

A ingestão de cafeína como fator protetor no desenvolvimento e na progressão da Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa

Caffeine intake as a protective factor in the development and progression of Parkinson's disease and Alzheimer's disease: an integrative review

La ingesta de cafeína como factor protector en el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer: una revisión integradora

Recebido: 06/06/2022 | Revisado: 13/06/2022 | Aceito: 15/06/2022 | Publicado: 27/06/2022

Tatiana Lima Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0552-1625>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: tatiana.paiva@aluno.unifenas.br

Giovanni Ferreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-0892>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: giovanniferreira@unipam.edu.br

João Otávio Bayão Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-8742>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: joao.coutinho.1242505@sga.pucminas.br

Mariana Moreira Munhoz Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-3354>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: mariana.mendonca@aluno.unifenas.br

Dalbert Samuel Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8417-1138>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: dalbertdutra@gmail.com

Jorge Antonio de Moura Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5341-5184>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: jorge.leite@aluno.unifenas.br

José Marcos Leite Rigueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5847-049X>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: jmrig99@gmail.com

Giulia Pieroli Mazzeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-290X>
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil
E-mail: giuliapmazzeiro@gmail.com

Louvana Cristelle Camargos Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1566-9252>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: louvanacristelle@unipam.edu.br

Bethânia Cristhine de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1496-0390>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: bethania@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A prevalência da Doença de Alzheimer (DA) e da Doença de Parkinson (DP), tende a aumentar com o envelhecimento populacional. Até o momento, os esquemas terapêuticos para essas doenças não consegue alcançar a cura e geralmente não são atualizados, o que evidencia a necessidade de outras opções para a melhora da qualidade de vida desses pacientes. Dado que essas síndromes demenciais tem etiologia multifatorial, a dieta, por meio do café, tem mostrado evidências significativas na degeneração neuronal, que é um dos principais aspectos alterados no desenvolvimento dessas patologias. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, que buscou responder quais os possíveis efeitos da cafeína como fator protetor no desenvolvimento e na progressão da revisão e da DP, nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). **Resultados e Discussão:** A cafeína age no sistema nervoso central (SNC) pela

mimetização aos receptores de adenosina, mais concentrada nos receptores A1R e A2aR. Como antagonista competitivo, a cafeína, eventualmente, poderia reduzir os processos de formação das placas b-amiloides na DA e reduzir a neuroinflamação e neurodegeneração na DP, além de outros possíveis mecanismos. Conclusão: A delimitação de um consenso sobre a relação dose/efeito decorrente do uso da cafeína é de difícil estabelecimento e ainda não se observa um consenso, entretanto, é possível observar que um consumo entre 200mg a 511mg por dia poderia trazer efeitos benéficos tanto na DP, como na DA, superando os possíveis efeitos colaterais.

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

Abstract

Introduction: The prevalence of Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) tends to increase with the aging population. Currently, the therapeutic schemes for these diseases cannot achieve a cure and are also not frequently updated, which highlights the need for other options to improve the quality of life of these patients. Given that these dementia syndromes have a multifactorial etiology, diet, through coffee, has shown significant evidence in neuronal degeneration, which is one of the main aspects altered in the development of these pathologies. **Methodology:** This is an integrative review, which sought to answer what the possible effects of caffeine as a protective factor in the development and progression of AD and PD, in the databases: Virtual Health Library (VHL) National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (Scielo). **Results and Discussion:** Caffeine acts in the central nervous system (CNS) by mimicking the adenosine receptors, more concentrated in the A1R and A2aR receptors. As a competitive antagonist, caffeine could possibly reduce the processes of b-amyloid plaque formation in AD and reduce neuroinflammation and neurodegeneration in PD, besides other possible mechanisms. **Conclusion:** The delimitation of a consensus on the dose/effect relation resulting from the use of caffeine is difficult to establish and a consensus is not yet observed; however, it is possible to observe that an intake between 200mg to 511mg per day could bring beneficial effects both in PD and in AD, overcoming the possible side effects.

Keywords: Caffeine; Alzheimer's Disease; Parkinson's Disease; Neuroprotection; Neurodegeneration.

Resumen

Introducción: La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) y de la enfermedad de Parkinson (EP), tiende a aumentar con el envejecimiento de la población. En la actualidad, los esquemas terapéuticos para estas enfermedades no consiguen la curación y tampoco se actualizan con frecuencia, lo que pone de manifiesto la necesidad de otras opciones para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Dado que estos síndromes de demencia tienen una etiología multifactorial, la dieta, por medio del café, ha mostrado evidencias significativas en la degeneración neuronal, que es uno de los principales aspectos alterados en el desarrollo de estas patologías. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora, en la que se buscó dar respuesta a los posibles efectos de la cafeína como factor protector en el desarrollo y progresión de la EA y la EP, en las bases de datos: Virtual Health Library (BVS) National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) y Scientific Electronic Library Online (Scielo). **Resultados y discusión:** La cafeína actúa en el sistema nervioso central (SNC) imitando los receptores de adenosina, concentrados en los receptores A1R y A2aR. Como antagonista competitivo, la cafeína podría reducir los procesos de formación de la placa b-amilóide en la EA y reducir la neuroinflamación y la neurodegeneración en la EP, además de otros posibles mecanismos. **Conclusión:** La delimitación de un consenso sobre la relación dosis/efecto decorrente del uso de la cafeína es de difícil establecimiento y aún no se observa un consenso, entretanto, es posible observar que un consumo entre 200mg a 511mg por día podría traer efectos benéficos tanto en DP, como en DA, superando los posibles efectos colaterales.

