



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**O papel da cafeína na prevenção das demências**  
**Bases neurofisiológicas, evidências atuais**  
**e perspectivas futuras**

**Alexandra Oscarina Pereira Couto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

**Covilhã, maio de 2013**



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Covilhã | Portugal



**D**issertação redigida para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Graça Baltazar, professora associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

# Dedicatória

À minha mãe, pelo apoio e carinho incondicionais.

À minha irmã Anabela, por me ensinar que na vida não há equações sem solução.

## **Agradecimentos**

As primeiras palavras de agradecimento vão dirigidas à minha orientadora, Dra. Graça Baltazar, pelo apoio e tempo disponibilizados para que esta dissertação primasse pelo rigor científico e pela análise crítica e não fosse meramente um relato passivo das últimas evidências. Agradecer-lhe também a confiança depositada no tema escolhido por mim, concedendo-me liberdade e autonomia para o desenvolvimento do formato e conteúdo desta monografia. O meu profundo agradecimento pelas suas correções pertinentes, sempre impregnadas de um sentido pedagógico.

Não poderia também deixar de agradecer à Dra. Rosa Saraiva, dos serviços de documentação do CHCB, pela ajuda preciosa na obtenção de alguns artigos científicos.

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha família a motivação e o apoio demonstrados ao longo da elaboração desta tese e por ser sempre o meu porto de abrigo.

*Maravilha-te, memória  
Lembras o que nunca foi,  
E a perda daquela história  
Mais que uma perda me dói.  
Meus contos de fadas meus  
Rasgaram-lhe a última folha...  
Meus cansaços são ateus  
Dos deuses da minha escolha...  
Mas tu, memória, condizes  
Com o que nunca existiu...  
Torna-me aos dias felizes  
E deixa chorar quem riu.*

*Fernando Pessoa*

## Resumo

A demência é uma síndrome, de natureza progressiva e crônica, que afeta funções corticais superiores como a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar as atividades da vida diária, sendo a forma mais comum de demência a associada à doença de Alzheimer. No contexto atual de transição demográfica e epidemiológica, a demência, e em particular a doença de Alzheimer, é um crescente problema de saúde pública devido ao envelhecimento populacional e à ausência de tratamento curativo. A etiologia complexa e multifatorial da doença torna a terapêutica um desafio e demonstra a importância das estratégias preventivas.

Há um interesse crescente da comunidade científica em agentes que protejam ou, pelo menos, adiem o declínio da função cognitiva. Recentemente, o potencial benefício do consumo de cafeína no funcionamento cerebral a longo prazo tem sido alvo de estudo. Este interesse resultou da convergência de conclusões de estudos epidemiológicos e de investigação básica em modelos animais. A cafeína é um antagonista não seletivo dos recetores da adenosina, diminuindo assim o tónus adenosinérgico e alterando diversas funções cerebrais como o sono, cognição, aprendizagem e memória.

Pretende-se com esta monografia realizar uma revisão crítica da literatura científica e reunir as últimas evidências acerca do papel da cafeína na prevenção das demências. Para tal foi efetuada uma pesquisa eletrónica em bases de dados de Medicina Baseada na Evidência, tendo sido selecionados os artigos científicos mais relevantes para o tema em questão, publicados nos últimos cinco anos. Os principais objetivos desta revisão são: analisar os mecanismos de ação e alvos moleculares da cafeína no sistema nervoso central, avaliar os resultados obtidos em diversos trabalhos de investigação e inferir sobre as potencialidades terapêuticas da cafeína.

O conhecimento reunido sobre o impacto do consumo de cafeína nas doenças neurodegenerativas tem conduzido à conclusão de que o consumo crónico de doses moderadas parece ter benefícios quer na incidência quer na prevalência da demência, particularmente na doença de Alzheimer. Encontra-se assim aberta uma janela de oportunidade para uma estratégia profilática ou terapêutica na abordagem das demências.

## Palavras-chave

Cafeína, adenosina, neuromodulação, demência, doença de Alzheimer.

## **Abstract**

Dementia is a syndrome, chronic and progressive in nature, which affects higher cortical functions such as memory, thinking, behavior and the ability to perform activities of daily living, and the most common form of dementia is that associated with Alzheimer's disease. In the current context of demographic and epidemiological transition, dementia, particularly Alzheimer's disease, is a growing public health problem due to the aging of the population and the lack of curative treatment. The complex and multifactorial etiology of the disease makes treatment a challenge and demonstrates the importance of preventive strategies.

There is a growing interest, in the scientific community, in agents that protect or at least postpone the decline of cognitive function. Recently, the potential benefit of caffeine consumption on brain function in the long term has been the subject of several studies. This interest resulted from the convergence of findings from epidemiological studies and basic research in animal models. Caffeine is a non-selective antagonist of adenosine receptors, thus reducing the adenosinergic tone and affecting brain functions such as sleep, cognition, learning and memory.

The intention of this thesis is to critically review the scientific literature and gather the latest evidence about the role of caffeine in the prevention of dementia. For such, a search was performed in electronic databases of Evidence Based Medicine and the scientific articles most relevant to the topic in question, published in the last five years, were selected. The main objectives of this review are: to analyze the mechanisms of action and molecular targets of caffeine on the central nervous system, evaluate the results obtained in various studies and infer about the therapeutic potential of caffeine.

The knowledge gathered on the impact of caffeine in neurodegenerative diseases has led to the conclusion that chronic consumption of moderate amounts appears to have benefits on either the incidence or prevalence of dementia, particularly Alzheimer's disease. Thus, a window of opportunity is open for a prophylactic or therapeutic approach of dementia.

## **Keywords**

Caffeine, adenosine, neuromodulation, dementia, Alzheimer's disease

# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	vi
Abstract .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Figuras .....	ix
Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Acrónimos .....	xii
I. Introdução	
I.A. Relevância do tema .....	1
I.B. Objetivos .....	3
I.C. Metodologia .....	4
II. Desenvolvimento	
II.A. Contexto epidemiológico da demência .....	5
II.B. Síndromes demenciais .....	7
II.C. Doença de Alzheimer como paradigma de demência .....	10
II.C.1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer .....	11
II.C.2. Fatores de risco e potencial para prevenção .....	14
II.D. Cafeína e Adenosina .....	16
II.D.1. Papel neuromodulador da adenosina .....	18
II.D.2. Farmacocinética e farmacodinâmica da cafeína .....	22
II.D.3. Mecanismos de ação da cafeína no SNC .....	24
II.D.4. Cafeína, adenosina e a Doença de Alzheimer .....	29
II.E. Cafeína e a prevenção da demência .....	34
II.E.1. Evidências da investigação epidemiológica .....	35
II.E.2. Evidências da investigação básica .....	38
III. Conclusões .....	42
IV. Perspetivas futuras .....	45
Referências Bibliográficas .....	46
Anexos	
Anexo I .....	54
Anexo II .....	56

# Lista de Figuras

Figura 1. Relação do esforço de investigação (publicações nos últimos 10 anos) com contribuições para mortalidade (anos de vida perdidos) e incapacidade (anos vividos com incapacidade), relativo às seis principais doenças crónicas. ....	2
Figura 2. Crescimento do número de pessoas com demência (em milhões) em países de elevado rendimento e de baixo e médio rendimento. ....	5
Figura 3. Alterações, em percentagem, de causas de morte entre 2000 e 2010. ....	7
Figura 4. Proporção dos diferentes subtipos de demência, em mulheres de diferentes idades. ....	9
Figura 5. Proporção dos diferentes subtipos de demência, em homens de diferentes idades. ....	9
Figura 6. Comparação entre um cérebro saudável e um cérebro afetado pela DA. ....	12
Figura 7. Alterações fisiopatológicas nas células neuronais em doentes com DA. ....	12
Figura 8. Alterações em vários parâmetros durante o desenvolvimento de demência. ....	13
Figura 9. Estruturas químicas da cafeína e adenosina. ....	16
Figura 10. Ações propostas para a adenosina no SNC. ....	17
Figura 11. Locais e mecanismos de ação da cafeína. ....	18
Figura 12. O ciclo da adenosina. ....	19
Figura 13. Interações entre a adenosina e os sistemas neurotransmissores glutamatérgico e dopaminérgico. ....	20
Figura 14. Esquema das múltiplas conexões dos sistemas de vigília ascendentes, todos eles alvos potenciais da ação da cafeína. ....	25
Figura 15. Imagens de RMf demonstrando ativação cortical diferencial pela cafeína. ....	28

Figura 16. Efeitos do envelhecimento na neuromodulação pela adenosina e consequências do consumo de cafeína. ----- 31

Figura 17. Possíveis mecanismos epigenéticos envolvidos nos efeitos mediados pela cafeína. --  
----- 33

Figura 18. Diagramas esquemáticos da produção/clearance de A $\beta$  na ausência e presença de cafeína. ----- 39

Figura 19. Efeitos profiláticos/terapêuticos do consumo de cafeína na produção/agregação de A $\beta$  e na memória, em modelos animais da DA. ----- 41

# Lista de Tabelas

Tabela 1- Possíveis estratégias terapêuticas para doenças neurológicas, baseadas na adenosina. ----- 21

Tabela 2 (Anexo I) - Tipos comuns de demência e características típicas associadas. ----- 54

Tabela 3 (Anexo II) - Fatores de risco para doença de Alzheimer e outras demências. ----- 56

## Lista de Acrónimos

A $\beta$	Amilóide- $\beta$
ADI	Do inglês, Alzheimer's Disease International
ADORA2A	Do inglês, Adenosine Receptor A2A
AMP	Adenosina Monofosfato
APOE	Apolipoproteína E
APP	Do inglês, Amyloid Precursor Protein
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD's	Atividades da Vida Diária
BHE	Barreira Hematoencefálica
CV	Cardiovascular
DA	Doença de Alzheimer
DALY's	Do inglês, Disability Adjusted Life Years
DCL	Disfunção Cognitiva Leve
DSM-IV	Do inglês, Diagnostic and Statistical Manual
FDG	Fluorodesoxiglicose
GABA	Do inglês Gamma-Amino-Butyric Acid
GBD	Global Burden of Disease
GCSF	Do inglês, granulocyte-colony stimulating factor
5-HT	5-Hidroxitriptamina
HTA	Hipertensão Arterial
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefaloraquidiano
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA <sub>D</sub>	Pressão Arterial Diastólica
PA <sub>S</sub>	Pressão Arterial Sistólica
PDE	Do inglês, phosphodiesterase
PET	Do inglês, Positron Emission Tomography
PS-1	Do inglês, presenilin 1
PS-2	Do inglês, presenilin 2
RAs	Recetores da Adenosina
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SARA	Sistema Ativador Reticular Ascendente
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computorizada

# I. Introdução

## I.A. Relevância do tema

A demência é uma síndrome caracterizada por um processo neurodegenerativo que afeta a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar atividades da vida diária (AVD's),<sup>1</sup> sendo a forma mais comum de demência a associada à doença de Alzheimer (DA).

A DA e outras demências foram fidedignamente identificadas em todos os países, culturas e raças onde foram realizadas investigações sistemáticas. No entanto, os níveis de percepção da doença variam enormemente. Existe uma ausência generalizada da percepção da demência como sendo uma condição médica. Em vez disso, é considerada como fazendo parte do processo normal de envelhecimento. Os sintomas de demência são percebidos de forma diferente em diferentes partes do mundo. Isto inclui considerar a demência desde um processo fisiológico de envelhecimento, doença mental, disfunção irreversível do cérebro até algo metafísico.<sup>2</sup>

Globalmente, menos de 1 em cada 4 pessoas com demência recebem um diagnóstico formal.<sup>3</sup> Duas falsas crenças são os principais fatores ligados à inatividade para procurar ou oferecer ajuda a um doente em processo demencial: 1) a demência faz parte do processo natural de envelhecimento e 2) nada pode ser feito contra um processo que é irreversível. Na sociedade em geral e na comunidade médica em particular está enraizada a crença de que todos sofrem um declínio cognitivo com a idade. Este estigma conduz a um atraso no diagnóstico e a demência só começa a ser abordada e tratada quando a função cognitiva está muito degradada. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considerou a demência uma das sete doenças mentais e neurológicas de abordagem prioritária, de forma a reduzir o designado "treatment gap".<sup>4</sup> Este hiato temporal no tratamento origina uma perda prematura de autonomia e dignidade no doente com demência. As intervenções precoces, preventivas ou terapêuticas, podem ser efetivas na melhoria da função cognitiva do doente, na qualidade de vida dos cuidadores e no atraso da institucionalização. São necessários avanços médicos inovadores em três vertentes: prevenir, atrasar ou curar.

Enquanto a doença cardiovascular e o cancro contribuem mais para a mortalidade do que para a incapacidade, e as intervenções bem sucedidas nestas doenças podem acrescentar "anos à vida", o impacto da demência é sentido muito mais ao longo de anos vividos com incapacidade. As intervenções no processo demencial podem prevenir ou atrasar a incapacidade, acrescentando "vida aos anos".

Existe claramente uma correlação inversa entre a contribuição de doenças crônicas para os anos vividos com incapacidade e o esforço de investigação. Quanto mais incapacitante é a doença, menos tem sido investigada. De modo oposto, existe uma forte correlação positiva entre os anos de vida perdidos e o esforço de investigação; quanto mais a doença contribui para a mortalidade, mais tem sido investigada (figura 1).<sup>1</sup>

A Alzheimer's Disease International (ADI), no seu "Relatório sobre a Doença de Alzheimer no Mundo",<sup>1</sup> alerta para a necessidade de mais investigação na área das demências e recomenda que as pesquisas sobre a doença sejam mais orientadas para a prevenção, uma estratégia em linha com os padrões demográficos, o impacto económico e a pressão nos serviços sociais e de saúde no futuro.

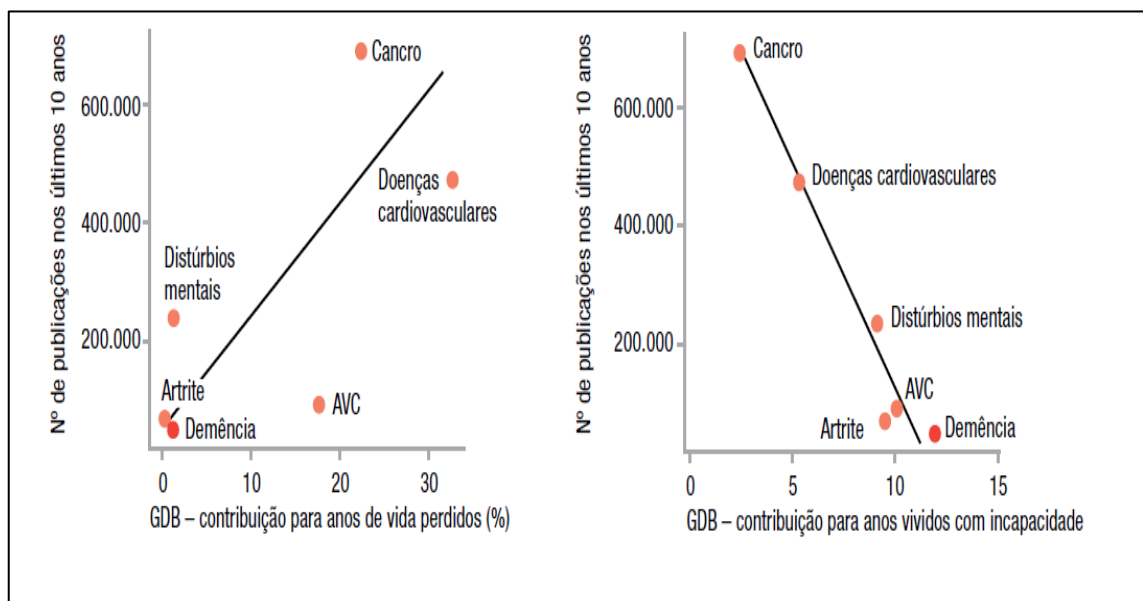


Figura 1. Relação do esforço de investigação (publicações nos últimos 10 anos) com contribuições para mortalidade (anos de vida perdidos) e incapacidade (anos vividos com incapacidade), relativo às seis principais doenças crônicas. Adaptado de Alzheimer's Disease International.<sup>1</sup>

As patologias do Sistema Nervoso Central (SNC) que conduzem a demência têm início muitos anos antes dos sinais e sintomas clínicos. Esta ampla janela temporal abre caminho para intervenções preventivas focadas em fatores de risco, agentes nootrópicos na dieta e estilos de vida saudáveis para a função cerebral. A terapêutica farmacológica atualmente disponível trata os sintomas; não altera significativamente o curso da doença. Assim, os esforços de pesquisa terapêutica estão a voltar-se para agentes que protejam ou, pelo menos, adiem o declínio da função cognitiva.

Há uma necessidade urgente em desenvolver medidas custo-efetivas de cuidados médicos e sociais e estratégias de prevenção baseadas na evidência. Os esforços para melhorar a qualidade e disponibilidade de cuidados, assim como para procurar tratamentos mais eficazes para as demências, devem ser realizados em conjunto com um investimento em medidas de prevenção primária. É necessária mais investigação de forma a identificar fatores protetores ou de risco. O atual investimento científico em investigação básica e clínica irá amortizar os custos sociais futuros da doença, numa estratégia de "gastar para poupar".<sup>5</sup>

A perda subjetiva de memória e a Disfunção Cognitiva Leve (DCL) são considerados indicadores precoces da doença mas não permitem predizer com rigor quais os doentes que irão evoluir para demência.<sup>6</sup> A diferente evolução da disfunção cognitiva leva a concluir que alguns indivíduos possuem uma reserva cognitiva superior que parece proteger ou adiar o aparecimento de demência. Certamente estarão em causa fatores genéticos e ambientais, destacando-se destes últimos a dieta alimentar. E é exatamente sobre este aspeto que o presente trabalho de pesquisa pretende dar um contributo, reunindo as atuais evidências de possibilidade de diminuição do risco de demência através da dieta, particularmente pelo consumo de cafeína.

## **I.B. Objetivos**

Na presente monografia pretende-se:

1. analisar os mecanismos de ação e alvos moleculares da cafeína no sistema nervoso central.
2. realizar uma revisão crítica da literatura científica acerca do papel da cafeína na prevenção das demências.
3. avaliar os resultados obtidos nos diversos trabalhos de investigação para aferir quais as novas evidências sobre o assunto e analisar as limitações desses diferentes estudos.
4. inferir sobre as potencialidades terapêuticas da cafeína.

As perguntas a que este trabalho de revisão pretende responder são:

- i. Porquê? Relevância da matéria no nosso contexto epidemiológico.
- ii. Como? Mecanismos de ação da cafeína no SNC.
- iii. Quem? Principais beneficiários dos avanços científicos nesta área.
- iv. Quando? Etapa da doença que mais beneficia do efeito da cafeína; prevenção primária vs. secundária.
- v. Quanto? Janela terapêutica da cafeína.

Pretende-se assim reunir as últimas evidências sobre o papel da cafeína na fisiopatologia das demências e dar um contributo para uma melhor compreensão do tema. Espera-se que com esta revisão do tema alguns mitos da cafeína sejam esclarecidos, de forma a que os profissionais de saúde possam fornecer aos seus doentes informação baseada na evidência sobre o consumo desta substância.

## **I.C. Metodologia**

Foi efetuada uma pesquisa eletrónica nas seguintes bases de dados de Medicina Baseada na Evidência: PubMed, UptoDate, The Cochrane Library e The New England Medical Journal. A estratégia de pesquisa nestas bases envolveu os termos Medical Subject Headings (MeSH) caffeine, adenosine, coffee, dementia, Alzheimer's disease, os quais foram associados com o operador booleano "AND", de forma a obter os estudos mais adequados ao tema. Foi feita restrição da data de publicação dos artigos para os últimos cinco anos e apenas foram selecionados artigos científicos escritos na língua inglesa.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre 1 de Junho de 2012 e 31 de Janeiro de 2013. Em Abril de 2013 foi efetuada uma nova pesquisa de forma a verificar a existência de atualizações e novos dados científicos.

