



Do café à neuroproteção: desvendando o papel da cafeína na Doença de Parkinson – uma revisão integrativa

From coffee to neuroprotection: unraveling the role of caffeine in Parkinson's
Disease – an integrative

Alexandre Abreu Carvalho¹, Mel Rocha de Melo¹, Rhuan da Silva Santos¹,
Isabela de Freitas Maia¹, Geovanna dos Santos Pereira¹, Luciana Thais Rangel
Souza^{2*}

1. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna, Afya Itabuna, Itabuna, Bahia,
Brasil

2* Autor correspondente: Luciana Thais Rangel Souza, Mestre em Saúde da
Família – Email: luciana.thais@afya.com.br, Afya Faculdade de Ciências
Médicas de Itabuna, Avenida Ibicaraí, nº3270, Bairro Nova Itabuna, Itabuna –
Bahia, CEP: 45611-000

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, levando a sintomas motores e não motores. Entre os fatores ambientais investigados, a cafeína tem se destacado por seu possível efeito neuroprotetor. Estudos epidemiológicos vêm apontando uma associação inversa entre o consumo de cafeína e a incidência de DP, estimulando pesquisas sobre seus mecanismos de ação. **Objetivo:** Investigar, por meio da literatura científica, os efeitos neuroprotetores da cafeína na DP, explorando as vias fisiológicas e moleculares envolvidas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa e descritiva. A busca foi realizada nas bases PubMed e LILACS, utilizando os descritores “Parkinson Disease”; “Caffeine” e “Neuroprotective Agents”, combinados pelo operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra. Selecionaram-se estudos originais e revisões sistemáticas com enfoque em mecanismos neuroprotetores da cafeína na DP. **Resultados:** Foram encontrados 12 artigos, dos quais 6 foram analisados. A literatura demonstra que a cafeína atua como antagonista dos receptores A2A, favorecendo a liberação de dopamina e melhorando a função motora. Estudos também relatam redução da neuroinflamação, estresse oxidativo e apoptose. Evidências epidemiológicas indicam menor



REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO, SAÚDE E BEM ESTAR

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ITABUNA-BA

incidência de DP em consumidores regulares, sobretudo homens, embora fatores como dose, sexo e genética influenciem essa relação. **Conclusão:** A cafeína apresenta potencial neuroprotetor na DP, especialmente por inibir os receptores A2A. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para validar sua aplicabilidade terapêutica.

Palavras-chave: Cafeína; Doença de Parkinson; Neuroproteção.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, leading to motor and non-motor symptoms. Among the environmental factors investigated, caffeine has stood out for its possible neuroprotective effect. Epidemiological studies have indicated an inverse association between caffeine consumption and the incidence of PD, stimulating research on its mechanisms of action. **Objective:** To investigate, through the scientific literature, the neuroprotective effects of caffeine in PD, exploring the physiological and molecular pathways involved. **Methodology:** This is an integrative literature review, with a qualitative and descriptive approach. The search was carried out in the PubMed and LILACS databases, using the descriptors “Parkinson Disease”; “Caffeine” and “Neuroprotective Agents”, combined by the Boolean operator “AND”. Articles published between 2019 and 2024, in Portuguese and English, available in full, were included. Original studies and systematic reviews focusing on the neuroprotective mechanisms of caffeine in PD were selected. **Results:** Twelve articles were found, of which 6 were analyzed. The literature shows that caffeine acts as an antagonist of A2A receptors, favoring the release of dopamine and improving motor function. Studies also report a reduction in neuroinflammation, oxidative stress and apoptosis. Epidemiological evidence indicates a lower incidence of PD in regular consumers, especially men, although factors such as dose, sex and genetics influence this relationship. **Conclusion:** Caffeine has neuroprotective potential in PD, especially by inhibiting A2A receptors. However, further clinical studies are needed to validate its therapeutic applicability..

Keywords: Caffeine; Parkinson's Disease; Neuroprotection

Introdução

Os distúrbios neurodegenerativos constituem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela deterioração progressiva da estrutura e do funcionamento do sistema nervoso central ou periférico. Essa degeneração, afeta neurônios, sinapses, células gliais e suas redes, comprometendo a integridade neural. Em geral, os danos neurais estão vinculados ao acúmulo de proteínas patológicas em neurônios e células gliais do cérebro humano e da medula espinhal⁵.



REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO, SAÚDE E BEM ESTAR

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ITABUNA-BA

A classificação dessas condições baseia-se em diversos critérios, incluindo sintomas clínicos predominantes, áreas cerebrais comprometidas, tipos de células afetadas, proteínas alteradas e etiologia. Os pacientes que sofrem dessas doenças frequentemente apresentam distúrbios do movimento declínio cognitivo, demência e distúrbios em muitas funções cerebrais de alta ordem. As áreas cerebrais afetadas geralmente apresentam sinais de atrofia e/ou atividade metabólica defeituosa detectável por exames de imagem⁵.

Nesse contexto, a DP, considerada como uma condição progressiva do sistema nervo, é caracterizada pela degeneração gradual dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta e no corpo estriado. A presença de agregados de proteína α -Syn em células neuronais, conhecidos como corpos de *Lewy*, é uma característica patológica dessa condição. Clinicamente, tal patologia é caracterizada por vários sintomas, como tremores, instabilidade postural, rigidez muscular, bradicinesia e acinesia. Além disso, predomina-se o declínio cognitivo, ansiedade, alucinações visuais recorrentes, distúrbios do sono, demência e psicose⁴.

A etiopatogenia da DP é multifatorial, sendo as mutações genéticas e os fatores ambientais como fatores predisponentes para interferir no surgimento e progressão da enfermidade. Nessa perspectiva, as formas familiares são causadas por mutações autossômicas dominantes e recessivas em vários genes, como α -Syn (SNCA), hidrolase L1 C-terminal de ubiquitina (UCHL-1), fosfatase e cinase putativa induzida por homólogo de tensina 1 (PINK1), PARKIN (PRKN), desglucase de proteína (DJ-1) e cinase 2 de repetição rica em leucina (LRRK2). Já os fatores ambientais, como exposição a herbicidas; metais pesados; e pesticidas, incluindo rotenona (ROT), diclorodifeniltricloroetano, paraquat (PQ) e maneb (MB) são fatores de risco para o aparecimento de formas idiopáticas⁴.

Devido ao aumento da expectativa de vida e à mudança geracional, a DP se tornou um problema de saúde comum e o cuidado de um paciente com tal diagnóstico se tornou um desafio de tratamento. Isso deve pelo seu caráter custoso para os serviços de saúde, caracterizada pelo aparecimento acelerado de manifestações clínicas e se torna devastadora para os pacientes e suas famílias. No campo das doenças neurodegenerativas, as terapias existentes apenas limitam a atividade da doença e os tratamentos alternativos precisam ser bem avaliados. Neste sentido, a ação neuroprotetora da cafeína tem atraído considerável atenção no campo das doenças neurodegenerativas. Vários estudos têm demonstrado uma relação entre o consumo regular de cafeína e um risco reduzido de desenvolvimento dessa patologia³.



REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO, SAÚDE E BEM ESTAR

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ITABUNA-BA

A cafeína na dieta é a exposição ambiental mais robusta e reprodutivelmente associada a um menor risco de desenvolver DP. Diversos estudos de caso-controle demonstram uma menor ingestão de cafeína entre indivíduos acometidos pela doença. Além disso, os autores evidenciam estudos epidemiológicos que reforçam que o risco de incidência da DP é significativamente reduzido, de forma dose-dependente, entre consumidores habituais de bebidas cafeinadas. A ausência desse efeito em bebidas descafeinadas sugere que a cafeína seja um bioativo responsável pela relação inversa com o risco de desenvolvimento da doença¹.

Em geral, em concentrações fisiológicas, alcançadas por exemplo pelo consumo de café ou pela ingestão de bebidas contendo metilxantina (cafeína), essas substâncias atuam como antagonistas do Receptor de Adenosina (RA), ativador da histona desacetilase ou antioxidante. Afetando essas vias, os derivados da xantina são capazes de modular mecanismos moleculares associados a doenças neurodegenerativas, como acúmulo de proteínas mal dobradas, estresse oxidativo e neuroinflamação. Curiosamente, em particular, o papel benéfico dos antagonistas do RA no tratamento de doenças neurodegenerativas tornou-se cada vez mais aparente nos últimos anos².

