



# Atividade profilática da cafeína no controle da doença de Parkinson

*Prophylactic activity of caffeine in controlling Parkinson's disease*

Samuel Rodrigues do Nascimento Freitas<sup>1</sup>, Meire dos Santos Falcão de Lima<sup>1</sup>,  
Danilo Pontes de Oliveira Barros<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** No mundo, estima-se que a doença de Parkinson (DP) seja a segunda neuropatologia degenerativa mais comum, sendo precedida apenas pelo mal de Alzheimer. Trata-se de uma doença idiopática, que resulta das interações individuais com fatores ambientais e que acarreta disfunções bioquímicas. Sabe-se, entretanto, que metilxantinas, como a cafeína, possuem atividades biológicas que estão correlacionadas com a fisiopatologia das demências. **Objetivo:** Verificar a atividade profilática da cafeína no controle da DP. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura com busca eletrônica de artigos científicos, publicados entre 2015 e 2020, nas bases Scientific Electronic Library (SciELO), Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS) e National Library of Medicine, dos EUA (PubMed). A busca se deu a partir da pesquisa das palavras-chave “caffeine and Parkinson disease”. **Resultados:** Foram selecionados dez artigos, dos quais cinco sugeriram que a cafeína possui potencial terapêutico no tratamento da DP em modelo animal; dois indicaram que, *in vitro*, a cafeína possui potencial terapêutico; três não correlacionaram a cafeína com melhora clínica da DP, em caso de doença já estabelecida em humanos; dois indicaram o consumo da cafeína como fator protetor ao desenvolvimento da DP. **Conclusão:** A cafeína possui atividade antiparkinsoniana *in vitro* e *in vivo*. Entretanto, esse efeito não se reproduz em ensaios clínicos, o que indica ineficácia translacional. Contudo, ainda se faz necessário mais estudos clínicos multicêntricos, com a cafeína isolada, que visem à averiguação da utilidade, ou não, como terapia adjuvante no tratamento da DP.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Cafeína; Controle.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the world, it is estimated that Parkinson's disease (PD) is the second most common degenerative neuropathology, being preceded only by Alzheimer's disease. It is an idiopathic disease, which results from individual interactions with environmental factors, which lead to biochemical dysfunctions. It is known, however, that methylxanthines, like caffeine, have biological activities that are correlated with the pathophysiology of dementia. **Objective:** To verify the prophylactic activity of caffeine in controlling PD. **Methods:** A literature review was carried out by electronic search of scientific articles, published between 2015-2020, in the Scientific Electronic Library (SciELO), Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME-PAHO-WHO), and the US National Library of Medicine (PubMed). The search was based on the search for the keywords “caffeine and Parkinson disease”. **Results:** Ten articles were selected, of which five suggested that caffeine has therapeutic potential in the treatment of PD in an animal model; two indicated that, *in vitro*, caffeine has therapeutic potential; three did not correlate caffeine with clinical improvement in PD, in cases of already established disease in humans; two indicated that caffeine consumption is a protective factor for the development of PD. **Conclusion:** Caffeine has antiparkinsonian activity *in vitro* and *in vivo*. However, this effect is not reproduced in clinical trials, which indicates translational ineffectiveness. However, there is still a need for larger multicentric clinical studies, with caffeine alone, aimed at investigating its usefulness, or not, as an adjuvant therapy in the treatment of PD.

**Keywords:** Parkinson's disease; Caffeine; Control.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco. Recife/PE, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau. Recife/PE, Brasil.

### Correspondência:

samuelfreitas@gmail.com

### Direitos autorais:

Copyright © 2023 Freitas, Lima e Barros.

### Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

### Submetido:

23/3/2023

### Aprovado:

9/10/2023

### ISSN:

2446-5410

## INTRODUÇÃO

No mundo, estima-se que a doença de Parkinson (DP) seja a segunda neuropatologia degenerativa mais comum, sendo precedida apenas pelo mal de Alzheimer. É esperado para 2040 um número de 17 milhões de portadores da DP<sup>1</sup>. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 10 a cada 100.000 pessoas recebem o diagnóstico dessa doença por ano no mundo<sup>2</sup>.

A DP é rara até a quinta década de vida, aumentando a incidência a partir da sexta década, afetando 1% da população acima de 60 anos, e 4–5% dos indivíduos acima de 85 anos<sup>3</sup>. O sexo masculino parece ter maior incidência e prevalência, ainda que ligeiramente, bem como maior precocidade no desenvolvimento da doença. Estima-se, ainda, que há maior suscetibilidade a danos cognitivos gerais e verbais da DP nos homens<sup>4</sup>.