Foram também consultadas em simultâneo algumas bases eletrónicas com reconhecido valor científico como revistas especializadas, associações nacionais de diferentes países, associações de especialistas e organizações de investigadores, que promovem e desenvolvem a investigação científica na área das demências. Destacam-se destas a World Health Organization, Alzheimer's Disease International, Alzheimer's Association e Alzheimer Portugal.

## II. Desenvolvimento

### II.A. Contexto epidemiológico da demência

Muitos indivíduos estão agora a viver mais tempo e de forma mais saudável, o que preconiza um envelhecimento demográfico sem precedentes. O número de pessoas na oitava e nona décadas de vida está a aumentar exponencialmente devido às melhores condições sociais e ambientais, bem como aos avanços na medicina e na tecnologia médica. Envelhecer, na sociedade atual, trouxe assim alguns desafios, particularmente na área dos cuidados de saúde. Sendo a idade o principal fator de risco em muitas doenças degenerativas, um efeito desta revolução demográfica é o aumento significativo do número de pessoas com DA e demências relacionadas. Após os 65 anos, a probabilidade de desenvolver demência duplica a cada 5 anos.<sup>5</sup> A ADI considera a demência uma epidemia que está a ganhar terreno junto da população “grisalha” de todo o mundo.<sup>1</sup>

Em 2010, 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência. Prevê-se que este número quase duplique a cada 20 anos, atingindo os 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050 (figura 2).<sup>1</sup>

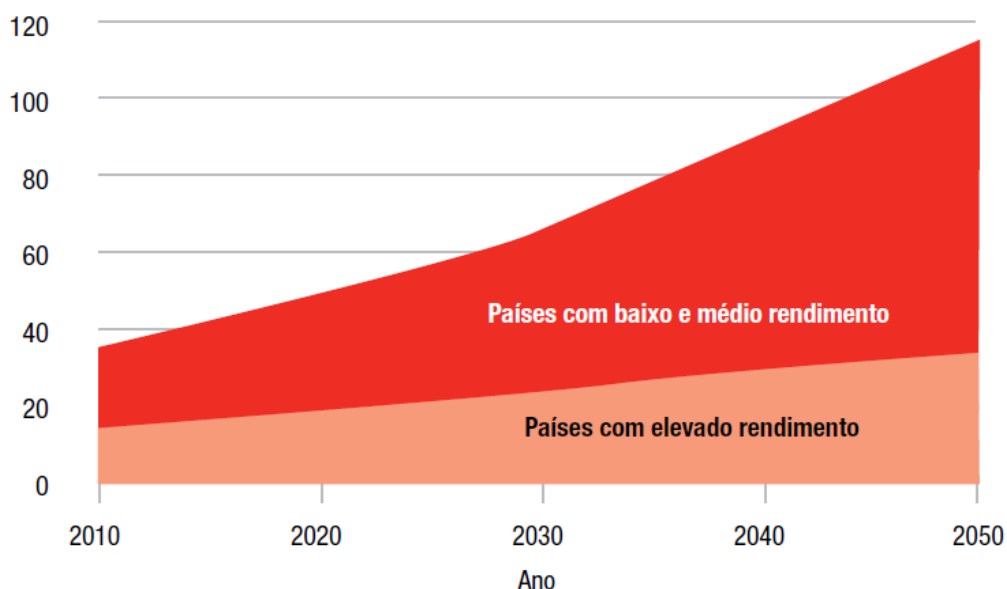


Figura 2. Crescimento do número de pessoas com demência (em milhões) em países de elevado rendimento e de baixo e médio rendimento. Adaptado de Alzheimer's Disease International.<sup>1</sup>

As últimas estimativas da OMS indicavam 7,7 milhões de novos casos de demência no ano de 2010. Assumindo que a incidência irá aumentar em linha com a prevalência, uma vez que o envelhecimento global é o fator determinante de ambos, em 2050 a incidência terá aumentado para 24,6 milhões de novos casos anualmente.<sup>6</sup> Em Portugal estima-se que existam cerca de 153.000 pessoas com demência, 90.000 das quais com DA.<sup>7</sup>

Estes números serão uma realidade em breve, a não ser que se encontre uma cura ou tratamento que atrase o desenvolvimento ou a progressão da doença. A demência terá de ser vista como uma prioridade na área da saúde, sendo necessário passar da fase de reconhecimento do problema para um plano de ação, de forma a ultrapassar o já designado pela OMS de "knowledge-action gap".<sup>6</sup>

De acordo com o relatório Global Burden of Disease (GBD)<sup>8</sup> da OMS, a DA e outras demências contribuem, entre os que têm 60 anos ou mais, com 4,1% de todos os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), 11,3% dos anos vividos com incapacidade e 0,9% dos anos de vida perdida. Este relatório indica que as demências são a principal causa de incapacidade em idades avançadas.

Em abril de 2012, a OMS declarou a demência como uma prioridade de saúde pública, num contexto de transição demográfica e epidemiológica.<sup>6</sup> As várias comorbilidades, presentes frequentemente na população mais idosa, interagem de formas complexas criando dificuldades na execução de tarefas e atividades da vida diária (incapacidade) e determinando a necessidade de cuidados (dependência). A demência tem um impacto desproporcional na capacidade de viver uma vida independente. O início do declínio cognitivo é, muitas vezes, o que precipita a institucionalização. A incapacidade cognitiva é a condição de saúde com mais forte previsão de institucionalização, aumentando o risco em cerca de 2,5 vezes.<sup>6</sup>

A morte por DA está a tornar-se mais comum, em oposição ao número de mortes por outras causas diversas, que continuam a diminuir. Dados recentes da população dos Estados Unidos da América mostram que, entre 2000 e 2010, as mortes atribuídas à DA aumentaram 68% (figura 3) enquanto a causa número um de morte, a doença cardiovascular, diminuiu 16%.<sup>9</sup> A demência grave frequentemente causa complicações como imobilização, disfagia ou desnutrição; estas por sua vez aumentam o risco de pneumonia, que é identificada como a causa mais comum de morte em doentes com demência.<sup>6</sup>

O impacto económico global da demência tende a ser crescente. Comparando a demência com outras doenças crónicas, os seus custos económicos estão praticamente ao mesmo nível dos associados ao cancro, doença coronária e AVC combinados.<sup>5</sup> Os sistemas de saúde, segurança social e financeiros terão de estar preparados para esta epidemia, uma vez que a demência é a principal causa de vulnerabilidade e dependência no idoso.<sup>6</sup>

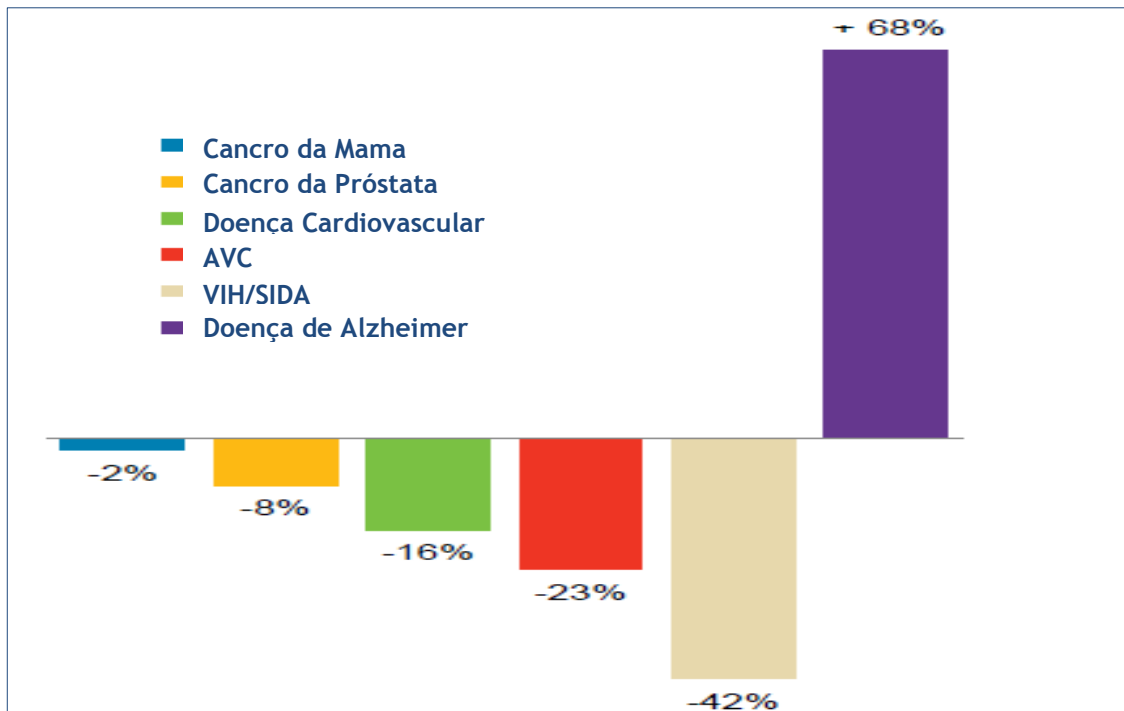


Figura 3. Alterações, em percentagem, de causas de morte entre 2000 e 2010. Adaptado de Alzheimer's Association.<sup>9</sup>

## II.B. Síndromes demenciais

A palavra demência deriva do latim *de mente* “diminuição” + *mentis* “mente”. A demência é uma síndrome, de natureza progressiva e crónica, causada por uma variedade de “doenças do cérebro” que afetam funções corticais superiores como a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar as atividades do quotidiano.<sup>6</sup> A disfunção cognitiva geralmente é acompanhada, ou até precedida, de deterioração no controlo emocional e no comportamento social; estes aspetos afetam profundamente a qualidade de vida do doente e dos seus cuidadores.

Uma das maiores fontes de heterogeneidade na definição de disfunção cognitiva é a forma como o diagnóstico de demência é definido e aplicado. Este fato pode dever-se a razões de ordem filosófica (o conceito de qualidade de vida pode não exigir um estado cognitivo intacto), conceptual (o modelo da doença pode não ser apropriado para o doente em questão), metodológica (validade dos critérios diagnósticos utilizados) ou interpretativa (fiabilidade da auto-avaliação feita pelos próprios doentes).<sup>6</sup> Os papéis e responsabilidades exigidas aos idosos variam grandemente entre as várias sociedades e, como tal, variam também as expectativas em relação às competências cognitivas de acordo com a idade.

A demência envolve frequentemente quatro dimensões cognitivas, designadas pelos "quatro As": amnésia, afasia, apraxia e agnosia. A Associação Americana de Psiquiatria definiu os seguintes critérios, orientados para o diagnóstico clínico de demência, no seu Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV):<sup>10</sup>

i) Os sintomas devem incluir declínio na memória e, pelo menos, um dos seguintes défices cognitivos:

- 1) incapacidade de gerar um discurso coerente ou compreender a linguagem oral ou escrita - afasia;
- 2) incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar da função sensorial permanecer intacta - agnosia;
- 3) incapacidade de executar atividades motoras, apesar do funcionamento motor permanecer intacto - apraxia;
- 4) incapacidade nas funções executivas como planeamento, organização, sequenciação ou abstração.

ii) Os défices cognitivos causam comprometimento significativo do funcionamento social ou ocupacional, interferindo com as atividades da vida diária.

iii) o curso da doença caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.

Algumas condições médicas apresentam sintomas que mimetizam a demência, mas são potencialmente tratáveis e os sintomas revertem após o tratamento; em contraste, a demência é causada por lesão irreversível das células cerebrais. As causas de défice cognitivo reversível incluem a depressão, delirium, efeitos secundários de medicamentos, doenças da tiróide, défices vitamínicos ou abuso de álcool.<sup>11</sup> Como tal, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial durante a avaliação de um doente com provável demência.

Diferentes tipos de demência estão associados com padrões distintos de sintomas e lesões cerebrais (Anexo I). Contudo, a estratificação da demência em tipos pode ser considerada artificial uma vez que há considerável sobreposição entre os diferentes subtipos. Evidência crescente de estudos observacionais a longo prazo e de autópsias indicam que muitos doentes com demência, especialmente os mais idosos, apresentam patologia cerebral associada com mais do que um tipo de demência.<sup>9</sup>

Os quatro subtipos mais comuns de demência, por ordem decrescente de frequência, são: DA, demência vascular, demência com corpos de Lewy e demência frontotemporal. A OMS realizou recentemente uma revisão sistemática<sup>6</sup> dos dados disponíveis sobre a proporção relativa dos diferentes tipos de demência ajustados para idade e género. Foi relatado que a proporção de casos de demência atribuídos à DA é relativamente constante nas mulheres com mais de 30 anos, variando entre 40-60% (figura 4); nos homens a proporção aumenta com a idade, sendo de cerca de 20% aos 30 anos e aumentando até aos 70% nos homens com idade igual ou superior a 95 anos (figura 5).

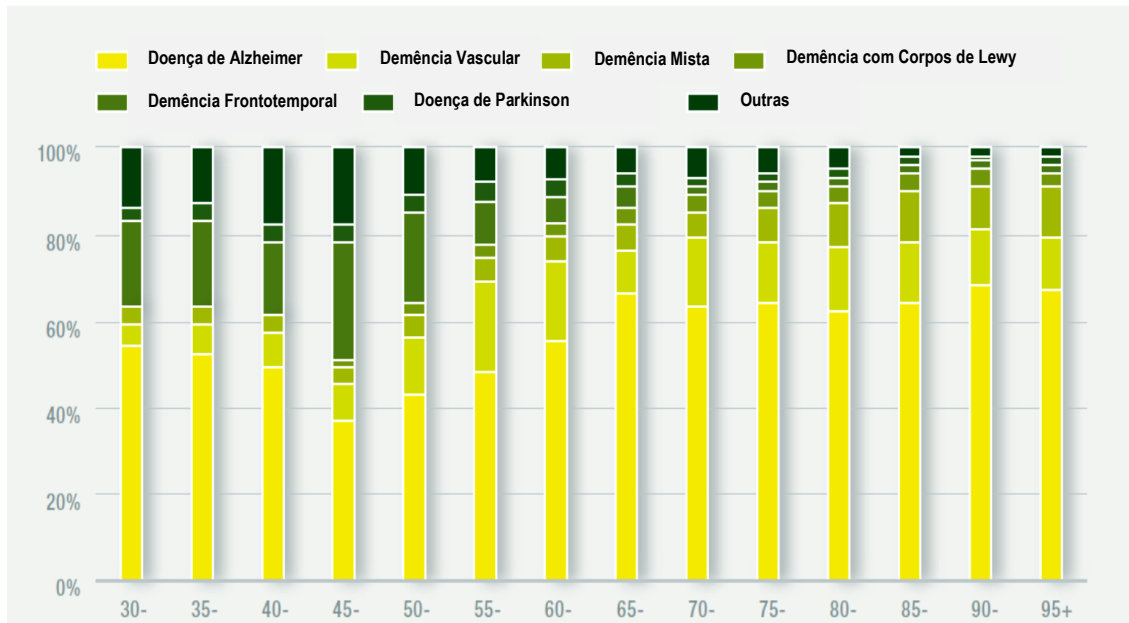


Figura 4. Proporção dos diferentes subtipos de demência, em mulheres de diferentes idades. Adaptado de World Health Organization.<sup>6</sup>

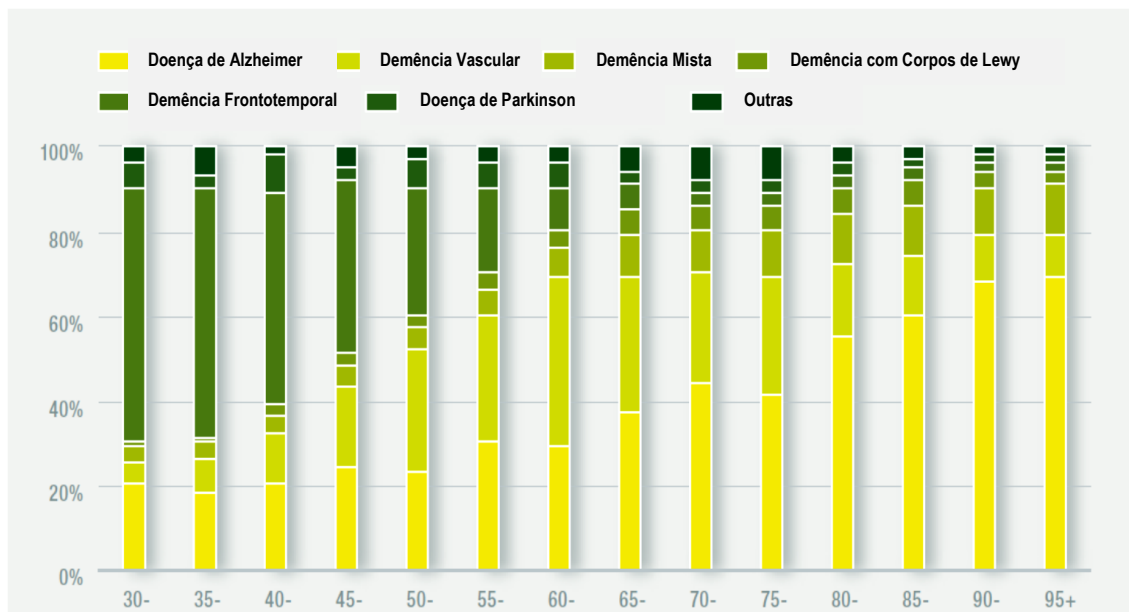


Figura 5. Proporção dos diferentes subtipos de demência, em homens de diferentes idades. Adaptado de World Health Organization.<sup>6</sup>

## **II.C. Doença de Alzheimer como paradigma de demência**

A DA é a forma mais comum de demência e possivelmente contribui para 60-70% dos casos; numa perspetiva neuropatológica, a DA pode estar presente em até 90% de todos os cérebros de doentes com demência.<sup>6</sup> É uma doença crónica, progressiva e incapacitante, sendo considerada a mais frequente e importante doença degenerativa do cérebro.<sup>11</sup> Todas estas características convertem a DA num modelo de demência.

A DA foi identificada há mais de cem anos mas a pesquisa dos seus sintomas, causas, fatores de risco e terapêutica, só recentemente captou a atenção da comunidade científica. Embora muito se tenha descoberto sobre a doença, permanecem desconhecidos muitos dos aspetos fisiopatológicos. A maioria dos casos de DA é esporádica e acredita-se que resultem da combinação de fatores ambientais e genes de suscetibilidade. Algumas formas hereditárias da doença são devidas a mutações genéticas bem identificadas, mas representam uma pequena percentagem dos casos.<sup>11</sup> A etiologia desta doença é altamente complexa, o que torna a terapêutica um desafio e demonstra a importância das estratégias preventivas. Para tal, torna-se necessária uma compreensão profunda da relação entre genes e ambiente, a dualidade “nature” e “nurture”.<sup>12</sup>

A DA apresenta um padrão típico de sintomas que começa com uma incapacidade progressiva de recordar informações novas. Isto ocorre porque a disfunção das células neuronais tem início em regiões do cérebro envolvidas na formação da memória recente, nomeadamente o hipocampo. À medida que a doença progride há um declínio das capacidades cognitivas e funcionais do indivíduo.

Classicamente, os seguintes sinais de alerta<sup>13</sup> são considerados indicativos de DA:

1. Perda de memória que afeta a vida quotidiana.
2. Dificuldade em planear ou resolver problemas.
3. Dificuldade em executar tarefas familiares.
4. Perda da noção de tempo e desorientação.
5. Dificuldade em perceber imagens visuais e relações espaciais.
6. Problemas de linguagem oral ou escrita.
7. Trocar o lugar das coisas.
8. Discernimento fraco ou diminuído.
9. Afastamento do trabalho e da vida social.
10. Alterações de humor e personalidade.