Material e Métodos

Trata-se de revisão integrativa da literatura, com uma abordagem qualitativa e descritiva, baseada na escolha meticulosa de publicações científicas. O levantamento bibliográfico foi realizado em abril de 2024, na base de dados nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e Literatura Latino-americana de Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os descritores: “*Parkinson Disease*”; “*Caffeine*” e “*Neuroprotective Agents*”, somados ao operador booleano “AND”.

O processo de seleção dos artigos foi realizado em etapas subsequentes, sendo precedido por critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas português e inglês, encontrados gratuitamente na íntegra. Selecionaram-se estudos originais e revisões sistemáticas que abordassem os mecanismos neuroprotetores da cafeína na DP, em modelos experimentais, celulares ou humanos. Excluíram-se artigos duplicados, resumos, editoriais, cartas ao editor e revisões narrativas.

A análise dos estudos eleitos foi feita de maneira qualitativa e descritiva, focando na identificação dos principais resultados ligados aos benefícios neuroprotetores da cafeína na DP.



Avaliou-se os artigos em relação aos seus objetivos, metodologia empregada, tipo de modelo experimental (humano, animal ou celular), mecanismos fisiológicos discutidos, resultados alcançados e conclusões.

Ressalta-se, ainda, que a Inteligência Artificial foi utilizada como ferramenta de apoio na construção deste trabalho, especialmente para a revisão textual. Esse recurso contribuiu para a clareza, coesão e organização do texto, mantendo a originalidade e a fidelidade às ideias apresentadas.

Resultados e Discussão

Ao término das buscas, foram encontrados 12 documentos. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram descartados por não cumprirem os propósitos da pesquisa. Portanto, 6 artigos foram mantidos na amostra final e seus dados foram examinados com rigor. A avaliação implicou na leitura completa dos textos, obtendo as informações mais relevantes relacionadas aos mecanismos neuroprotetores da cafeína. As informações coletadas fundamentaram o debate acerca dos impactos do composto na DP, concentrando-se nos aspectos fisiológicos e moleculares.

A DP é a segunda condição neurodegenerativa crônica mais frequente, caracterizada pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na Substância Negra (SN) pars compacta. Isso prejudica a liberação de dopamina nos gânglios da base, resultando em sintomas motores e não motores. A enfermidade está ligada ao estresse oxidativo e ao excesso de produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que favorecem a degeneração das células nervosas. O acúmulo de corpos de *Lewy*, que são agregados anormais da proteína α -sinucleína, é um dos principais indicadores patológicos da DP. Alterações no gene SNCA, que codifica essa proteína, estão associadas a variantes familiares da enfermidade. A acumulação de formas patogênicas da α -sinucleína, como oligômeros e fibrilas, tem um papel crucial no avanço da DP³.

As ERO desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase celular, porém, em excesso, podem causar danos, como falhas na transcrição e disfunções na expressão de proteínas relacionadas à DP, como a α -sinucleína, parkina e ubiquitina hidrolase. Pesquisas apontam que os oligômeros de α -sinucleína aumentam a produção de radicais livres, particularmente na presença de metais como ferro e cobre, contribuindo para o estresse



REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO, SAÚDE E BEM ESTAR

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ITABUNA-BA

oxidativo. Este procedimento prejudica a quebra de proteínas pelos proteassomas e lisossomos, resultando no acúmulo de proteínas e na diminuição da liberação de dopamina. Ademais, a disfunção mitocondrial eleva a geração de ERO e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERN), desencadeando processos de apoptose nos neurônios³.

Atualmente, mesmo sem uma cura definitiva para a DP, os medicamentos receitados contribuem para amenizar os sintomas e aprimorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A maioria deles estimula a neurotransmissão dopaminérgica. A levodopa, ou seja, um precursor da dopamina, ainda é considerada a substância ativa mais potente que controla as manifestações da DP. Geralmente, é administrada com carbidopa que aumenta sua biodisponibilidade e inibe seu metabolismo periférico. Rigidez, distonia e tremor são geralmente tratados com medicamentos anticolinérgicos, enquanto alucinações e delírios são controlados com antipsicóticos⁵.

