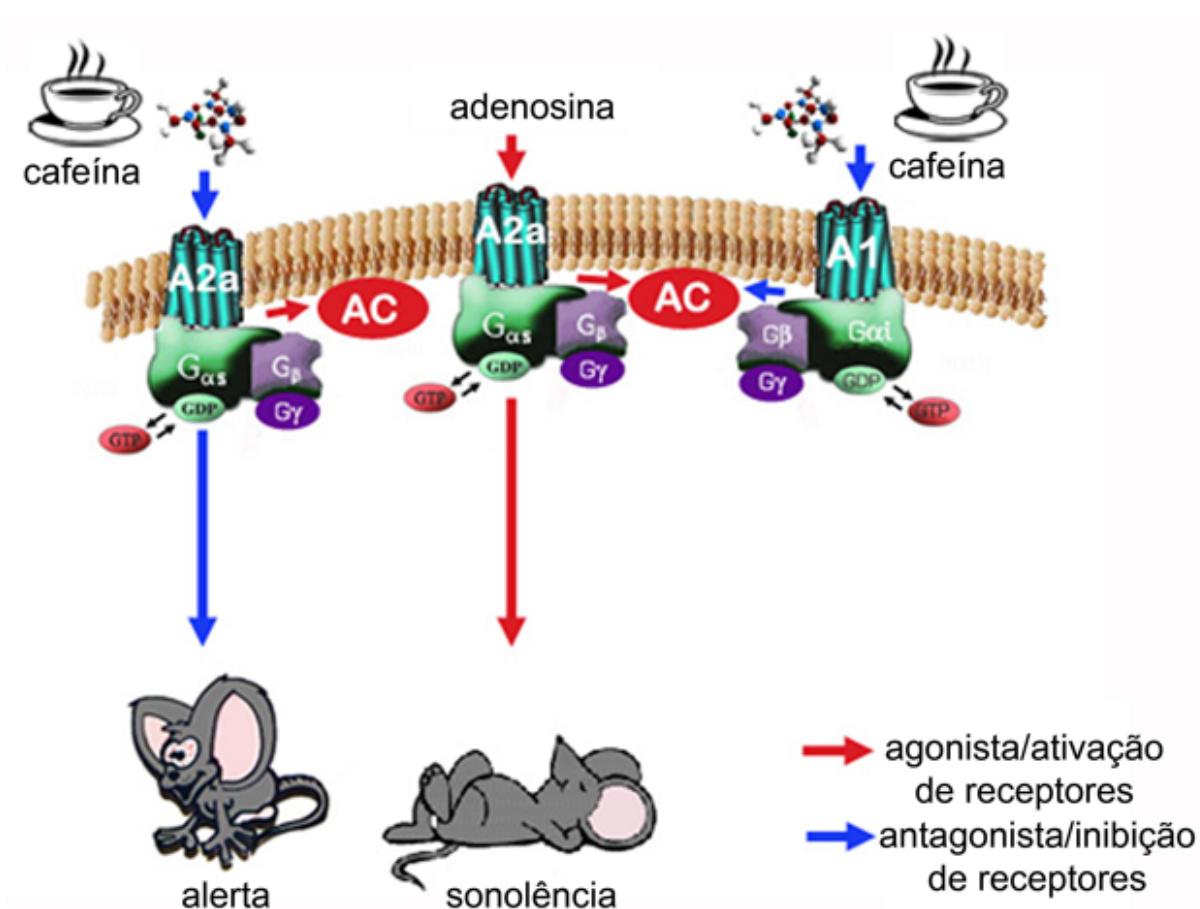


Figura 9. Efeito da ligação da cafeína ao receptor A2A versus ligação da adenosina. Esquema demonstrando os efeitos esperados quando há ligação da adenosina e ligação da cafeína. (Adaptado de Felipe Fernandes Correia, Danilo Luna Campos, Alexandre Hiroaki Kihara, Vera Paschon, 2015).

Os receptores A3 foram os últimos receptores adenosinérgicos descritos, sendo expressos de forma moderada no cerebelo e hipocampo e com baixa expressão no restante do cérebro (FREDHOLM, B.B., *et al.*; 2001). Outros órgãos, tais como testículos, fígado, útero, pulmões, rins, placenta, coração, jejuno, bexiga e baço também expressam os receptores A3 (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998). A ativação de receptores A3 inibe a produção de AMPc, através da ação de uma

proteína G inibitória (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998). Os efeitos biológicos da ativação dos receptores A3 ainda são alvo de investigação, porém atualmente estão sendo desenvolvidos agonistas desses receptores para tratamento de várias doenças como artrite reumatóide, psoríase, glaucoma e carcinomas hepatocelulares (BOREA, P. A., *et al.*; 2018).

7.1.4.1. Os receptores de adenosina do tipo A1

Os receptores adenosinérgicos do tipo A1 promovem efeitos inibitórios na neurotransmissão devido à ativação da proteína Gi/o. Esta inibição proporciona a diminuição das concentrações do segundo mensageiro AMPc, inibindo as vias dependentes desta molécula sinalizadora. Em consequência disso, ocorre hiperpolarização neuronal por ativação dos canais de K⁺ pré-sinápticos e inibição do influxo de cálcio. Em conjunto, esses eventos culminam na diminuição da liberação de neurotransmissores (TRUSSELL; JACKSON, 1985; PAN, W, J. *et al.*; 1995; SCHOLZ; MILLER, 1996). A cafeína, portanto, impede a diminuição da liberação de neurotransmissores ao antagonizar os receptores do tipo A1.

De acordo com Rossi *et al.* (2009), tratamentos crônicos com cafeína resultam em tolerância por dessensibilização dos receptores A1, de modo que os efeitos sobre os receptores A2A prevalecem nas condições de uso crônico. Já o tratamento agudo com a cafeína tende a afetar predominantemente os receptores A1 (ROSSI *et al.*, 2009).

7.1.4.2. Os receptores de adenosina do tipo A2A

Os receptores A2A são também considerados receptores de alta afinidade para a cafeína, e sua maior expressão no SNC é no estriado e no tubérculo olfatório, enquanto fora do SNC ele é altamente expresso em células do sistema imune. Além dessas regiões, o A2A é expresso em menor nível no córtex cerebral, hipocampo, no coração, no pulmão e nos vasos sanguíneos (BOREA, P. A *et al.*; 2018). A ativação dos receptores adenosinérgicos do tipo A2A desencadeia uma resposta antagônica àquela dos receptores do tipo A1 pela ativação da proteína G estimulatória (Gs), a qual aumenta os níveis intracelulares de AMPc. A facilitação da liberação de neurotransmissores parece ocorrer através da potenciação de canais de cálcio tipo

P e N e da ativação de proteína quinase A (GUBITZ *et al.*; 1996; KESSEY; MOGUL, 1998). Mecanismos de transdução de sinal independentes de AMPc, como a ativação da fosfolipase C, parecem estar envolvidos na sinalização em neurônios gabaérgicos e colinérgicos do estriado (KIRK; RICHARDSON, 1995; GUBITZ, A. K.; *et al.*; 1996).