A taxa de progressão para estádios da doença progressivamente mais graves difere de indivíduo para indivíduo. Os indivíduos com DA tornam-se confusos, passando a apresentar alterações da personalidade, com distúrbios da conduta e acabam por não reconhecer os próprios familiares e até a si próprios. À medida que a doença evolui, tornam-se cada vez mais dependentes de terceiros, iniciam-se as dificuldades de locomoção, a comunicação inviabiliza-se e passam a necessitar de cuidados e supervisão permanentes, até para as atividades elementares do quotidiano como higiene, alimentação e vestuário.<sup>11</sup>

Não há nenhum tratamento disponível que retarde ou evite a DA. Os fármacos atualmente disponíveis melhoram temporariamente os sintomas mas não modificam a história natural da doença. Além disso, a eficácia destes medicamentos varia grandemente de indivíduo para indivíduo. Atualmente, os estudos científicos estão centrados em estratégias de tratamento modificadoras da doença.

### **II.C.1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer**

A DA é uma doença neurodegenerativa multifatorial cujas causas primárias são desconhecidas. É consensual que a doença surge da interação entre múltiplos fatores que conduzem a alterações da fisiologia, anatomia e metabolismo cerebrais. A DA é um "continuum", que se inicia com modificações subtis em áreas cerebrais focais e culmina com sintomas incapacitantes, num processo que pode durar décadas.<sup>11</sup> A transferência de informação nas sinapses começa a falhar, há um declínio do número de sinapses e eventualmente morte neuronal. A DA causa a morte de células nervosas e perda de tecido cerebral. O cérebro de indivíduos com DA avançada mostra atrofia devida à perda celular e acumulação de restos celulares de neurónios em degeneração (figura 6).<sup>14</sup>

Das alterações cerebrais para as quais existe maior evidência de contribuição para a génese da DA destacam-se duas: a acumulação extracelular de proteína amilóide (placas amilóides) e a acumulação intracelular da proteína tau (emaranhados neurofibrilares).<sup>11</sup> A fisiopatologia da DA desenvolve-se a partir de um desequilíbrio entre produção e clearance de amilóide- $\beta$  (A $\beta$ ), que resulta do processamento anormal da Proteína Precursora de Amilóide (APP) nos sítios de clivagem da  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase originando fragmentos de A $\beta$  com 40 ou 42 aminoácidos;<sup>12</sup> isto conduz a uma produção aumentada e a uma acumulação e agregação progressivas de A $\beta$ . Os emaranhados neurofibrilares são formados por hiperfosforilação da proteína tau, como resultado de mutações ou alterações relacionadas com a idade na expressão do gene que codifica a proteína tau (MAPT).<sup>12</sup>

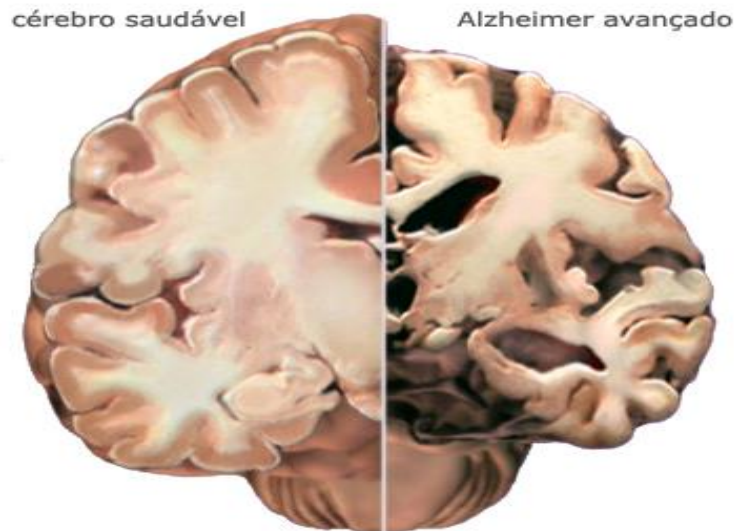


Figura 6. Comparação entre um cérebro saudável e um cérebro afetado pela DA. Na DA o cérebro demonstra atrofia cortical, devido a perda de células neuronais. (disponível em [http://www.alz.org/brain\\_portuguese/09.asp](http://www.alz.org/brain_portuguese/09.asp))

A acumulação extracelular de A $\beta$  interfere com a comunicação sináptica interneuronal; por outro lado, níveis intracelulares elevados da proteína tau formam emaranhados que bloqueiam o transporte de nutrientes (figura 7).<sup>14</sup> Ambos os processos contribuem para a morte neuronal, conduzindo a disfunção sináptica em regiões seletivas e a alteração de funções cognitivas.

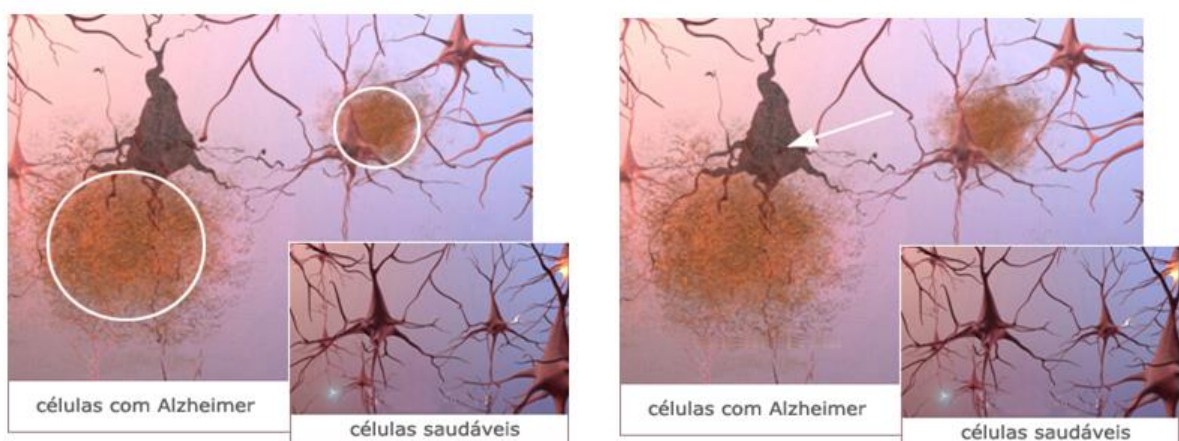


Figura 7. Alterações fisiopatológicas nas células neuronais em doentes com DA. À esquerda, placas extracelulares de proteína  $\beta$ -amilóide (círculos); à direita, emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau (seta). (disponível em [http://www.alz.org/brain\\_portuguese/10.asp](http://www.alz.org/brain_portuguese/10.asp))

Os depósitos A $\beta$  tendem a surgir primeiro no neocórtex; a patologia tau surge primeiro na região transentorinal, a partir de onde se espalha para o hipocampo e amígdala, seguido das áreas neocorticais.<sup>12</sup> Biópsias e autópsias de cérebros de doentes com DA evidenciaram perda de neurónios em regiões corticais, principalmente no neocórtex e hipocampo, sendo esta a alteração estrutural que melhor se correlaciona com os défices cognitivos.<sup>12</sup>

A degeneração sináptica já é detetável em doentes com DCL, considerado um estado prodromico da DA,<sup>15</sup> e progride durante a evolução da doença. A DCL é um conceito emergente na estratégia de prevenção da DA e demências relacionadas; apesar da sua inerente heterogeneidade, o quadro conceptual de DCL permite a identificação atempada de doentes com elevado risco de desenvolvimento de demência. Isto conduz a um potencial alargamento da janela terapêutica da demência (figura 8),<sup>15</sup> quer sob a forma de terapêutica farmacológica quer atuando nos prováveis fatores de risco.

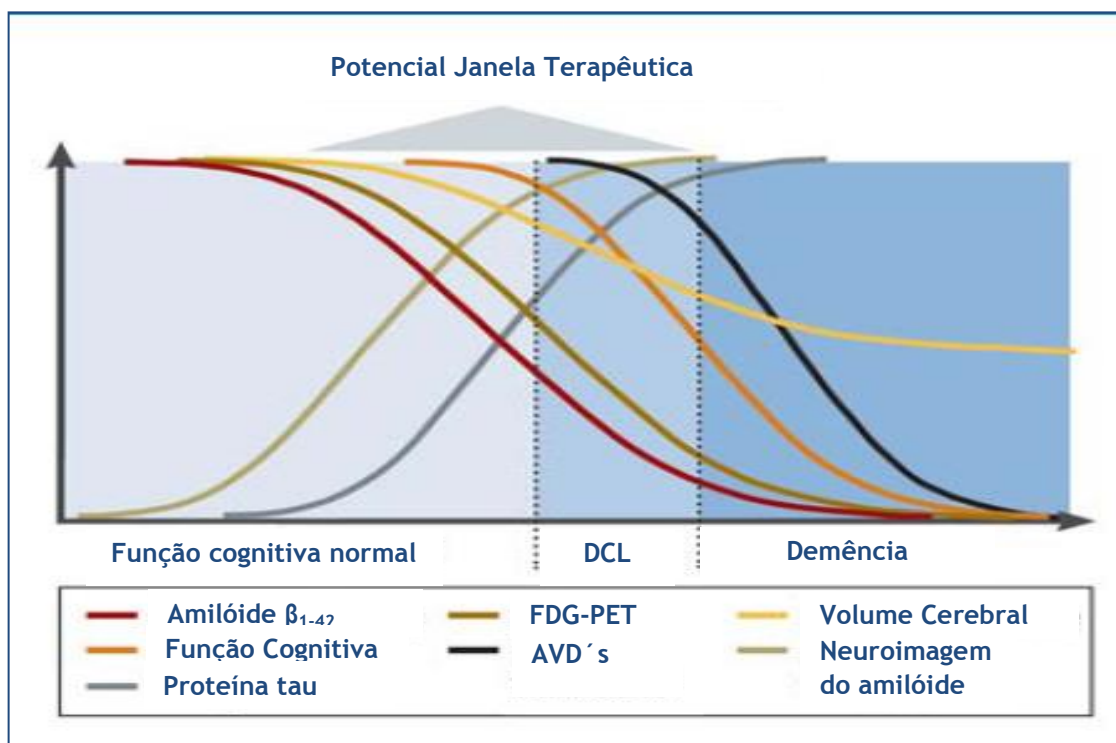


Figura 8. Alterações em vários parâmetros durante o desenvolvimento de demência.

A evolução temporal dos biomarcadores de demência demonstra um decréscimo dos níveis de amilóide  $\beta_{1-42}$  e um aumento dos níveis de proteína tau no LCR. Os achados da Medicina Nuclear através da neuroimagem por PET e PET-FDG consistem em deposição cerebral crescente de amilóide  $\beta_{1-42}$  e alterações do metabolismo cerebral. Os estudos de imagem estrutural por TC ou RM revelam crescente atrofia cerebral. Os sintomas clínicos que se vão desenvolvendo em indivíduos com demência incluem disfunção cognitiva e dificuldade nas AVD's.

Adaptado de Etgen et al.<sup>15</sup>

Mais de 90% dos casos de DA ocorrem tipicamente após os 60-65 anos; apenas uma pequena proporção dos casos, provavelmente menos de 1%, corresponde a DA familiar de início precoce, ou seja, antes dos 60 anos.<sup>11</sup> As formas familiares mais comuns são devidas a três mutações genéticas já identificadas. Essas mutações envolvem os genes das proteínas APP, Presenilina-1 (PS-1) e Presenilina-2 (PS-2). A herança de uma destas mutações genéticas aumenta a probabilidade de desenvolvimento da doença em alguma fase da vida. A apolipoproteína E com o genótipo variante  $\epsilon 4$  (ApoE  $\epsilon 4$ ) tem sido associada com casos esporádicos de DA de início tardio; no entanto, menos de 50% dos casos não familiares de DA são portadores do alelo APOE  $\epsilon 4$ .<sup>12</sup> Assim, esta variante genética não é um fator determinístico para o desenvolvimento de DA e outros genes de suscetibilidade certamente estarão envolvidos.

O fato de alguns indivíduos com as modificações cerebrais típicas da DA não desenvolverem sintomas de demência continua a ser alvo de pesquisa por parte da comunidade científica. A acumulação das proteínas beta-amilóide e tau parece ser necessário mas não suficiente para a manifestação da DA.<sup>12</sup> Esta variabilidade individual na resposta à lesão cerebral indicia que alguns indivíduos possuem uma maior reserva cognitiva, ou seja, uma maior capacidade de usar as redes neuronais não sujeitas a disfunções de forma a compensar as sinapses lesadas. A variabilidade fisiológica subjacente ao conceito de reserva cognitiva depende essencialmente da organização sináptica individual e da utilização relativa de determinadas áreas cerebrais ao longo da vida.<sup>6</sup>

### II.C.2. Fatores de risco e potencial para prevenção

O maior fator de risco para DA é a idade avançada, mas a doença não faz parte do processo normal de envelhecimento.<sup>11</sup> A maioria das pessoas é diagnosticada após os 65 anos, embora se reconheça que a doença tem início pelo menos vinte anos antes dos primeiros sintomas. Contudo, a idade *per se* não implica uma progressão inexorável para demência.

A prevalência da DA e outras demências é maior no sexo feminino, essencialmente porque as mulheres têm uma esperança de vida superior à dos homens. De forma geral, os estudos de incidência não encontraram uma diferença significativa entre gêneros.<sup>3</sup> As mulheres não têm maior probabilidade de desenvolver DA ou outras demências em relação aos homens, em qualquer faixa etária.

A evidência epidemiológica atual aponta para sete fatores de risco com efeitos independentes na incidência da DA: diabetes, hipertensão arterial (HTA), obesidade, depressão, inatividade física, tabagismo e baixo nível educacional.<sup>11</sup>

Vários estudos têm mostrado evidência de que a saúde do cérebro está intimamente ligada à saúde cardiovascular (CV).<sup>6</sup> Tem sido sugerido que a doença vascular predispõe para DA bem como para demência vascular. Índices de risco CV agregados, que incorporam HTA, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo aumentam o risco de incidência de demência. A evidência acumulada sobre o papel etiológico da doença cardiovascular na DA e demências relacionadas é muito forte. Isto conduziu à especulação que a aterosclerose e a DA são processos patológicos interligados, com aspetos fisiopatológicos e etiológicos em comum (polimorfismo APOE  $\epsilon$ 4, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperhomocisteinemia, diabetes, síndrome metabólico, tabagismo, inflamação sistémica e obesidade). No entanto, um dos fatores que complica as intervenções nesta área é o facto de a pressão arterial, os níveis de colesterol e o índice de massa corporal tenderem a diminuir progressivamente antes do início da demência.<sup>3</sup> Além disso, estudos preventivos indicaram que a terapêutica com estatinas e anti-hipertensores não baixaram a incidência de demência.<sup>11</sup>

O sedentarismo tem sido proposto como fator de risco para demência e estudos epidemiológicos têm demonstrado que o exercício aeróbico pode reduzir o declínio cognitivo e proteger contra a demência.<sup>6</sup> Os efeitos mais consistentemente observados incluem aumento do volume do hipocampo, atenuação da perda de volume da substância cinzenta, melhor interligação da rede neuronal cerebral e redução do risco cerebrovascular.<sup>11</sup>

Indivíduos com menor grau de escolaridade parecem ter maior risco de desenvolver demência. Esta questão não é consensual entre a comunidade científica. Alguns investigadores sugerem que um maior grau de escolaridade conduz a uma reserva cognitiva que permite compensar as alterações cerebrais que ocorrem no decurso do processo demencial. Por outro lado, alguns peritos afirmam que o acréscimo de risco naqueles com menor grau de escolaridade advém de outros fatores relacionados com estrato socioeconómico baixo, como sejam o maior risco de doença em geral e o menor acesso a cuidados médicos.<sup>11</sup> Embora com algumas inconsistências, existe alguma evidência de um efeito protetor da literacia.

Outros fatores, isolados ou em associação, têm sido alvo de pesquisa e associados a uma maior probabilidade de desenvolver DA (Anexo II). Ao contrário da doença cardiovascular, cerebrovascular e neoplásica, a demência ainda não encontrou medidas de saúde pública que comprovadamente promovam a saúde cognitiva e evitem a doença neurodegenerativa.

Recentemente, o foco de pesquisa da DA e outras demências relacionadas tem-se centrado em fatores que possam melhorar a saúde do cérebro, isto é, prevenir ou retardar o declínio cognitivo que se observa no processo demencial. Nas seguintes secções desta dissertação irá ser abordado um componente específico da dieta, universalmente consumido e que tem levantado o interesse de vários investigadores na área das neurociências: a cafeína.

## II.D. Cafeína e Adenosina

A cafeína -1,3,7-trimetilxantina- (figura 9) é a substância psicoativa mais consumida mundialmente. Para os níveis de ingestão associados ao consumo de bebidas cafeinadas, a cafeína exerce os seus efeitos biológicos através do antagonismo dos recetores da adenosina.<sup>16</sup> A adenosina (figura 9), um ribonucleosídeo purínico, é um neuromodulador endógeno com efeitos predominantemente inibitórios; o antagonismo da adenosina pela cafeína produz efeitos que em geral são estimuladores do SNC.<sup>17</sup>

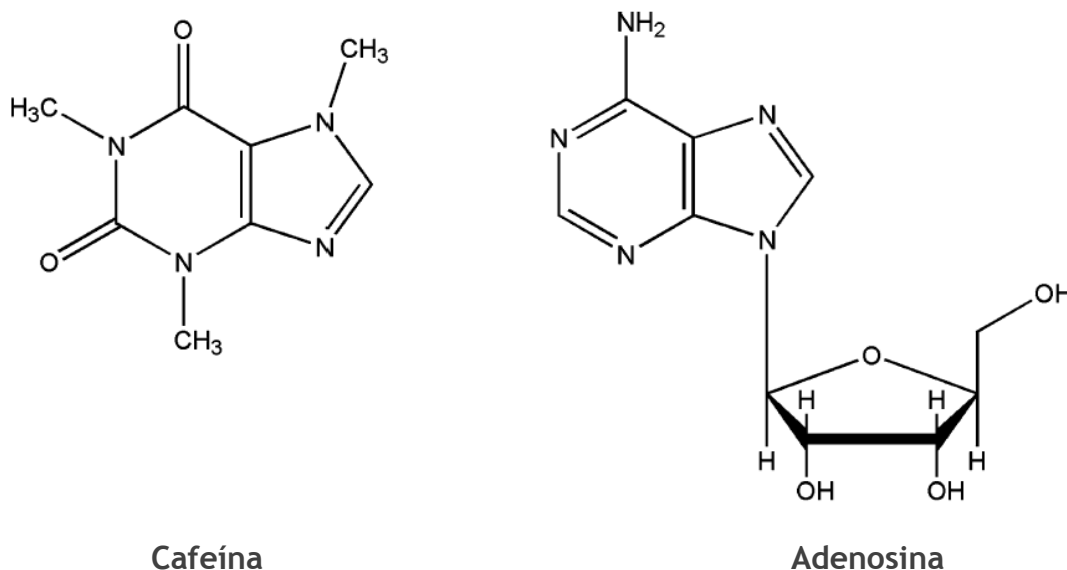


Figura 9. Estruturas químicas da cafeína e adenosina. Adaptado de Higdon et al.<sup>16</sup>

A cafeína produz os seus efeitos biológicos via antagonismo de todos os subtipos de recetores da adenosina (RAs). Os RAs A1 e A2A possuem elevada afinidade para a adenosina e são os responsáveis pelo tónus adenosinérgico endógeno. A cafeína possui baixa afinidade e pobre seletividade para os diferentes recetores, pelo que a ingestão aguda ou crónica de cafeína pode afetar os RAs de formas diferentes e mesmo opostas.<sup>18</sup>

A adenosina é uma molécula ubiqüitária, com recetores distribuídos em todas as células cerebrais. Assim, qualquer desequilíbrio no sistema adenosinérgico pode originar disfunções/doenças neurológicas (figura 10).<sup>18</sup> Portanto a cafeína, tal como a adenosina, pode potencialmente exercer os seus efeitos psicoativos em todas as áreas cerebrais onde a adenosina endógena esteja a ativar tonicamente os seus recetores. Como a cafeína é um antagonista não seletivo da adenosina e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (BHE), é provável que os seus efeitos sobre os RAs sejam opostos às ações da adenosina.<sup>19</sup>