Palabras clave: Cafeína; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson; Neuroprotección; Neurodegeneración.

1. Introdução

Ao traçarmos uma relação causal, observa-se, claramente, que o avanço da medicina e o aumento global da expectativa de vida criam um ambiente propício para a senilidade; portanto, o fato de que o envelhecimento da população aumenta a prevalência de doenças que advém dessa condição, requer novos conhecimentos, tratamentos e medidas preventivas para que o impacto nas sociedades ao redor do mundo seja o menor possível e a expectativa de vida, junto ao bem-estar, estejam em pauta (Panza et al., 2015). Nesse sentido, sabemos que as síndromes demenciais tem um papel importante nesse cenário, mundialmente, a Doença de Alzheimer (DA) é responsável por 50-70% dos casos, seguida pela Doença de Parkinson (DP) (Londzin et al., 2021; Hong et al., 2020), além de outras doenças como a Demência Vascular. No Brasil, dados epidemiológicos recentes também confirmam esse padrão, ocupando o segundo lugar no ranking de prevalência de doenças

demenciais, com a DA representando 70% dos casos e a DP responsável pela quarta posição no número de hospitalizações dentre as doenças que afetam o sistema nervoso e as funções cognitivas (Santos et al., 2022; Feter et al., 2021).

A atualização das drogas que são utilizadas para o tratamento dessas condições neurodegenerativas é um fator limitante, visto que demandam extensas pesquisas com elevado grau de evidência, o que faz com que esquemas sejam mantidos por diversos anos, mesmo que sem obterem a reversão ou interromperem a condição; a DA é um exemplo claro, já que nenhuma droga nova foi registrada na Food and Drug Administration (FDA) durante quase 20 anos (Londzin et al., 2021). Dessa forma, sabendo que essas condições possuem etiologias multifatoriais, as quais detêm direta relação com o desenvolvimento de síndromes demenciais durante o processo de envelhecimento, o estilo de vida e a dieta adotada, como por exemplo a ingestão diária de café, são fatores que podem se mostrar benéficos no desenvolvimento de efeitos protetivos ou que retardem o avanço do quadro (Carman et al., 2014).

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo e suas propriedades psicoativas, resultam numa melhora temporária da cognição e ativa o estado de vigília. As propriedades antioxidantes e outros benefícios do café exercem efeitos sistêmicos e em diversas patologias, como no diabetes e no infarto agudo isquêmico e hemorrágico, além de evidências positivas na DP e na DA, em geral advindas da cafeína; não obstante, existem relatos sobre a participação de outras substâncias, comprovadas, também, por experimentos com a ingestão do café livre de cafeína (Carman et al., 2014; Panza et al., 2015). Porém, a expressão dos efeitos da cafeína - presente no café, na erva mate, na cola, no guaraná e em bebidas energéticas - em si, são dependentes de diversos fatores, sendo que a dose é um ponto crucial, já que os níveis delimitados seguros estão entre 400mg por dia, de acordo com a European Food Safety Authority (EFSA), considerando que em um copo de aproximadamente 473mL de café coado está presente, em média, 188mg de cafeína (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017).

Ademais, a relação dose-efeito da cafeína está sujeita a outras variáveis, as quais incluem raça, sexo e fatores genéticos, como os polimorfismos do gene CYP1A2 que determinam a metabolização rápida ou lenta da cafeína (Nehlig, 2016). A princípio, a eficácia do uso crônico da cafeína em processos como diminuição do estresse oxidativo e a melhora da função mitocondrial em situações neurotóxicas são desencadeados pelo fato da cafeína interagir com os receptores de adenosina. Esses receptores, acoplados a proteínas-G, distribuídos no cérebro, do tipo A1R, A3R, A2aR, A2bR, podem atuar de maneira diferente e até oposta, dependendo da sua ativação, tendo efeito no nível intracelular de AMPc, na expressão de proteoquinases, na liberação de glutamato e na fosforilação dos canais de cálcio. Assim, a ativação desses receptores, sensibilizados em diferentes constantes de dissociação, por diferentes doses de cafeína, podem gerar efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, por outro lado a inibição desses mesmos receptores, proporcionada por outras concentrações de cafeína pode reverter esses efeitos (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017). Por isso, a definição das doses e dos mecanismos que podem alterar a fisiopatologia de síndromes demenciais e neurodegenerativas é complexa, já que também são dependentes da ingestão de cafeína individual e do metabolismo próprio, que podem gerar um valor subjetivo e de difícil dosagem.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os efeitos da cafeína na progressão e no desenvolvimento das doenças de Parkinson e Alzheimer?” Nela, observa-se o P: Indivíduos