No sistema imune, a ativação de receptores A2A pela adenosina com consequente aumento de AMPc intracelular leva à inibição da produção de citocinas e de proliferação de células T (TEJ; NAYAK, 2018). Se por um lado esse é um efeito benéfico da adenosina para condições em que a inflamação é indesejável, por outro, atrapalha na eliminação de células tumorais realizada pelo sistema imune. Nesse contexto, a cafeína parece promissora, ao menos em modelos animais, como uma molécula auxiliar em tratamentos contra neoplasias uma vez que, ao anular a inibição promovida pela adenosina, ela acaba contribuindo para uma resposta anti tumoral mais eficiente (TEJ; NAYAK, 2018).

Montesinos e colaboradores (2000) descreveram que metilxantinas como a cafeína, podem reverter o efeito anti-inflamatório do metotrexato em um modelo de artrite inflamatória. A cafeína pode aumentar o dano tecidual por meio do bloqueio do receptor A2A, sendo de importância clínica que a intensidade da inflamação possa ser aumentada em indivíduos consumidores de café, já que as concentrações de cafeína no sangue são altas o suficiente para bloquear o receptor A2A (OHTA; STIKOVSKY, 2007).

Visto que os estudos apresentam descrições dúbias quanto à ação da cafeína no processo inflamatório, é possível que a cafeína possa exercer papel tanto inflamatório quanto anti-inflamatório, dependendo da dose e da concentração endógena da adenosina presente no local da inflamação (HORRIGAN, L. A.; *et al.*, 2006).

7.1.4.3. Os receptores de adenosina do tipo A2B

Dois outros receptores adenosinérgicos são descritos, o A2B e o A3. O conhecimento sobre o efeito da ativação ou da inativação deles é menos documentado na literatura; possivelmente o menor interesse por esses receptores seja devido à baixa afinidade de ligação pela adenosina, exibindo um Kd de,

aproximadamente, 5,1 μ M e 6,5 μ M, respectivamente (BRUNDEGE; DUNWIDDIE, 1997; DUNWIDDIE; MASINO, 2001).

Os receptores do tipo A2B possuem baixa expressão no SNC, nos pulmões, vasos deferentes e hipófise (REES *et al.*, 2003; ROSI *et al.*, 2003; GESSI *et al.*, 2005; ZHONG *et al.*, 2005). Uma alta expressão deste receptor é encontrada no intestino grosso e bexiga (FREDHOLM, B. B, *et al.*; 2001; YAAR *et al.*; 2005). Assim como os receptores A2A, os receptores A2B são acoplados a proteínas G estimulatórias (Gs), promovendo o aumento dos níveis de AMPc. Existem muitas evidências sugerindo o envolvimento da fosfolipase C como mediadora de muitas das respostas à ativação dos receptores A2B (YAAR, *et al.*; 2005). A ativação destes receptores promove, em neurônios hipocámpais e do tronco cerebral, a ativação de correntes de cálcio por meio dos canais do tipo P (MOGUL *et al.*, 1993). Devido à baixa afinidade destes receptores pela adenosina e seu envolvimento com a reação inflamatória, FREDHOLM, B. B; ALTIOK (1994) postularam que estes receptores podem mediar efeitos neuroprotetores quando os níveis extracelulares de adenosina aumentam.

7.1.4.4. Os receptores de adenosina do tipo A3

Os receptores A3 foram os últimos receptores adenosinérgicos descritos, sendo expressos de forma moderada no cerebelo e hipocampo e com baixa expressão no restante do cérebro (FREDHOLM, B. B, *et al.*; 2001). Outros órgãos, tais como testículos, fígado, útero, pulmões, rins, placenta, coração, jejuno, bexiga e baço também expressam os receptores A3 (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998). A ativação de receptores A3 inibe a produção de AMPc, através da ação de uma proteína G inibitória. Além disso, a ativação da fosfolipase C também é descrita em cérebro de ratos após a ativação deste receptor (BRUNDEGE; DUNWIDDIE, 1997; YAAR *et al.*; 2005). Os efeitos biológicos da ativação dos receptores A3 pela adenosina ainda são alvo de investigação, porém sabe-se que estes receptores estão envolvidos, por exemplo, na angiogênese induzida por tumores (TEJ; NAYAK, 2018) e no processo de apoptose em algumas células de humanos (RALEVIC; BURNSTOCK, 1998).

A afinidade da cafeína pelos receptores de adenosina foi medida há algumas décadas (FREDHOLM, B. B, *et al.*; 1999) e, com base nessas medidas,

acreditava-se que o receptor A3 não tivesse grande relevância para os efeitos da cafeína devido a seu alto valor de constante de dissociação. Entretanto, análises mais recentes revelam que o valor de constante de dissociação do receptor A3 é similar aos valores de outros receptores de adenosina com a cafeína (SAWYNOK, 2016), o que reacendeu o interesse pelo receptor A3.

Inibição no efeito antioxidante

Os primeiros estudos *in vitro* que investigaram a ação dos receptores A3 indicaram um possível efeito antioxidante de sua ativação. Assim, a princípio, a cafeína teria um efeito inibitório sobre esse padrão antioxidante. Nesse sentido, Mei e colaboradores (1999) concluíram que essa ação estimulatória (com ativação dos receptores A3 pela adenosina) envolve fosforilação de enzimas mediada por proteína quinase C. Isso leva à ativação de várias enzimas que protegem contra espécies reativas de oxigênio no ambiente intracelular, resultando num efeito citoprotetor. Como o receptor A3 também é expresso no SNC, Ramkumar e colaboradores (2001) sugeriram que a ativação deste receptor pode ser um mecanismo para a ação neuroprotetora da adenosina. Isso também implicaria um efeito deletério da cafeína (que atua como antagonista).

Maggirwar e colaboradores (1994) analisaram esse efeito antioxidante mediado por receptores A3 utilizando um agonista de receptores de adenosina. Os autores concluíram que ocorre aumento de várias enzimas que participam da defesa contra espécies reativas de oxigênio como superóxido dismutase, catalase, glutathione redutase e glutathione peroxidase. Esse efeito foi inibido pela teofilina, que é um antagonista de receptores de adenosina cuja ação é similar à cafeína. O estudo foi realizado em linhagens celulares leucêmicas de rato (RBL-2H3), então é preciso cautela ao generalizar esse efeito para estudos em células humanas. Como esse efeito também foi observado em outros tipos de células, como cardiomiócitos e músculo liso de ratos e também em células endoteliais bovinas e humanas, é provável que este efeito seja também observado em outras linhagens celulares humanas, inclusive em neurônios.

Em conjunto, esses estudos poderiam sugerir uma diminuição da proteção contra espécies reativas de oxigênio em neurônios de indivíduos que consomem cafeína, sendo este um efeito mediado por receptores A3. Entretanto, como será

discutido a seguir, ao se estudar certas doenças que afetam o SNC, percebe-se que a interpretação desses estudos é um pouco mais complexa.

Efeito na memória

Apesar dos receptores de adenosina A3 terem seu nível de expressão no cérebro baixo (RIVKEES *et al.*; 2000), eles estão presentes em terminações nervosas do hipocampo (LOPES *et al.*; 2003), que é uma região envolvida na aquisição de memória. Lopes e colaboradores (2003) mostraram que um agonista do receptor de adenosina A3, poderia aumentar a potenciação de longa duração (Long Term Potentiation - LTP) *in vitro* nas Fibras de Schaffer que fazem sinapses na região CA1 do hipocampo, um efeito evitado por um antagonista seletivo do receptor A3. A LTP é um fenômeno que ocorre entre neurônios presentes no hipocampo que está intimamente relacionado à formação e consolidação de memória.