**Adenosina, funções neuronais, disfunções e doenças**

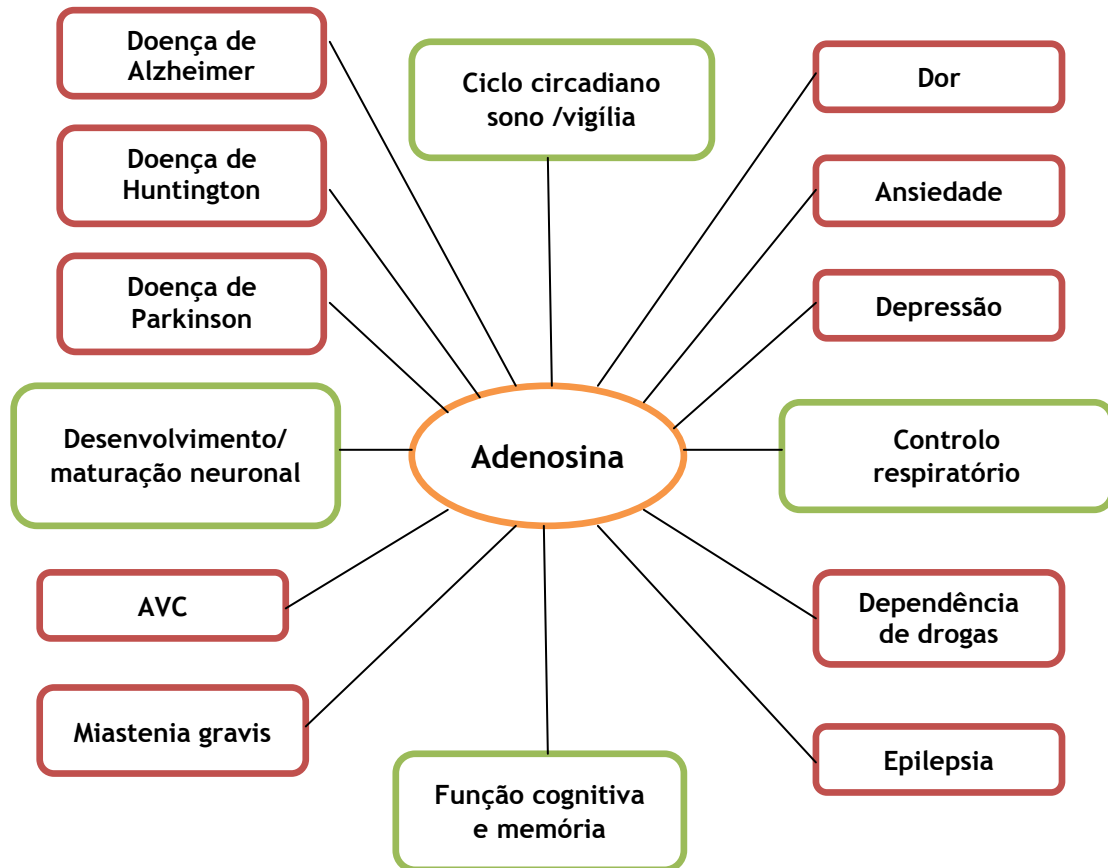


Figura 10. Ações propostas para a adenosina no SNC. Adaptado de Ribeiro et al.<sup>18</sup>

A adenosina exerce a sua influência na comunicação neuronal funcionando como um modulador universal, sendo a principal molécula envolvida na coordenação, controlo e sincronização da libertação de muitos mediadores sinápticos.<sup>20</sup> A sincronização neuronal anormal é um dos aspetos centrais da fisiopatologia de doenças neurológicas como a DA. A adenosina está envolvida na homeostasia cerebral e tem um papel, ainda não totalmente esclarecido, em várias doenças psiquiátricas e neurodegenerativas.

Além do antagonismo dos RAs a cafeína possui outras ações biológicas (figura 11) como inibição de fosfodiesterases, promoção da libertação de cálcio das reservas intracelulares e interferência com os recetores GABA.<sup>18</sup> Contudo, os efeitos observados nas doses consumidas na dieta normal, tipicamente muito baixas, são sobretudo devidos ao antagonismo dos RAs.

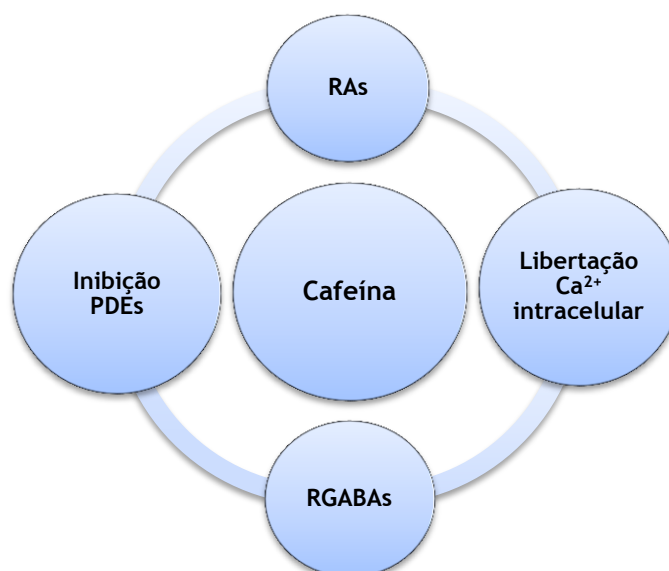


Figura 11. Locais e mecanismos de ação da cafeína. PDEs: fosfodiesterases. RAs: receptores da adenosina. RGABAs: receptores do ácido gama-aminobutírico. Adaptado de Ribeiro et al.<sup>18</sup>

O consumo crónico de cafeína pode alterar os níveis e as ações da adenosina no cérebro. O antagonismo dos RAs pode exercer uma influência positiva na plasticidade sináptica<sup>21</sup> e na hemodinâmica cerebral.<sup>22</sup> Doses baixas a moderadas de cafeína aumentam a vigília, atenção, velocidade de reação, processamento de informação e atenção sustentada.<sup>16</sup> Devido à segurança na utilização, à capacidade de antagonizar receptores ubíquos no SNC e à permeabilidade rápida através da BHE, a cafeína tem potencial terapêutico.

As interações cafeína-adenosina e a sua influência nas funções cerebrais serão especificadas nas secções seguintes.

### II.D.1. Papel neuromodulador da adenosina

A adenosina é um modulador da função cerebral, integrando a neurotransmissão excitatória e inibitória. Tendo em conta a distribuição ubiquitária do sistema adenosinérgico, é expectável o seu envolvimento na patogénese de diversas doenças neurológicas. A adenosina controla muitas funções cerebrais em condições fisiológicas e patológicas através da ativação dos receptores de alta afinidade A1 e A2A, baixa afinidade A2B e também dos pouco abundantes A3.<sup>20</sup>

Os níveis sinápticos de adenosina são regulados pelos astrócitos. Em condições fisiológicas, a maior parte da adenosina deriva da liberação vesicular de adenosina trifosfato (ATP) pelos astrócitos<sup>20</sup> (figura 12). Intracelularmente, a adenosina é rapidamente metabolizada em adenosina monofosfato (AMP) por fosforilação pela cinase da adenosina que, no cérebro adulto, é predominantemente expressa nos astrócitos.

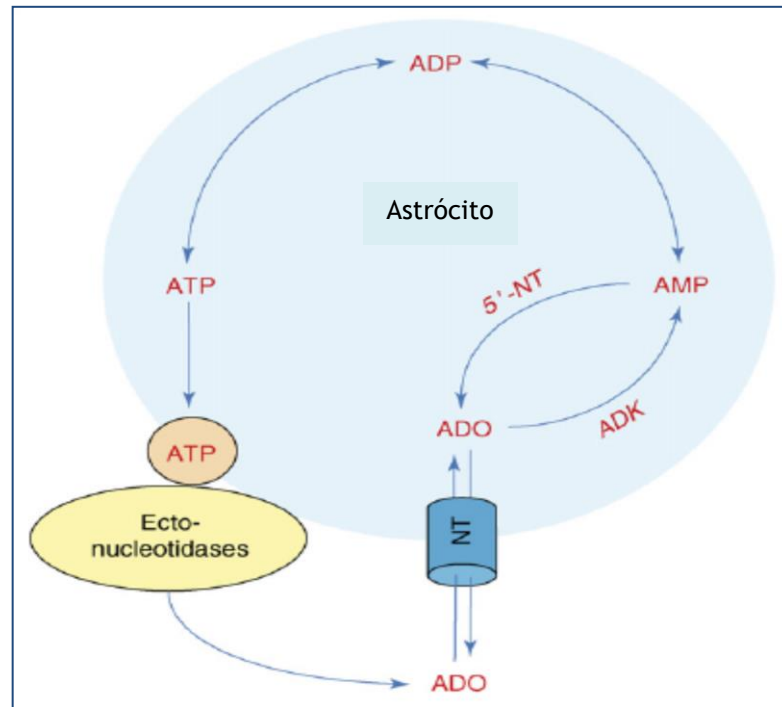


Figura 12. O ciclo da adenosina.

A regulação dos níveis extracelulares de adenosina é largamente dependente dos astrócitos. Uma das principais fontes de adenosina sináptica advém da liberação vesicular de ATP, seguida da sua degradação extracelular pelas ectonucleotidases, originando adenosina (ADO). Os transportadores de nucleosídeos (NT) equilibram os níveis extra e intracelulares de adenosina. O metabolismo intracelular da adenosina depende da atividade da cinase da adenosina (ADK) que, em conjunto com a 5'-nucleotidase (5'-NT), forma um ciclo entre AMP e a adenosina. O metabolismo intracelular da adenosina via ADK dirige o influxo de adenosina para a célula.

Adaptado de Boison, Detlev.<sup>20</sup>

Os recetores da adenosina exercem efeitos inibitórios (A1, A3) e excitatórios (A2A, A2B) e têm distribuição espacial diferencial no cérebro.<sup>21</sup> Assim, a adenosina produz efeitos de elevado grau de complexidade e possui propriedades multifacetadas no SNC, além de ser responsável pela modulação de outros neurotransmissores ou sistemas moduladores. As interações com os sistemas neurotransmissores glutamatérgicos e dopaminérgicos<sup>20</sup> (figura 13) fazem da adenosina um neuromodulador capaz de influenciar o funcionamento de sistemas com funções neurológicas vitais.

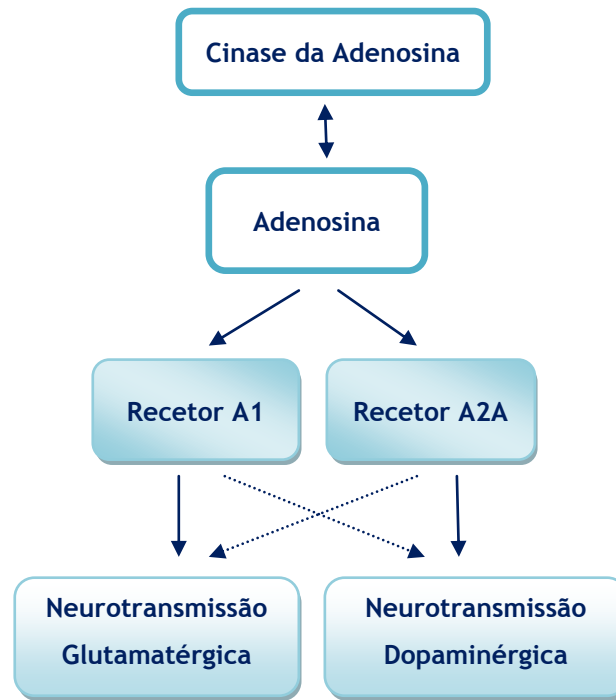


Figura 13. Interações entre a adenosina e os sistemas neurotransmissores glutamatérgico e dopaminérgico.

A cinase da adenosina atua como sensor e regulador dos níveis de adenosina. A ativação dos recetores da adenosina com efeitos opostos- A1 versus A2A- e a sua interação com componentes da neurotransmissão glutamatérgica e dopaminérgica permite a integração e sincronização de vários neurotransmissores no cérebro. Qualquer desequilíbrio no sistema adenosinérgico terá efeitos patológicos na neurotransmissão, o que indica a necessidade de um controlo apertado das concentrações de adenosina.

Adaptado de Boison, Detlev.<sup>20</sup>

Dos quatro recetores da adenosina - A1, A2A, A2B, A3 - os recetores A1 e A2A são aqueles com expressão predominante no cérebro. A cafeína possui afinidades similares para os recetores A1, A2A e A2B e afinidade muito mais baixa para os recetores A3. Os recetores A1 e A2A são os alvos preferenciais da cafeína no cérebro, uma vez que os níveis fisiológicos de adenosina são suficientes para ocupar e, portanto, estimular esses recetores.<sup>21</sup> Por outro lado, os recetores A2B possuem uma afinidade menor para a adenosina e são apenas ativados por níveis extracelulares de adenosina patologicamente elevados.

Os RAs são recetores metabotrópicos associados a proteína-G que regulam, de modos opostos, a adenilciclase e logo a produção do segundo mensageiro AMPc. Os recetores A1 são inibitórios e diminuem os níveis de AMPc, ao passo que os recetores A2A são excitatórios e aumentam os níveis de AMPc.<sup>20</sup> A ativação destes recetores também é capaz de modular canais de cálcio e a via da fosfolipase C.

A adenosina, pela sua capacidade de ativar recetores com funções opostas (A1 versus A2), atua como um regulador da sincronização e integração de funções excitatórias e inibitórias no SNC. A complexidade do sistema adenosinérgico fica bem demonstrada com a existência de complexos heterómeros de recetores da adenosina entre si (heterómeros A1/A2A) e com recetores de outros neurotransmissores (heterómeros A2A/D2).<sup>19</sup>

A neuromodulação inibitória da adenosina é largamente mediada pela ativação dos recetores A1, que inibem a libertação de vários neurotransmissores, particularmente glutamato, dopamina, serotonina e acetilcolina. Os recetores A2A têm a maior expressão nos neurónios do corpo estriado, que estão envolvidos no controlo da função motora e nos mecanismos de habituação. Inibidores destes recetores têm funções neuroprotetoras e previnem a apoptose.<sup>23</sup> A ativação dos recetores inibitórios A1 pode ser benéfica em patologias como a epilepsia, a dor crónica e a isquemia cerebral; por outro lado, a inibição dos recetores excitatórios A2A tem efeitos neuroprotetores que podem ser explorados no contexto das doenças neurodegenerativas<sup>20</sup> (Tabela 1).

Tabela 1- Possíveis estratégias terapêuticas para doenças neurológicas, baseadas na adenosina.		
Disfunção neurológica	Agonistas RAs A1	Antagonistas RAs A2A
Epilepsia	⊕	?
AVC	⊕	⊕
Dor crónica	*	⊕
Doença Parkinson		*
Doença Alzheimer		⊕
Doença de Huntington		?
Esquizofrenia	?	?

⊕ indica estudos experimentais bem sucedidos; \* indica estudos bem sucedidos em ensaios clínicos; ? indica potencial terapêutico baseado em considerações teóricas e/ou dados preliminares.

Adaptado de Boison, Detlev.<sup>20</sup>

## **II.D.2. Farmacocinética e farmacodinâmica da cafeína**

Os efeitos fisiológicos associados ao consumo de cafeína incluem aumento da vigília, elevação aguda da pressão arterial, aumento da taxa metabólica e diurese.<sup>16</sup> Alguns dos efeitos adversos da cafeína mais comuns são a ansiedade, hipertensão, interações farmacológicas e sintomas de abstinência.

A cafeína é rapidamente e quase completamente absorvida no trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade é praticamente 100%. O pico de concentração plasmática é atingido entre 15 a 120 minutos após ingestão oral e o tempo de meia vida plasmática varia entre 3 a 8 horas.<sup>16</sup> Devido às suas propriedades hidrofóbicas, a cafeína atravessa todas as membranas biológicas incluindo a BHE. A concentração cerebral de cafeína é cerca de 80% da concentração plasmática<sup>21</sup> e, após o pico de absorção, os níveis cerebrais permanecem estáveis durante pelo menos uma hora. O seu metabolismo ocorre primariamente no fígado, dependente em grande parte da atividade da isoforma CYP1A2 da citocromo P450. A cafeína é metabolizada em três dimetilxantinas: paraxantina, que aumenta a lipólise; teobromina, que produz vasodilatação e aumenta o débito urinário; e teofilina, que relaxa o músculo liso dos brônquios.<sup>16</sup> Os produtos de metabolização destas xantinas são excretados na urina.

De ressaltar que o fumo do tabaco é um indutor da atividade da CYP1A2, aumentando assim a clearance da cafeína; para um mesmo nível de consumo, os fumadores possuem níveis plasmáticos de cafeína inferiores aos dos não fumadores. Por outro lado, a terapêutica hormonal de reposição com estrogénio afeta o metabolismo da cafeína inibindo a atividade da CYP1A2.<sup>16</sup>

A concentração de cafeína nas diversas bebidas utilizadas na dieta humana normal varia grandemente. Assume-se que uma chávena de café fornece cerca de 100 mg de cafeína.<sup>19</sup> Vários micronutrientes constituintes do café, incluindo o magnésio, potássio, niacina e vitamina E podem contribuir para a variedade de efeitos na saúde observados com o seu consumo.

Os efeitos adversos da cafeína podem ocorrer mesmo a baixas doses, como as que decorrem do consumo de café, e incluem taquicardia, palpitações, agitação psicomotora, insónia, tremor, cefaleia, diurese excessiva, diarreia e dor abdominal. A ingestão de 15-30 mg/Kg de cafeína resultam em toxicidade significativa,<sup>16</sup> com sintomas graves como agitação, delirium, convulsões, dispneia, arritmias cardíacas, mioclonus, náuseas e vômitos, hiperglicemia e hipocaliémia. Abuso e dependência podem ocorrer após consumo de cafeína em grandes quantidades e, particularmente após períodos prolongados de exposição, induzindo o que se designa por cafeinismo.<sup>18</sup> O cafeinismo combina a dependência de cafeína com uma série de sintomas físicos e mentais que incluem nervosismo, irritabilidade, ansiedade, tremor, caimbras musculares, hiperreflexia, insónia, cefaleias, palpitações e alcalose respiratória.

A cafeína induz sintomas de abstinência após cessação abrupta do seu consumo. Fadiga, cefaleias, tonturas, irritabilidade, dificuldade de concentração, insônia, humor deprimido e mialgia podem ocorrer entre 12 a 24 horas após descontinuação do consumo, atingem um pico em 48 horas e duram habitualmente entre 1 e 5 dias. Este é o tempo necessário para que os recetores da adenosina no cérebro retornem aos níveis basais.<sup>18</sup> A tolerância à cafeína ocorre muito rapidamente, após o consumo de doses altas. Desenvolve-se tolerância à perturbação do sono, aos efeitos subjetivos da cafeína e aos sintomas de abstinência.<sup>18</sup> Daí que os efeitos adversos da cafeína sejam geralmente mitigados pelo seu consumo regular.

Os profissionais de saúde e a população em geral manifestam dúvidas quanto aos potenciais riscos para a saúde do consumo de cafeína. Tem sido difícil a interpretação da evidência existente sobre a relação entre o consumo da cafeína e potenciais efeitos nefastos, nomeadamente a nível cardiovascular. A maioria dos estudos epidemiológicos não encontrou uma associação entre o consumo de cafeína e o aumento do risco de doença CV.<sup>16</sup> Contudo, o consumo de cafeína tem sido associado com o aumento de alguns fatores de risco CV, nomeadamente HTA, níveis de homocisteína sérica e níveis de colesterol total.

Existem receios quanto ao potencial da cafeína de aumentar o risco de eventos coronários agudos como enfarte agudo do miocárdio ou angina instável. Na realidade verificou-se que essa relação teria o formato de “curva em J”. O risco de sofrer uma síndrome coronária aguda é três vezes superior nos indivíduos que consomem pelo menos 600 ml de cafeína diariamente em comparação com aqueles que não consomem; por outro lado, o risco é muito inferior para aqueles que consomem menos de 300 ml/dia de cafeína.<sup>16</sup> No entanto, a maioria dos estudos prospetivos e as últimas meta-análises não encontraram associações significativas entre o consumo de café e a doença coronária.

