

EVIDÊNCIAS SOBRE O PAPEL NEUROPROTETOR DA CAFEÍNA NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EVIDENCE ON THE NEUROPROTECTIVE ROLE OF CAFFEINE IN PARKINSON'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Rebeca Araujo Pimentel¹

Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros²

RESUMO: A crescente prevalência da Doença de Parkinson (DP) tem impulsionado a investigação de fatores de risco modificáveis e estratégias com potencial neuroprotetor, destacando-se a cafeína. Esse composto atua como antagonista dos receptores de adenosina A₂A, presentes em regiões cerebrais relacionadas ao controle motor, como os gânglios da base. Este estudo teve como objetivo analisar criticamente as evidências sobre a relação entre o consumo de cafeína e a DP, explorando seus possíveis efeitos neuroprotetores e implicações clínicas. Trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e descritiva, realizada entre dezembro de 2025 e março de 2026, com base em estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais. Os achados indicam associação inversa consistente entre o consumo de cafeína e o risco de desenvolvimento da DP, frequentemente com padrão dose-dependente, especialmente em estudos observacionais. Evidências experimentais apontam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras da função mitocondrial, além de efeitos sobre mecanismos relacionados ao acúmulo de α -sinucleína. Entretanto, ensaios clínicos randomizados apresentam resultados heterogêneos, sem comprovação robusta de benefícios na progressão da doença ou nos desfechos motores a longo prazo. Assim, embora associada à redução do risco, a cafeína ainda não tem papel modificador da progressão estabelecido, reforçando a necessidade de novos estudos clínicos de longo prazo.

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

1

ABSTRACT: The increasing prevalence of Parkinson's disease (PD) has driven the investigation of modifiable risk factors and strategies with neuroprotective potential, with caffeine standing out. This compound acts as an antagonist of adenosine A₂A receptors, present in brain regions related to motor control, such as the basal ganglia. This study aimed to critically analyze the evidence on the relationship between caffeine consumption and PD, exploring its possible neuroprotective effects and clinical implications. This is an integrative review with a qualitative and descriptive approach, conducted between December 2025 and March 2026, based on epidemiological, clinical, and experimental studies. The findings indicate a consistent inverse association between caffeine consumption and the risk of developing PD, often showing a dose-dependent pattern, especially in observational studies. Experimental evidence suggests antioxidant, anti-inflammatory, and mitochondrial function-modulating properties, as well as effects on mechanisms related to α -synuclein accumulation. However, randomized clinical trials show heterogeneous results, with no robust evidence of benefits in disease progression or long-term motor outcomes. Thus, although associated with reduced risk, caffeine has not yet been established as a disease-modifying agent, reinforcing the need for further long-term clinical studies.

Keywords: Parkinson's Disease. Caffeine. Neuroprotection.

¹Graduada em Bacharelado em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

² Doutor e Professor Titular do Curso de Medicina do Instituto de Educação Médica (IDOMED) – Vista Carioca; Professor Associado da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o aumento da longevidade humana e o envelhecimento populacional têm se consolidado como importantes transformações demográficas globais, impactando diretamente o perfil de saúde das populações. Esse cenário está associado ao aumento da prevalência de doenças crônicas, especialmente as neurodegenerativas, que representam uma das principais causas de incapacidade em nível mundial (Bonnet et al., 2021; Steinmetz et al., 2024; Vaupel; Villavicencio; Bergeron-Boucher, 2021).

Entre essas condições, a Doença de Parkinson (DP) destaca-se como uma das mais prevalentes e de maior impacto em saúde pública. Caracteriza-se pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, resultando em alterações motoras, como bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, além de sintomas não motores que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Cardoso et al., 2024; Da Silva Correia et al., 2013). Estima-se que mais de 8,5 milhões de pessoas viviam com a doença em 2019, com tendência de crescimento associada ao envelhecimento populacional (OMS, 2023; Peng et al., 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, a DP envolve mecanismos complexos e inter-relacionados, incluindo estresse oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e acúmulo de α -sinucleína, que contribuem para a progressão da neurodegeneração (Cardoso et al., 2024; Gadhave et al., 2024; Wilson et al., 2023). Apesar dos avanços terapêuticos, o tratamento permanece predominantemente sintomático, sendo a levodopa o padrão-ouro, embora associada a complicações em longo prazo e sem impacto consistente na modificação da progressão da doença (Pandey; Srivanitchapoom, 2017; Teixeira Jr; Cardoso, 2004).

Nesse contexto, cresce o interesse por fatores de risco modificáveis e compostos bioativos com potencial neuroprotetor. A cafeína, um alcaloide amplamente consumido, atua como antagonista dos receptores de adenosina A_2A , modulando a neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base (Fredholm, 1995; Ósz et al., 2022). Evidências epidemiológicas indicam associação inversa entre o consumo de cafeína e o risco de desenvolvimento da DP, enquanto estudos experimentais sugerem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores da função mitocondrial (Merghany et al., 2025; Paiva et al., 2022).