Como a cafeína é um antagonista, seria de se esperar que ela fizesse o oposto, isto é, diminuir a LTP e, assim, resultar em um prejuízo no processo de consolidação de memória. Até o momento, já foi observado que a ativação do receptor A2A é capaz de induzir de LTP nas chamadas “fibras musgosas”, que estão presentes no hipocampo (REBOLA *et al.*; 2008). Esses mesmos autores observaram uma diminuição de LTP ao utilizar um antagonista de receptor A2A, o que mais uma vez implicaria uma diminuição na eficiência de formação de memória.

Entretanto, é preciso fazer algumas ressalvas. Primeiro, há tipos diferentes de LTP, que, acredita-se, sejam devido a diferentes variáveis laboratoriais, que incluem o tipo de sinapse analisada, os parâmetros de estimulação, o tempo analisado após a LTP e o estágio de desenvolvimento do neurônio (NICOLL, 2017). Um exemplo é a diferença entre a LTP que ocorre na região CA1 e a que ocorre com as “fibras musgosas” na região CA3 do hipocampo. Enquanto na região CA1, a LTP depende dos receptores de glutamato do tipo NMDA, na região CA3 não ocorre essa dependência.

Segundo, sabe-se que a prolongada exposição de agonista de receptores acoplados à proteína G resulta em uma progressiva perda da funcionalidade deste receptor, enquanto a exposição ao antagonista causa um aumento na funcionalidade do receptor (BÖHM *et al.*; 1997).

Com isto em mente, seria de se esperar que o tratamento crônico com antagonista de receptor de adenosina, como a cafeína, pudesse produzir alterações adaptativas nos receptores de adenosina, proteína G e adenilato ciclase no sentido de potencializar os efeitos da adenosina (LEITE- MORRIS *et al.*; 1998).

Efeitos na Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação (ZHAO Q, *et al.*; 2002). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuo-espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (LINDEBOOM J, *et al.*, 2004). O grau de vigília e a lucidez do paciente não são afetados até a doença estar muito avançada. A fraqueza motora também não é observada, embora as contraturas musculares sejam uma característica quase universal nos estágios avançados da patologia (LINDEBOOM J, *et al.*, 2004).

A doença de Alzheimer caracteriza-se, histopatologicamente, pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SELKOE D., 2008).

As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sangüíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e conseqüente formação de novelos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (SELKOE D., 2008).

Baseadas nesses marcadores neuropatológicos, duas hipóteses principais foram propostas, a fim de explicar a etiologia da doença. De acordo com a hipótese da cascata amiloidal, a neurodegeneração na doença de Alzheimer inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP) e resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide ($A\beta$) e placas senis (HARDY J. *et*

al.; 2002). De acordo com a hipótese colinérgica, a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória em modelos animais, a qual é semelhante à doença de Alzheimer (BARTUS RT, *et al.* 1999). Cérebros de pacientes portadores da doença de Alzheimer mostraram degeneração dos neurônios colinérgicos (AULD DS, *et al.*; 2002), ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer (AULD DS, *et al.*; 2002).

Várias evidências têm surgido que apontam para uma função importante do receptor A3 no SNC tanto em animais quanto em seres humanos. Utilizando animais *knockout* para o gene do receptor A3, Björklund e colaboradores (2008) notaram alterações comportamentais importantes nos camundongos. Esse é um resultado surpreendente pois a expressão do receptor A3 no cérebro dos animais é pequena e, mesmo assim, gerou alterações relevantes no comportamento (BJÖRKLUND O., *et al.*; 2008)

Mesmo células acessórias do SNC, como os oligodendrócitos, aparentemente são influenciadas pelo receptor A3. Oligodendrócitos são as células do SNC responsáveis pela mielinização de neurônios. González-Fernandez e colaboradores (2014) mostraram que a ativação dos receptores A3 induzia apoptose de oligodendrócitos. Já o antagonismo deste receptor, tanto pela cafeína como por um outro inibidor, impedia a apoptose além de evitar perda de mielina num modelo *ex vivo* de nervo óptico (GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, E., *et al.*; 2014)

Estudos *in vitro* com neurônios indicam que a cafeína, ao antagonizar receptores A3, evita a internalização do precursor da proteína beta amilóide (LI *et al.*; 2015). Aparentemente, ao inibir essa internalização, diminui-se a geração da proteína beta amilóide madura, que é a proteína responsável pela degeneração na doença de Alzheimer (DA).

De acordo com estudo de Kim *et al.*, (2019) também usando modelos animais, foi achado que a relação entre maior ingestão de café e menor taxa de deposição patológica de A β (β -amilóide) está de acordo com resultados de estudos anteriores usando modelos animais, que indicaram que a maior ingestão de cafeína, um dos principais ingredientes do café, exerce um efeito protetor via mecanismos moleculares relacionados com A β (ARENDASH, G. W. *et al.*; 2009 – ARENDASH, G. W., *et al.*; 2006, LI, S. *et al.*; 2019).

Por exemplo, Arendash *et al.* (2009) sugeriram que a cafeína protege camundongos com DA contra o comprometimento cognitivo e reduz a produção cerebral de A β , desativando o loop de feedback positivo das clivagens de γ - para β -secretase no precursor da proteína A β . O mesmo grupo também relatou que a alta ingestão de cafeína melhora o desempenho cognitivo de camundongos idosos com DA, mas não de camundongos idosos do tipo selvagem, com níveis reduzidos de A β no cérebro, sugerindo que o efeito de aprimoramento cognitivo da cafeína em camundongos com DA é mediado por uma diminuição na A β concentração (ARENDAH, G. W. *et al.*; 2009).

Além disso, Cao *et al.* (2009) relataram que a cafeína (foram iniciados em tratamento com cafeína duas vezes ao dia (1,5 mg/0,2 ml cada) por gavagem por 7 dias consecutivos), suprime os níveis de A β no plasma e no cérebro de camundongos com DA (CAO, C. *et al.*; 2009) e também sugeriram que a cafeína e outros componentes do café podem agir de maneira sinérgica para proteger contra o declínio cognitivo em camundongos com DA (CAO, C. *et al.*; 2011). A gavagem consiste em um método de alimentação através de um cateter oro/ nasogástrico ou jejunal.

Li *et al.* (2015) indicaram que a cafeína suprime a internalização do precursor da proteína A β e a geração de A β através de ações mediadas pelo receptor A3 (Li, S. *et al.* 2015). Esse achado também fornece uma explicação neuropatológica para a relação entre maior ingestão de café e risco reduzido de demência de DA observada em vários estudos clínicos e epidemiológicos (ESKELINEN, M. *et al.*; 2010 - ESKELINEN, M. *et al.*; 2009). Esses estudos relataram que os que consomem mais café tiveram uma redução de 31 a 65% no risco de demência da DA, o que é bastante comparável a cerca de 65% de redução da taxa de positividade de A β em os que consomem mais café (27,14%) em comparação com os que consomem menos café (17,61%). Além disso, a relação entre maior ingestão de café e menor positividade de A β foi proeminente para a ingestão de café ao longo da vida do que para a ingestão de café atual. Isso sugere que os efeitos protetores da maior ingestão de café contra a patologia A β envolvem os efeitos crônicos associados à exposição prolongada, em vez de um efeito agudo ou de curto prazo.