É uma doença idiopática, que resulta das interações individuais (idade e genética) com fatores ambientais<sup>5</sup>, que acarretam disfunções bioquímicas, como estresse oxidativo, anormalidades da função mitocondrial, neuroinflamação, apoptose e excitotoxicidade — estimulação excessiva de neurotransmissores<sup>6</sup>. Isso causa morte seletiva e progressiva dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância nigra, gerando depleção dos axônios projetados ao neostriado<sup>7</sup>.

Foram identificadas mutações em mais de dez genes envolvidos nos processos fisiopatológicos da DP, possivelmente responsáveis, parcialmente, pelos casos de desenvolvimento da doença antes dos 50 anos, como: PARK-2, codificante da parkina, uma ubiquitinaligase E3, que em caso de mutação perde a capacidade proteolítica, causando estresse e morte celular<sup>8</sup>. Ainda pode-se citar: GBA, LRRK e SNCA<sup>5</sup>.

Entre os fatores desencadeantes da DP estão: alta ingestão de ferro, exposição prolongada a substâncias químicas tóxicas ao tecido nervoso, anemia crônica, traumatismos cranioencefálicos e estresse cognitivo. O contato ocupacional crônico com agentes neurotóxicos corresponde ao fator ambiental de maior importância para o desenvol-

vimento da doença, desde que se trate de um evento crônico<sup>5</sup>.

Esses fatores associados levam à lesão nigro-estriatal, tornando o corpo do estriado, principalmente o putâmen, deficitário de dopamina (DA)<sup>9</sup>. A falta de DA e as demais consequências da lesão levam à morte neurônios do mesencéfalo e ocasionam a formação de corpos de Lewy — agregados de alfa-siluceína<sup>10</sup>. Isso causa manifestações motoras como: tremor em repouso (4 a 6 Hz), rigidez muscular, bradicinesia, acinesia e instabilidade postural<sup>11</sup>, e não motoras, como ansiedade, depressão, apatia, distúrbios do sono, e menos comumente, euforia e delírios<sup>12</sup>.

O consumo de café parece auxiliar no retardamento dos sinais e sintomas da DP<sup>13</sup>, o que pode ser explicado pela presença de metilxantinas na bebida. A cafeína, antagonista dos receptores de adenosina do tipo A2A, toma relevância pelo teor significativo nas sementes do café e por suas propriedades físico-químicas e estruturais, que proveem alta biodisponibilidade, biodistribuição e atividade biológica<sup>14</sup>.

Atualmente, há tratamento farmacoterapêutico para a DP, como os inibidores da enzima monoamino oxidase B (MAO-B) e agonistas dopaminérgicos<sup>15</sup>. O fármaco mais utilizado é a levodopa, princípio ativo precursor da dopamina, no entanto, há limitações no que se refere ao tratamento em longo prazo, visto que induz o surgimento de discinesias — anormalidades motoras que comprometem a qualidade de vida dos enfermos<sup>16</sup>.

Posto isso, torna-se importante a obtenção de dados sobre intervenções farmacológicas de menor toxicidade, mas que apresentem perfil terapêutico, controle clínico e retardamento dos mecanismos de patogenia da DP. As metilxantinas, como a cafeína, possuem atividades biológicas no sistema nervoso central, que estão correlacionadas com a fisiopatologia das demências.

Este estudo, em vista do pressuposto, teve como objetivo verificar a atividade profilática da cafeína no controle da doença de Parkinson mediante uma revisão da literatura científica atualizada sobre o referido tema.

## MÉTODOS

Partindo da pergunta norteadora, “a cafeína é útil para profilaxia da doença Parkinson?”, foi realizado um estudo descritivo do tipo revisão de literatura. O locus investigativo se deu mediante busca eletrônica nas bases Scientific Electronic Library (SciELO), Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS) e National Library of Medicine, dos EUA (PubMed). Foram considerados os artigos publicados entre 2015 e 2020, envolvendo humanos e animais, nos idiomas inglês, português e espanhol. Não foram inclusos nesta revisão estudos que usaram cafeína em associação com outra substância.

A busca dos artigos se deu a partir da pesquisa das palavras-chave “*caffeine and Parkinson disease*”. Os títulos e os resumos anexados dos artigos identificados nas bases de dados citadas foram lidos, e caso apresentassem relação com o objetivo da pesquisa, procedia-se a leitura do artigo completo.