Por essas razões, a procura por substâncias naturais com propriedades neuroprotetoras, como a cafeína, tem crescido. A cafeína impede a peroxidação de lipídios e a criação de ERO, auxiliando no aprimoramento da função mitocondrial e na redução do estresse oxidativo. Apesar da falta de clareza sobre os mecanismos, existem indícios de que o estresse oxidativo em neurônios dopaminérgicos da DP está ligado à presença de agregados de α -Sinucleína, que promovem a produção de peróxido de hidrogênio, ânion superóxido e óxido nítrico. Esses elementos resultam em peroxidação lipídica, danos ao DNA, elevação do ferro reativo e diminuição de antioxidantes como a glutatona e o ácido ascórbico, favorecendo a apoptose das células nervosas. A disfunção mitocondrial, particularmente no Complexo I, também favorece a diminuição de ATP e o crescimento de ERO, intensificando a ação da mitocôndria^(4,6).

Nesse contexto, destaca-se a relevância de fontes alimentares de cafeína, com chá e café, que já estão entre as bebidas mais consumidas no mundo. A cafeína é absorvida no trato gastrointestinal e metabolizada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 em três metabólitos: paraxantina, teobromina e teofilina. Os metabólitos da cafeína estão presentes em diferentes concentrações: 84% da paraxantina, 12% da teobromina e 4% da teofilina. Além disso, a cafeína e a paraxantina apresentam uma meia-vida plasmática de 4,1 e 3,1 h; em vez disso, a teofilina e a teobromina apresentam uma meia-vida de 6,2 e 7,2 h^(4,6).

O mecanismo exato pelo qual a cafeína fornece neuroproteção contra toxinas ainda não está claro. A teoria mais proeminente sobre o potencial antiparkinsoniano da cafeína é que esta



REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO, SAÚDE E BEM ESTAR

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ITABUNA-BA

metilxantina atua como um antagonista dos receptores de adenosina A_{2A}. Na SN, a cafeína, por meio da inibição competitiva desses receptores, pode prevenir as ações neuroinflamatórias mediadas pela adenosina. Dados laboratoriais mostraram que vários antagonistas A_{2A} protegem contra a exposição aguda a toxinas em modelos de DP. Por meio do bloqueio dos receptores de adenosina A_{2A}, a cafeína inibe a ativação da adenilil ciclase e, conseqüentemente, da proteína quinase A. Portanto, ela restringe o influxo de cálcio extracelular em uma célula e reduz a liberação de glutamato excitotóxico no SNC⁵.

Ao inibir os receptores A_{2A} e diminuir o glutamato, a cafeína reduz a ativação da microglia e a geração de citocinas e radicais livres, salvaguardando os neurônios estriatais e nigrais. Também se conecta aos receptores A_{2A} em astroglias, suprimindo sua atividade e gerenciando a neuroinflamação perto dos neurônios dopaminérgicos. Pesquisas com camundongos desprovidos de A_{2A} confirmam sua função na neurodegeneração, evidenciando resistência ao dano dopaminérgico causado por MPTP crônico. Em animais com DP, a cafeína, em longo prazo, elevou a dopamina, (2) restabeleceu a dopamina e a noradrenalina no estriado, (3) aprimorou a viabilidade do hipocampo, (4) aumentou a tirosina hidroxilase, (5) diminuiu a histona desacetilase e (6) diminuiu a IL-1 β ⁵.

A cafeína forma uma ligação com a α -Syn, prevenindo sua agregação, um traço característico da DP. Na DP, a fosfatase 2A se encontra hipometilada e com menor atividade, contribuindo para o acúmulo de α -Syn hiperfosforilada. A cafeína mantém sua ação, resguardando o cérebro de toxicidades. Em ratos, a combinação de cafeína e Eicosanoil-5-hidroxitriptamida diminuiu a formação de agregados de α -Syn, a inflamação neuronal e aprimorou a função neuronal. Similarmente, ratos com Doença Pulmonar induzida por fibrilas A53T apresentaram níveis reduzidos de agregação, apoptose e inflamação após o consumo contínuo de cafeína. Ademais, a inibição ou eliminação dos receptores A_{2A} também diminuiu a agregação de α -Syn e as deficiências cognitivas e sinápticas⁴.