Mesmo ainda não sendo um assunto muito esclarecido cientificamente, afirma-se que o consumo de cafeína pode causar o aumento da pressão arterial, assim como o risco de desenvolvimento de arritmias majoritariamente as

taquiarritmias que, explicado por Queiroz (2015), é a alteração da frequência cardíaca, podendo resultar em mais de 100 batimentos por minuto. A cafeína também age como antagonista da vitamina B6, causando aumento da concentração plasmática de homocisteína. A elevação desse aminoácido na corrente sanguínea prediz risco de doenças cardiovasculares (Queiroz, 2015). Alguns relatórios anteriores indicaram uma associação entre a ingestão de café e o risco cerebrovascular, eles examinaram o efeito agudo da ingestão de café, mas não o efeito crônico da ingestão de café a longo prazo. (MOSTOFISKY, E., *et al.*; 2010, RITCHIE, K. *et al.*; 2010). E embora nenhum estudo anterior tenha investigado a relação entre a ingestão de café e o metabolismo cerebral, o Honolulu Asia Aging Study mostrou que a ingestão de café não foi associada à atrofia cerebral generalizada e lesões isquêmicas microvasculares (GELBER, R. P.; *et al.*; 2011). Além disso, o Health Professional Follow-up Study também mostrou que a ingestão crônica de café ou cafeína não está associada ao risco de doenças cerebrovasculares ou cardiovasculares.

Essa associação nula entre a ingestão de café e neurodegeneração relacionada à DA ou alterações vasculares indica que a ingestão crônica de café não tem efeitos diretos na neurodegeneração.

Efeitos sobre o câncer

Os receptores A3 da adenosina e o câncer estão relacionados, onde o receptor A3 se encontra com uma expressão elevada nos tecidos tumorais e que os seus níveis de expressão, em variadíssimos tipos de tumor, podem estar correlacionados com o grau de severidade da doença. Os dados obtidos até a presente data permitiram colocar a hipótese do controle da morte celular ser mediado pelo receptor A3. (MERIGHI; *et al.*; 2003, GESSI; *et al.*; 2008). Incluindo a atividade adjuvante analgésica e as propriedades neuroprotetoras (Horrigan, *et al.*; 2006, CELLAI L.; *et al.*; 2018). Além disso, observações recentes indicam o potencial terapêutico do antagonismo do receptor A3 de adenosina na imunoterapia contra o câncer (FONG L.; *et al.*, 2020, JACOBSON, K. A.; *et al.*; 2020). Um efeito benéfico da cafeína é a possibilidade de ela ter efeitos antineoplásicos (NKONDJOCK, 2009). Embasando nesse efeito da cafeína, estudos sugerem que a

cafeína melhora as respostas antitumorais através da inibição da angiogênese, mediada por adenosina (OHTA, A. *et al.*; 2006).

Pautado nisso, um estudo de Rhonda *et al.* (2018) demonstrou que a ingestão de café, chá e cafeína não foi associada ao risco geral de câncer de mama e ovário. Houve, no entanto, uma tendência a um risco aumentado de câncer de mama com níveis crescentes de café total, café com cafeína e/ou cafeína entre mulheres na pré-menopausa e com peso normal. Café total, café com cafeína e cafeína foram inversamente associados ao risco de câncer endometrial. Os achados deste estudo sugerem que o café e/ou a cafeína podem estar associados à redução do risco de câncer de endométrio, mas, provavelmente, estão associados ao aumento do risco de câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa ou com peso normal. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar estes achados. (RHONDA *et al.*, 2018).

Diversos autores demonstraram ainda que baixas concentrações de agonistas do receptor de adenosina A3 têm efeitos protetores, enquanto concentrações elevadas podem induzir a apoptose.

8. CONCLUSÃO

A cafeína desempenha vários papéis farmacológicos e há várias evidências de que seu consumo possa exercer diminuição no efeito antioxidante, influenciar na memória (cognição e no reforço da formação e consolidação da memória, não só no efeito de curto prazo, mas também no consumo crônico) e no estabelecimento da Doença de Alzheimer (pessoas que consomem mais café ao longo da vida, sendo expostas cronicamente e por longos períodos, têm menor positividade ao desenvolvimento da patologia de A β); podendo até ter efeitos em alguns tipos de câncer (como a redução do câncer endometrial, e até aumentando o risco de câncer de mama em mulheres na pré menopausa e/ou peso normal).

Todos esses efeitos são, em alguma medida, influenciados pela ligação da cafeína ao receptor A3. Sendo uma droga, também há o risco de intoxicação por cafeína e, portanto, seu consumo não pode ser exagerado.

Apesar de poder se ligar a diferentes alvos no corpo humano, considera-se que a maioria dos efeitos biológicos conhecidos da cafeína em humanos seja seu antagonismo aos receptores de adenosina. Ela bloqueia de forma não específica os

receptores A1, A2A e A2B, e, inicialmente, era considerada pouco eficaz no bloqueio do subtipo A3.

Nos últimos anos, alguns estudos analisando o bloqueio do receptor A3 pela cafeína têm revelado efeitos relevantes tanto em modelos *in vitro* como em modelos animais. Assim, diferente do que se acreditava há alguns anos, conclui-se que os receptores A3 têm relevância para a ação da cafeína, sendo, portanto, um alvo importante desta molécula.

10. REFERÊNCIAS

- ALHAIDER, I. A.; ALEISA, A. M.; TRAN, T. T.; ALZOUBI, K. H.; ALKADHI, K. A. **“Chronic caffeine treatment prevents sleep deprivation-induced impairment of cognitive function and synaptic plasticity.”** *Sleep*, v. 33, n. 4, p. 437-44, 2010.
- ALFARO, T.M. ; MONTEIRO, R.A; CUNHA, R.A ; CORDEIRO, C.R. **“Consumo Crônico de Café e Doenças Respiratórias: Uma Revisão Sistemática”.** *Clin. Respir. J*, v.12, n 3. p.1283 – 1294, 2018.
- ALVES, Rita & CASAL, Susana & OLIVEIRA, Beatriz. **“Benefícios do café na saúde: mito ou realidade?”.** *Química Nova*. 2009.
- ANTONIOLI L. *et al.* **“Sinalização da adenosina na fisiopatologia do diabetes mellitus e considerações terapêuticas”.** *Nat. Rev. Endocrinol.*, v. 11, n. 4, p. 228-241, 2015.
- ARENDASH, G. W. *et al.* **“Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice”.** *J. Alzheimer Dis.* 17, p. 661–680, 2009.
- ARENDASH, G. W. *et al.* **“Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production”.** *Neuroscience* 142, p. 941–952, 2006.
- ARTHUR, R.; KIRSH, V. A.; ROHAN, T. E.. **“Associations of coffee, tea and caffeine intake with risk of breast, endometrial and ovarian cancer among Canadian women”.** *Cancer Epidemiology*, V. 56, p. 75-82, 2018.
- ASTRUPA, TOUBRO S, CANNON S, HEIN P, BREUM L, MADSEN J. **“Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers.”** *Am J Clin Nutr.* v. 51, n. 5, p. 759-67,1990.
- AULD D.S, KORNECOOK T.J, BASTIANETTO S, QUIRION R. **“Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies”.** *Prog Neurobiol.* v. 68, n. 3, p. 209-45, 2002.
- BARTUS R.T, EMERICH D.F. **“Cholinergic markers in Alzheimer disease”.** *JAMA.* v. 282, n. 23, p. 2208-9, 1999..
- BATISTUZZO J. A. O.; ITAYA, M; ETO, Y. **“Formulário Médico-Farmacêutico”.** 4. ed. Pharmabooks. São Paulo: 2011.
- BEAVO, J. A.; REIFSNYDER, D. H. **“Primary Sequence of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Isozymes and the Design of Selective Inhibitors”.** *Trends Pharmacol. Sci.* V. 11, n.4, p.150– 155, 1990.