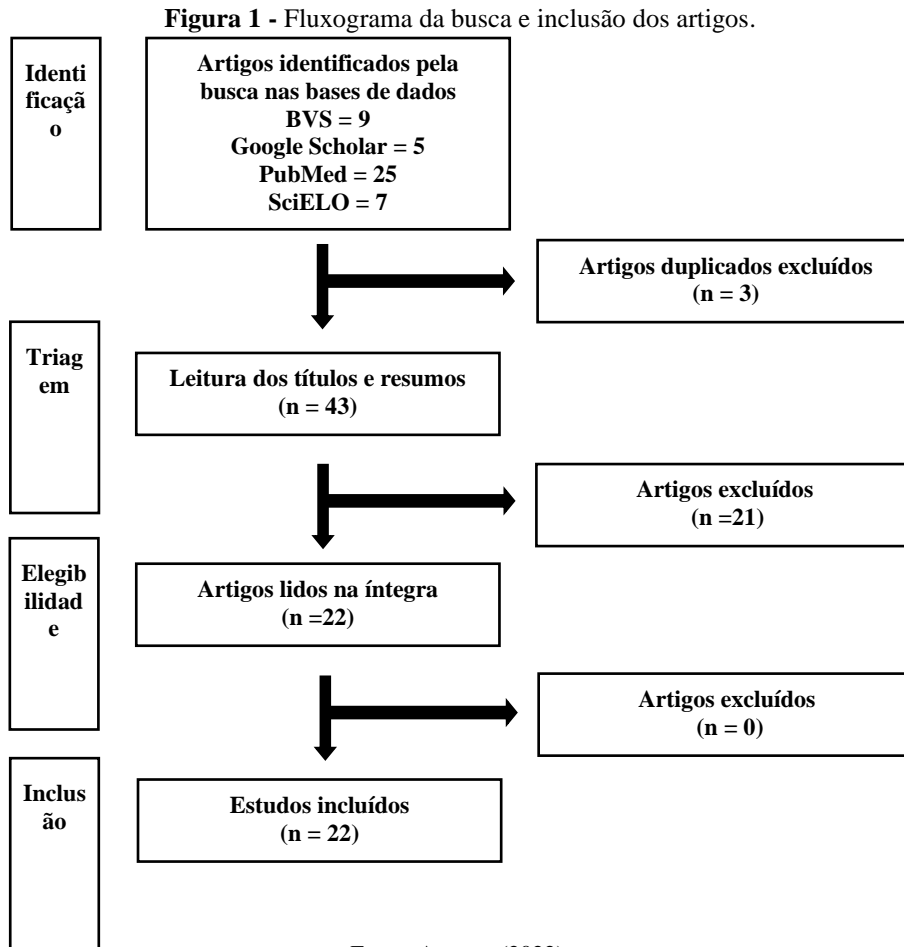
acometidos por Doença de Parkinson (DP) e Doença de Alzheimer (DA); I: Utilização de cafeína; C: Indivíduos com DP e DA sem a utilização de cafeína; O: Alteração do curso destas doenças.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Caffeine, effects, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease e neuroprotection . Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientif Eletronic Library Online (SciELO)*, *Google Scholar* e *National Library of Medicine (PubMed)*.

A busca foi realizada durante os meses de abril e maio do ano de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos últimos 19 anos (2003 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não incluíram a DP ou a DA nas consequências referentes ao uso da cafeína e que abordassem a cafeína por outra via exclusiva, que não a ingestão de café e que não se referisse a ele, portanto, foram excluídos por não obedeceram aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 43 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 21 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 22 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Diante dos 22 artigos analisados no presente estudo, os principais achados foram agrupados (Quadro 1). Foi realizada uma síntese das informações, incluindo o ano de publicação, o tipo do estudo e seu respectivo título.

Quadro 1 - Principais achados nos estudos analisados.

Título	Ano	Estudo	Achados Principais
Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease	2014	Revisão integrativa	O consumo de cafeína durante a meia idade pode prevenir demência em certas idades. A dose ideal ainda permanece inconclusiva, porém os efeitos parecem ser melhores por volta de 3 a 4 copos por dia;
Coffee consumption and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies;	2021	Meta-análise	O consumo de café, sem um consenso sobre a proporção correta da dose, comprova a diminuição do risco de acidente cerebrovascular, especialmente para o isquêmico;
Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity	2003	Estudo experimental	O bloqueio de A2a, por meio da ingestão de cafeína, mimetiza efeitos neuroprotetores contra o efeito neurotóxico beta-amilóide;
Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study	2009	Estudo longitudinal	A ingestão de café durante a meia vida reduz as chances de desenvolver demência e DA em idades mais avançadas. Risco reduzido em 65% foi observado naqueles que beberam entre 3 a 5 copos por dia;
The adenosine A1 receptor contributes to the stimulatory, but not the inhibitory effect of caffeine on locomotion: a study in mice lacking adenosine A1 and/or A2A receptors	2004	Estudo experimental	A1R não está envolvido no efeito depressor motor da cafeína, mas modula o efeito estimulante. Possivelmente, em altas doses, os efeitos inibidores de cafeína deixam de estar relacionados a A1R e A2aR e passam a atuar por mecanismos independentes;
The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis	2020	Meta-análise	O consumo de cafeína está associado ao menor risco de desenvolvimento de DP em pessoas saudáveis e com a desaceleração da progressão dos sintomas motores nos indivíduos com DP;
The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases	2017	Revisão integrativa	O consumo de cafeína acima de 210-238mg/dia age pelo antagonismo dos receptores de adenosina. A utilização de 3-5mg/kg está associada a diminuição do risco de DA e DP. Estudos in vitro e em animais sugerem papel da cafeína em pacientes já diagnosticados com doenças neurodegenerativas;
Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease-A Review of Experimental Studies	2021	Revisão sistemática	A inclusão da ingestão de cafeína na dieta pode exercer benefícios na DA. Estudos futuros são necessários para elucidar melhor o papel da cafeína na cognição e no risco da DA.
Astrocytes and Adenosine A2A Receptors: Active Players in Alzheimer's Disease	2021	Revisão Integrativa	No cérebro de pacientes com DA, os níveis de A2aR estão suprarregulados não apenas nos neurônios, mas também nos astrócitos, mostrando que essa condição contribui para a perda de memória na DA.
Role of adenosine A2A receptor in cerebral ischemia reperfusion injury: Signaling to phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase (pERK1/2).	2016	Estudo experimental	O bloqueio do receptor A2aR hipocampal poderia reverter danos e regular o ambiente inflamatório e as cascatas apoptóticas. Esses efeitos protetores teriam reflexos na cognição e na coordenação motora;
Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients?	2016	Revisão integrativa	O consumo, ao longo da vida, de café/cafeína está associado com a taxa reduzida de declínio cognitivo relacionada com a idade e com a redução do risco de desenvolvimento de DP e DA. O consumo não deve ser interrompido em pessoas idosas;
Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers	2021	Revisão Integrativa	A síntese e secreção de colesterol pelos astrócitos ApoE4, essencial para o funcionamento cerebral, diminui com o envelhecimento, criando uma situação de déficit de colesterol cerebral;
Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review	2015	Revisão sistemática	Estudos epidemiológicos e experimentais reforçam o efeito protetor do café contra a declínio cognitivo, a demência e a DA em idades avançadas, atuando tanto na prevenção como na desaceleração do estabelecimento de danos;
Caffeine: An Overview of Its Beneficial Effects in Experimental Models and Clinical Trials of Parkinson's Disease	2020	Revisão integrativa	Estudos clínicos e prospectivos têm mostrado efeitos preventivos da cafeína na neurodegeneração de neurônios dopaminérgicos. Estudos longitudinais são necessários para confirmar esses achados na redução da progressão da DP;
The Neuroprotective Effects of Moderate and Regular Caffeine Consumption in Alzheimer's Disease	2021	Revisão integrativa	Em longo prazo, a ingestão de café em quantidades moderadas pode ser uma estratégia viável para a redução do risco de DA. Cafeína em uso regular e quantidade moderada pode ajudar a prevenir e atrasar o estabelecimento da DA, assim como pode compor uma abordagem terapêutica.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