Entretanto, apesar da consistência dessas associações, os resultados de ensaios clínicos permanecem heterogêneos, sem evidências robustas quanto ao efeito da cafeína na progressão da doença. Além disso, fatores como dose, tempo de exposição, diferenças sexuais e variabilidade genética podem influenciar essa relação, evidenciando a complexidade do tema.

Diante disso, torna-se relevante analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o papel da cafeína na Doença de Parkinson, considerando seus possíveis efeitos neuroprotetores e suas implicações clínicas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e descritiva, conduzida entre dezembro de 2025 e março de 2026, com o objetivo de sintetizar evidências científicas acerca do papel neuroprotetor da cafeína na Doença de Parkinson.

A questão norteadora do estudo foi: “Quais são as evidências científicas sobre o papel neuroprotetor da cafeína na Doença de Parkinson?”. Para a organização da busca, utilizou-se a estratégia PICO, na qual a população (P) correspondeu a indivíduos com risco ou diagnóstico de Doença de Parkinson; a intervenção/exposição (I), ao consumo de cafeína ou café; a comparação (C), ao baixo consumo ou ausência de ingestão; e os desfechos (O), aos possíveis efeitos neuroprotetores, incluindo redução do risco de desenvolvimento da doença e modulação de sua progressão.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Periódicos CAPES, utilizando descritores controlados e não controlados em português e inglês, baseados nos termos indexados no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluindo: “Doença de Parkinson”, “cafeína”, “café” e “neuroproteção”, bem como seus correspondentes em inglês “Parkinson Disease”, “caffeine”, “coffee” e “neuroprotection”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra, que investigassem diretamente a relação entre cafeína e Doença de Parkinson, abrangendo estudos observacionais (caso-controle, coorte e transversais) e estudos experimentais, incluindo ensaios clínicos e estudos pré-clínicos. Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, revisões de literatura, editoriais e estudos que não abordassem diretamente a temática proposta.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas, com leitura inicial de títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos artigos elegíveis. A condução desse processo foi orientada pelas recomendações do PRISMA, garantindo transparência nas etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

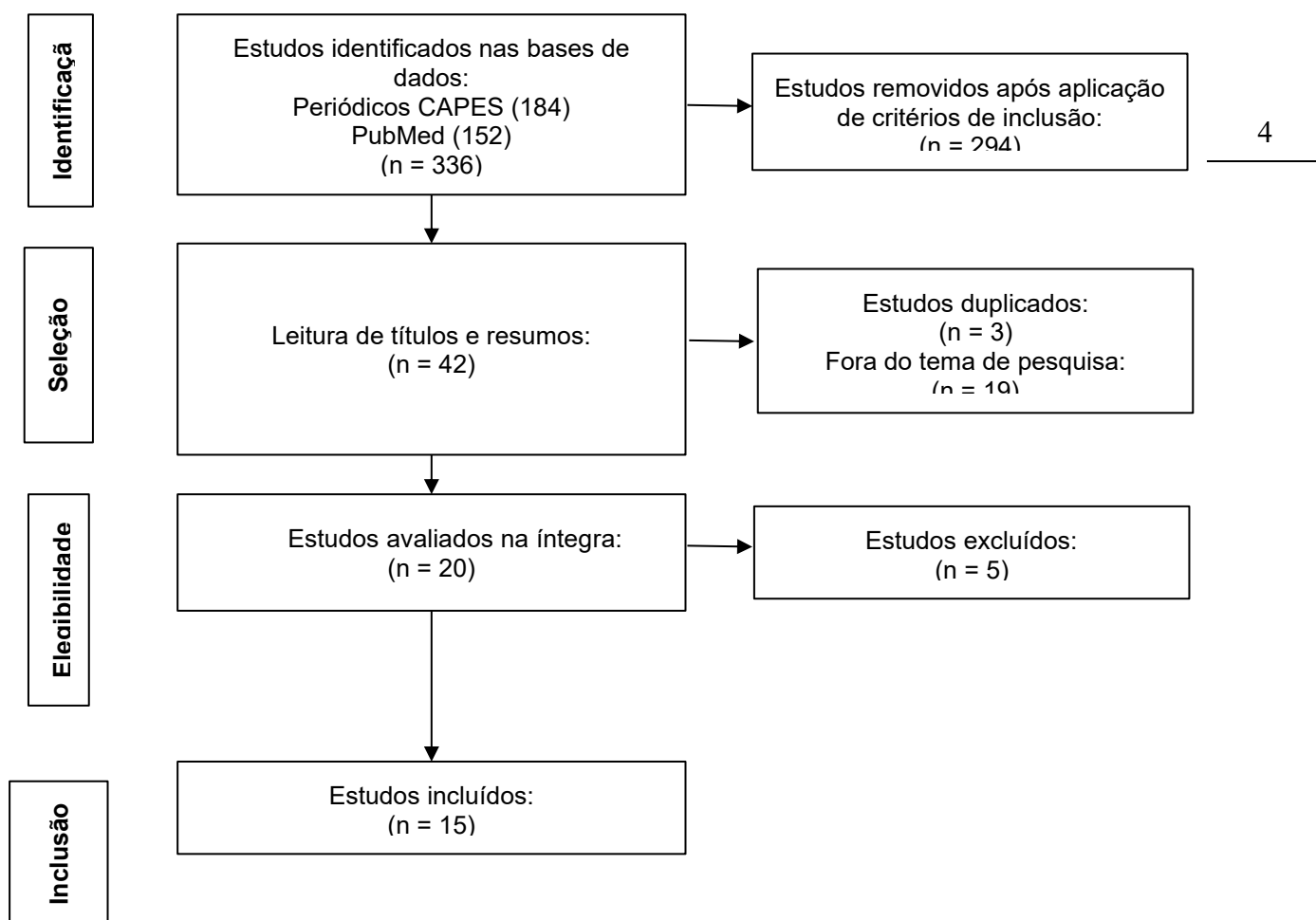
A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações sobre tipo de estudo, características da população ou modelo experimental, forma e dose de