BERTIL, B.; ABBRACCHIO, M.P; BURNSTOCK, G.; DALY, J.W; HARDEN, K.T ; JACOBSON, K.A ; LEFF, P .; WILLIAMS, M. IV. **“Nomenclatura e classificação de purinorreceptores”**. *Pharmacol. Rev.* v.46, n.2, p. 143 – 156, 1994.

BJÖRKLUND, O.; HALLDNER-HENRIKSSON, L.; YANG, J.; ERIKSSON, T.M; JACOBSON, M.A; DARÉ, E.; FREDHOLM, B. B. **“Decreased behavioral activation following caffeine, amphetamine and darkness in A3 adenosine receptor knock-out mice”**. *Physiol Behav.* v. 95, n. 5, p. 668-76, 2008.

CARE STUDY GROUP et al. **Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study**. *The BMJ*, v. 337, 2008.

BOREA, P.A; GESSI, S.; MERIGHI, S.; VINCENZI, F.; VARANI, K. **“Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art”**. *Physiol Rev* n. 98, p. 1591–1625, 2018.

BRACCO, David *et al.* **Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women**. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 269, n. 4, p. E671-E678, 1995.

BRUNDEGE, J. M; DUNWIDDIE, T. V. **“Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system”**. *Adv Pharmacol.* n. 39, p. 353-391, 1997.

BRUNS, R. F.; DALY, J. W.; SNYDER, S. H. **“Adenosine Receptors in Brain Membranes: Binding of N6-Cyclohexyl[3H]Adenosine and 1,3-Diethyl-8-[3H]Phenylxanthine”**. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* v. 77, n. 9, p. 5547– 5551, 1980.

CALKER, Dietrich Van; MÜLLER, Margarete; HAMPRECHT, Bernd. **“Adenosine inhibits the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells”**. *Nature*, v. 276, n. 5690, p. 839-841, 1978.

CALKER, D.; MÜLLER, M.; HAMPRECHT, B. **“A adenosina regula por meio de dois tipos diferentes de receptores, o acúmulo de ampères cíclicos em células cerebrais em cultura”**. *J. Neurochem.* v.33, n.5, p. 999, 1979.

CAO, C. *et al.* **“Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice”**. *J. Alzheimer Dis.* v. 17, p. 681–697, 2009.

CAO, C. *et al.* **“Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice”**. *J. Alzheimer Dis.* v. 25, p. 323–335, 2011.

CASTRO, A.; JEREZ, M.J.; GIL, C. *et al.* - **“Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors”**. *Med Res Rev*, n. 25, p. 229-224, 2005.

CARRILLO, J.A; BENITEZ, J. - **“Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications”**. Clin Pharmacokinet, v. 39, n.2, p. 127-153, 2000.

CELLAI, Lucrezia et al. **The adenosinergic signaling: A complex but promising therapeutic target for Alzheimer’s disease**. Frontiers in neuroscience, v. 12, p. 520, 2018.

CHENG L.Z; LÜ, N.; ZHANG Y.Q *et al.* - **“Ryanodine receptors contribute to the induction of nociceptive input-evoked long-term potentiation in the rat spinal cord slice”**. Mol Pain, n. 20, p.1-6, 2010.

CHENG, Robert KY et al. **“Structures of human A1 and A2A adenosine receptors with xanthines reveal determinants of selectivity”**. Structure, v. 25, n. 8, p. 1275-1285. e4, 2017.

COMER, A.M; PERRY, C.M; FIGGITT, D.P. **“Caffeine Citrate: A Review of Your Use in Apnea of Prematurity”**. Paediatr. Drugs v. 3, n. 1, p. 61 – 79, 2001.

COSTENLA, A.R; LOPES, L.V. DE MENDONÇA, A.; RIBEIRO, J.A. **“A functional role for adenosine A3 receptors: modulation of synaptic plasticity in the rat hippocampus”**. Neurosci Lett v. 302, p. 53-57, 2001.

CORREIA DE SÁ, P.; RIBEIRO, J. A. **“Evidence that the presynaptic A2A-adenosine receptor of the rat motor nerve endings is positively coupled to adenylate cyclase”**. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. v. 350 n.5, p. 514-522, 1994.

CUNHA, R. A. **“Neuroprotection by adenosine in the brain: from A1 receptor activation to A2A receptor blockade”**. Purinergic Signal. v. 1, p. 111-134, 2005.

DA SILVA, R. S. **“Caffeine. In Reproductive and Developmental Toxicology”**; Gupta, R. C., Ed.; Elsevier Inc. p. 355– 364, 2011.

DALY, J. W. **“Caffeine Analogs: Biomedical Impact”**. Cell. Mol. Life Sci. n. 64 v.16, p. 2153– 2169, 2007.

DALY, John W.; BUTTS-LAMB, Pamela; PADGETT, William. **Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: interaction with caffeine and related methylxanthines. Cellular and molecular neurobiology**, v. 3, n. 1, p. 69-80, 1983.

DAUBRESE J.C.; LUYCKX, P.. DEMEY-PONSART, E., FRANCHIMONT, B.; LEFEBVRE, P. **“Effects of coffee and caffeine on carbohydrate metabolism, free fatty acid, insulin, growth hormone and cortisol plasma level in man”**. Acta Diabetol Lat v.10, p.1069-1984, 1973.

DE SALES RODRIGUES, Rafaela Oliveira *et al.* **O Uso De Citrato De Sildenafil Como Estimulante Sexual E Os Efeitos Adversos**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 4, p. 41841-41852, 2021.

DELUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; PLANETA, C. S.; GALLACCI, M.; AVELLAR, M.C.W., (Eds). **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 291-303, 2007.

DIXON, A. K; GUBITZ, A. K; SIRINATHSINGHJI, D. J; RICHARDSON, P. J.; FREEMAN, T. C. **“Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat”**. Br J Pharmacol, v. 118, n. 6, p. 1461-8, 1996.

DOLPHIN, A. C.; FORDA, S. R.; SCOTT, R. H. **“Calcium-dependent currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones are inhibited by an adenosine analogue”**. J. Physiol. v. 3, p. 47-61, 1986.

DORÉ, Andrew S. *et al.* **“Structure of the adenosine A_{2A} receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine”**. Structure, v. 19, n. 9, p. 1283-1293, 2011.

DULLOO, A.G.; GEISLER, C.A.; HORTON, T.; COLLINS, A.; MILLER, D.S. **“Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers”**. Am J Clin Nutr; v. 49, p.44-50, 1989.

DUNWIDDIE, T. V.; MASINO, S. A. **“The role and regulation of adenosine in the central nervous system”**. Annu. Rev. Neurosci; n. 24, p. 31-55, 2001.

ESKELINEN, M. H. & KIVIPELTO, M. **“Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer’s disease”**. J. Alzheimer Dis. 20(Suppl 1), p.167– 174, 2010.