O consumo agudo de cafeína em níveis normalmente presentes na dieta eleva a pressão arterial em indivíduos normotensos e hipertensos. Uma dose de cafeína de 200-250 mg (equivalente a 2-3 chávenas de café) aumenta a pressão arterial sistólica (PA<sub>s</sub>) entre 3-14 mmHg e a pressão arterial diastólica (PA<sub>d</sub>) entre 4-13 mmHg,<sup>16</sup> em indivíduos normotensos. O efeito pressor da cafeína pode ser mais pronunciado em indivíduos hipertensos. Contudo, o consumo habitual resulta em algum grau de tolerância a este efeito hipertensor. O consumo crónico de cafeína tem um efeito mais modesto na pressão arterial, tendo sido relatados aumentos na PAs e na PA<sub>d</sub> de 4.2 e 2.4 mmHg, respetivamente, para um consumo diário médio de 410 mg. Em ensaios clínicos randomizados verificou-se que a resposta hipertensora foi mais pronunciada com a administração de cafeína quando comparada com a de café.<sup>16</sup> Estes resultados tornam provável a hipótese de que outros componentes do café podem atenuar o efeito vasopressor da cafeína. Assim, os resultados dos estudos epidemiológicos sobre o consumo de café a longo prazo sugerem que a contribuição do consumo de café para o desenvolvimento de HTA é provavelmente pequena.

Em doses elevadas, a cafeína apresenta efeitos que são independentes do bloqueio dos RAs; inibe fosfodiesterases, aumenta os níveis intracelulares de cálcio e afeta diretamente a neurotransmissão GABAérgica. Contudo, estes efeitos atenuam-se após 3-4 dias e o consumo crónico de doses baixas a moderadas de cafeína não parece ter efeitos além dos resultantes do antagonismo da adenosina.<sup>18</sup>

Muitos dos efeitos da cafeína na saúde estão claramente relacionados com polimorfismos genéticos na CYP1A2, alguns dos quais já identificados. O conhecimento das interações entre o consumo de cafeína e os polimorfismos genéticos pode permitir identificar genótipos específicos que são mais suscetíveis aos efeitos adversos do consumo de café ou, por outro lado, com mais benefícios para a saúde desse mesmo consumo. De forma geral, há pouca evidência de riscos e crescente evidência de benefícios para a saúde decorrentes do consumo moderado de 3-4 chávenas de café por dia, o equivalente a cerca de 300-400 mg de cafeína.<sup>24</sup>

### **II.D.3. Mecanismos de ação da cafeína no SNC**

A cafeína é um antagonista competitivo não seletivo dos RAs e produz os seus efeitos psicoestimulantes contrapondo os efeitos tónicos da adenosina endógena;<sup>25</sup> a sua ação decorre essencialmente do bloqueio dos recetores A1 e A2A. Estes recetores têm um papel neuromodulador crucial como reguladores da transmissão e plasticidade sináptica, modulando diretamente as respostas sinápticas ou interferindo com outros recetores. Os recetores A1 tendem a suprimir a atividade neuronal através de uma ação predominantemente pré-sináptica; os recetores A2A promovem a libertação de neurotransmissores e a despolarização pós-sináptica.<sup>26</sup> É consensual que os efeitos benéficos sentidos após o consumo de cafeína são predominantemente devidos à ação sobre os RAs. A cafeína produz qualitativamente os mesmos efeitos farmacológicos que alguns psicoestimulantes clássicos, como a cocaína e anfetaminas.

O consumo universal de cafeína, habitualmente sob a forma de café, chá ou refrigerantes, deve-se a uma perceção generalizada das suas propriedades estimulantes. Os benefícios atribuídos ao seu consumo incluem aumento do estado de alerta mental, força anímica, energia, sensação subjetiva de bem-estar e reforço positivo.<sup>19</sup> A cafeína exerce também diversos efeitos sobre o comportamento e possui efeitos benéficos na função psicomotora, vigília e humor, sendo considerada um potencial estimulante da aprendizagem e memória. Contudo, a ingestão de cafeína não parece afetar a memória de longo prazo.<sup>17</sup>

O papel da cafeína advém da capacidade da adenosina de modular a função de múltiplos sistemas neurotransmissores ascendentes centrais<sup>25</sup> (figura 14), envolvidos na ativação motora e recompensa (dopaminérgicos) e na vigília (colinérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e orexinérgicos). Os sistemas dopaminérgicos ascendentes inervam o corpo estriado (caudado-putamen, núcleo acumbens e tubérculo olfatório), o córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo. Estes sistemas estão envolvidos em processos motores, comportamentais e de aprendizagem.

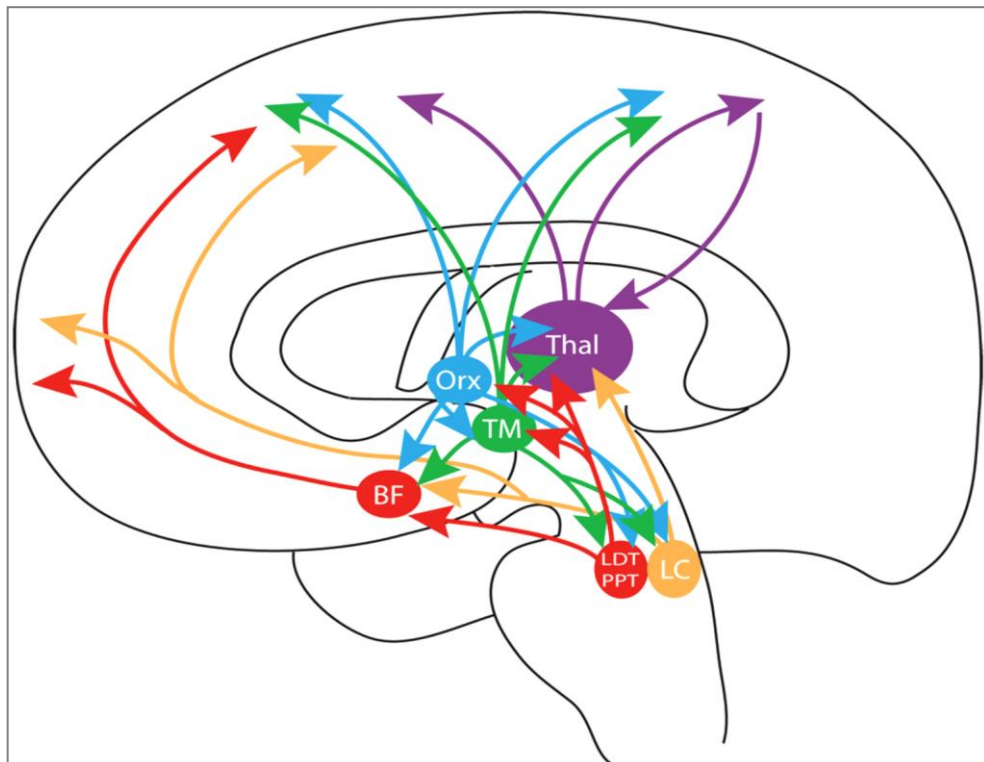


Figura 14. Esquema das múltiplas conexões dos sistemas de vigília ascendentes, todos eles alvos potenciais da ação da cafeína. BF: prosencefalo basal; LC: locus coeruleus; LDT, PPT: núcleos laterodorsal e pedunculopontino; TM: núcleo tuberomamilar; Orx: área de origem do sistema orexinérgico; Thal: tálamo. Adaptado de Ferré, Sergi.<sup>25</sup>

Os principais alvos da cafeína (recetores A1 e A2A da adenosina) estão localizados em diferentes locais e em diferentes elementos neuronais e gliais do cérebro.<sup>19</sup> Os RAs A1 e A2A são expressos no estriado, o que pode explicar os efeitos de reforço positivo e ativação motora da cafeína que antagoniza a atenuação da neurotransmissão dopaminérgica por parte da adenosina. Por outro lado, os recetores A1 localizados no prosencefalo basal e os recetores A2A localizados no hipotálamo parecem ser responsáveis pela capacidade da cafeína de aumentar a vigília. Este efeito da cafeína está relacionado com o antagonismo dos efeitos promotores do sono da adenosina.<sup>25</sup>

O sistema ativador reticular ascendente (SARA), um conjunto heterogêneo de vias interligadas ascendentes glutamatérgicas, colinérgicas e noradrenérgicas, está associado com o estado de vigília. Os sistemas histaminérgico e orexinérgico, com origem no hipotálamo, estão ativos durante o estado de vigília e a adenosina exerce um tônus inibitório local sobre todos estes sistemas ascendentes, atuando assim como um mediador do sono.

A adenosina endógena inibe o fenômeno de plasticidade sináptica a longo prazo, através dos RAs A1.<sup>21</sup> O bloqueio dos recetores A1 melhora vários aspetos do desempenho cognitivo, ao passo que a sobre-expressão dos recetores A2A conduz a défices de memória.<sup>18</sup> Como tal, antagonistas desses recetores, como a cafeína, têm potencial terapêutico para as disfunções da memória. Os efeitos cognitivos da cafeína são também devidos, em parte, à sua capacidade de antagonizar os RAs A1 no hipocampo e córtex, as áreas cerebrais mais envolvidas na cognição.<sup>19</sup> Os recetores A2A são excitatórios e os seus efeitos são exacerbados em situações de comprometimento da homeostasia cerebral, devido ao aumento dos níveis de adenosina. O bloqueio destes recetores pela cafeína pode ser neuroprotetor. As ações positivas da cafeína no processamento de informação e na performance podem também ser atribuídas a ativação de áreas comportamentais, da vigília e sensoriomotoras.

Alterações na expressão e afinidade dos recetores são um dos componentes do desenvolvimento de tolerância, que depende do consumo individual de cafeína. Ocorre uma expressão diferencial dos recetores A1 e A2A devido à ingestão habitual de cafeína, o que conduz a efeitos diferenciais nos cérebros dos indivíduos habituados a altas doses de cafeína. Assim, o consumo agudo ou crónico pode produzir efeitos diametralmente opostos, provavelmente como resultado de alterações adaptativas no número ou propriedades dos recetores da adenosina.<sup>26</sup>

Os recetores da adenosina exibem, de forma global, um efeito inibitório na atividade neuronal; como tal, a cafeína possui propriedades estimulantes através de mecanismos desinibitórios. Contudo a cafeína atua não só como um neuroestimulante mas também como vasoconstritor, causando uma redução no fluxo sanguíneo cerebral. O aumento da atividade neuronal é devido principalmente à ação sobre os RAs A1, ao passo que a vasoconstrição é mediada através da influência sobre os RAs A2;<sup>22</sup> o antagonismo não seletivo da cafeína pode produzir efeitos neuronais ou vasculares dependendo da proporção de recetores A1 e A2 existente numa dada região do cérebro. A cafeína parece assim afetar o cérebro por uma combinação localizada de respostas neuronais e vasculares. O antagonismo dos recetores A1 (efeitos neuroexcitatórios) e dos recetores A2 (efeitos vasoconstritores) afeta diretamente o fluxo sanguíneo cerebral. Foi demonstrada uma diminuição de 20 a 30% da perfusão cerebral com doses de 200 mg cafeína, o equivalente a 2-3 chávenas de café.<sup>27</sup> Assim, observa-se uma combinação de efeitos neuroestimulantes, por aumento das necessidades metabólicas neuronais, e vasoativos com redução do fluxo sanguíneo cerebral. Face à reduzida perfusão cerebral há um aumento do consumo de oxigénio para satisfazer as necessidades metabólicas.

Embora a cafeína exerça a sua ação predominantemente através do antagonismo não seletivo dos recetores cerebrais da adenosina A1 e A2A existem efeitos secundários importantes sobre várias classes de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina e acetilcolina. Existem alterações dose-dependentes dos níveis de recetores de alguns neurotransmissores, nomeadamente um decréscimo acentuado dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e um aumento nos recetores da serotonina (5-HT) e do ácido gama-aminobutírico (GABA).<sup>18</sup>

Os processos cognitivos superiores incluem funções executivas como planear, iniciar, sequenciar e sustentar comportamentos e ações e permitem ao indivíduo auto-controlo e respostas adaptativas à mudança. Os processos de memória são o elemento nuclear destas funções superiores. Todos estes elementos estão de algum modo alterados nas síndromes demenciais. Muitas destas funções são mediadas pelos lobos frontais e, em maior ou menor grau, pelos lobos temporais. Os processos das funções executivas centrais como atenção, inibição, monitorização, planeamento e execução foram localizados no córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral e córtex cingulado anterior; o armazenamento temporário de informação supõe-se ser mediado pelo córtex parietal.<sup>27</sup>

Estudos de imagem por ressonância magnética funcional (RMf) têm permitido estudar o efeito da cafeína nas funções corticais superiores, avaliando a sua capacidade de funcionar como estimulante cognitivo. As técnicas imagiológicas oferecem a oportunidade de explorar os locais e mecanismos de ação da cafeína durante o funcionamento cognitivo cerebral. A RMf não mede diretamente a atividade neuronal mas sim as consequências hemodinâmicas da ativação cerebral. Num estudo por Koppelstaetter et al.<sup>27</sup> foi evidenciado um efeito diferencial na ativação cortical por parte da cafeína, quando comparado com o placebo (figura 15). As neuroimagens demonstraram a ativação da rede neuronal frontoparietal do córtex cerebral, as áreas cerebrais mais relacionadas com os processos cognitivos envolvidos na memória de trabalho e nas funções executivas e da atenção. Observa-se assim uma especificidade regional dos efeitos da cafeína, que certamente terá relação com a densidade de RAs.

O córtex pré-frontal e frontal não exibem uma grande concentração de recetores A2, que são os principais responsáveis pelos efeitos vasoconstritores da cafeína. Os recetores A1, os mediadores dos efeitos neuroexcitatórios da cafeína, estão distribuídos diferencialmente no cérebro; uma grande proporção destes recetores reside nos gânglios da base, regiões neocorticais e córtex frontal. Esta distribuição diferencial dos recetores torna as regiões corticais e subcorticais mais suscetíveis à ação da cafeína.

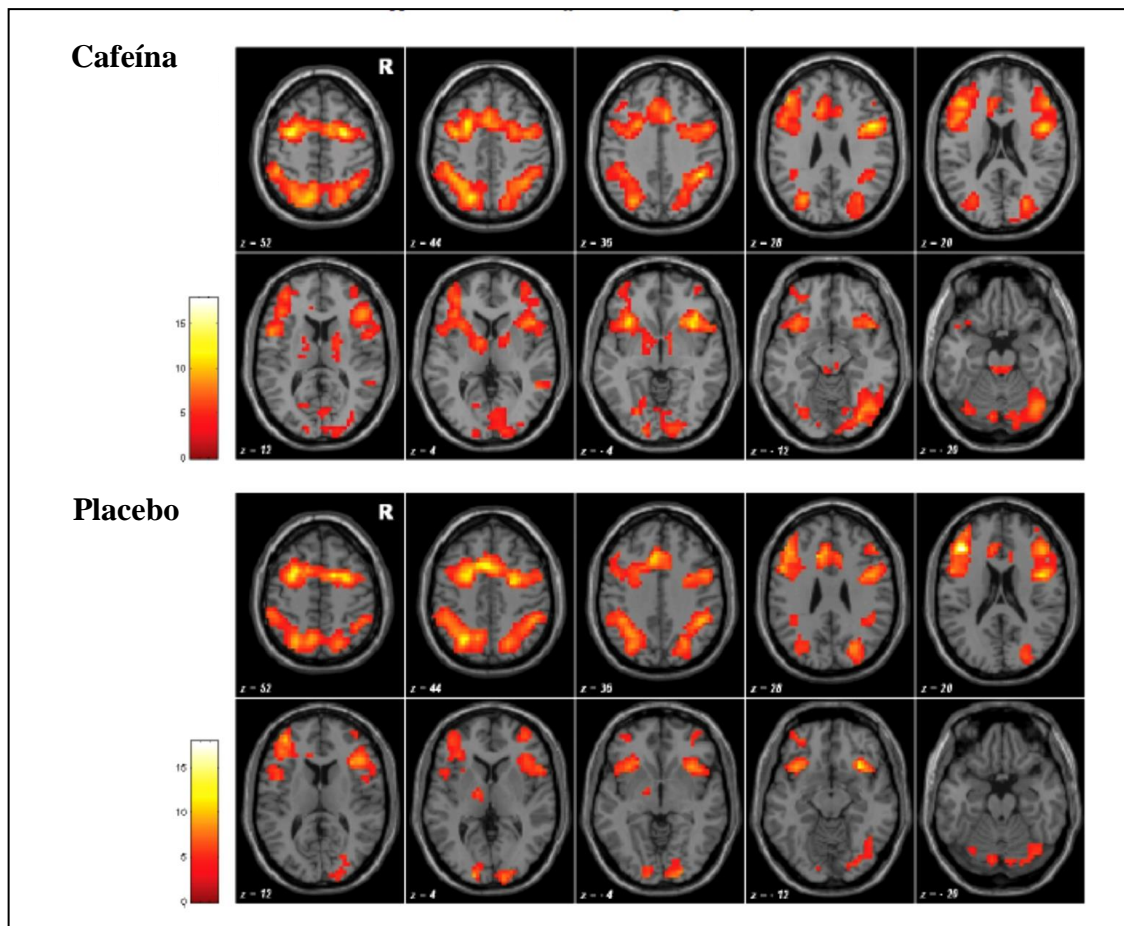


Figura 15. Imagens de RMf demonstrando ativação cortical diferencial pela cafeína. Adaptado de Koppelstaetter et al.<sup>27</sup>

A cafeína exerce efeitos importantes nos sistemas neurotransmissores noradrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos. O córtex pré-frontal está envolvido nos processos cognitivos e recebe aferências ascendentes de vários sistemas neuromoduladores, nomeadamente o dopaminérgico. Distúrbios patológicos destes sistemas podem conduzir a défices cognitivos profundos. A cafeína aumenta a concentração de serotonina nos centros supraespinhais, aumenta a frequência dos potenciais de ação dos neurónios noradrenérgicos e estimula a libertação de dopamina do corpo estriado.<sup>25</sup> O estriado, a principal área de aferências para os gânglios da base, é rico em recetores A2 da adenosina, que são antagonizados pela cafeína. Esta interação tem implicações no controlo do movimento voluntário, bem como nos aspetos motivacionais, emocionais e cognitivos do comportamento motor. Estudos eletrofisiológicos<sup>28</sup> demonstraram que a cafeína possui um efeito ergogénico positivo, por interferência com a neurotransmissão GABAérgica. A cafeína, ao antagonizar os recetores A2A, inibe a libertação do GABA, reduzindo a transmissão inibitória GABAérgica no córtex motor. Recentemente também foi proposto que a cafeína tem um papel facilitador da produção, renovação e clearance do líquido cefaloraquidiano (LCR)<sup>29,30</sup>.

O equilíbrio entre a ativação dos recetores A1 e A2A permite a sincronização da transmissão sináptica e plasticidade no hipocampo. Em situações de compromisso da homeostasia cerebral, ocorre um desequilíbrio da neuromodulação adenosinérgica. Uma das funções dos RAs parece ser a regulação dos processos inflamatórios que ocorrem após lesão ou doença cerebral. Esses recetores podem modular a libertação de citocinas pelas células da glia.<sup>25</sup> Ao bloquear os recetores da adenosina, a cafeína pode ter potencial terapêutico para modular os processos neuroinflamatórios característicos das doenças neurodegenerativas.

O estudo dos efeitos psicoestimulantes da cafeína requer uma visão integrada dos múltiplos efeitos da adenosina nos sistemas neurotransmissores; só assim se poderá extrapolar para a prática clínica os potenciais efeitos terapêuticos desta molécula que é a substância psicoativa mais consumida mundialmente. O consumo generalizado da cafeína serve de suporte à importância de estudar as consequências do seu consumo crónico no declínio cognitivo associado ao envelhecimento, particularmente em situações patológicas.