## RESULTADOS/DISCUSSÃO

Com o uso dos descritores supracitados, foram identificados 394 artigos científicos no PubMed, 423 no BIREME e 2 no SciELO. Após a exclusão dos artigos publicados fora do período delimitado, restaram 135 no PubMed, 141 no BIREME, e no SciELO, no entanto, não houve nenhum artigo publicado no período 2015–2020 passíveis de identificação através dos descritores utilizados. Após essa primeira triagem, os 276 artigos foram subme-

tidos à leitura dos títulos, restando 23 selecionados. A partir da leitura dos resumos selecionado, foram escolhidos os que se adequaram aos objetivos deste estudo, como pode ser observado na Tabela 1.

Entre os artigos pesquisados, foram selecionados dez para o presente estudo, dos quais três são provenientes da base de dados BIREME e sete são oriundos da PubMed. Todos eles, por sua vez, estão organizados no Quadro 1.

Entre os dez artigos que foram revisados neste estudo, quatro tratam-se de revisão de literatura<sup>18,20,23,26</sup>; um de ensaio clínico multicêntrico, que envolveu 121 pacientes por um período de 6–18 meses<sup>17</sup>; e cinco estudos pré-clínicos<sup>19,21,22,24,25</sup>, sendo que destes, três usaram o modelo *in vivo*, utilizando roedores<sup>19,21,24</sup>, e dois estudos foram conduzidos *in vitro*<sup>22,25</sup>.

Nos achados dessas literaturas, cinco sugeriram que a cafeína possui potencial terapêutico em modelo animal<sup>18,19,21,23,24</sup>. Somado a isso, dois indicaram que, *in vitro*, a cafeína possui potencial terapêutico: um deles observou que, a nível celular e molecular, a cafeína é capaz de diminuir a toxicidade de oligômeros e agregados proteicos, além de minimizar o estresse oxidativo intracelular e ao proteoma<sup>22</sup>; igualmente, foi capaz de melhorar a mecânica da sensação e locomoção de *Caenorhabditis elegans*, uma espécie de nematódeo da família *Rhabditidae*<sup>25</sup>.

Apesar disso, três artigos não correlacionaram a cafeína com melhora clínica da DP, em caso de doença já estabelecida em humanos<sup>17,18,20</sup>. Dados que se confrontam com dois artigos que indicaram que o consumo da cafeína durante a vida é inversamente proporcional a incidência de DP<sup>20,26</sup>.

**TABELA 1.** Organograma representativo da seleção dos artigos elegidos para utilização no presente estudo

Artigos	Pubmed	Bireme	SciELO	Total
Identificados com os descritores	394	423	2	819
Após identificação dos estudos publicados fora do período delimitado	135	141	-	276
Após leitura dos títulos	14	9	-	23
Após leitura dos resumos	7	3	-	10

Fonte: Os autores, baseado em National Library of Medicine, dos EUA (PubMed); Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS); Scientific Electronic Library (SciELO).