4.1 Relação cafeína, adenosina e receptores de adenosina

Há uma semelhança estrutural das moléculas de adenosina e cafeína: a presença de purinas em ambas as estruturas faz com que a cafeína possa assumir um papel de antagonista competitivo em relação à adenosina, ativando os efeitos intracelulares. A distribuição dos receptores de adenosina é vasta, o que pode sugerir os diversos efeitos observados, por exemplo, os receptores A2aR estão presentes no estriado, no córtex olfatório e no hipocampo, enquanto a maioria dos receptores A1R estão concentrados no cerebelo (Dall'Igna et al., 2003; Halldner et al., 2004). A interação segue duas vertentes, primeiro, a ligação com os receptores A1R e A3R promove menor atividade da cascata de reações e culmina em menor liberação de sódio extracelular, reduzindo a excitabilidade neuronal; por outro lado, o acoplamento aos receptores A2aR e A2bR estimula a Adenil-ciclase, a produção de AMPc e conseqüentemente a maior liberação de Ca²⁺ extracelular, o que pode potencializar a cascata inflamatória e morte neuronal, porém a inibição desses receptores, que também pode ser alcançada por doses de cafeína, tem efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos na micróglia (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017).

Os efeitos ditos neuroprotetores estão embasados na prevenção da excitotoxicidade que a cafeína pode gerar com a ligação a determinados receptores, para isso, deve ocorrer o bloqueio dos determinados receptores de adenosina, conseqüentemente há uma redução do AMPc, da ativação de proteinoquinases (PKA), o decréscimo de cálcio extracelular e, por fim, a redução da liberação de glutamato (Schepici et al., 2020). A ativação de A1R diminui a liberação de Ca²⁺ e promove menos concentração de glutamato. A inibição de A2aR e o efeito antagônico a sua ligação tem propriedades interessantes, como a diminuição da resposta inflamatória no hipocampo, diminuição de NF-kB, Interleucina (IL)-6 e prostaglandina E2, aumento do marcador anti-inflamatório IL-10 e redução do fatores pró-apoptóticos caspase 3 e citocromo C (Mohamed et al., 2016).

Entretanto, a ativação de A2aR, que acontece na concentração média de 2.4umol/L de cafeína, pode inibir a ação dos receptores A1R, preponderando, assim, efeitos negativos no que se refere as síndromes demenciais; logo, o receptor A1R que está ativo na faixa de 12 umol/L de cafeína, estará fornecendo efeitos positivos caso a atividade de A2aR não seja preponderante ou esteja antagonizada (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017). Em média, 100umol/L equivale a 1520mg de cafeína, e estima-se que o bloqueio de A2aR seja observado em menores concentrações de cafeína (Hong et al., 2020; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017); tem sido postulado que em níveis de consumo de 300mg de cafeína, todos os receptores podem ser afetados, com ênfase para o A1R e o A2aR, dificultando a compreensão do mecanismo de regulação de doses exato (Londzin et al., 2021; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017). O efeito da cafeína na ryanodina e na inibição direta de fosfodiesterases também possui boas evidências, entretanto alcançar esses efeitos, sem atingir doses tóxicas ao organismo, chega a ser inviável, dado que essas doses podem chegar a ser 100 vezes maiores do que a presente em uma xícara de café (Schepici et al., 2020; Londzin et al., 2021; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017).