#### **II.D.4. Cafeína, adenosina e a Doença de Alzheimer**

Tendo em conta a estreita relação entre adenosina e cafeína na neuromodulação, existe a possibilidade de que o consumo de cafeína ao longo da vida possa proteger do declínio cognitivo associado ao envelhecimento. A DA é a mais comum das patologias neurodegenerativas associadas ao envelhecimento; caracteriza-se por uma disfunção progressiva da memória e outras habilidades cognitivas, conduzindo a demência. Apesar dos grandes avanços na compreensão da etiologia molecular da doença, os progressos no tratamento clínico da DA têm sido limitados.

As marcas neuropatológicas da DA incluem: i) perda seletiva de sinapses e neurónios em diversas áreas cerebrais, com maior relevância no hipocampo, córtex entorrinal, amígdala e córtex cerebral; ii) placas senis compostas por péptido amilóide  $\beta$ ; iii) novos neurofibrilares, compostos de proteína tau hiperfosforilada.<sup>31</sup> As placas senis possuem um núcleo denso de amilóide e estão associadas com agregados de células gliais reativas (microglia e astrócitos) e neurónios distróficos.<sup>23</sup>

A DA está também associada a alterações estruturais e funcionais dos vasos sanguíneos cerebrais. Particularmente no córtex temporal-parietal, os microvasos cerebrais tornam-se irregulares, a membrana basal vascular fica espessada e os capilares tornam-se atroficos. Na doença avançada ocorre deposição de amilóide nos vasos cerebrais, um processo designado de angiopatia amilóide.<sup>32</sup> Estas alterações patológicas da microvasculatura conduzem à disfunção da BHE e, conseqüentemente, podem potenciar a acumulação de A $\beta$  no cérebro.

A adenosina, através da sua ação nos recetores A1 e A2A, pode controlar os processos cognitivos e de memória. No cérebro, esses recetores estão principalmente localizados nas sinapses, controlando a libertação de neurotransmissores como o glutamato e a acetilcolina<sup>23</sup>, que estão envolvidos em vários aspetos da cognição. Evidências extrapoladas da investigação em modelos animais da DA<sup>33</sup> sugerem que o padrão de distribuição e a densidade dos RAs estão alterados nas regiões cerebrais afetadas pela doença. Análises *post-mortem* do córtex frontal de doentes com a patologia de Alzheimer demonstraram um aumento significativo dos recetores A1 e A2A; além disso, verificou-se também que quer no hipocampo quer no córtex ocorreu uma redistribuição desses recetores.<sup>23</sup> O antagonismo do recetor A2A da adenosina parece ser o principal mecanismo de ação através do qual a cafeína exerce o seu efeito na DA.<sup>34</sup> Vários estudos em modelos animais<sup>35-40</sup> têm demonstrado que o bloqueio farmacológico do recetor da adenosina A2A confere neuroproteção contra a toxicidade A $\beta$ . Isto reforça a importância particular destes recetores e tem dirigido a investigação terapêutica para os antagonistas dos RAs A2A, como a cafeína.

Entre os 20 e os 60 anos, as funções cognitivas em termos de tempo de reação e taxa de perceção, permanecem relativamente constantes. Entre os 60 e os 80 anos, há geralmente uma lentificação da função cognitiva.<sup>17</sup> O processo de envelhecimento envolve a perda de plasticidade da resposta fisiológica a sinais ambientais internos e externos. As células neuronais, durante o envelhecimento, são expostas a um maior stress oxidativo, alteração da homeostase energética, acumulação de proteínas alteradas, lesões nos ácidos nucleicos e perda de suporte neurotrófico.<sup>31</sup> Estas alterações são exacerbadas em populações vulneráveis de neurónios no decorrer de processos neurodegenerativos. Assim, o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas é influenciado por fatores genéticos e ambientais que podem contrapor ou facilitar os mecanismos moleculares e celulares do envelhecimento.

Tendo em conta estes dados, surgiu a hipótese de que a cafeína possa, em parte, compensar este declínio devido aos seus efeitos positivos na função psicomotora. Os jovens e os idosos parecem ser diferencialmente afetados pela cafeína. Os indivíduos mais velhos demonstram uma maior resposta ao consumo da cafeína em termos de atenção, performance psicomotora e função cognitiva;<sup>17</sup> as faixas etárias superiores parecem ser mais sensíveis aos efeitos objetivos da cafeína, particularmente na reversão do declínio cognitivo ao longo do tempo (figura 16). Estudos de neuroimagem por RMf<sup>27</sup> suportam a hipótese de que a cafeína possa ser capaz de reverter os efeitos do “envelhecimento cognitivo” tornando disponíveis um maior número de recursos energéticos.

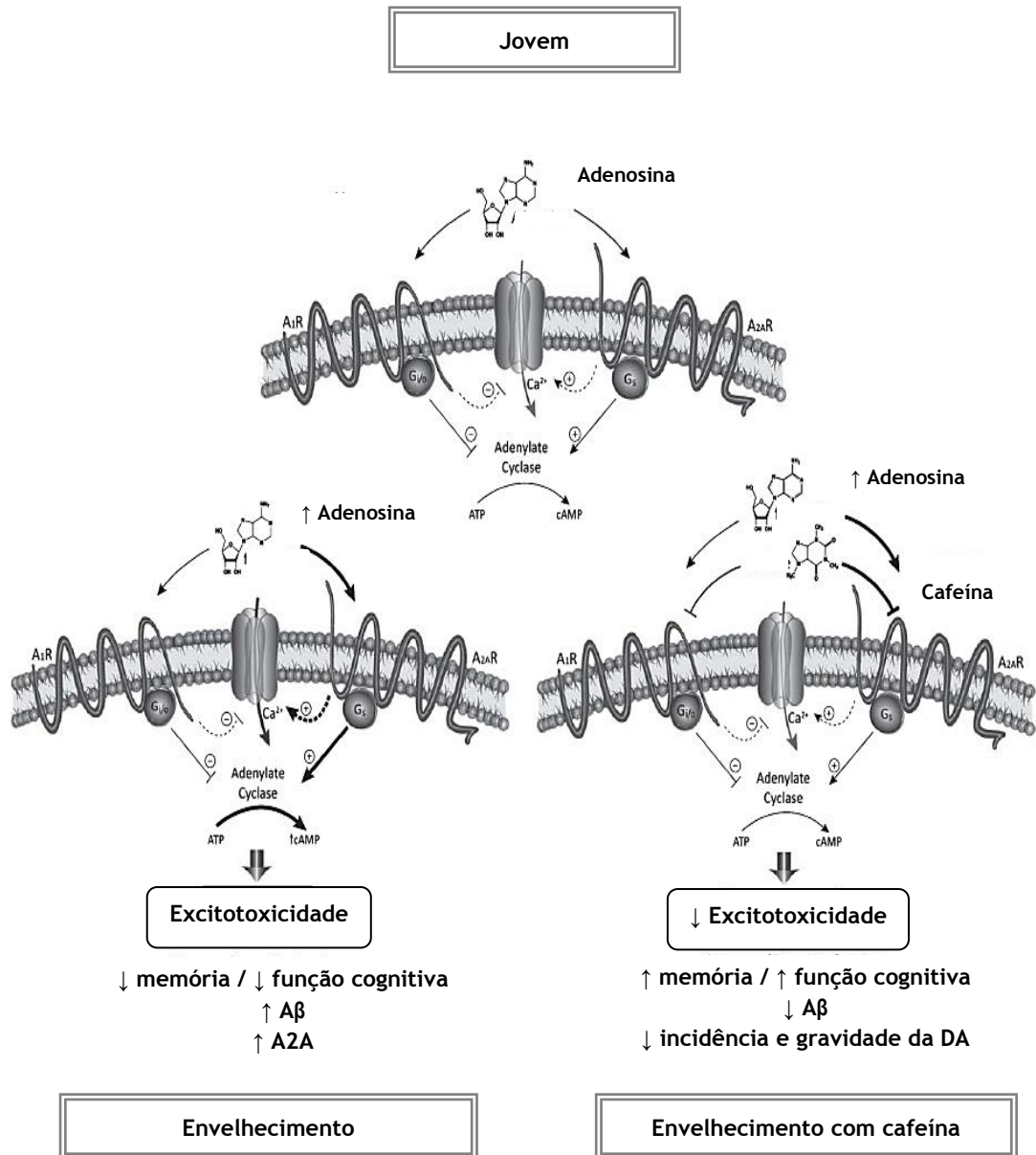


Figura 16. Efeitos do envelhecimento na neuromodulação pela adenosina e conseqüências do consumo de cafeína.

Nos modelos animais jovens, a neuromodulação pela adenosina é baseada essencialmente na inibição mediada pelo recetor A1 e excitação mediada pelo recetor A2A (painel superior). Durante o envelhecimento, o aumento dos níveis de adenosina e dos receptores A2A desvia o equilíbrio neuromodulador para maior excitotoxicidade (painel inferior esquerdo). Na presença de consumo crônico de cafeína, através do bloqueio do recetor A2A, consegue-se uma neuroproteção diminuindo a excitotoxicidade (painel inferior direito).

Adaptado de Marques et al.<sup>12</sup>

A ativação dos recetores A2A pela adenosina libertada em condições basais não contribui para a transmissão sináptica basal, a não ser que ocorra um desequilíbrio da homeostasia cerebral.<sup>23</sup> Foi demonstrado, em modelos animais, que durante o envelhecimento, os efeitos dos RAs A2A no hipocampo são mais pronunciados, provavelmente devido à expressão aumentada destes recetores nos neurónios glutamatérgicos.<sup>12</sup> Isto é particularmente relevante uma vez que os défices cognitivos, e particularmente a DA, estão intimamente associados com o processo de envelhecimento. Assim, apesar dos baixos níveis de A2A no hipocampo, estes recetores tornam-se relevantes em condições patológicas.<sup>23</sup> As consequências neuroquímicas desta sobre-expressão dos RAs A2A podem envolver alterações metabólicas, degeneração e morte neuronal.

Adicionando um pouco mais de complexidade à influência da cafeína no funcionamento do SNC, tem vindo a ser alvo de pesquisas o possível potencial da cafeína em modular a expressão do gene que codifica o recetor A2A da adenosina (ADORA2A),<sup>12</sup> o que pode contribuir para os seus efeitos neuroprotetores. Durante o envelhecimento e em condições patológicas, há um aumento da transcrição do gene ADORA2A e, conseqüentemente dos níveis constitutivos do recetor A2A (figura 17). Os efeitos da cafeína no envelhecimento e na DA podem envolver ainda mecanismos epigenéticos, como a alteração na metilação do gene, sendo que o principal alvo molecular é o recetor A2A.

Múltiplos estudos sugerem que a epigenética está envolvida em processos (pato) fisiológicos. O epigenoma abarca as alterações na expressão génica, herdadas mas potencialmente reversíveis, que ocorrem sem modificações da sequência de DNA. O epigenótipo possui maior plasticidade que o genótipo, uma vez que varia entre os diversos tecidos e ao longo da vida. As modificações epigenéticas da expressão génica estão fortemente associadas com o processo de envelhecimento e estão também implicadas na patologia da DA.<sup>12</sup> Os níveis dos recetores A2A estão aumentados nos indivíduos mais idosos e particularmente no cérebro com doença de Alzheimer;<sup>23</sup> estes níveis são também modulados por mecanismos epigenéticos (figura 17). Tendo a cafeína um papel de bloqueio dos recetores A2A, é plausível ponderar que o seu consumo crónico possa ser protetor contra o défice cognitivo associado ao envelhecimento e à progressão da DA. As modificações epigenéticas induzidas pelo consumo crónico de cafeína podem ser explorados para fins terapêuticos e até mesmo preventivos.

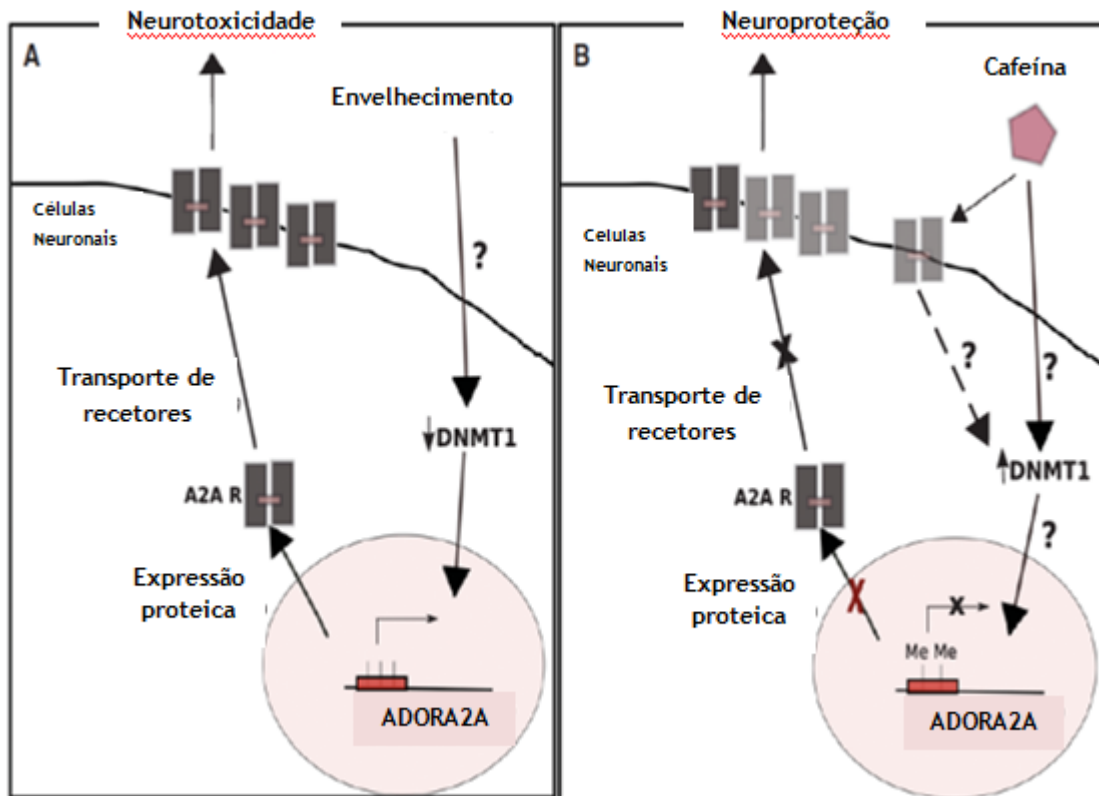


Figura 17. Possíveis mecanismos epigenéticos envolvidos nos efeitos mediados pela cafeína.

A) Os níveis dos receptores A2A aumentam grandemente em condições de dano cerebral, principalmente envelhecimento, toxicidade mediada pela proteína  $\beta$ -amilóide ou no cérebro com DA. Os receptores A2A são modulados por mecanismos epigenéticos, o que pode explicar o aumento dos níveis dos receptores A2A associado ao envelhecimento. B) A cafeína pode induzir um aumento das enzimas de metilação do DNA (DNMT1), quer diretamente quer ativando os receptores A2A. Isto conduz a uma hipermetilação do gene ADORA2A, resultando em diminuição da transcrição e consequentemente em menor produção e transporte de receptores para a membrana neuronal.

Adaptado de Marques et al.<sup>12</sup>

Além da influência direta da cafeína sobre a produção de amilóide, outros mecanismos de ação "não-amiloidogênicos" poderão contribuir para a sua capacidade de proteção contra a disfunção cognitiva. A inflamação e o stress oxidativo são fatores essenciais na via patogénica da DA, pelo que é possível que as ações anti-inflamatórias e antioxidantes da cafeína contribuam para os seus efeitos pró-cognitivos.<sup>36</sup> A cafeína é um estimulador da atividade neuronal e da utilização da glicose, podendo desta forma minimizar os efeitos deletérios do envelhecimento no cérebro.

Em suma, múltiplos mecanismos, envolvendo particularmente o recetor A2A da adenosina, podem influenciar a história natural da DA. Parece haver um elevado potencial da cafeína em controlar a disfunção sináptica que, aparentemente, é reversível. Tendo em consideração todos os seus mecanismos de ação conhecidos até ao momento será mais plausível considerar a cafeína como um normalizador ao invés de potenciador cognitivo.<sup>23</sup> O antagonismo do recetor A2A pela cafeína pode ser uma estratégia eficaz para deter a neurodegeneração num estadio precoce antes que evolua para perda neuronal irreversível.

## II.E. Cafeína e a prevenção da demência

O conceito de cognição, do latim *cognoscere*, "conhecer" ou "reconhecer", refere-se à capacidade de processamento de informação e aplicação do conhecimento.<sup>17</sup> A cognição é um conceito complexo que envolve memória, atenção, percepção, linguagem, funções executivas e psicomotoras; estas funções cerebrais são influenciadas por vários fatores, como humor, vigília, motivação e bem-estar físico. Todos estes componentes da cognição podem ser influenciados pela cafeína, que parece ter um efeito potenciador da função cognitiva em termos de vigília, aprendizagem e memória.<sup>41</sup>

Múltiplos fatores ambientais influenciam o início e a progressão da demência. Os principais fatores analisados em estudos epidemiológicos estão associados com os hábitos e estilos de vida. Além da idade, que é o fator de risco major, outros têm sido extensamente investigados, como a dieta mediterrânea, exercício físico, hipertensão (que induz stress no endotélio e parede dos vasos sanguíneos), diabetes (por alterações vasculares e desregulação da insulina), inflamação, obesidade (sendo o tecido adiposo uma fonte de moléculas inflamatórias) ou lesão cerebral.<sup>42</sup> A comunidade científica tem tentado encontrar intervenções dirigidas diretamente para os mecanismos subjacentes da doença que possam alterar a história natural da doença como a i) suplementação com micronutrientes como vitamina B12, ácido fólico, selénio, Vitamina E; ii) gíngko biloba; iii) terapêutica hormonal de substituição; iv) otimização de fatores de risco CV, com controlo da HTA e da hipercolesterolemia; v) anti-inflamatórios não esteróides, como ibuprofeno e indometacina e vi) estimulação cognitiva. Os estudos de meta-análise realizados até ao momento sobre estas intervenções demonstraram, de forma geral, ineficácia ou evidência insuficiente para indicação terapêutica, com pouco ou nenhum impacto na subsequente incapacidade, declínio cognitivo, institucionalização ou custos.<sup>3</sup>

As intervenções farmacológicas estão limitadas aos inibidores da colinesterase (donepezilo, rivastigmina e galantamina) para a DA leve a moderada e memantina para demência moderada a grave.<sup>3</sup> De salientar que estas terapêuticas são sintomáticas e apenas atrasam o inevitável declínio cognitivo e funcional dos doentes com demência.

Sabe-se desde há muito que a ação indireta da cafeína na vigília, humor e concentração contribui em grande parte para as suas propriedades estimuladoras cognitivas, em condições fisiológicas. Contudo, apenas recentemente a relação entre o seu consumo e a patofisiologia de muitas doenças neurodegenerativas tem sido firmemente estabelecido. O efeito neuroprotetor do consumo de cafeína na patologia da DA está agora a emergir a partir de dados de estudos epidemiológicos e da investigação básica.<sup>43</sup> A cafeína tem vindo a assumir um papel eminente na cognição, atenção e memória, elevando o seu potencial profilático e até mesmo terapêutico nas doenças do cérebro.<sup>44</sup>

### **II.E.1. Evidências da investigação epidemiológica**

Vários estudos epidemiológicos<sup>45-62</sup> têm tentado encontrar uma relação entre o consumo regular de cafeína e a função cognitiva. Estudos retrospectivos e prospetivos têm sido levados a cabo de forma a estabelecer a relação entre o consumo de cafeína ao longo da vida e o risco de desenvolver DA.