QUADRO 1. Artigos selecionados para esta revisão

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	Principais resultados
Ronald BP, et al., 2017 <sup>17</sup> .	Avaliar os efeitos da cafeína na doença de Parkinson.	Ensaio multicêntrico que envolveu 121 portadores da DP, divididos em dois grupos. Feito isso, 60 pacientes receberam cafeína 200mg/kg, e 61, cápsulas de placebo, por um período de 6–18 meses.	Não houve melhora no parkinsonismo motor no grupo que recebeu o tratamento com cafeína em comparação com placebo.
Schepici G, et al., 2020 <sup>18</sup> .	Fornecer uma visão geral dos estudos experimentais e clínicos que relatam o papel neuroprotetor da cafeína na DP.	Revisão de literatura do tipo narrativa feita no Pubmed. Consideraram-se artigos publicados entre 2001 e 2020.	Em animais, cafeína diminuiu a atividade da N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), protegendo os neurônios dopaminérgicos da região nigroestriatal. No entanto, em alguns ensaios clínicos não parece reduzir de forma significativa o quadro sintomatológico da DP.
Soliman AM, et al., 2016 <sup>19</sup> .	Investigar por método histopatológico e imunohistoquímico as mudanças teciduais em um modelo de DP induzido pelo neurotóxico rotenona, para avaliar a neuroproteção da cafeína usando duas doses diferentes (10 mg e 20 mg).	Trinta e dois ratos machos foram aleatoriamente divididos em quatro grupos. Grupo I (Controle): recebeu placebo 1ml/kg/48h por 12 dias; Grupo II: recebeu rotenona 1,5mg/kg/48h, s.c. por 12 dias; Grupo III: recebeu 10mg/kg IP de cafeína, diariamente por 12 dias; Grupo IV: recebeu 20mg/kg de cafeína diariamente por 12 dias. Depois de 24 horas da última injeção de rotenona, os animais foram sacrificados e os cérebros foram seccionados e preparados para coloração histopatológica e imunohistoquímica de tirosina hidroxilase.	O tratamento com cafeína (10 mg e 20 mg) levou a um aumento na coloração acastanhada, em comparação com o grupo que recebeu apenas rotenona. Também houve diferenças na densidade óptica média da atividade de TH nas células da pars compacta: Grupo I: 0,92 ± 0,008; Grupo II: 0,63 ± 0,008; Grupo III: 0,69 ± 0,004 Grupo IV: 0,76 ± 0,008.
Hong C, et al., 2020 <sup>20</sup> .	Investigar a potencial relação da cafeína com a DP, tanto em portadores da doença quanto em pessoas saudáveis.	Metanálise realizada através de pesquisa em bancos de dados eletrônicos. No total, o artigo envolveu 13 estudos, sendo que nove foram categorizados em uma coorte com pacientes saudáveis e o restante em uma coorte com pacientes que apresentavam DP.	Segundo os estudos da coorte que incluíam indivíduos saudáveis com consumo regular de cafeína, eles apresentaram um risco significativamente menor de desenvolver DP.
Khdrawy Y. et al., 2017 <sup>21</sup> .	Investigar em ratos os efeitos protetores e terapêuticos da cafeína em modelo DP induzido por rotenona.	Os ratos foram divididos em grupo controle e grupo experimental. No grupo experimental (GE), a DP foi induzida por rotenona. O grupo experimental foi subdividido em: GE1: 1,5mg/kg (i.p), por 45 dias; GE2: protegido com cafeína (30 mg/kg, i.p.) e rotenona por 45 dias (durante o desenvolvimento da DP); GE3: tratado com cafeína (30mg/kg, i.p) durante 45 dias após a indução do modelo de DP.	A cafeína mostrou ser profilática na lesão nervosa e tratativa na reversão da depleção do mesencéfalo e estriado, portanto, preservou neurônios dopaminérgicos.
Manalo M e Medina B., 2020 <sup>22</sup> .	Determinar as mudanças em termos de neurodegeneração, locomoção e mecanossensibilidade em uma espécie de nematódeo, <i>Caenorhabditis elegans</i> ( <i>Rhabditidae</i> ), cepa UA57 que superexpressa a enzima tirosina hidroxilase (CAT-2), ao ser tratado com cafeína, L-DOPA ou suas combinações.	Foram divididos cinco grupos: I grupo (controle negativo): (0,1% DMSO); II grupo: L-DOPA 60 mM; III grupo: cafeína 10 mM; IV grupo: 60 mM L-DOPA β 10 mM de cafeína; V grupo: 60 mM L-DOPA β 20 mM cafeína. A monitorização foi realizada através de microscopia de fluorescência. A mecanossensação e a locomoção de todos os grupos também foram avaliadas.	As contagens de neurônios cefálicos (CEP) e deirídeo anterior (ADE) foram preservadas com cafeína (10 mM) (98–100%), que se correlacionou com melhora mecânica sensação (10–23%) e locomoção (18–76%). No entanto, nenhum dos tratamentos foi capaz de preservar contagem de neurônios do derídeo posterior (PDE) quando comparados ao grupo controle.

\*continua.