exposição/intervenção, tempo de acompanhamento e desfechos avaliados. Os estudos incluídos foram organizados em quadros conforme o delineamento metodológico (epidemiológicos, ensaios clínicos e experimentais), permitindo análise comparativa dos resultados. Adicionalmente, foi realizada avaliação crítica da qualidade metodológica, considerando delineamento, tamanho amostral e risco de vies.

RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos foi conduzido de forma sistemática. Inicialmente, foram identificados 336 registros nas bases de dados, sendo 184 provenientes do Portal de Periódicos CAPES e 152 do PubMed. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 294 estudos foram removidos. Na etapa de triagem de títulos e resumos, 42 artigos foram avaliados, dos quais 3 foram excluídos por duplicidade e 19 por inadequação ao tema. Dos 20 estudos analisados na íntegra, 5 foram excluídos por não atenderem aos critérios metodológicos, resultando em uma amostra final de 15 estudos incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos elegíveis para a revisão.



Fonte: Pimentel; Barros, 2026.

Os estudos selecionados foram posteriormente organizados, segundo o delineamento metodológico, em três categorias: estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e estudos experimentais.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os estudos epidemiológicos incluídos, compostos principalmente por delineamentos de coorte e caso-controle, investigaram a associação entre o consumo de cafeína e o risco de desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP). De modo geral, observou-se uma associação inversa entre a ingestão de cafeína e a incidência da doença, com variações relacionadas ao sexo, à dose e a fatores hormonais.

Estudos de grande porte reforçam essa associação. Em uma coorte prospectiva com mais de 112 mil indivíduos acompanhados por oito anos, Palacios et al. (2012) avaliaram o consumo de cafeína por meio de questionário de frequência alimentar e identificaram redução significativa do risco de DP entre os maiores consumidores, especialmente em homens (redução de 57%). Entre mulheres, o efeito foi menos consistente e influenciado pelo uso de terapia de reposição hormonal. De forma semelhante, Ross et al. (2000), em um estudo longitudinal com seguimento de 30 anos envolvendo mais de 8 mil participantes, observaram uma relação dose-

5

dependente, na qual indivíduos que não consumiam café apresentavam risco até cinco vezes maior de desenvolver a doença em comparação aos maiores consumidores, evidenciando um possível efeito protetor da cafeína independentemente de outros componentes da dieta. Em estudos caso-controle, resultados consistentes também foram observados. Bakshi et al. (2020), em análise aninhada ao Harvard Biomarkers Study, avaliaram 566 participantes e identificaram menor consumo de cafeína em pacientes com DP, especialmente entre homens, além de uma relação dose-resposta, na qual o maior consumo esteve associado a uma redução de até 71% na prevalência da doença. Já Medeiros et al. (2021), em estudo conduzido no sul do Brasil com 400 participantes, investigaram o consumo de café e chimarrão, demonstrando associação inversa significativa entre o alto consumo dessas bebidas e a DP. Destaca-se que o efeito do chimarrão permaneceu independente do consumo de café, sugerindo possível ação combinada entre cafeína e compostos antioxidantes presentes na erva-mate.

Além do risco de desenvolvimento da doença, alguns estudos avaliaram desfechos clínicos relacionados à progressão. Wills et al. (2013), a partir de análise secundária de ensaios clínicos, investigaram a relação entre consumo de cafeína e o desenvolvimento de discinesias em pacientes com DP inicial. Os autores observaram que indivíduos com maior ingestão de

caféina apresentaram redução de 39% no risco de desenvolver discinesias ao longo do acompanhamento, com tendência dose-dependente, sugerindo um possível papel modulador da caféina em complicações motoras associadas ao tratamento.