A ingestão de cafeína está ligada a um risco reduzido de discinesias induzidas por Levodopa (LID), uma complicação motora frequente no tratamento da Displasia Prostética. As informações do estudo CALM-PD indicam que pacientes que consomem mais cafeína apresentaram menos LID após quase seis anos de terapia. Uma pesquisa italiana também revelou uma incidência reduzida de LID entre aqueles que consomem mais café. Essas provas, juntamente com dados pré-clínicos que ressaltam a função dos receptores A_{2A} na LID, indicam



que a cafeína ou antagonistas seletivos desses receptores podem contribuir para evitar essa complicação¹.

Nessa perspectiva, estudos extensivos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o café e seus compostos bioativos exercem efeitos neuroprotetores, sugerindo seu potencial preventivo e/ou terapêutico para diferentes condições neurodegenerativas. Contudo, é crucial enfatizar que essas pesquisas lidam com desafios significativos, particularmente em relação à biodisponibilidade dos compostos, que pode oscilar de acordo com o metabolismo de cada indivíduo. Portanto, a reação ao consumo de café pode variar bastante entre as pessoas, fator que deve ser levado em conta ao avaliar seus efeitos terapêuticos⁵.

Conclusão

A análise dos estudos selecionados nesta revisão integrativa demonstra que a cafeína apresenta um efeito neuroprotetor na DP ao atuar como antagonista dos receptores de adenosina A2A, modulando a neurotransmissão dopaminérgica, reduzindo a neuroinflamação e o estresse oxidativo, além de inibir a agregação da α -sinucleína. Esses mecanismos contribuem para a proteção neuronal e a diminuição da formação de corpos de *Lewy*. Os estudos analisados reforçam seu potencial na prevenção e no manejo da DP, embora mais pesquisas sejam necessárias para esclarecer doses e efeitos a longo prazo.

Os resultados corroboram a associação entre o consumo regular de cafeína e a diminuição do risco de desenvolvimento da DP, com evidências consistentes de estudos epidemiológicos e experimentais. Adicionalmente, a cafeína mostra potencial em atenuar complicações motoras, como as discinesias induzidas por levodopa, sugerindo seu uso como coadjuvante terapêutico.

Apesar desses achados promissores, os mecanismos exatos ainda requerem maior elucidação, especialmente em estudos clínicos randomizados que avaliem doses específicas e efeitos a longo prazo. Assim, a cafeína emerge como uma estratégia neuroprotetora acessível e promissora, destacando a importância de futuras pesquisas para consolidar sua aplicação no manejo da DP, oferecendo benefícios tanto na prevenção quanto no controle da progressão desta doença neurodegenerativa.



Referências

- [1] Chen JF, Schwarzschild MA. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020 Nov;80:S45–53.
- [2] Janitschke D, Lauer AA, Bachmann CM, Grimm HS, Hartmann T, Grimm MOW. Methylxanthines and Neurodegenerative Diseases: An Update. *Nutrients*. 2021 Feb 28;13(3):803.
- [3] Miranda-Díaz AG, García-Sánchez A, Cardona-Muñoz EG. Foods with Potential Prooxidant and Antioxidant Effects Involved in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020 Aug 4;2020:1–17..
- [4] Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. Caffeine: An Overview of Its Beneficial Effects in Experimental Models and Clinical Trials of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jul 4;21(13):4766.
- [5] Socala K, Szopa A, Serefko A, Poleszak E, Wlaż P. Neuroprotective Effects of Coffee Bioactive Compounds: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Jan 1;22(1).
- [6] Song X, Singh M, Lee KE, Vinayagam R, Kang SG. Caffeine: A multifunctional efficacious molecule with diverse health implications and emerging delivery systems. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(22).