ESKELINEN, M. H.; NGANDU, T.; TUOMILEHTO, J.; SOININEN, H. & KIVIPELTO, M. **“Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based”**. CAIDE study. J. Alzheimer Dis. v.16, p. 85–91, 2009.

EKSTROM, Jennifer L. *et al.* **Structure-activity analysis of the purine binding site of human liver glycogen phosphorylase**. Chemistry & biology, v. 9, n. 8, p. 915-924, 2002.

FABIANI, C.; MURRAY, A. P.; CORRADI, J.; ANTOLLINI, S. S. **“A Novel Pharmacological Activity of Caffeine in the Cholinergic System”**. Neuropharmacology, p.464– 473, 2018.

FAIVRE, E.; COELHO, J.E.; ZORNBAACH, K., *et al.* **“Beneficial Effect of a Selective Adenosine A_{2A} Receptor Antagonist in the APP^{swe}/PS1^{dE9} Mouse Model of Alzheimer’s Disease”**. Front Mol Neurosci. v. 11, p. 235, 2018.

FOTHERINGHAM J.A *et al.* **“Activation of adenosine receptors inhibits tumor necrosis factor- α release by decreasing TNF- α mRNA stability and p38 activity”**. Eur. J. Pharmacol., v. 497, n. 1, p. 87–95, 2004.

FONG, Lawrence *et al.* **“Adenosine 2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer.”** *Cancer discovery*, v. 10, n. 1, p. 40-53, 2020.

FOUKAS, L.C.; DANIELE, N.; KTORI, C.; ANDERSON, K.E.; JENSEN, J.; SHEPHERD, P.R. **“Direct effects of caffeine and theophylline on p110 delta and other phosphoinositide 3-kinases. Differential effects on lipid kinase and protein kinase activities”.** *J Biol Chem*, p. 277, 2002.

FREDHOLM, B. B; ALTIOK, N. **“Adenosine A2B receptor signalling is altered by stimulation of bradykinin or interleukin receptors in astrogloma cells”.** *Neurochem. Int.* v. 25, n. 1, p. 99-102, 1994.

FREDHOLM, B. B.; BÄTTIG, K.; HOLMÉN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E.; **“Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use”.** *Pharmacol Rev*; v. 51; p. 83-133; 1999.

FREDHOLM, B. B.; IJZERMAN, A. P.; JACOBSON, K. A.; KLOTZ, K. N.; LINDEN, J.; **“Nomenclature and classification of adenosine receptors”.** *Pharmacol Rev*, v. 53; p. 527-552, 2001.

FREISSMUTH, M.; SCHUTZ, W.; LINDER, M. E. **“Interactions of the bovine brain A1- adenosine receptor with recombinant G protein alpha-subunits. Selectively for rGi alpha-3”.** *J. Biol. Chem.* n. 266, 1991a.

FREISSMUTH, M.; SELZER, E.; SCHUTZ, W. **“Interactions of purified bovine brain a1-adenosine receptors with G-proteins. Reciprocal modulation of agonist and antagonist binding”.** *Biochem. J.* n.275, p. 651-656. 1991b.

GREENBERG, J.A.; BOOZER, C.N.; GELIEBTER, A. **“Coffee, diabetes, and weight control”.** *Am J Clin Nutr*, v. 84, n.4, p. 682-93, 2006.

GELBER, R. P.; PETROVITCH, H.; MASAKI, K. H.; ROSS, G. W. & WHITE, L. R. **“Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates”.** *J. Alzheimer Dis.* n. 23, p. 607–615, 2011.

GESSI, Stefania *et al.* **The A3 adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology.** *Pharmacology & therapeutics*, v. 117, n. 1, p. 123-140, 2008.

GESSI, Stefania *et al.* **“Expression, pharmacological profile, and functional coupling of A2B receptors in a recombinant system and in peripheral blood cells using a novel selective antagonist radioligand, [3H] MRE 2029-F20”.** *Molecular pharmacology*, v. 67, n. 6, p. 2137-2147, 2005.

GHOFRANI, Hossein A.; OSTERLOH, Ian H.; GRIMMINGER, Friedrich. **“Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond”.** *Nature reviews Drug discovery*, v. 5, n. 8, p. 689-702, 2006.

GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, E.; SÁNCHEZ-GÓMEZ, M.V.; PÉREZ-SAMARTÍN, A.; ARELLANO, R.O.; MATUTE, C. **“A3 Adenosine receptors mediate**

oligodendrocyte death and ischemic damage to optic nerve. *Glia*, v. 62, p. 199-216, 2014.

GUBITZ, A. K.; WIDDOWSON, L.; KUROKAWA, M.; KIRKPATRICK, K. A.; RICHARDSON, P. J. **“Dual signalling by the adenosine A2A receptor involves activation of both N- and P-type calcium channels by different G proteins and protein kinases in the same striatal nerve terminals”.** *J Neurochem.* V. 67, p. 374-381, 1996.

HARDY, J.; SELKOE, D.J. **“The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics”.** *Science.* p. 356, 2002.

HASKÓ, G.; CSÓKA, B.; NÉMETH, Z.H; VIZI, E.S; PACHER, P. **“A2B Adenosine Receptors in Immunity and Inflammation”.** *Trends Immunol.*, v. 30, n.6, p. 263 – 270, 2009.

HORST, K.; WILLSON, R. J.; SMITH, R.G. **The effect of coffee and decaffeinated coffee on oxygen consumption, pulse rate and blood pressure.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 58, n. 3, p. 294-304, 1936.

HORRIGAN, L. A.; KELLY, J. P.; CONNOR, T. J. **“Immunomodulatory Effects of Caffeine: Friend or Foe?”.** *Pharmacol. Ther.* v.111, n. 3, p. 877– 892, 2006.

JACOBSON, Kenneth A. *et al.* **Adenosine A2A receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines.** *British Journal of Pharmacology*, v. 179, n. 14, p. 3496-3511, 2022.

JANITSCHKE, D.; LAUER, A.A.; BACHMANN, C.M.; GRIMM, H.S.; HARTMANN, T.; GRIMM, M.O.W. **“Methylxanthines and Neurodegenerative Diseases: An Update”.** *Nutrients*, v. 13, p.803, 2021.

KARADSHEH, N.; KUSSIE, P.; LINTHICUM, D. S. **“Inhibition of Acetylcholinesterase by Caffeine, Anabesine, Methyl Pyrrolidine and Their Derivatives”.** *Toxicol. Lett.* v. 55, n. 3, p. 335– 342, 1991

KESSEY, K, MOGUL, D. J. **“Adenosine A2 receptors modulate hippocampal synaptic transmission via a cyclic-AMP-dependent pathway”.** *Neurosci*; v. 84, n. 1, p. 59-69, 1998.

KIM *et al.* **“Coffee intake and decreased amyloid pathology in human brain”.** *Translational Psychiatry* v. 9, p. 270, 2019.

KIRK, I. P.; RICHARDSON, P. J. **“Inhibition of striatal GABA release by the adenosine A2a receptor is not mediated by increases in cyclic AMP”.** *J Neurochem.* v. 64, n. 6, p. 2801-2809. 1995.

KOROLKOVAS A; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** Edição 2005/2006. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: 2005.