As principais características dos estudos epidemiológicos incluídos estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Caracterização e principais resultados dos estudos epidemiológicos.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	População	Exposição	Quantificação	Tempo e ou/ seguimento	Desfechos Avaliados	Resultados
Bakshi et al., 2020.	Caso-Controle	369 DP / 197 controles	Caféina urato	+ 0-26 xíc./dia; quintis (<25- >330 mg/dia)	12 meses prévios	Diagnóstico de DP	Menor consumo em homens com DP (-125 mg/dia); ↓71% prevalência no maior quintil
Medeiros et al., 2021.	Caso-Controle	200 DP / 200 controles	Café chimarrão	+ Chimarrão: 0- >6 cuías/dia; café: 0- >6 xíc./dia	Consumo vitalício	Diagnóstico de DP	Associação inversa; OR=0,44 (chimarrão) e OR=0,28 (café); efeito aditivo
Palacios et al., 2012.	Coorte	112.122 participante s; 317 casos	Café caféina	+ Quintis (≈9-475 mg/dia homens; 6-433 mg/dia mulheres)	8 anos	Incidência de DP	Associação inversa forte em homens (RR=0,43); em mulheres apenas sem TRH (RR=0,32)
Ross et al., 2000.	Coorte	8.004 homens (45-68 anos)	Café caféina	+ Café: 0- >828 mL/dia; caféina: quintis (0-2.716 mg/dia)	30 anos	Incidência de DP	Relação dose-resposta; incidência ↓ de 10,4 para 1,9/10.000
Wills et al., 2013.	Coorte	228 pacientes com DP	Caféina	<67,5; 67,5-206; >206 mg/dia	5,5 anos (média)	Discinesia por levodopa	>206 mg/dia: ↓39% risco (HR=0,61)

Fonte: Pimentel; Barros, 2026.

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos analisados investigaram o uso da cafeína como intervenção em indivíduos com Doença de Parkinson, com doses variando entre 100 mg/dia e 400 mg/dia e períodos de acompanhamento entre três semanas e seis meses. De modo geral, os estudos avaliaram desfechos motores e não motores, incluindo sonolência diurna, cognição e qualidade de vida, em pacientes sob tratamento farmacológico estável.

Nos estudos de curta duração, foram observadas melhorias em desfechos motores. Hamdan et al. (2024), em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com 27 pacientes, avaliaram a administração de 100 mg/dia de cafeína por três semanas e observaram melhora motora significativa em 80% dos participantes do grupo intervenção, em comparação a 16,7% no grupo placebo ($p=0,004$), com boa tolerabilidade e efeitos adversos leves.

De forma semelhante, Postuma et al. (2012), em ensaio clínico multicêntrico com 61 pacientes, utilizaram doses progressivas de até 400 mg/dia ao longo de seis semanas. Embora o desfecho primário tenha sido a sonolência diurna, os autores observaram redução de 3,15 pontos na escala UPDRS-III, indicando melhora dos sintomas motores, especialmente bradicinesia e rigidez.

Por outro lado, em estudos com maior tempo de acompanhamento, os resultados não se mantiveram. No ensaio clínico multicêntrico Café-PD, Postuma et al. (2017) avaliaram 121 pacientes ao longo de seis meses, utilizando doses de 200 mg de cafeína duas vezes ao dia. Nesse estudo, não foram observadas melhorias clinicamente significativas nos sintomas motores em comparação ao placebo. Além disso, houve atenuação dos efeitos sobre a sonolência ao longo do tempo, bem como relato de efeitos adversos leves, incluindo aumento de discinesias e alterações cognitivas discretas em alguns participantes.

As principais características dos ensaios clínicos incluídos estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Caracterização e principais resultados dos ensaios clínicos

Autor/Ano	Tipo de Estudo	População	Intervenção	Dose	Tempo	Desfechos Avaliados	Resultados
Hamdan et al., 2024.	ECR	27 pacientes com DP	Cafeína anidra vs. placebo	100 mg/dia (50 mg, 2x/dia)	3 semanas	MDS-UPDRS III	Melhora motora significativa; ≥ 4 pontos em 80% vs. 16,7% ($p=0,004$)
Postuma et al., 2012.	ECR	61 pacientes com DP + sonolência	Cafeína oral vs. placebo	200→400 mg/dia (escalonada)	6 semanas	Epworth + UPDRS III	Sem melhora significativa da

							sonolência; melhora motora (-3,15 pontos) pontos).
Postuma et al., 2017.	ECR	121 pacientes com DP (H&Y I-III)	Cafeína oral vs. placebo	400 mg/dia (200 mg, 2x/dia)	6-18 meses	MDS-UPDRS III, cognição, QoL	Sem melhora motora significativa; ↑ discinesia e piora cognitiva leve

Fonte: Pimentel; Barros, 2026.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Os estudos experimentais incluídos, conduzidos em modelos animais e celulares, investigaram os efeitos da cafeína em diferentes mecanismos relacionados à fisiopatologia da Doença de Parkinson.