Maia e de Mendonça (2002) realizaram o primeiro estudo caso-controlo<sup>45</sup>, envolvendo 54 doentes com demência, desenhado para avaliar especificamente se o consumo crónico de cafeína poderia estar relacionado com um menor risco de doença de Alzheimer. O estudo avaliou o consumo de cafeína nos 20 anos anteriores ao diagnóstico, tendo demonstrando que o consumo de cafeína estava inversamente correlacionado com o risco de DA.

Um estudo<sup>46</sup> envolvendo 3223 indivíduos sem atividade laboral, com idades entre os 17 e 92 anos, concluiu que o consumo regular de cafeína conduziu a menor taxa de erros cognitivos (de memória, atenção e ação). Estes efeitos benéficos não se associaram a consequências negativas para a saúde, o que preconiza uma relação risco-benefício aceitável para a maioria dos estudos epidemiológicos utilizando cafeína.

Um estudo<sup>47</sup> envolvendo 890 mulheres e 638 homens saudáveis, com uma média de idades de 73 anos, concluiu que um maior consumo de cafeína ao longo da vida, especificamente sob a forma de café, apresentou benefícios para a performance cognitiva. O efeito protetor da cafeína aumenta com a idade, com o máximo efeito observado em mulheres acima dos 80 anos. Não foi encontrada nenhuma relação entre o consumo de cafeína e o declínio cognitivo no sexo masculino.

O Estudo "Maastrich Aging",<sup>48</sup> envolvendo 1376 pessoas entre os 24-81 anos, encontrou efeitos positivos na função cognitiva, principalmente em termos de tempo de reação e memória verbal, mas sem diferenças de género ou entre as várias faixas etárias.

Um estudo prospectivo<sup>49</sup> abrangendo um horizonte temporal de 10 anos, envolveu 676 homens saudáveis de três países europeus: Finlândia, Itália e Holanda. Foi demonstrada neste estudo uma curva em J invertida para o número de chávenas de café consumidas e a extensão do declínio cognitivo, com a menor taxa de declínio para o consumo de 3 chávenas de café por dia. Esta taxa de declínio foi 4,3 vezes menor que a dos não consumidores.

No estudo coorte longitudinal “Three City”,<sup>50</sup> que incluiu 4197 mulheres e 2820 homens com idades superiores a 65 anos, as mulheres que consumiram mais de 3 chávenas de café diariamente, mostraram menor declínio cognitivo. Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa para o sexo masculino e o benefício em termos de diminuição do declínio cognitivo foi superior nas mulheres mais idosas. Contudo, o consumo de cafeína não demonstrou reduzir o risco de demência durante os 4 anos de seguimento.

O estudo populacional “Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia-CAIDE”<sup>51</sup> demonstrou que beber café durante a vida adulta está associado com um decréscimo no risco de demência/DA mais tarde na vida. Os consumidores de doses moderadas (3-5 chávenas de café/dia) tiveram um decréscimo de 65-70% do risco de DA. O consumo de chá não demonstrou nenhuma associação com o risco de demência/DA.

Um estudo multicêntrico<sup>52</sup>, com uma amostra de 641 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, estabeleceu evidência epidemiológica para uma relação causal entre o consumo de cafeína e a deterioração cognitiva apenas para o sexo feminino. De igual forma, o estudo “Cardiovascular Health”<sup>53</sup> relatou uma taxa de declínio cognitivo atenuada para os consumidores de cafeína (café ou chá) do sexo feminino.

Um outro estudo coorte<sup>54</sup> envolveu 923 adultos saudáveis; o QI foi determinado aos 11 anos de idade e a função cognitiva foi avaliada aos 70 anos usando testes para aferir a capacidade cognitiva, a velocidade de processamento de informação e memória. Usando modelos ajustados para a idade e sexo, foram encontradas associações entre o consumo total de cafeína (café e chá) e a capacidade cognitiva geral e memória. Após ajustar para o QI e classe social, prevaleceu uma associação positiva robusta entre o consumo de café e a performance cognitiva. Contrariando os resultados de outros estudos,<sup>47,50,52,53</sup> não se observou diferença de gênero nos efeitos da cafeína.

Um estudo coorte na população portuguesa,<sup>55</sup> com uma amostra de 648 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, confirmou uma associação negativa entre o consumo de cafeína e o declínio cognitivo, mas apenas em mulheres. Este estudo confirmou a força da associação e a relação dose-resposta entre cafeína e função cognitiva.

Três estudos epidemiológicos<sup>56-58</sup> não encontraram uma correlação entre o consumo de cafeína e a disfunção cognitiva associada ao envelhecimento; todavia, o estudo realizado por Gelber et al.<sup>58</sup> demonstrou que um maior consumo de cafeína estava associado a menor probabilidade de apresentar estigmas neuropatológicos na autópsia, típicos de doenças neurodegenerativas (placas amilóides, lesões isquêmicas microvasculares, esclerose hipocampal, atrofia generalizada).

A investigação sobre esta matéria continua francamente ativa e têm sido levados a cabo estudos mais refinados. Recentemente, um estudo caso-controlo<sup>59</sup> tentou encontrar evidência humana direta do papel protetor da cafeína na demência. Foram avaliados em termos cognitivos 124 indivíduos com idades entre 65 e 88 anos e foram medidos os níveis plasmáticos de cafeína e alguns biomarcadores; foi feita uma monitorização, durante 2-4 anos, do estado cognitivo para avaliar até que ponto os níveis de cafeína no plasma seriam preditivos de alterações no estado cognitivo. Foi demonstrado que os níveis plasmáticos de cafeína eram substancialmente inferiores nos indivíduos que desenvolveram demência ao longo do estudo, comparativamente com aqueles que mantiveram o seu estado cognitivo estável. Além disso, níveis plasmáticos de cafeína acima de 1200 ng/ml foram associados à não progressão para demência durante o período de seguimento do estudo.

A eficácia da cafeína em estados de vigília, cognição e memória reduzida tem sido enfatizada de forma consistente em vários estudos.<sup>60</sup> A maioria deles, como foi descrito, relatou um efeito preventivo da cafeína do declínio cognitivo. Embora os resultados dos diferentes estudos mostrem alguma heterogeneidade nos métodos e resultados obtidos, a informação reunida até ao momento merece estudos adicionais. De acordo com uma metanálise recente<sup>61</sup> parece haver um padrão de evidências favoráveis ao consumo moderado de cafeína como fator preventivo de demência.

Estes estudos epidemiológicos deram algum suporte à noção de que o consumo habitual de cafeína pode atrasar o declínio cognitivo. Contudo, a interpretação causal da relação entre o consumo de cafeína e a performance cognitiva pode tornar-se especulativa sem o auxílio de ensaios clínicos randomizados baseados em investigação básica que possa ser transportada para a clínica.

## II.E.2. Evidências da investigação básica

Os resultados dos estudos epidemiológicos apontaram a necessidade de mais investigação básica para compreender a base biológica e o benefício potencial para a DA das terapêuticas emergentes baseadas na interação cafeína-adenosina. A evidência dos estudos em humanos tem sido corroborada pelos resultados obtidos em modelos animais de envelhecimento e da DA.<sup>62</sup> Os estudos experimentais têm evidenciado que a cafeína melhora as capacidades cognitivas<sup>35,37</sup>, reduz a produção de A $\beta$ <sup>35,37,38</sup> e mantém a integridade da BHE.<sup>63</sup>

Arendash et al<sup>35</sup>, num estudo experimental com ratos transgênicos para a proteína APP, verificaram que o consumo de cafeína durante 6 meses (500 mg/dia) protegeu contra o desenvolvimento de défices cognitivos e diminuiu os níveis de amiloide- $\beta$  no hipocampo devido à supressão da expressão de  $\beta$  e  $\gamma$  secretases. Além disso, em culturas de neurónios desses ratos, a cafeína também reduziu a produção dos péptidos A $\beta$ <sub>1-40</sub> e A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Num estudo posterior<sup>36</sup> foi relatada a capacidade da cafeína de reverter os défices de memória pré existentes, bem como a carga de amiloide, em modelos animais; os ratos tratados com cafeína exibiram uma redução substancial da deposição de A $\beta$  no hipocampo (-40%) e córtex entorrinal (-46%). Dall'igna et al<sup>37</sup> demonstraram que a cafeína era capaz de prevenir os défices de memória induzidos pela administração intracerebral de A $\beta$ .

Foi também demonstrado por Cao et al<sup>38</sup> que a administração aguda de cafeína, quer a ratos adultos jovens quer em modelos da DA, reduz rapidamente os níveis de A $\beta$  no fluido intersticial cerebral e no plasma; além disso, o tratamento a longo prazo com cafeína oral promove reduções sustentadas no A $\beta$  plasmático nos modelos da DA, bem como decréscimo dos níveis de A $\beta$  solúvel e depositado no hipocampo e córtex (figura 18).

Um estudo mais recente<sup>39</sup> corroborou o efeito preventivo da cafeína na disfunção da memória e o seu efeito redutor dos níveis de A $\beta$  e das placas de amiloide no hipocampo; além disso, foi relatado neste estudo que a cafeína protege os neurónios da morte celular induzida por A $\beta$  e suprime a atividade da caspase-3, um marcador de morte celular.

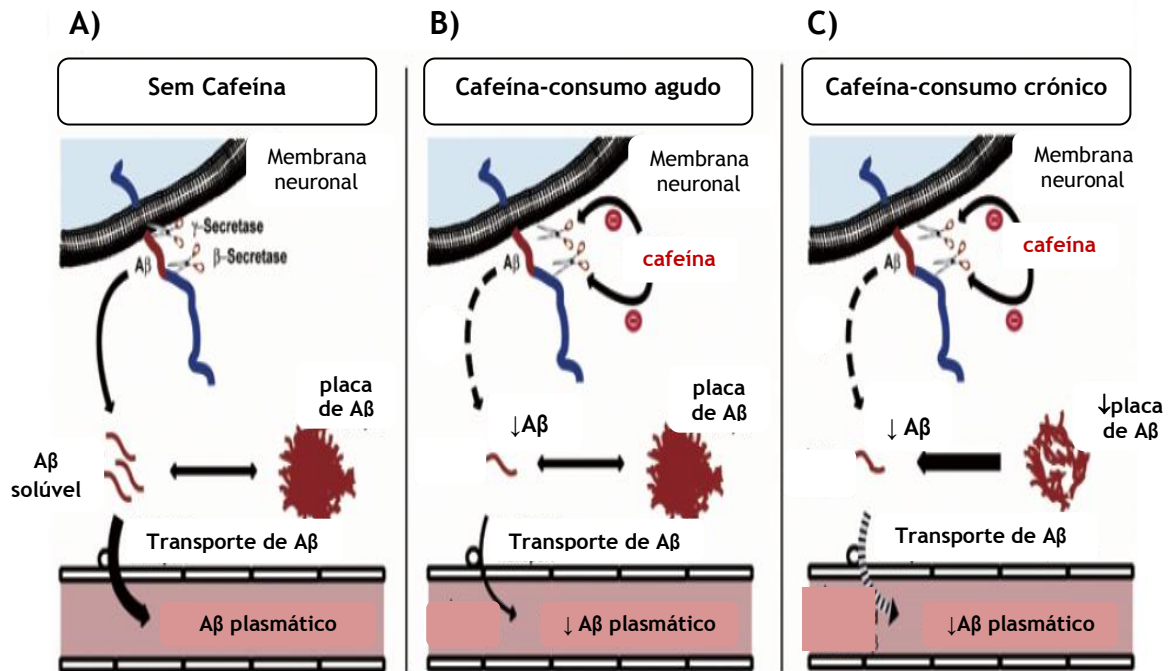


Figura 18. Diagramas esquemáticos da produção/clearance de A $\beta$  na ausência e presença de cafeína.

Estão evidenciados os efeitos supressores da cafeína na produção de A $\beta$  e suas consequências nos níveis de amiloide- $\beta$  cerebral e plasmático. A) Sem cafeína. A $\beta$  é produzido principalmente nos neurónios e secretado para o espaço extracelular na forma solúvel, entrando depois num equilíbrio dinâmico entre a forma solúvel e depositada (insolúvel). O transporte contínuo de A $\beta$  ocorre no plasma. B) Cafeína-consumo agudo. A supressão da atividade da  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretase pela cafeína reduz a produção de A $\beta$ , resultando em menor quantidade de A $\beta$  solúvel no cérebro e no plasma. Contudo, esta redução de curto prazo nos níveis de A $\beta$  não tem impacto no equilíbrio entre as formas solúveis e insolúveis. C) Cafeína-consumo crônico. A supressão continuada da produção de A $\beta$  pela cafeína e consequente diminuição sustentada dos níveis cerebrais de A $\beta$  solúvel induz um fluxo da forma depositada para a forma solúvel, que é eliminada para o plasma. Os níveis plasmáticos de A $\beta$  podem estar reduzidos ou normais, dependendo do grau de supressão da produção de A $\beta$ . Em modelos animais da doença de Alzheimer o consumo crônico de cafeína, os níveis mais baixos de produção/deposição de A $\beta$  permitem reverter os défices cognitivos.

Adaptado de Cao et al.<sup>38</sup>

Tendo em conta que o café contém outros constituintes além da cafeína, que podem ter benefícios para a função cognitiva, um estudo experimental<sup>64</sup> com modelos animais da DA analisou os efeitos de café descafeinado e cafeinado no perfil plasmático de várias citocinas, comparando esses efeitos com os da cafeína. O tratamento agudo com café cafeinado aumentou de forma substancial e específica os níveis plasmáticos do fator estimulador de colónias de granulócitos (GCSF), da interleucina-10 (IL-10) e interleucina-6 (IL-6); estes efeitos não foram produzidos pelo café descafeinado ou pela cafeína. Estes dados são indicativos de que a cafeína possa ter efeitos sinérgicos com algum componente do café, ainda não identificado, que seletivamente eleva estas três citocinas plasmáticas.

O aumento do GCSF é particularmente importante, pois esta citocina poderá estar envolvida no recrutamento de microglia da medula óssea, na sinaptogénese e neurogénese; estes mecanismos poderão ser complementares da capacidade da cafeína em suprimir a produção de A $\beta$ . Assim, o café pode ser a melhor fonte de cafeína para proteger contra a disfunção cognitiva, com múltiplas ações terapêuticas contra a DA.

Num estudo por Arendash G. W. e Cao C.<sup>65</sup> tinha sido já enfatizado que o café cafeinado conduzia a uma rápida diminuição dos níveis plasmáticos de A $\beta$ , o que não sucedia com o café descafeinado. Isto sugere que a cafeína tem um papel crítico na diminuição das placas senis e dos níveis de amiloide (figura 19). De acordo com este estudo, em modelos animais da DA, o consumo moderado de cafeína (o equivalente humano a 500 mg ou 5 chávenas de café/dia) parece proteger contra ou reverter o declínio cognitivo.

A investigação experimental sobre a associação entre a cafeína e a DA tem sido recentemente dirigida para a compreensão dos mecanismos dos efeitos protetores daquela substância contra a patologia da demência de Alzheimer. Zeitlin et al.<sup>66</sup> estudaram os efeitos da cafeína em fatores de sinalização envolvidos na plasticidade e sobrevivência neuronal no estriado e córtex frontal de modelos animais da DA. Os resultados sugeriram que a cafeína altera o equilíbrio entre neurodegeneração e neuroproteção através da estimulação de cascatas de sobrevivência neuronal e inibição de vias pró-apoptóticas. Estes mecanismos podem sem dúvida contribuir para os efeitos benéficos da cafeína na DA.

Num outro estudo<sup>67</sup> foi realizada a análise morfométrica dos neurónios do hipocampo de ratos tratados cronicamente com cafeína; foi evidenciado um aumento no comprimento, ramificação e densidade espicular nas dendrites basais dos neurónios piramidais do hipocampo. Como hipótese explicativa para estas alterações morfológicas, o consumo prolongado de cafeína parece ter despoletado um mecanismo trófico que promoveu o crescimento seletivo das ramificações e espículas dendríticas nos neurónios piramidais. Permanece assim a possibilidade de que a cafeína promova a libertação de fatores neurotróficos, o que é certamente relevante no contexto das doenças neurodegenerativas.

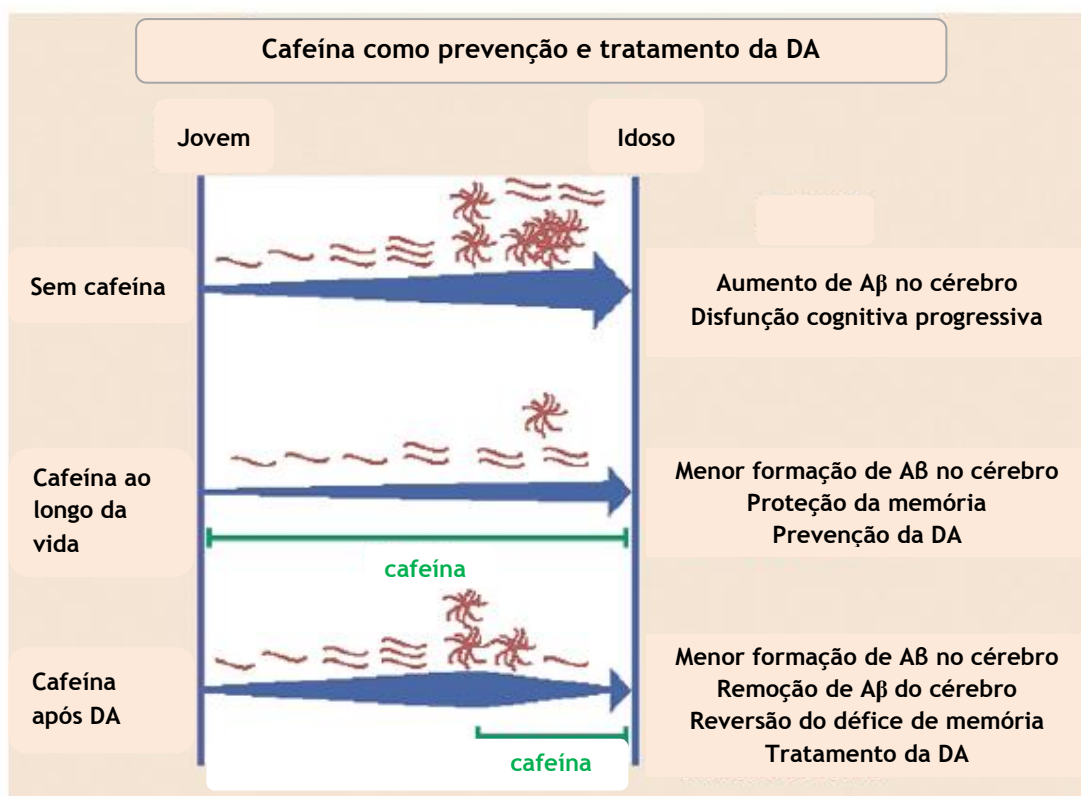


Figura 19. Efeitos profiláticos/terapêuticos do consumo de cafeína na produção/agregação de Aβ e na memória, em modelos animais da DA. Estão esquematizados os efeitos da cafeína quando o seu consumo se inicia na vida adulta ou após o desenvolvimento da patologia da DA. Adaptado de Arendash et al.<sup>65</sup>

A investigação sobre esta matéria continua muito ativa, numa tentativa de elucidar e aprofundar os complexos mecanismos de ação da cafeína e os seus múltiplos alvos moleculares. Num estudo recente envolvendo modelos animais da DA esporádica<sup>68</sup>, verificou-se um aumento da expressão e densidade dos recetores A2A no hipocampo, no cérebro dos animais com défices de memória. O consumo de cafeína, nas 2 semanas anteriores às alterações patológicas e comportamentais similares às da DA, preveniu a disfunção de memória e a neurodegeneração bem como a sobre-expressão dos recetores A2A. Estes resultados demonstram que a cafeína pode prevenir a demência esporádica e o mecanismo implicado parece ser o controlo dos recetores A2A centrais.