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	Principais resultados
Oñatibia-Astibia A, Franco R, Martínez-Pinilla E, 2017 <sup>23</sup> .	Fornecer uma visão geral do potencial das metilxantinas (MTXs) para prevenir a esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e outras doenças neurodegenerativas.	Revisão de literatura que utilizou estudos relacionados à cafeína, à teobromina e à teofilina.	Onze artigos apresentaram resultados sugestivos à atividade profilática da cafeína na DP, seja em modelo pré-clínico, estudos de revisão ou coorte.
Yanan L, et al., 2018 <sup>24</sup> .	Avaliar se a cafeína pode proteger os neurônios contra $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -Syn) mutante induzida por A53T em animais.	Estudo pré-clínico realizado através do modelo de fibrila $\alpha$ -Syn, de modo a simular os agregados presentes na DP. As fibrilas de $\alpha$ -Syn pré-formadas foram depositadas no encéfalo dos animais por injeção intra-estriatal.	O tratamento crônico com cafeína comprometeu a cascata bioquímica que origina a $\alpha$ -sinucleinopatia, incluindo a formação dos agregados proteicos e a morte celular neuronal apoptótica.
Kardani J e Roy I, 2015 <sup>25</sup> .	Investigar se a cafeína tem algum efeito na agregação de $\alpha$ -sinucleína, presente em corpos de Lewy, a marca patológica da DP.	A agregação de $\alpha$ -sinucleína recombinante foi realizada <i>in vitro</i> e em um modelo de proteotoxicidade de levedura avaliado de DP.	Na presença de cafeína, a toxicidade dos agregados proteicos característicos da DP foi diminuída, com redução concomitante do estresse oxidativo intracelular, do dano oxidativo ao proteoma e aumento da sobrevivência celular.
Kolahdouzan M e Hamadeh J, 2017 <sup>26</sup> .	Investigar os efeitos da cafeína em doenças neurodegenerativas, bem como os mecanismos envolvidos na geração dessas doenças.	Revisão de literatura do tipo narrativa.	A cafeína é protetora para DP em dosagens equivalentes a 3–5 mg/kg em pacientes do sexo masculino. No entanto, mais pesquisas são necessárias para investigar os efeitos da cafeína na DP em mulheres, visto que os resultados indicam piora do quadro clínico de mulheres portadoras de DP que consomem cafeína, o que se deve à interação da cafeína com a CYP1A2, enzima que metaboliza o estrogênio.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Em modelo animal, a cafeína possui evidências significativas de atividade neuroprotetora, isso é apresentado devido à preservação da integridade da região nigroestriatal de roedores expostos ao N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), um neurotóxico capaz de depletar a concentração de DA no SNC, pela intensa atividade citotóxica no tecido nervoso. Também foi observada melhora na recuperação, mesmo quando a lesão já havia sido estabelecida pelo MPTP<sup>17,23</sup>. Esse efeito também é observado quando há exposição a rotenona, pois se encontra ativa na restauração do tecido quando já lesionado por esse xenobiótico<sup>21</sup>. Assim, considerando a importância dos fatores ambientais para o desenvolvimento da DP, esse mecanismo toma significativa relevância na prevenção da doença, no caso de sua ocorrência reproduzida em humanos<sup>5</sup>.

Um estudo avaliou em animais a capacidade de a cafeína proteger os neurônios dopaminérgicos da agressão por  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -Syn) mutante induzida por A53T. As fibrilas  $\alpha$ -Syn pré-formadas foram inseridas por injeção intra-estriatal no SNC dos roedores. Nos resultados, foi observado que, em comparação ao grupo controle, os animais que receberam doses crônicas de cafeína apresentaram significativa minimização da cascata de eventos patológicos que levam à  $\alpha$ -sinucleinopatia, como a diminuição dos agregados ricos em pSer129 $\alpha$ -Syn e morte celular neuronal por apoptose<sup>24</sup>. Esse resultado pode ser explicado pela atividade antagonista da cafeína sobre os receptores A2A<sup>23</sup> e pela minimização da toxicidade desses agregados, devido à depletação do estresse oxidativo a nível molecular e celular<sup>25</sup>.

Em um estudo, foi investigada *in vitro* a capacidade da cafeína de interferir na agregação de  $\alpha$ -Syn recombinante por modelo de proteotoxicidade de levedura. Houve alteração da natureza dos agregados, que na presença de cafeína são amorfos ou de morfologia fibrilar. A toxicidade dos oligômeros e agregados foi diminuída, com redução concomitante do estresse oxidativo intracelular, dano oxidativo ao proteoma e aumento da sobrevivência celular<sup>25</sup>. Isso pode se explicar pela capacidade da cafeína, enquanto composto fenólico, de abstrair elétrons do meio e evitar a oxidação das biomoléculas<sup>27</sup>.

Outro estudo avaliou a atividade antioxidante, determinada pelo método 2,2'-azino-bis-(3-etil-benzotiazolína-6-sulfônico) (ABTS) e a relação ácidos clorogênicos (CGAs)/cafeína (CAF) de 34 cafés comercializados nas províncias de Chiriquí, Veraguas e Colé, no Panamá. Os cafés apresentaram atividade antioxidante significativa, por exemplo: a avaliação de 18 deles indicou a atividade variando entre 0,0832 e 0,1781 ABTS<sup>+</sup> (mmol eq. Trolox/g). Sabe-se que um dos metabólitos responsáveis por esse efeito antioxidante é a cafeína<sup>27</sup>, o que explica a neuroproteção observada *in vitro* no artigo citado<sup>25</sup>. Entretanto, 18 desses cafés apresentaram conteúdo de CGAs entre 219 e 4245,17 mg/100, e conteúdo de CAF entre 927,89 e 2008,95 mg/100g; isso também se mostrou na CGAs/CAF entre 0,11 e 3,85. Essa relação alta indica uma grande concentração de CGAs em relação à cafeína, o que pode ser um fator de confusão em estudos coorte, visto que CGAs também apresenta atividade antioxidante<sup>27</sup>.