Chen JF et al. (2001) avaliaram os efeitos da cafeína em um modelo murino de neurotoxicidade induzida por MPTP. Os resultados demonstraram que a cafeína atenuou a perda de dopamina no estriado e preservou a densidade do transportador de dopamina. O estudo também identificou que os efeitos observados foram reproduzidos por antagonistas de receptores de adenosina A₂A, mas não por antagonistas de A₁, além de evidenciar maior resistência à neurotoxicidade em animais com deleção genética do receptor A₂A.

Em estudo posterior, Chen X et al. (2008) investigaram o impacto da cafeína sobre a integridade da barreira hematoencefálica. Os resultados indicaram que a cafeína reduziu o extravasamento vascular induzido por MPTP, preservou proteínas de junção estreita, como ocludina e ZO-1, e diminuiu a ativação de astrócitos e micróglia.

Essawy, Tawfik e Korayem (2017) analisaram os efeitos da cafeína e de antagonistas seletivos de receptores de adenosina em camundongos expostos ao MPTP. Os autores observaram melhora dos parâmetros motores, aumento dos níveis de dopamina e ATP, além de preservação da integridade do DNA mitocondrial e neuronal nos grupos tratados com cafeína e antagonistas A₂A.

Fernández-Deñás et al. (2014), em estudo com modelos celulares e animais, demonstraram que a cafeína reduziu os níveis basais de AMPc e a fosforilação de ERK, indicando modulação da atividade dos receptores de adenosina A₂A. Em modelo animal de parkinsonismo, foi observada alteração na resposta locomotora após administração de cafeína.

Imam-Fulani et al. (2025) avaliaram os efeitos da cafeína em camundongos fêmeas com doença induzida por MPTP. Os resultados mostraram melhora no desempenho motor, aumento da atividade de enzimas antioxidantes, redução de citocinas pró-inflamatórias e diminuição do acúmulo de α -sinucleína, além de preservação de neurônios dopaminérgicos.

Luan et al. (2018) investigaram o efeito do tratamento crônico com cafeína em modelo de sinucleinopatia. Os autores observaram redução da formação de agregados de α -sinucleína, diminuição da apoptose e aumento de marcadores relacionados à autofagia, incluindo LC3-II e LAMP2A.

Por fim, Surendran et al. (2023), em modelo celular, demonstraram que a cafeína aumentou a viabilidade celular, reduziu a ativação de caspases e preservou a estrutura dos neuritos em células expostas à rotenona, além de aumentar marcadores de autofagia.

As principais características dos estudos experimentais incluídos estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Caracterização e principais resultados dos estudos experimentais.

Autor/Ano	Modelo	Intervenção	Dose	Desfechos Avaliados	Resultados
Chen JF et al., 2001.	Camundongos (C57BL/6, 129-Steel, A2A KO)	Cafeína + antagonistas (MPTP)	5-60 mg/kg (i.p.)	Dopamina, DOPAC, DAT	5-20 mg/kg: ↓ depleção dopaminérgica via bloqueio A2A
Chen X et al., 2008.	Camundongos FVB	Cafeína (MPTP)	10 mg/kg/dia (i.p.)	BHE (ZO-1), neurônios TH+	Preservação de TH+; ↓ permeabilidade da BHE; ↓ gliose
Essawy; Tawfik; Korayem, 2017.	Camundongos (MPTP)	Cafeína + DPCPX (A ₁) + KW-6002 (A _{2A})	Cafeína: 20 mg/kg/dia; KW-6002: 20 mg/kg/dia (i.p.)	Motor, cognição, dopamina, ATP, mtDNA	Reversão motora; ↑ dopamina/ATP; restauração mtDNA; memória: efeito com cafeína/DPCPX
Fernández-Dueñas et al., 2014.	HEK293 + camundongos CD-1	Cafeína	In vitro: 100-300 μ M; in vivo: 10 mg/kg	cAMP, atividade locomotora	Agonista inverso A _{2A} ; ↓ cAMP estriatal
Imam-Fulani et al., 2025.	Camundongos Swiss	Cafeína (MPTP)	5-10 mg/kg/dia	Motor, ansiedade, inflamação	Melhora motora; ↓ MDA, TNF- α , IL-1 α ; preservação TH+
Luan et al., 2018.	Camundongos C57BL/6	Cafeína (via água)	1 g/L	α -sinucleína, apoptose, autofagia	↓ inclusões p129; ↓ apoptose; ↑ autofagia (macroautofagia e CMA)

Surendran et al., 2023.	Células IMR32 + L929	Cafeína (rotenona)	6,25–100 µg/mL	Citotoxicidade, apoptose, autofagia (LC3)	↑ viabilidade (88%); ↓ apoptose; manutenção de neuritos
-------------------------	----------------------	--------------------	----------------	---	---

Fonte: Pimentel; Barros, 2026.