4.2 Cafeína e Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) apresenta etiologia idiopática, caráter crônico, progressivo e com fisiopatologia relacionada a neurodegeneração, principalmente em decorrência da morte neuronal no sistema dopaminérgico da substância negra e no corpo estriado (Souza et al., 2011); a rigidez, a instabilidade postural, a bradicinesia, o tremor, além de disfunções cognitivas, distúrbios do sono e reflexos profundos hiporresponsivos são manifestações características da doença com o decorrer do quadro (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017; Souza et al., 2011). A fisiopatologia da doença está relacionada com o excessivo estresse oxidativo e um ambiente pro-inflamatório, os quais levam a agregação anormal de proteínas e disfunção mitocondrial (Santos et al., 2022; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017; Souza et al., 2011). Atualmente, os principais fármacos

lançados mão no tratamento são, a levodopa (L-dopa), inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), amantadina, anticolinérgicos e agonistas dopaminérgicos, entretanto, a carência por novos tratamentos é clara (Schepici et al., 2020).

A ingestão de café e a cafeína atuando como antagonista competitivo dos receptores de adenosina, indicam que esse hábito parece conferir proteção e atraso no desenvolvimento da DP (Nehlig, 2016). Os efeitos antioxidantes da cafeína inibem a peroxidação de lipídeos por meio da redução das espécies reativas de oxigênio (ROS), assim como radicais de hidroxila e peróxido de hidrogênio (H₂O₂), ainda assim, dentro desses efeitos, pode-se observar, também, uma ativação eminente de glutathione-S-transferase (Schepici et al., 2020). Especialmente na DP, a MAO-B exerce um efeito característico, o qual também sofre ação da cafeína por realizar a inibição da MAO-Bs, o que culmina em menor catalização da oxidação de dopamina e formação de H₂O₂ como produto, portanto, outro mecanismo antioxidante (Teo & Ho, 2013). Além disso, os efeitos antioxidantes ainda podem ser estimulados diretamente por meio da sinalização de fatores nucleares, Nrf2-Keap1 e PGC-1 α , os quais podem promover biogênese mitocondrial (Zhou et al., 2019; Schepici et al., 2020).

No que tange aos efeitos neuroprotetores, a cafeína tem ação moduladora nos receptores gabaérgicos, promovendo a regulação intracelular de Ca²⁺, redução de AMPc e menor concentração de glutamato; além disso, essa ação pode antagonizar, também, sítios benzodiazepínicos além do GABA. Os efeitos neuroprotetores envolvem, principalmente os receptores A1R e A2aR, contudo está provado que A1R não promove mudanças nos padrões de movimento na DP, assim, esse receptor atua indiretamente, pela redução de citocinas pro-inflamatórias, como TNF- α ; por outro lado, A2aR, com expressão em locais que tem mais influência na DP, como no corpo estriado, proporciona maior atuação desse receptor nos efeitos motores decorrentes da DP; o bloqueio de A2aR promove redução de TNF- α , NF- κ B, PGE₂, IL6 e aumento de IL-10 em locais estratégicos (Schepici et al., 2020; Teo & Ho, 2013). Nesse sentido, drogas antagonistas seletivas de A2aR tem mostrado potencial terapêutico, principalmente em associação a L-DOPA, na diminuição dos sintomas da DP, é o caso da istradefilina, aprovada pela FDA, porém ainda não disponibilizada pelo SUS (Schepici et al., 2020; Brasil, 2022).

Em modelos animais, a cafeína mostra resultados animadores; a indução da DP é feita pelo uso de neurotoxinas, como MPTP, 6-OHDA e ROT. O MPTP induz a morte dos neurônios dopaminérgicos da área nigroestriatal, mas responde ao tratamento com cafeína depois de 7 a 21 dias, com redução da perda desses neurônios, por meio da relação de bloqueio de A2aR, além disso a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), que tem papel na DP, também pode sofrer alteração em modelos animais, foi observado que a cafeína pode reduzir a ativação de astrócitos e da micróglia com conseqüente redução do processo inflamatório crônico, prevenindo a disfunção da BHE no corpo estriado (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017; Schepici et al., 2020). Além disso, constatou-se efeitos positivos por meio da inibição de MPTP decorrente da associação entre cafeína e nicotina; evidências do tratamento com L-DOPA associado a cafeína nos sintomas motores; prevenção da neurodegeneração; e recuperação de atividades motoras explorativas que indicam benefícios na memória (Schepici et al., 2020).

Em estudos com humanos, verificou-se um padrão benéfico do uso da cafeína de maneira crônica, divergências são minoria e talvez deixem a desejar quanto ao número de pessoas e tempo de acompanhamento; outras diferenças significante são resultados que indicam mudanças nos padrões para os diferentes sexos. Uma meta-análise observou 13 estudos, dos quais 9 foram classificados como coortes de pacientes saudáveis e 4 com pacientes com DP, nos pacientes saudáveis foi averiguado um risco menor significativo para o desenvolvimento de DP durante o seguimento; no resultado com os pacientes com DP, em que o tempo de acompanhamento variou de 5.5 anos a 10.3 anos, com o total de 768 pacientes, observou melhoras a respeito da desaceleração e progressão dos sintomas motores, encorajando, por fim, a ingestão de cafeína, já que os efeitos colaterais podem ser bem tolerados (Hong et al., 2020).