Em um dos trabalhos citados, foi estudada a determinação das mudanças em termos de neurodegeneração dopaminérgica nas regiões da cabeça e cauda de *Caenorhabditis elegans*, um nematódeo da família *Rhabditidae*, superexpressando tirosina-hidroxilase, monitorada por microscopia de fluorescência, e locomoção e mecanossanidade sob veículo (0,1% DMSO), quando eles são expostos à cafeína, L-DOPA ou suas combinações, por três dias. A cafeína preservou os neurônios CEP e ADE em 98-100%, melhorou a mecanossanidade em 10-23%, e a locomoção em 18-76%. Entretanto, não preservou os neurônios PDE, reduzindo a resposta de desaceleração basal<sup>22</sup>. Entretanto, em clínicos

essa neuroproteção não parece evidente, pois não há regressão do quadro sintomatológico da DP<sup>8,18,20</sup>.

Um estudo avaliou os efeitos da cafeína na DP através de um ensaio multicêntrico que envolveu 121 portadores da DP, em que 60 pacientes receberam cafeína 200mg/kg e 61, cápsulas de placebo, por um período de 6-18 meses. Não houve melhora do quadro sintomatológico da DP entre os grupos<sup>17</sup>. Esse dado concorda com uma revisão de literatura<sup>18</sup> realizada mediante consideração de artigos publicados entre 2001 e 2020, que também não correlacionou melhora da DP em humanos que fazem uso de cafeína<sup>18</sup>. Além de concordar com uma metanálise, realizada com 13 estudos, sendo quatro uma coorte com pacientes portadores de DP, não sendo identificado melhora por consumo de cafeína<sup>20</sup>.

Por outro lado, o consumo de cafeína como método preventivo parece minimizar a incidência da DP, segundo alguns estudos<sup>20,26</sup>. Uma metanálise que envolveu 13 trabalhos, dos quais nove eram coorte saudável, indicou que o consumo regular de cafeína minimiza significativamente o risco de DP, em comparação com indivíduos que não consumiram o produto durante a avaliação de acompanhamento (razão de risco [HR] = 0,797, IC 95% = 0,748-0,849,  $p < 0,001$ )<sup>20</sup>. Isso corrobora uma revisão de literatura que apontou que a cafeína é protetora para DP em dosagens equivalentes a 3-5 mg/kg<sup>26</sup>.

Um ponto a se observar é que outro estudo assinalou o consumo de cafeína como preventivo ao desenvolvimento da DP em humanos<sup>20</sup>, também utilizando café ou chá como referência, mas essas bebidas são compostas por uma diversa gama de metabólitos secundários vegetais, que também possuem atividade biológica, a exemplo do café, que possui trigonelina, alcaloides triptofanos, diterpenos e outros<sup>28</sup>, inclusive o ácido clorogênico, que possui potencial redutor maior que a cafeína<sup>27</sup>. Esse pode ser um fator de confusão, que causa divergência entre o potencial preventivo em estudo coorte saudável<sup>20</sup> e o potencial terapêutico em indivíduos portadores da enfermidade<sup>17,18,20</sup>.

A eficácia da cafeína em modelo animal, especificamente em roedores, pode não representar um achado translacional<sup>18,19,21,23,24</sup>, em virtude de diferenças na fisiologia entre as espécies, além de dis-

tinções anatômicas e organizacionais<sup>29</sup>. Outro fator limitante é que em humanos a doença se estabelece de modo idiopático, através de interações individuais (idade e genética) com fatores ambientais<sup>5</sup>, que acarretam disfunções bioquímicas<sup>6</sup>, enquanto no modelo pré-clínico isso acontece em razão da ação de agente tóxico<sup>29</sup>.