DISCUSSÃO

A investigação de compostos com potencial neuroprotetor, como a cafeína, torna-se relevante diante do caráter progressivo e irreversível da Doença de Parkinson (DP). As terapias atualmente disponíveis possuem efeito predominantemente sintomático, não sendo capazes de interromper a neurodegeneração, além de estarem associadas a complicações com o uso prolongado (Merghany et al., 2025; Pandey; Srivanitchapoom, 2017). Nesse contexto, a busca por estratégias complementares que atuem nos mecanismos fisiopatológicos da doença mostra-se fundamental.

Os estudos epidemiológicos analisados nesta revisão demonstram, de forma consistente, uma associação inversa entre o consumo de cafeína e o risco de desenvolvimento da DP (Bakshi et al., 2020; Palacios et al., 2012; Ross et al., 2000). Evidências provenientes de estudos de coorte e caso-controle indicam que indivíduos com maior ingestão de cafeína apresentam menor incidência da doença, frequentemente com padrão dose-resposta (Ross et al., 2000). Esses achados são reforçados por diferentes populações e metodologias, sugerindo robustez na associação observada.

10

Entretanto, essa relação não ocorre de forma homogênea entre os indivíduos. Diferenças relacionadas ao sexo têm sido descritas, com efeito protetor mais evidente em homens, enquanto em mulheres esse efeito parece ser modulado por fatores hormonais, especialmente pelo uso de terapia de reposição hormonal (Palacios et al., 2012). Essa interação pode estar relacionada a alterações no metabolismo da cafeína mediadas pelo estrogênio, o que impacta sua biodisponibilidade e, possivelmente, seus efeitos biológicos. Dessa forma, o sexo configura-se como um importante fator de modulação da resposta à cafeína, devendo ser considerado na interpretação dos resultados.

Evidências adicionais sugerem que a resposta à cafeína pode ser modulada por fatores genéticos, reforçando a complexidade da interação entre exposição ambiental e suscetibilidade individual. Embora não tenha sido foco direto dos estudos incluídos nesta revisão, evidências da literatura indicam que o consumo de cafeína pode estar associado a uma redução mais expressiva do risco de Doença de Parkinson em indivíduos portadores de variantes genéticas específicas, como mutações no gene LRRK2 (Kumar et al., 2015; Ong et al., 2023).

Outro aspecto relevante refere-se às fontes de cafeína. Estudos indicam que o efeito protetor não está restrito exclusivamente ao consumo de café, sendo também observado em outras bebidas, como chá e chimarrão (Medeiros et al., 2021). Nesse contexto, destaca-se a possibilidade de que compostos bioativos adicionais presentes nessas matrizes, como antioxidantes, possam atuar de forma sinérgica com a cafeína, contribuindo para os efeitos observados.

A comparação entre os estudos também evidencia diferenças importantes relacionadas à dose de cafeína. Enquanto estudos epidemiológicos incluem ampla variação de consumo, com níveis elevados nos quintis superiores (Ross et al., 2000), os ensaios clínicos utilizam doses mais controladas, geralmente entre 100 e 400 mg/dia (Postuma et al., 2012; 2017). Essa discrepância dificulta a comparação direta entre os achados, uma vez que os níveis de exposição associados à redução de risco em estudos observacionais podem não ser plenamente reproduzidos em ambientes clínicos controlados.

Além da dose, o tempo de exposição à cafeína representa outro fator crítico. Estudos epidemiológicos avaliam, em geral, o consumo habitual ao longo de anos ou décadas, refletindo exposição crônica. Em contraste, os ensaios clínicos disponíveis apresentam duração relativamente curta, variando de semanas a poucos meses (Hamdan et al., 2024; Postuma et al., 2012; 2017). Essa diferença pode contribuir para a divergência nos resultados, especialmente no

11

que se refere à ausência de efeitos sustentados em longo prazo nos estudos clínicos. De fato, os ensaios clínicos analisados apresentam resultados heterogêneos. Estudos de curta duração demonstram melhora discreta dos sintomas motores, sugerindo um possível efeito sintomático da cafeína (Hamdan et al., 2024; Postuma et al., 2012). No entanto, investigações com maior tempo de acompanhamento não evidenciam benefícios clínicos significativos ou sustentados (Postuma et al., 2017). Esses achados sugerem que, embora a cafeína possa exercer efeitos agudos sobre a função motora, seu impacto como agente modificador da progressão da doença ainda não está estabelecido.

A interpretação desses achados deve considerar as diferenças entre os níveis de evidência disponíveis. Enquanto os ensaios clínicos randomizados, considerados padrão-ouro para avaliação de intervenções, apresentam resultados inconsistentes, os estudos experimentais fornecem suporte mecanístico relevante, embora com limitações quanto à sua extrapolação para humanos. Por outro lado, os estudos epidemiológicos, embora conduzidos em populações humanas, não permitem estabelecer relações causais devido à presença de vieses e fatores de confusão.