Em outro estudo (Schepici et al., 2020), constando a análise de seis estudos de coorte, uma meta-análise, três estudos prospectivos, dois casos controles, um estudo clínico em fase 3 e dois duplo-cegos, evidenciaram resultados coincidentes, num total de 348.205 pacientes, com uma exceção: o estudo clínico em fase 3, com 121 pacientes, relatou que a ingestão de

200mg de cafeína, considerada uma dose baixa de ingestão, não melhorou os sintomas motores, houve melhora do sono e aqueles que estiveram nessa ingestão durante longo prazo tiveram aumento da discinesia e piora nos testes cognitivos; entretanto todos os outros estudos mostraram redução do risco de desenvolvimento da DP de maneira idêntica em ambos sexos, em cerca de 5 vezes menor em relação aqueles que não fazem o uso crônico de café, foi observado, também um risco menor, quando relacionado a ingestão altas doses de cafeína entre 25 e 49 anos (Schepici et al., 2020).

Em relação a dosagem de cafeína consumida, um estudo (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017) com análise de um número extenso de participantes revela conclusões um pouco diferentes; o acompanhamento, durante 27 anos, de 8004 pacientes entre 45 e 68 anos, com a ingestão maior ou igual a 421mg de cafeína diários evidenciou o risco cinco vezes menor de desenvolver DP em relação aqueles que não ingerem cafeína. Já em outra meta-análise, que reuniu 1.394.488 participantes, foi possível identificar que o risco do desenvolvimento de DP diminuiu cerca de 17% a cada 200mg ingerida por dia, sendo que três copos, de valor não identificado, poderiam ser o nível de cafeína que reúne a melhor relação dose-benefício no risco de desenvolvimento de DP (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017), o que coincide com conclusões de outros estudos (Nehlig, 2016); em homens, a diminuição do risco daqueles que ingeriam cerca de 120mg/dia foi significativamente menor do que aqueles que ingeriam por volta de 478mg/dia; nas mulheres o consumo de 3.2 copos de café, aproximadamente 274mg, o risco foi 50% menor em comparação com aquelas que não ingeriam café.

Outro estudo, com 12.9 anos de acompanhamento, confirmando a tendência, observou resultados melhores na prevenção com o consumo de 1-4 copos em comparação com a ingestão de 5 ou mais copos de café diariamente; sendo importante salientar que o risco de DP tende a ser inversamente proporcional com os níveis de estrógeno circulante, portanto os benefícios podem ser pronunciados em mulheres. Por fim, entre as mulheres no período pós-menopausa, foi observado diferença considerável entre aquelas que fazem uso relacionado a terapia de reposição hormonal com a ingestão de cafeína entre 129-511 mg/dia, em relação aquelas que não fazem a reposição hormonal, por outro lado, o consumo médio de 688mg/dia nas mulheres em uso de hormônios exógenos pode ser responsável por risco de DP aumentado, confirmando uma relação positiva, até certo ponto, da proteção contra a DP, o uso de cafeína e a reposição hormonal na menopausa (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017; Nehlig, 2016).

4.3 Cafeína e Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo progressivo, que cursa com atrofia cerebral, demência, disfunção da cognição e declínio mental, sendo que a duração média do surgimento dos primeiros sintomas até o desfecho trágico é cerca de 10 a 20 anos (Zhou & Zhang, 2021; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017). A DA é responsável pela terceira maior causa de distúrbios relacionados a idade e, conseqüentemente, a morte, sendo que no Brasil a prevalência desses pacientes está concentrada principalmente entre 70 e 79 anos e acima de 80 anos, com destaque para as mulheres (67,9%), casadas e viúvas, com apenas educação elementar, aposentados ou desempregados; os dados mostram que essa prevalência aumentou cerca de 127% desde 1990 e o aumento do número de pessoas com DA pode estar relacionado com a maior expectativa de vida, de forma que a população esperada acima dos 60 anos para 2050 é 284,2% maior em relação ao observado em 2000, com índice de diagnóstico aumentando em 11% por ano acrescido na idade (Feter et al., 2021).

A fisiopatologia da Deter acarreta em perda neuronal e disfunção sináptica, de tal maneira que os danos nos processos cognitivos estão associados a disfunções nas vias glutamatérgicas e colinérgicas, enquanto a demência, a depressão, a apatia, a ansiedade e os sintomas psicóticos estão relacionados as disfunções dopaminérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas (Londzin et al., 2021). Assim, a relação da cafeína é observada dentro dos mecanismos fisiopatológicos da Deter, que incluem a teoria da formação das placas amiloides por meio da proteína beta-amiloide (AB) especificamente pelos aminoácidos AB40 e AB42 derivados da proteólise da proteína transmembrana APP pela via da beta-secretase e gama-secretase, via insolúvel, que

gera agregação e placas amilóides; a cafeína atua nessa via suprimindo as beta-secretases, diminuindo a deposição beta-amilóide no hipocampo e em regiões do córtex, efeito observado diversos estudos com ratos, a partir de 4-5 semanas de tratamento, com a ingestão de cafeína equivalente a 500mg/dia em humanos, contudo ainda não existe unanimidade dessa concentração na literatura (Zhou & Zhang, 2021).