## CONCLUSÃO

Os estudos retrospectivos, como coortes com pacientes saudáveis, apontam o consumo de cafeína como fator protetor para o desenvolvimento da doença de Parkinson, no entanto, há várias limitações e fatores de confusão que comprometem a confirmação da real participação da cafeína nesse processo neuroprotetor. Como exemplos desses fatores de confusão, pode-se citar o fato de alguns estudos considerarem o consumo de chá, e até mesmo do próprio café, como referência para o consumo de cafeína, dado que outros metabólitos de atividade biológica reconhecida também estão presentes nessas bebidas — eles podem agir de modo aditivo ou sinérgico, influenciando o resultado da pesquisa. Além disso, o conteúdo de cafeína no café varia de acordo com a origem, o processamento e a fermentação, o que também é um fator limitante.

A cafeína possui atividade antiparkinsoniana, *in vitro* e *in vivo*, especificamente em roedores. Entretanto, esse efeito não se reproduz em ensaios clínicos, o que indica ineficácia translacional. Apesar disso, ainda se faz necessário mais estudos clínicos multicêntricos, com a cafeína isolada, que visem a sua possível aplicação, ou não, como terapia adjuvante no tratamento da doença de Parkinson.

## REFERÊNCIAS

1. Werner P, Klaus S, Caroline MT, Glenda MHalliday, Patrik B, Jens V, Anette-Eleonore S, Anthony EL. Parkinson disease. [Internet]. Nat Rev Dis Primers. 2017 [cited 2020 Mar 14]; 3;17013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332488/>.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Distúrbios neurológicos: desafios à saúde pública. Genebra: Serviços de Produção de Documentos da OMS. Genevre: World Health Organization; 2006 [cited 2023 Dec 21]. 232p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563369>.
3. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Rahmani A, Delbari A, Lökk J. Medium-to-high prevalence of screening-detected parkinsonism in the urban area of Tehran, Iran: data from a community-based door-to-door study. [Internet]. Neuropsychiatry Dis Treat. 2015 [cited 2020 Mar 14]; 11;321-332. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327401/>.
4. Georgiev, D, Hamberg, K, Hariz, M, Forsgren, L, Hariz, G M. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. [Internet]. Acta NeurolScand. 2017 [cited 2020 Mar 14]; 136:570-584. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670681/>.
5. Saavedra MJS, Millán PA, Buritica HOF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. [Internet]. ActaNeurolColomb. 2019 [cited 2020 Mar 15]; 35;2-10. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482019000500002](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482019000500002).
6. Leszek J, Barreto GE, Gąsiorowski K, Koutsouraki E, Ávila-Rodrigues M, Aliev G. Inflammatory Mechanisms and Oxidative Stress as Key Factors Responsible for Progression of Neurodegeneration: Role of Brain Innate Immune System. [Internet]. CNS NeurolDisord Drug Targets. 2016 [cited 2020 Mar 15]; 15(3):329-336. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831258/>.
7. Rizek P, Kumar N, Jog, MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. [Internet]. Cmaj. 2016 [cited 2020 Mar 17]; 188(16):1157-1165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27221269/>.
8. Castañeda-Garzón AS, Urrego-Duque L.F, Sanchez-Corredor M. C.Variantes moleculares en el gen PARK2 en pacientes colombianos con enfermedad de Parkinson. Estudio piloto entre el 2013 y 2014. [Internet]. Revista Médica UIS. 2017 [cited 2020 Mar 19]; 30(3):31-38. Available from: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/7293>.
9. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N et al. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. [Internet]. Parkinson's disease. 2016 [cited 2020 Mar 18]; 2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366343/>.
10. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. [Internet]. Nat RevNeurol. 2016 [cited 2020 Mar 25]; 12(2):65-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26782330/>.