No que se refere aos mecanismos de ação, destacam-se os efeitos da cafeína sobre múltiplas vias biológicas. A cafeína atua principalmente como antagonista dos receptores de adenosina A_{2A}, modulando a neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base (Chen JF et al., 2001). Esse mecanismo contribui para o equilíbrio da sinalização neuronal nos gânglios da base, podendo influenciar diretamente os sintomas motores da DP.

Além disso, evidências experimentais demonstram que a cafeína apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, reduzindo o estresse oxidativo e a neuroinflamação — processos centrais na progressão da Doença de Parkinson (Imam-Fulani et al., 2025), achados também descritos em revisões recentes da literatura, como a de Carvalho et al. (2025). Também foram descritos efeitos sobre a função mitocondrial, com preservação da produção de ATP e da integridade celular (Essawy; Tawfik; Korayem, 2017).

Outro mecanismo relevante envolve a regulação da autofagia, processo responsável pela degradação de proteínas anormais. Estudos indicam que a cafeína pode contribuir para a redução do acúmulo de α -sinucleína, uma das principais características patológicas da DP (Luan et al., 2018; Surendran et al., 2023). Adicionalmente, há evidências de que a cafeína atua na manutenção da integridade da barreira hematoencefálica, reduzindo a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória (Chen X et al., 2008).

Apesar desses mecanismos sugerirem um potencial efeito neuroprotetor, sua comprovação em humanos ainda é limitada. A maior parte das evidências mecanísticas deriva de estudos experimentais, o que reforça a necessidade de cautela na extrapolação desses resultados para a prática clínica.

No que diz respeito à segurança, as doses utilizadas nos ensaios clínicos encontram-se dentro dos limites considerados seguros para adultos saudáveis (EFSA, 2015; FDA, 2024). No entanto, o uso prolongado e em doses mais elevadas pode estar associado a efeitos adversos, como aumento de discinesias e possíveis alterações cognitivas, conforme observado por Postuma et al. (2017). Esses aspectos devem ser considerados na avaliação do risco-benefício da cafeína como intervenção terapêutica.

Por fim, destaca-se que a interpretação dos resultados é limitada pela heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Diferenças na quantificação da ingestão de cafeína (mg/dia, xícaras/dia, categorias de consumo), no tempo de exposição e nas populações avaliadas reforçam a dificuldade de padronização dos achados. Além disso, fatores individuais, como variabilidade genética e metabólica, podem influenciar significativamente a resposta à cafeína, conforme descrito na literatura (dePaula; Farah, 2019).

Dessa forma, embora os achados desta revisão apontem para um potencial efeito neuroprotetor da cafeína, especialmente em estudos epidemiológicos e experimentais, sua aplicabilidade clínica ainda requer investigação adicional. Estudos futuros devem considerar com maior rigor a padronização de dose, tempo de exposição e características individuais, a fim de elucidar com maior precisão o papel da cafeína na Doença de Parkinson.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa reuniu e analisou evidências científicas acerca do papel da cafeína na Doença de Parkinson, contemplando estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais. Os achados sugerem uma associação inversa consistente entre o consumo de cafeína e o risco de desenvolvimento da doença, frequentemente com padrão dose-dependente, especialmente em estudos observacionais.

Entretanto, essa associação não se traduz de forma consistente em benefícios clínicos comprovados. Ensaios clínicos randomizados apresentam resultados heterogêneos, sem evidências robustas de efeito significativo da cafeína sobre a progressão da doença ou sobre desfechos motores em longo prazo. Esses resultados sugerem que, embora a cafeína possa exercer efeitos sintomáticos discretos em curto prazo, seu papel como agente modificador da doença ainda não está estabelecido.

Estudos experimentais fornecem suporte mecanístico relevante, demonstrando que a cafeína pode atuar sobre vias fisiopatológicas centrais da Doença de Parkinson, como a modulação dos receptores de adenosina A_2A , a redução do estresse oxidativo, a atenuação da neuroinflamação e a preservação da função mitocondrial. Contudo, a extrapolação desses resultados para a prática clínica deve ser realizada com cautela.

A interpretação dos achados deve considerar limitações importantes, incluindo o predomínio de estudos observacionais, sujeitos a vieses de confusão, a heterogeneidade dos delineamentos, bem como o curto tempo de acompanhamento dos ensaios clínicos disponíveis. Além disso, fatores individuais, como sexo, perfil genético, dose e tempo de exposição à cafeína, parecem influenciar a magnitude dos efeitos observados.