Outras teorias também relacionam a fisiopatologia da Deter e dos efeitos da cafeína. A proteína Tau protagoniza o segundo evento patogênico, sendo que ela é responsável pela função dos microtúbulos, relacionados ao crescimento neuronal e o transporte axonal de nutrientes, o distúrbio é observada com proteína tau hiperfosforilada, que leva a danos na comunicação sináptica por meio da formação de emaranhados neurofibrilares, pelo acúmulo de proteína Tau, principalmente no hipocampo, amígdala e áreas corticais; a cafeína atua desativando a expressão de GSK-3B, que também é ativada pela proteína beta-amilóide, o que conseqüentemente leva ao bloqueio da formação de agregados neurofibrilares por hiperfosforilação da proteína Tau (Iqbal et al., 2010; Zhou & Zhang, 2021). Além disso, a cafeína atua nas espécies reativas de oxigênio (ROS), evitando disfunção mitocondrial e caspases, suprimindo a produção de ROS, os quais facilitaríamos a deposição beta-amilóide e a hiperfosforilação de proteína Tau; tem papel, também, no polimorfismo de e4 do gene APOE (APOE-e4), a presença do alelo APOE-e4, observado em 40% a 65% de todos os casos de DA, em uma ou duas cópias pode chegar a aumentar o risco de desenvolvimento da doença em três a doze vezes, sendo que esse alelo pode proporcionar um mecanismo aberrante do colesterol no cérebro, proporcionando, futuramente, acréscimo na geração de BA (Norwitz et al., 2021; Zhou & Zhang, 2021).

Ademais, a cafeína atua como antagonista competitivo em relação aos receptores de adenosina, o que irá conferir um importante papel contra a neurodegeneração, que até então não foi completamente explorado (Lopes et al., 2021). Diante dos diversos receptores, o principal efeito benéfico da cafeína é frente ao antagonismo dos receptores A2aR, agindo na cognição e na disfunção da memória. Constatou-se que o nível de A2aR aumenta com o envelhecimento, sobretudo no envelhecimento associado a DA e, visto que esses receptores são responsáveis pelo aumento de Adenil-ciclase, conseqüentemente AMPc e níveis elevados de PKA, os canais de cálcio estarão mais fosforilados, com mais Ca²⁺ intracelular e, por fim, mais BA e proteína Tau, junto ao estado neuroinflamatório, o ambiente contribui para a gênese da AD; portanto, antagonizando A2aR, todos esses efeitos estariam inibidos, confirmando os antagonistas de A2aR como possíveis focos terapêuticos (Zhou & Zhang, 2021). Especificamente, um alvo mais preciso seria a população de A2aR astrocitária (extremamente importante na regulação da memória), já que a proliferação de A2aR na DA não seria apenas neuronal, mas também, e com efeito importante, astrocitária; o A2aR localizado no astrócito funciona regulando a bomba Na⁺/K⁺ATPase e no controle da captação de glutamato via GLT-1, essas ações culminam em preservação da função sináptica nas células da astrogliia, no córtex frontal e principalmente no hipocampo, portanto, proporcionam uma importante estratégia para a melhora da disfunção de memória nos pacientes com DA (Lopes et al., 2021).

Em modelos animais experimentais, diversos resultados positivos foram observados, confirmando a prevenção da disfunção da barreira hematoencefálica, decréscimo da ativação de astrócitos em ratos tratados com ingestão de 3mg/dia de cafeína durante 12 semanas, além da prevenção de oxidação, restauração de níveis de A1R, decréscimo do acúmulo de BA no hipocampo e proteína Tau hiperfosforilada em ratos tratados durante 12 semanas com concentrações entre 0.5mg/d e 30mg/dia (Londzin et al., 2021). Além disso, o uso de antagonistas seletivos de A2aR confirmaram a diminuição de déficit na memória espacial e no desenvolvimento de placas amilóides, sendo que, o bloqueio de A2aR foi mais propício a acontecer em doses elevadas, porém não tóxicas; por fim, constatou-se, também, papel interessante na expressão de fator de crescimento endotelial (VEGF) e inibição de acetilcolinesterase como outros possíveis efeitos neuroprotetores em ratos (Chan et al., 2021; Londzin et al., 2021).

Quanto as constatações em humanos, um estudo longitudinal acompanhou, durante 21 anos, 875 mulheres e 534 homens com mais de 50 anos, relatando que um consumo moderado, entre 3-5 copos por dia reduziu o risco de DA em 62%-

64% em comparação com pessoas que ingeriram de zero a dois copos por dia (Eskelinen et al., 2009; Kolahdouzan & Hamadeh, 2017), outro estudo, realizado no Canadá, pela análise de 10.263 pessoas acima de 65 anos, confirmou a redução de 31% no risco de DA naqueles com a ingestão de café (Kolahdouzan & Hamadeh, 2017). Outra revisão analisou uma gama de estudos, com relações condizentes com as já citadas, entretanto, um estudo longitudinal, realizado durante 28 anos, com participantes entre 46-52 anos, com a ingestão média de 5.4 copos de café por dia, não confirmou o benefício da ingestão de café, durante a meia idade, no desenvolvimento de DA (Panza et al., 2015). Por fim, outro trabalho de revisão, pela análise de cinco estudos prospectivos relacionou as dosagem de três a quatro copos (aproximadamente 300mg) como a melhor dosagem com efeito protetor quanto ao desenvolvimento de DA, enquanto outros dois pequenos estudos relatam esse nível entre 62mg/dia e 200mg/dia (Carman et al., 2014).

5. Conclusão

A cafeína, presente no café, tem sua função neuroprotetora realizada pela mimetização nos receptores de adenosina, sendo que os principais efeitos estão contidos nos receptores A1R e A2aR, a ativação de A1R promove efeitos benéficos no que condiz a diminuição do ambiente inflamatório, que pode ser benéfico tanto na DA, como na DP; já o A2aR apresenta função deletéria, portanto os efeitos positivos são obtidos por meio da cafeína como antagonista competitivo, logo, o bloqueio de A2aR promove a interrupção de cascatas que levam a liberação de citocinas inflamatórias em locais estratégicos na DP, como no corpo estriado e prevenção da disfunção da BHE, já na DA esse bloqueio tem efeito na diminuição de agregados de BA, na diminuição proteína Tau hiperfosforilada, no polimorfismo de APOE-4 e regulação da função sináptica, principalmente as custas de A2aR astrocitária.