LATINI, S, PAZZAGLI, M, PEPEU, G, PEDATA, F. **“A2 adenosine receptors: their presence and neuromodulatory role in the central nervous system”**. Gen. Pharmacol; v. 27, n.6, p. 925-933, 1996.

LANGTRY, Heather D.; MARKHAM, Anthony. **Sildenafil**. Drugs, v. 57, n. 6, p. 967-989, 1999.

LEITZMANN M.F.; STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.C.; SPIEGELMAN, D.; COLDITZ, G.A.; GIOVANNUCCI, E.L. **“Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women”**. Gastroenterology; v. 123, p. 1823, 2002.

LEITZMANN, Michael F. *et al.* **A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men**. Jama, v. 281, n. 22, p. 2106-2112, 1999.

LI, S. *et al.* **“Caffeine, through adenosine a3 receptor-mediated actions, suppresses amyloid-beta protein precursor internalization and amyloid-beta generation”**. J. Alzheimer Dis. v. 47, p. 73–83, 2015.

LINDEBOOM, J.; WEINSTEIN, H. **“Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment”**. Eur J Pharmacol.v. 490, p.1-3, 2004.

LONDOS, C.; WOLFF, J. **“Two Distinct Adenosine-Sensitive Sites on Adenylate Cyclase”**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v. 74, n. 12, p. 5482-5486, 1977.

LONDOS, C.; COOPER, D M.; WOLFF, J. **“Subclasses of external adenosine receptors”**. Proc Natl Acad Sci U S A. v.77, n. 5, p. 2551-2554, 1980.

LOPES, Luísa V. *et al.* **Adenosine A3 receptors in the rat hippocampus: lack of interaction with A1 receptors**. Drug development research, v. 58, n. 4, p. 428-438, 2003.

M. SWIFT, Robert. *et al.* In: GOLAN, DAVID E. e col. **Farmacologia das Substâncias Psicoativas. Princípios de Farmacologia**. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. Editora Guanabara Koogan, 3ª edição, v. 18. p. 648. 2014.

MAGGIRWAR S.B. DHANRAJ D.N. SOMANI S.M. RAMKUMAR V. **Adenosine Acts as an Endogenous Activator of the Cellular Antioxidant Defense System**. Biochemical and Biophysical Research Communications. v. 201, n. 2, p. 508-515, 1994.

MARTIN. Peter R., *et al.* In: GOLAN, DAVID E. e col. **Princípios de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso. Princípios de Farmacologia**. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. Editora Guanabara Koogan. V. 8, n. 3. p. 262. 2014.

MARTINS, VLADIMIR PEDRO PERALVA BORGES. **“Cafeína Regula A Captação De Gaba E A Sinalização De Ampc Via Receptores De Adenosina”** / Vladimir

Pedro Peralva Borges Martins; Regina Célia Cussa Kubrusly, orientadora; Danielle Dias Pinto Ferreira, coorientadora. Niterói, 2019. 70 f.: il. Dissertação (mestrado)- Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

MATSUMOTO, K. L. **A cultura gastronômica do café e a sua influência social e emocional no dia a dia do brasileiro**. SaBios- Journal of Health and Biology, [S. l.], v. 3, n. 1, 2008.

MEGSON, A.C.; DICKENSON, J.M.; TOWNSEND-NICHONSON, A.; HILL, S. **“Synergy between the inositol phosphate responses to transfected human adenosine A1-receptors and constitutive P2-purinoceptors in CHO-K1 cells”**. Br J Pharmacol. v.115, n. 8, p. 1415-1424, 1995.

MELLO, D; KUNZLER, D.K.; FARAH, M. **A cafeína e seu efeito ergogênico**. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva. v. 1, n. 2, p. 30-37, 2007.

MERIGHI, Stefania et al. **A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy**. *Pharmacology & therapeutics*, v. 100, n. 1, p. 31-48, 2003.

MOGUL, D. J.; ADAMS, M. E.; FOX, A. P. **“Differential activation of adenosine receptors decreases N-type but potentiates P-type Ca²⁺ current in hippocampal CA3 neurons”**. *Neuron*. v. 10, n. 2, p. 327-334, 1993.

MONTESINOS, M.C.; YAP, J.S.; DESAI, A.; POSADAS, I.; MCCRARY, C.T.; CRONSTEIN, B.N. **“Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: evidence that the antiinflammatory effects of 57 methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis”**. *Arthritis Rheum*. v. 43, n. 3, p. 656-663, 2000.

MOSTOFSKY, E.; SCHLAUG, G.; MUKAMAL, K. J.; ROSAMOND, W. D. & MITTLEMAN, M. A. **“Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study”**. *Neurology* v. 75, p. 1583–1588, 2010.

MUNSHI, R.; PANG, I.H.; STERNWEIS, P.C.; LINDEN, J. **“A1 adenosine receptors of bovine brain couple to guanine nucleotide-binding proteins Gi1, Gi2, and Go”**. *J. Biol. Chem*. v. 266, n. 33. p. 22285-22289, 1991.

NEHLIG, A. E.M **“Coffee, Tea, Chocolate, and the Brain”**; Nehlig, A., ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, 2004.

NEHLIG, A.; DAVAL, J. L.; DEBRY, G. **“Caffeine and the Central Nervous System: Mechanisms of Action, Biochemical, Metabolic and Psychostimulant Effects”**. *Brain Res. Rev*. V. 17, n. 2, p. 139– 170, 1992.

NEWELL E.A *et al.* **“2',3'-cAMP, 3'-AMP, 2'-AMP and adenosine inhibit TNF α and CXCL10 production from activated primary murine microglia via A2A receptors”**. *Brain Res.*, v. 1594, p. 27–35, 2015.

NICOLL R.A. **“A Brief History of Long-Term Potentiation”**. Neuron. 2017 v. 93, n. 2, p. 281-290, 2017.

NKONDJOCK A. **“Coffee consumption and the risk of cancer: an overview”**. Cancer Lett. v. 277, p.121, 2009.

OHTA, Akio *et al.* **“A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. Proceedings of the National”**. Academy of Sciences, v. 103, n. 35, p. 13132 - 13137, 2006.

OHTA, A.; LUKASHEV, D.; JACKSON, E.K; FREDHOLM, B. B.; SITKOVSKY, M. **“1,3,7-trimethylxanthine (caffeine) may exacerbate acute inflammatory liver injury by weakening the physiological immunosuppressive mechanism”**. J Immunol. v. 179, n. 11, p. 7431-7438, 2007.

ONGINI, E.; FREDHOLM, B. B. **“Pharmacology of adenosine A2A receptors”**. Trends. Pharmacol. Sci. v. 17, n. 10, p. 364-372, 1996.

PAN, W. J.; OSMANOVIC, S. S.; SHEFNER, S. A. **“Characterization of the adenosine A1 receptor-activated potassium current in rat locus ceruleus neurons”**. J Pharmacol Exp Ther. v. 273, n. 1, p. 537-544, 1995.

PERÍGOLO-VICENTE R *et al.* **“IL-6, A1 and A2aR: A crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection”**. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 449, n. 4, p. 477–482, 2014.

PETERFREUND, R. A, MACCOLLIN, M, GUSELLA, J, FINK J. S. **“Characterization and expression of the human A2A adenosine receptor gene”**. J. Neurochem. v. 66, n. 1, p. 362-368, 1996.