Dessa forma, conclui-se que a cafeína está associada à redução do risco de desenvolvimento da Doença de Parkinson, porém as evidências atuais ainda são insuficientes para recomendar seu uso como estratégia terapêutica ou modificadora da progressão da doença. Estudos futuros, especialmente ensaios clínicos de longo prazo e com maior controle de

variáveis, são necessários para elucidar seu papel clínico e estabelecer recomendações seguras e eficazes.

Por fim, destaca-se a relevância da investigação de fatores dietéticos na modulação de doenças neurodegenerativas, reforçando o papel da nutrição na promoção da saúde e na prevenção de condições crônicas de elevada carga global.

REFERÊNCIAS

1. BAKSHI R, et al. Associations of lower caffeine intake and plasma urate levels with idiopathic Parkinson's disease in the Harvard Biomarkers Study. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):505-510.
2. BONNET C, et al. Population ageing in high-longevity countries: demographic dynamics and socio-economic challenges. *Population.* 2021;76(2):217-310.
3. CARDOSO AMS, et al. Mecanismos moleculares da degeneração neuronal na Doença de Parkinson: uma revisão bibliográfica. *RECIMA21.* 2024;5(1):e514810. doi:10.47820/recima21.v5i1.4810.
4. CARVALHO AA, et al. Do café à neuroproteção: desvendando o papel da cafeína na Doença de Parkinson: uma revisão integrativa. *Rev Bras Educ Saúde Bem-Estar.* 2025;1(1).
5. CHEN JF, et al. Neuroprotection by caffeine and A2A adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2001;21(10):RC143.
6. CHEN X, et al. Caffeine protects against MPTP-induced blood-brain barrier dysfunction in mouse striatum. *J Neurochem.* 2008;107(4):1147-1157.
7. DA SILVA CORREIA MG, et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. *Cad Grad Cienc Biol Saude.* 2013;1(2):57-65.
8. DEPAULA J, FARAH A. Caffeine consumption through coffee: content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages.* 2019;5(2):37.
9. EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES (NDA). Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA J.* 2015;13(5):4102. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4102>. Acesso em: 16 fev. 2026.
10. ESSAWY SS, TAWFIK MK, KORAYEM HE. Effects of adenosine receptor antagonists in MPTP mouse model of Parkinson's disease: mitochondrial DNA integrity. *Arch Med Sci.* 2017;13(3):659-669.
11. FERNÁNDEZ-DUEÑAS V, et al. Uncovering caffeine's adenosine A2A receptor inverse agonism in experimental parkinsonism. *ACS Chem Biol.* 2014;9(11):2496-2501.
12. GADHAVE DG, et al. Neurodegenerative disorders: mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102357.

13. HAMDAN M, et al. Motor improvement in Parkinson's disease patients receiving caffeine adjuvants: a double-blind randomized controlled trial in Indonesia. *Narra J.* 2024;4(2):e826.
14. IMAM-FULANI AO, et al. Caffeine modulates oxidative stress and neuroinflammation in a MPTP model of Parkinson's disease in female mice. *Pharm Biomed Res.* 2025;11(2):125-138.
15. KUMAR PM, et al. Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2015;5:15492.
16. LUAN Y, et al. Chronic caffeine treatment protects against α -synucleinopathy by reestablishing autophagy activity in the mouse striatum. *Front Neurosci.* 2018;12:301.
- MEDEIROS MS, et al. A case-control study of the effects of chimarrão and coffee on Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2021;12:619535.
17. MERGHANY RM, et al. A comprehensive review of natural compounds and their structure-activity relationship in Parkinson's disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025;398(3):2229-2258.
18. ONG YL, et al. Caffeine intake interacts with Asian gene variants in Parkinson's disease: a study in 4488 subjects. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;40.
19. ÓSZ BE, et al. Caffeine and its antioxidant properties: it is all about dose and source. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13074.
20. PAIVA TL, et al. A ingestão de cafeína como fator protetor na Doença de Parkinson e Alzheimer: uma revisão integrativa. *Res Soc Dev.* 2022;11(8):e49811831424.
21. PALACIOS N, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord.* 2012;27(10):1276-1282.
22. PANDEY S, SRIVANITCHAPOOM P. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, pathophysiology, and medical management. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(3):190-198.
23. POSTUMA RB, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): a randomized trial. *Neurology.* 2017;89(17):1795-1803.
24. POSTUMA RB, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2012;79(7):651-658.
25. ROSS GW, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 2000;283(20):2674-2679.
26. STEINMETZ JD, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.*, 2024;23(4):344-381.
27. SURENDRAN S, et al. Autophagy and Parkinson's disease: role of caffeine as autophagic stimulator and anti-apoptotic agent. *Nepal J Biotechnol.* 2023;11(2):57-64.

28. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Spilling the beans: how much caffeine is too much? Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>. Acesso em: 16 fev. 2026.
29. WILLS AMA, et al. Caffeine consumption and risk of dyskinesia in CALM-PD. *Mov Disord.* 2013;28(3):380-383.