Diversos estudos discorrem sobre a relação entre a dose e aos efeitos da cafeína na DP e na DA, entretanto ainda são necessários mais estudos para elucidarem com mais clareza esses efeitos, uma vez que ainda existem divergências quanto a alguns resultados, e principalmente quanto à dose/ efeito. No geral, os benefícios tendem a superar os efeitos adversos derivados da ingestão de cafeína. A dose segura, pela EFSA, é de 400mg/dia, e os níveis médios de ingestão de cafeína que promovem a melhor inibição da neurodegeneração oscilam entre 200mg/dia e 511mg/dia na DP e na faixa de 300mg/dia para a DA, de modo que 3-5mg/kg seria a média de ingestão adequada para ambas as condições; sendo que níveis considerados extremamente elevados no consumo crônico de cafeína (> 6 copos por dia), resultam em eficácia diminuída dos efeitos positivos tanto na DA, como na DP. Portanto, a cafeína parece mostrar efeitos benéficos, superiores aos maléficos, em ambas doenças, conferindo menor risco e desaceleração do processo neurodegenerativo na DP, assim como apresenta indícios positivos na patogenia da DA.

Futuramente, para que o efeito neuroprotetor da cafeína na DP e na DA seja melhor elucidado, estudos prospectivos e análises epidemiológicas, avaliando, de maneira mais precisa, a dosagem e seus efeitos são essenciais para o avanço da implementação da cafeína como uma alternativa terapêutica.

Referências

- Brasil, M. S. (2022). Ministério da Saúde RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022. *Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde*. <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>
- Carman, A. J., Dacks, P. A., Lane, R. F., Shineman, D. W., & Fillit, H. M. (2014). Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *The journal of nutrition, health & aging*, 18(4), 383–392.
- Chan, L., Hong, C. T., & Bai, C. H. (2021). Coffee consumption and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC neurology*, 21(1), 380.
- Dall'Igna, O. P., Porciúncula, L. O., Souza, D. O., Cunha, R. A., & Lara, D. R. (2003). Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *British journal of pharmacology*, 138(7), 1207–1209.

- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 16(1), 85–91.
- Feter, N., Leite, J. S., Caputo, L. E., Cardoso, K. R., & Rombaldi, J. A. (2021). Who are the people with Alzheimer's disease in Brazil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 24.
- Halldner, L., Adén, U., Dahlberg, V., Johansson, B., Ledent, C., & Fredholm, B. B. (2004). The adenosine A1 receptor contributes to the stimulatory, but not the inhibitory effect of caffeine on locomotion: a study in mice lacking adenosine A1 and/or A2A receptors. *Neuropharmacology*, 46(7), 1008–1017.
- Hong, C. T., Chan, L., & Bai, C. H. (2020). The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6), 1860.
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer research*, 7(8), 656–664.
- Kolahdouzan, M., & Hamadeh, M. J. (2017). The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 23(4), 272–290.
- Londzin, P., Zamora, M., Kałol, B., Taborek, A., & Folwarczna, J. (2021). Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease-A Review of Experimental Studies. *Nutrients*, 13(2), 537.
- Lopes, C. R., Cunha, R. A., & Agostinho, P. (2021). Astrocytes and Adenosine A2A Receptors: Active Players in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 15, 666710.
- Mohamed, R. A., Agha, A. M., Abdel-Rahman, A. A., & Nassar, N. N. (2016). Role of adenosine A2A receptor in cerebral ischemia reperfusion injury: Signaling to phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase (pERK1/2). *Neuroscience*, 314, 145–159.
- Nehlig A. (2016). Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Practical neurology*, 16(2), 89–95.
- Norwitz, N. G., Saif, N., Ariza, I. E., & Isaacson, R. S. (2021). Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients*, 13(4), 1362.
- Panza, F., Solfrizzi, V., Barulli, M. R., Bonfiglio, C., Guerra, V., Osella, A., Seripa, D., Sabbà, C., Pilotto, A., & Logroscino, G. (2015). Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(3), 313–328.
- Santos, G. F., Silva, G. d. Q. N. e., Moreira, D. R., Vergutz, B. G., Carvalho, J. P. d. M., Pessoa, J. P. A., Tafuri, N. F. (2022). Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. *Research, Society and Development*, 11(1).
- Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Caffeine: An Overview of Its Beneficial Effects in Experimental Models and Clinical Trials of Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4766.
- Souza, C. F. M., Almeida, H. C. P., Sousa, J. B., Costa, P. H., Silveira, Y. S. S., & Bezerra, J. C. L. (2011). A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. *Revista Neurociências*, 19(4), 718–723.
- Teo, K. C., & Ho, S. L. (2013). Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors: implications for disease-modification in Parkinson's disease. *Translational neurodegeneration*, 2(1), 19.
- Zhou, Z. D., Xie, S. P., Saw, W. T., Ho, P., Wang, H., Lei, Z., Yi, Z., & Tan, E. K. (2019). The Therapeutic Implications of Tea Polyphenols Against Dopamine (DA) Neuron Degeneration in Parkinson's Disease (PD). *Cells*, 8(8), 911.
- Zhou, X., & Zhang, L. (2021). The Neuroprotective Effects of Moderate and Regular Caffeine Consumption in Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5568011.
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.