POHANKA M, Dobes P. **Caffeine inhibits acetylcholinesterase, but not butyrylcholinesterase**. Int J Mol Sci. v. 14, n. 5, p. 9873-9882, 2013.

RALEVIC, V, BURNSTOCK, G. **“Receptors for purines and pyrimidines”**. Pharmacol. Rev. v. 50, n.3, p. 413-92, 1998.

RAMKUMAR, V.; STILES, G. L.; BEAVEN, M. A.; ALI, H. **“The A3 adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells”**. J. Biol. Chem. v. 268, n. 23, p. 16887-16890, 1993.

RANG, H.P; DALE, M.M. Purinas. *In: Farmacologia Clínica*. Fuchs. Editora Elsevier, 8a edição. v.16. p. 510- 610, 2016.

RATES, Stela Maris Kuze. Metilxantinas *In: SIMÕES, C. M. O., et al.* (Org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

REIS, M.S.; PERON, A.P.; VICENTINI, V.E.P. **“Ação do café e da cafeína no organismo”**. Arq Apadec. v.5, n.2, p. 21-7, 2001.

REBOLA, N., CANAS, P. M.; OLIVEIRA, C. R.; CUNHA, R. A. **“Different synaptic and subsynaptic localization of adenosine A2A 2005 receptors in the hippocampus and striatum of the rat”**. *Neurosci.* v. 132, n. 4, p. 893-903, 2005.

REBOLA, Nelson *et al.* **“Adenosine A2A receptors are essential for long-term potentiation of NMDA-EPSCs at hippocampal mossy fiber synapses”**. *Neuron*, v. 57, n. 1, p. 121-134, 2008.

REES, D. A.; SCANLON, M. F.; HAM, J. **“Adenosine signalling pathways in the pituitary gland: one ligand, multiple receptors”**. *J. Endocrinol.* v. 177, p. 357–364, 2003.

RITCHIE, K. *et al.* **“Caffeine, cognitive functioning, and white matter lesions in the elderly: establishing causality from epidemiological evidence”**. *J. Alzheimer Dis.* v. 20, n. 1, p. 161–166, 2010.

RIVKEES, S.A.; THEVANANTHER, S.; HAO, H. **“Are A3 adenosine receptors expressed in the brain?”**. *Neuroreport.* v.11, p. 1025-1030, 2000.

ROSHAN, Hanieh *et al.* **“Effects of green coffee extract supplementation on anthropometric indices, glycaemic control, blood pressure, lipid profile, insulin resistance and appetite in patients with the metabolic syndrome: a randomised clinical trial”**. *The British Journal of Nutrition*, v. 119, n. 3, p. 250–258, 2018.

ROSI, S.; MCGANN, K.; HAUSS-WEGRZYNIAK, B.; WENK, G. L. **“The influence of brain inflammation upon neuronal adenosine A2B receptors”**. *J Neurochem.* V. 86, n. 1, p. 220-227, 2003.

ROSSI, Silvia *et al.* **“Caffeine drinking potentiates cannabinoid transmission in the striatum: interaction with stress effects”**. *Neuropharmacology*, v. 56, n. 3, p. 590-597, 2009.

SANTOS, André Luís Prudêncio Dos; *et al.* **“Efeito Da Cafeína No Organismo”**. *Rev. Saberes, Rolim de Moura*, vol. 3, n. Esp. p. 45-52, 2015.

SAWYNOK, J. **“Methylxanthines and pain”**. *Handbook of experimental pharmacology*, v. 200, p. 311–329, 2011.

SAWYNOK, J. **“Adenosine receptor targets for pain”**, *Neuroscience*, v. 338, p. 1-18, 2016.

SEBASTIÃO, A. M.; RIBEIRO, J. A.; **Adenosine receptors and the central nervous system**; *Handb Exp Pharmacol*, v. 193, p. 471-534, 2009.

SELKOE D. **“Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy”**. *Physiol Rev.* v. 81, n.2, p. 741-66, 2001.

SILVA, Michel Santos. **“Os efeitos da cafeína relacionados à atividade física”**. Uma revisão. *Lecturas: Educación física y deportes.* n. 66, 2003.

SILVERTHORN, D. **“Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada”**, 7ª Edição, Artmed, 2017.

SOGA, S.; OTA, N.; SHIMOTOYODOME, A. **“Reduction in hydroxyhydroquinone from coffee increases postprandial fat utilization in healthy humans: a randomized double-blind, cross-over trial”**. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 81, n. 7, p. 1433–1435, 2017.

SCHOLZ, K.P.; MILLER, R.Z. **“Inhibition of synaptic transmission and calcium currents in cultured hippocampal neurons”**. *Ann. N. Y. Acad Sci.* v. 135, p.167-176, 1991.

SCHOLZ, K.P.; MILLER, R.J. **“Presynaptic inhibition at excitatory hippocampal synapses: development and role of presynaptic Ca²⁺ channels”**. *J. Neurophysiol.* v. 76, n. 1, p. 39-46, 1996.

SHI, D.; PADGETT, W. L.; DALY, J. W. **“Caffeine Analogs: Effects on Ryanodine-Sensitive Calcium-Release Channels and GABAA Receptors”**. *Cell. Mol. Neurobiol.* v.23, n.3, p. 331– 347, 2003.

SHIMIZU, H.; DALY, J.W ; CREVELING, C.R. **“Um método radioisotópico para medir a formação de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico em fatias incubadas do cérebro”**. *J. Neurochem.* V. 16, n. 12, p. 1609-1619, 1969.

SMITH D.S, GUPTA U, GUPTA. **“Caffeine Activation Theory: Effects on Health and Behavior”**. CRC Press Taylor and Francis Group. Boca Raton, Florida. 2006.

SWANSON, T.H.; DRAZBA, J.A.; RIVKEES, S.A. **“Adenosine A1 receptors are located predominantly on axons in the rat hippocampal formation”**. *J. Comp. Neurobiol.* v. 363, n. 4, p. 517-531, 1995

SZCZEPANIK, Jozimar carlos.” **Investigação dos efeitos da cafeína sobre as alterações comportamentais e neuroquímicas apresentadas por camundongos nocautes para o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)”**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p. 87. 2015.

TEJ, G.N.V.C.; NAYAK, P. K. **“Mechanistic considerations in chemotherapeutic activity of caffeine”**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 105, p. 312-319, 2018.

TRUSSELL, L.O.; JACKSON, M.B. **“Adenosine-activated potassium conductance in cultured striatal neurons”**. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* v. 82, n. 14, p. 4857-4861, 1985.

WEIS, W.I.; KOBILKA, B. K. **“The Molecular Basis of G Protein–Coupled Receptor Activation”**. *Annual Review of Biochemistry* v. 87, n. 1, p. 897-919, 2018.

WELSH, E.J; BARA, A .; BARLEY, E .; CATES, C.J. **“Caffeine for Asthma”**. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010.

WU, L.G, SAGGAU, P. **“Presynaptic inhibition of elicited neurotransmitter release”**. Trends Neurosci. V. 20, n.5. p. 204-212, 1997.

YAAR, R.; JONES, M.R.; CHEN, J.F.; RAVID, K. **“Animals models for the study of adenosine receptor functions”**. J. Cell. Physiol. v.202, p. 9-20, 2005.

ZHAO, Q.; TANG, X.C. **“Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine”**. Eur J Pharmacol. v. 455, n. 3, p.101, 2002.