11. Bertolucci PHF, Ferraz HB, Barsottini OGP e Pedrosa JL. *Neurologia: Doença de Parkinson Diagnóstico e Tratamento*. 2. ed. Barueri: Manole; 2016. p. 429-455.
12. Petrovic M, Stefanova E, Ziropadja L, Stojkovic T, & Kostic. Neuropsychiatric symptoms in Serbian patients with Parkinson's disease. [Internet]. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 [cited 2020 Apr 1]; 367:342-346. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423616/>.
13. Carvalho LOR, Valério DGB, Nóbrega HMG, Dantas ICM, Leite NSB, Sousa MNA. Influência do Café na Doença de Parkinson. [Internet]. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*. 2019 [cited 2020 Apr 1]; 9(2):41-47. Available from: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/6558>.
14. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. [Internet]. *The Lancet Neurology*. 2016 [cited 2020 Apr 3]; 15(12):1257-1272. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751556/>.
15. Armstrong M J, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. [Internet]. *Jama*. 2020 [cited 2020 Apr 5]; 323(6):548-560. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044947/>.
16. Bastide MF, Meissner WG, Picconi, B, Fasano S, Fernagut, PO, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. [Internet]. *Progress in neurobiology*. 2015 [cited 2020 Apr 9]; 132:96-168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209473/>.
17. Ronald BP, Julius A, Amelie P, Lawrence J, Mariana M, David G, Sarah F, Renato PM, Slike AC, Adriana M, Andrew B, Douglas H, Anthony EL. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Coffe-PD): A randomized trial. [Internet]. *Neurology*. 2017 [cited 2020 Apr 15]; 87(17):1795-1803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954882/>.
18. 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. [Internet]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 [cited 2020 Apr 20]; 21(13):4766. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635541/>.
19. Soliman AM, Fathalla AM, Moustafa AA. Dose-dependent neuroprotective effect of caffeine on a rotenone-induced rat model of parkinsonism: A histological study. [Internet]. *Neuroscience letters*. 2016 [cited 2020 Mat 3]; 623:63-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132082/>.
20. Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's Disease: A meta-analysis. [Internet]. *Nutrients*. 2020 [cited 2020 May 3]; 12(6):1860. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353179/>.
21. Khadrawy YA, Salem A M, El-Shamy KA, Ahmed EK, Fadl NN, Hosny EN. Neuroprotective and therapeutic effect of caffeine on the rat model of Parkinson's disease induced by rotenone. [Internet]. *Journal of Dietary Supplements*. 2017 [cited 2020 May 7]; 14(5):553-572. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301304/>.
22. Manalo RVM, Medina PMB. Caffeine reduces deficits in mechanosensation and locomotion induced by L-DOPA and protects dopaminergic neurons in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease. [Internet]. *Pharmaceutical Biology*. 2020 [cited 2020 May 20]; 58(1):721-731. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715838/>.
23. Oñatibia-Astibia A, Franco R, Martínez-Pinilla E. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases. [Internet]. *Molecular nutrition & food research*. 2017 [cited 2020 May 27]; 61(6):1600670. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074613/>.
24. Yanan L, Xiangpeng R, Wu Z, Zhenhai Z, Yingzi G, Zhidong H, WEI G, Xingjun C, Fei L, Jiang-Fan C. Chronic caffeine treatment protects against  $\alpha$ -synucleinopathy by reestablishing autophagy activity in the mouse striatum. [Internet]. *Frontiers in neuroscience*. 2018 [cited 2020 Jun 1]; 12:301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770111/>.
25. Kardan I, Roy I. Understanding caffeine's role in attenuating the toxicity of  $\alpha$ -synuclein aggregates: Implications for risk of Parkinson's disease. [Internet]. *ACS chemical neuroscience*. 2015 [cited 2020 Jun 12]; 6(9):1613-1625. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167732/>.
26. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. [Internet]. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2017 [cited 2020 Jun 15]; 23(4):272-290. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317317/>.
27. Vega A, León JA, Reyes SM, Miranda SY. Componentes Bioactivos de Diferentes Marcas de Café Comerciales de Panamá. Relación entre Ácidos Clorogénicos y Cafeína. [Internet]. *Inf. tecnol. La Serena*. 2018 [cited 2020 Jun 19]; 29(4):43-54. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-07642018000400043](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07642018000400043).
28. Hu GL, Wang X, Zhang L, Qiu MH. The sources and mechanisms of bioactive ingredients in coffee. [Internet]. *Food & Function*. 2020 [cited 2020 Jun 23]; 10(6):3113-3126. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166336/>.
29. Fuchs T, Loureiro MDP, Macedo LE, Nocca D, Nedelcu M, Costa-Casagrande TA. Animal models in metabolic syndrome. [Internet]. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2018 [cited 2020 Jun 29]; 45(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379216/>.



## **DECLARAÇÕES**

### **Contribuição dos autores**

Concepção: SRNF. Metodologia: SRNF. Coleta de dados: SRNF. Tratamento e análise de dados: SRNF. Discussão dos resultados: SRNF. Redação: SRNF, DPOB, MSFL. Revisão: SRNF. Aprovação da versão final: SRNF, DPOB, MSFL. Supervisão: DPOB, MSFL.

### **Financiamento**

O artigo contou com financiamento próprio.

### **Conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### **Aprovação no comitê de ética**

Não se aplica.

### **Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais**

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

### **Editores responsáveis**

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux, Franciéle Marabotti Costa Leite.

### **Endereço para correspondência**

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Avenida da Engenharia Cidade Universitária, Recife/PE CEP: 50740-600.