Estes resultados preliminares posicionam a cafeína como um composto "nutricêutico"<sup>38</sup> (i.e. um elemento natural da dieta), ao invés de farmacêutico, promissor contra a DA. Tendo como base as evidências robustas dos efeitos protetores e terapêuticos da cafeína, em modelos animais da DA, estão atualmente em progresso ensaios clínicos de fase II em humanos.<sup>36</sup>

### III. Conclusões

O conhecimento reunido sobre o impacto do consumo de cafeína nas doenças neurodegenerativas conduz à conclusão de que o consumo crónico de doses moderadas parece ter benefícios profiláticos quer na incidência quer na prevalência da demência, nomeadamente a doença de Alzheimer.

Estudos *in vitro* e em modelos animais têm fornecido suporte fisiológico convincente dos efeitos neuroprotetores da cafeína contra o desenvolvimento de DA e mesmo na presença da patologia da doença. A cafeína tem demonstrado efeito protetor contra a toxicidade A $\beta$  em diferentes modelos animais da DA, diminuindo os níveis de amiloide no plasma e no cérebro. Estudos em humanos têm demonstrado um papel neuroprotetor similar na população envelhecida e demente. O consumo de cafeína parece ter efeitos benéficos não só no processo de envelhecimento em indivíduos saudáveis, reduzindo o declínio cognitivo associado, mas também em doentes com demência de Alzheimer. Diversos estudos epidemiológicos salientam a correlação inversa entre o consumo de cafeína e a incidência ou gravidade da DA. Os estudos realizados têm relatado diminuições na incidência da DA na ordem dos 30 a 60%, o que representa um impacto substancial na doença.

As evidências, contudo, parecem mais fortes nos modelos animais do que nos humanos. Quanto às discrepâncias entre os resultados dos vários estudos observacionais em humanos, estas poderão estar associadas com lacunas essencialmente a dois níveis: a utilização de uma metodologia padronizada quer para a medição do consumo de cafeína quer para a avaliação da capacidade cognitiva e dos critérios diagnósticos da DA adoptados.

A maioria dos estudos epidemiológicos tem avaliado o consumo de café que, embora contendo grandes quantidades de cafeína, possui outros componentes ativos, cujos efeitos na atividade cerebral são maioritariamente desconhecidos. O consumo de cafeína é universal, seja na forma de bebidas (café, chá, refrigerantes, bebidas energéticas), na forma de alimentos (principalmente chocolate) ou medicamentos. Assim, é difícil controlar os efeitos intrínsecos da cafeína, uma vez que não existem verdadeiramente grupos de controlo com exposição zero à cafeína. Existem também algumas limitações no que diz respeito à quantificação da exposição e a potenciais fatores de viés que devem ser considerados durante a interpretação dos resultados. O consumo de cafeína geralmente é medido em termos de número de chávenas de café consumido diariamente; contudo, o conteúdo em cafeína de diferentes tipos de café pode variar consideravelmente, sendo assim possível que indivíduos que consumam muitas chávenas de café por dia acabem por ingerir menos cafeína que outros que afirmem beber apenas 1 ou 2 chávenas. Por outro lado, variações individuais no metabolismo do café podem aumentar ou diminuir a exposição aos vários componentes bioativos.

Outro ponto importante a considerar é a necessidade de validar e padronizar critérios diagnósticos para a demência, que sejam uniformemente utilizados pelos vários estudos. O diagnóstico de demência continua a ser um diagnóstico clínico e pode ser um desafio. Vários fatores individuais podem contribuir para o declínio cognitivo ou ter efeito sinérgico com os mecanismos de acção da cafeína, como a idade, género, comorbilidades e reserva cognitiva.

Os resultados dos estudos epidemiológicos podem ser influenciados por múltiplos fatores de confundimento que podem influenciar a relação entre o consumo de cafeína e o risco de demência. O tabagismo é um dos fatores a ter em conta; elevados consumos de cafeína estão frequentemente associados a hábitos tabágicos e o efeito da cafeína pode ser subestimado devido aos efeitos nocivos do tabaco na saúde cerebrovascular. A generalização dos resultados obtidos pode ser complexa e difícil devido à grande variabilidade interindividual no metabolismo da cafeína e à formação de tolerância, dependendo do consumo individual.

Quanto aos resultados provenientes de estudos que envolvem experimentação animal, é de realçar que estes estudos recorrem maioritariamente a modelos animais que são apenas um modelo da deposição de amiloide da DA, ou seja, não mimetizam toda a complexa fisiopatologia da doença da doença humana.

Da análise das evidências aqui revistas, ficam algumas questões em aberto, das quais se destacam:

i) a cafeína é mais eficaz como estratégia de prevenção primária, secundária ou terciária, i.e., o seu verdadeiro impacto ocorre antes do desenvolvimento da patologia da demência ou a sua acção é mais relevante no contexto de doença estabelecida?

ii) a cafeína modifica a história natural da demência ou apenas atrasa a deteção das alterações relacionadas com a doença, como sintomas comportamentais e psicológicos, i.e., ela é um agente modificador da doença ou apenas retarda os aspetos mais visíveis do défice cognitivo?

iii) quais as vias que efetivamente são influenciadas pela cafeína: genéticas, proteicas ou celulares, que explicam a sua capacidade de reverter processos adversos de neuroinflamação e neurotoxicidade?

No seu conjunto, os dados atualmente disponíveis sugerem que a cafeína possa ter um papel preventivo, ou mesmo, terapêutico na abordagem das demências. Os efeitos da cafeína no declínio cognitivo merecem ainda maior atenção e pesquisa para clarificar as diferenças observadas em alguns estudos entre os dois sexos e para melhor definir a natureza da associação entre o consumo de cafeína e a potencial para prevenção do declínio cognitivo durante o envelhecimento.

As conclusões retiradas dos vários estudos, que abordaram o potencial neuroprotetor da cafeína e os seus possíveis efeitos adversos, parecem contrariar a recomendação de muitos profissionais de saúde aos seus doentes de diminuírem o consumo de café como medida integrada nos hábitos e estilos de vida. Não havendo contra-indicações, o consumo de cafeína parece ter uma relação benefício-risco favorável e a recomendação de diminuir o seu consumo pode não estar a ser baseada na evidência.

## **IV. Perspetivas futuras**

Tendo em vista os resultados publicados sobre os efeitos da cafeína em doentes com Alzheimer e em modelos animais da doença, a base científica de suporte para o uso da cafeína como estratégia terapêutica tornou-se mais forte.

O estado atual de conhecimento do sistema neuromodulador adenosinérgico e respetivos antagonistas, como a cafeína, abre caminho para futuras investigações na área das doenças neurodegenerativas como a DA. Embora ainda existam questões em aberto, parece haver um grande potencial para explorar o papel da cafeína nas demências de forma a desenvolver estratégias de prevenção e/ou tratamento. A cafeína tem demonstrado ser uma ferramenta farmacológica útil para investigar as doenças do cérebro, principalmente as ligadas ao envelhecimento.

O atual estado da arte no campo da investigação nesta área reside na compreensão dos fenómenos, ao invés dos mecanismos, implicados na disfunção cerebral nas demências. Como tal, existe ainda espaço para investigação futura, principalmente nos processos celulares e moleculares inerentes à disfunção cerebral.

Tem sido também proposto que o consumo crónico de cafeína induz modificações epigenéticas que contrariam os processos de envelhecimento e os mecanismos fisiopatológicos da DA. Este conhecimento cada vez mais profundo dos mecanismos moleculares da modulação epigenética da expressão génica irá permitir o desenvolvimento de novas estratégias de intervenção terapêutica na DA e outras demências.

Estes novos conceitos sobre o papel neuromodulador da cafeína estão ainda integrados num quadro conceptual teórico, mas que pode ser o início do desenvolvimento de estratégias efetivas contra a demência. O potencial profilático/terapêutico das terapias baseadas na cafeína está a emergir e o conhecimento gerado poderá ser traduzido para ensaios clínicos.

## Referências Bibliográficas

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International, 2009.
2. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2012: Overcoming the stigma of dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2012.
3. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. London: Alzheimer's Disease International, 2011.
4. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP). 2010. Geneva, WHO.
5. Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2010.
6. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization, 2012. ISBN 978-92-4-156445-8.
7. European Collaboration on Dementia (EuroCoDe); Working Group of the European Commission: A new look at the prevalence of Dementia in Europe. Dementia in Europe, The Alzheimer Europe Magazine 2009.
8. The Global Burden of Disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. The Harvard School of Public Health, Harvard University Press; 1996.
9. Alzheimer's Association, 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, Volume 9, Issue 2.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1994.
11. Alzheimer's Association, 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, Volume 8, Issue 2.
12. Marques S, Batalha VL, Lopes LV, Outeiro TF. Modulating Alzheimer's disease through caffeine: a putative link to epigenetics. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2011;24 Suppl 2:161-71.

13. Alzheimer's Association, 2009. 10 warning signs of Alzheimer's disease. (disponível em [www.alz.org/10signs](http://www.alz.org/10signs), acessado em 15 novembro 2012)
14. Alzheimer Portugal. Dentro do cérebro: uma viagem interativa. (disponível em [www.alzheimerportugal.org](http://www.alzheimerportugal.org), acessado em 30 janeiro 2013)
15. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Arzteblatt International*. 2011;108(44):743-50.
16. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2006;46(2):101-23.
17. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S85-94.
18. Ribeiro JA, Sebastiao AM. Caffeine and adenosine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S3-15.
19. Ferre S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Neurochemistry*. 2008;105(4):1067-79.
20. Boison D. Adenosine as a neuromodulator in neurological diseases. *Current Opinion on Pharmacology*. 2008;8(1):2-7.
21. Costenla AR, Cunha RA, de Mendonca A. Caffeine, adenosine receptors, and synaptic plasticity. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S25-34.
22. Pelligrino DA, Xu HL, Vetri F. Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S51-62.
23. Gomes CV, Kaster MP, Tome AR, Agostinho PM, Cunha RA. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica acta*. 2011;1808(5):1380-99.
24. Addicott MA, Yang LL, Peiffer AM, Burnett LR, Burdette JH, Chen MY, et al. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *Human brain mapping*. 2009;30(10):3102-14.

25. Ferre S. Role of the central ascending neurotransmitter systems in the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S35-49.
26. Stone TW, Ceruti S, Abbracchio MP. Adenosine receptors and neurological disease: neuroprotection and neurodegeneration. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2009;(193):535-87.
27. Koppelstaetter F, Poeppel TD, Siedentopf CM, Ischebeck A, Kolbitsch C, Mottaghy FM, et al. Caffeine and cognition in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S71-84.
28. de Carvalho M, Marcelino E, de Mendonca A. Electrophysiological studies in healthy subjects involving caffeine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S63-9.
29. Han ME, Kim HJ, Lee YS, Kim DH, Choi JT, Pan CS, et al. Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. *BMC neuroscience.* 2009;10:110.
30. Wostyn P, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP. Increased Cerebrospinal Fluid Production as a Possible Mechanism Underlying Caffeine's Protective Effect against Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's disease.* 2011;2011:617420.
31. Rahman A. The role of Adenosine in Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology.* 2009; 7, 207-216.
32. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2009;40(3 Suppl):S40-4.
33. Cunha RA, Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S95-116.
34. Chen JF, Chern Y. Impacts of methylxanthines and adenosine receptors on neurodegeneration: human and experimental studies. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2011;(200):267-310.
35. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience.* 2006;142(4):941-52

36. Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(3):661-80.
37. Dall'Igna OP, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Experimental neurology*. 2007;203(1):241-5.
38. Cao C, Cirrito JR, Lin X, Wang L, Verges DK, Dickson A, et al. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(3):681-97.
39. Chu YF, Chang WH, Black RM, Liu JR, Sompol P, Chen Y, et al. Crude caffeine reduces memory impairment and amyloid beta(1-42) levels in an Alzheimer's mouse model. *Food chemistry*. 2012;135(3):2095-102.
40. Qosa H, Abuznait AH, Hill RA, Kaddoumi A. Enhanced brain amyloid-B clearance by rifampicin and caffeine as a possible protective mechanism against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012;31(1):151-65.
41. Rosso A, Mossey J, Lippa CF. Caffeine: neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2008; 23:417-422.
42. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Frolich L, et al. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Progress in neurobiology*. 2011;95(4):718-28.
43. Tabaton M. Coffee "breaks" Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(3):699-700; discussion 1-2.
44. Mendonça A, Cunha RA. Therapeutic opportunities for caffeine in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20:S1-S2.
45. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European Journal of Neurology*. 2002; vol.9, no.4, pp.377-382.
46. Smith AP. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. *Human Psychopharmacology*. 2009;24(1):29-34.

47. Johnson-Kozlow M. Coffee Consumption and Cognitive Function among Older Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2002;156(9):842-50.
48. van Hooren SA, van Boxtel MP, Valentijn SA, Bosma H, Ponds RW, Jolles J. Influence of cognitive functioning on functional status in an older population: 3- and 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;20,883-888.
49. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(2):226-32.
50. Ritchie K, Carrière I, de Mendonça A, Portet F, Dartigues JF, Rouaud O, Barberger-Gateau P, Ancelin ML. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*. 2007;69,536-545.
51. Eskelinen MH, 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. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;16(1):85-91.
52. Ritchie K, Artero S, Portet F, Brickman A, Muraskin J, Beanino E, et al. Caffeine, cognitive functioning, and white matter lesions in the elderly: establishing causality from epidemiological evidence. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S161-6.
53. Arab L, Biggs ML, O'Meara ES, Longstreth WT, Crane PK, Fitzpatrick AL. Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;27(3):553-66.
54. Corley J, Jia X, Kyle JA, Gow AJ, Brett CE, Starr JM, et al. Caffeine consumption and cognitive function at age 70: the Lothian Birth Cohort 1936 study. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(2):206-14.
55. Santos C, Lunet N, Azevedo A, de Mendonca A, Ritchie K, Barros H. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S175-85.
56. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne JO, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):640-6.

57. Kyle J, Fox HC, Whalley LJ. Caffeine, cognition, and socioeconomic status. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S151-9.
58. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Ross GW, White LR. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2011;23(4):607-15.
59. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, Zhang C, Wang L, Duara R, et al. High Blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2012;30(3):559-72.
60. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S167-74.
61. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S187-204.
62. Chen JF, Yu L, Shen HY, He JC, Wang X, Zheng R. What knock-out animals tell us about the effects of caffeine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S17-24.
63. Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD.* 2010;20(Supplement),127-141.
64. Cao C, Wang L, Lin X, Mamcarz M, Zhang C, Bai G, et al. Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2011;25(2):323-35.
65. Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2010;20 Suppl 1:S117-26.
66. Zeitlin R, Patel S, Burgess S, Arendash GW, Echeverria V. Caffeine induces beneficial changes in PKA signaling and JNK and ERK activities in the striatum and cortex of Alzheimer's transgenic mice. *Brain research.* 2011;1417:127-36.
67. Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, Juarez-Diaz I, Bata-Garcia JL, Alvarez-Cervera FJ, et al. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience.* 2012;202:384-95.

68. Espinosa J, Rocha A, Nunes F, Costa MS, Schein V, Kazlauskas V, Kalinine E, Souza DO, Cunha RA, Porciúncula LO. Caffeine consumption prevents memory impairment, neuronal damage, and adenosine A2A receptors upregulation in the hippocampus of a rat model of sporadic dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2013; 34(2):509-18.

## Anexos

---

# Anexo I

Tabela 2. Tipos comuns de demência e características típicas associadas.

Tipo de demência	Particularidades
<p><b>Doença de Alzheimer (DA)</b></p>	<p>Tipo mais comum de demência; representa cerca de 60 a 80% dos casos.</p> <p>Sintomas clínicos nas fases iniciais da doença: dificuldade em recordar nomes e eventos recentes, apatia e depressão.</p> <p>Sintomas clínicos em fases mais avançadas da doença: irracionalidade, desorientação, confusão, alterações do comportamento, dificuldades na linguagem, deglutição e mobilidade.</p> <p>Lesões patognomônicas: depósitos do fragmento proteico beta-amilóide (placas) e cadeias enoveladas da proteína tau (novelos).</p> <p>Evidência de lesão e morte de células nervosas no cérebro.</p>
<p><b>Demência Vascular (DV)</b></p>	<p>Previamente designada demência multienfarte ou pós-AVC; pouco comum como causa única de demência.</p> <p>Sintomas iniciais: incapacidade de planeamento, défice cognitivo; memória não é tão afetada como na DA.</p> <p>Neuropatologia: hemorragias cerebrais microscópicas e trombose vascular.</p>
<p><b>Demência com Corpos de Lewy (DCL)</b></p>	<p>Agregações anormais da proteína alfa-sinucleína- corpos de Lewy- no córtex cerebral.</p> <p>Sintomas iniciais: perturbações do sono, alucinações visuais, rigidez muscular e outras características do movimento parkinsoniano.</p>
<p><b>Doença de Parkinson (DP)</b></p>	<p>Incidência cerca de 1/10 da DA.</p> <p>Com o decurso da DP, é comum a instalação de um quadro de demência similar à DA ou DCL.</p> <p>Agregados de alfa-sinucleína na <i>substantia nigra</i> causam degeneração das células nervosas que produzem dopamina; alterações do movimento são o primeiro sintoma na fase inicial da doença.</p>

Tabela 2. (continuação) Tipos comuns de demência e características típicas associadas.

Tipo de demência	Particularidades
<p><b>Demência frontotemporal (DFT)</b></p>	<p>Sintomas típicos: alterações da personalidade e do comportamento, dificuldade na linguagem.</p> <p>Doentes desenvolvem sintomas em idade mais precoce e tempo de sobrevivência é menor do que na DA.</p>
<p><b>Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)</b></p>	<p>Proteína desagregada infecciosa -prião- causa disfunção proteica em várias áreas cerebrais.</p> <p>Doença rapidamente progressiva e fatal; afeta memória, coordenação e causa alterações do comportamento.</p> <p>A variante da DCJ é causada pelo consumo de gado afetado pela doença das vacas loucas.</p>
<p><b>Hidrocefalia Normobárica (HNB)</b></p>	<p>Causada pela acumulação de fluido no cérebro.</p> <p>Sintomas: dificuldade na locomoção, perda de memória e incapacidade de controlo de esfíncteres.</p> <p>Difere das restantes demências pela possibilidade de correção neurocirúrgica.</p>
<p><b>Demência Mista</b></p>	<p>Estudos recentes sugerem que este tipo de demência é mais comum do que os dados estatísticos revelam.</p> <p>Evidências patológicas em estudos <i>post mortem</i> demonstraram ser bastante comum a coexistência de lesões cerebrais típicas da DA e de outro tipo de demência.</p>

(adaptado de Alzheimer's Association, 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, Volume 9, Issue 2)

## Anexo II

Tabela 3. Fatores de risco para doença de Alzheimer e outras demências.

Fatores de risco	Considerações
História familiar	A ocorrência de DA em familiares do primeiro grau aumenta o risco de desenvolver a doença. Em famílias com vários casos da doença a hereditariedade e fatores ambientais/estilos de vida partilhados podem ser causas associadas.
Apolipoproteína E- $\epsilon$ 4	Indivíduos com o tipo $\epsilon$ 4 do gene da proteína APOE têm risco acrescido de desenvolver DA de início precoce. Ao contrário das mutações genéticas da APP, PS-1 e PS-2, que garantem a ocorrência da doença, a presença deste gene não implica necessariamente o desenvolvimento de DA.
Disfunção Cognitiva Leve	A disfunção cognitiva leve representa um risco aumentado de desenvolver DA, especialmente se a disfunção ocorrer no domínio da memória. Em alguns casos, os indivíduos reverterem espontaneamente para um nível cognitivo normal ou a sua disfunção cognitiva permanece estável, sem declínio considerável.
Traumatismo Craniano Lesão Cerebral Traumática	Lesões cerebrais que resultem em perda de consciência ou amnésia pós-traumática que dure mais de 30 minutos, estão associadas a um risco aumentado de desenvolver DA. Certos grupos de risco como pugilistas, praticantes de desportos de contacto ou veteranos de guerra, parecem ter risco aumentado de DA, sugerido pela evidência de emaranhados da proteína tau nas autópsias.

(adaptado de Alzheimer's Association, 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, Volume 9, Issue 2)