

Influência do café na Doença de Parkinson

Influence of coffee in Parkinson's Disease

Laura Oliveira Rolim de Carvalho

Discente no curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil, E-mail: lauraroliim123@gmail.com

Damiana Gerleide Brito Valério

Discente no curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil, E-mail: damianavalerio@med.fiponline.edu.br

Hellen Maria Gomes da Nóbrega

Discente no curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil, E-mail: hellenmaria08@gmail.com

Isabel Cristina Medeiros Dantas

Discente no curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil, E-mail: dantasbel.id@gmail.com

Natanyelle da Silva Braga Leite

Discente no curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos-PB, Brasil, E-mail: natanyellejc@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa

Turismóloga, Administradora, Enfermeira. Doutora e Pós-Doutorado em Promoção de Saúde. Pós-Doutoranda em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, Paraíba, Brasil. Docente nas Faculdades Integradas de Patos e na Faculdade São Francisco da Paraíba, E-mail: minualsa@hotmail.com

Resumo: Objetivou-se analisar a influência do consumo do café sobre a Doença de Parkinson (DP) e correlacionar os possíveis efeitos dessa substância com o tratamento da DP. Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura a partir da busca do tema na literatura científica com os descritores controlados em ciência da saúde em inglês *coffee OR caffeine AND "Parkinson Disease"*. As bases de dados eleitas foram Biblioteca Virtual em Saúde, Medical Publisher, totalizando 606 artigos. Os critérios de exclusão com o uso dos seguintes filtros: espécie humana, artigos completos, data de publicação (últimos cinco anos), palavras chave do título, abordagem da questão norteadora, delimitaram 24 artigos. Dentre os resultados, 74,19% relataram o efeito protetor do café, já 4,16% dos estudos apontaram efeitos deletérios de um componente do café - a cafeína, como dificuldade cognitiva, aumento da discinesia e até mesmo uma piora na progressão de DP, caso tenha associação com a substância creatina, por exemplo. Contudo, a maioria dos estudos defende a neuroproteção propiciada pelo café. De acordo com os artigos analisados, a ingestão de café apresenta mais reações benéficas do que prejuízos e demonstra uma melhoria sintomática da DP. A cafeína foi associada a diminuição de tremores concatenados ao comprometimento motor e não motor ao longo da evolução da patologia. Apesar, de notoriamente positiva na melhora parkinsoniana, ainda são necessários mais evidências clínicas para a inserção da cafeína num possível tratamento coadjuvante de DP.

Palavras-Chave: Doenças; Plantas Medicinais; Doença Degenerativa.

Abstract: The objective was to analyze the influence of coffee on Parkinson's Disease (PD) and to correlate the objectives with the experience obtained with PD treatment. Methods: This is an integrated review of the literature regarding coffee or caffeine and "Parkinson's Disease" as the literature database. Publisher, totaling 606 articles. Exclusion items using the following filters: human word article, complete data, key data, guiding question title, delimit 24 articles. Results: Among the results found, 95.83% reported the protective effect of coffee, whereas 4.16% of the studies pointed out the deleterious effects of a coffee componente, such as cognitive, increased dyskinesia and even worsening progression of DP is in an association with a creatine. Advertising by coffee. Conclusions: According to the published articles, a coffee intake is more resistant to deficiencies and symptomatic improvement of PD is demonstrated. Caffeine was associated with a decrease in tremors related to motor and non-motor impairment throughout the course of the disease. Despite being positive in the parkinsonian evolution, the clinics for the insertion of caffeine in a possible adjuvant PD treatment are even more serious.

Key Words: Doenças; Plantas Medicinais; Doença Degenerativa.

Recebido em 30/01/2019

Aprovado em: 03/05/2019



INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) se caracteriza como uma doença degenerativa, crônica e progressiva a qual afeta, principalmente, pacientes idosos. É a segunda doença neurológica mais comum caracterizada pela perda de fibras dopaminérgicas nos gânglios da base e pela presença de corpos de Lewy. Esta patologia também provoca perda de neurônios do sistema nervoso central em uma região conhecida como substância negra e tem como principais sintomas a ocorrência de tremores, rigidez muscular e distúrbios de equilíbrio e marcha (OLIVEIRA et al., 2017).

O tratamento de tal doença neurodegenerativa pode ser realizado por meio de fisioterapia, ou ainda por medicamentos que vão agir na via dopaminérgica, com o objetivo de promover neuroproteção. Esses medicamentos têm como intuito melhorar os sistemas afetados pela doença (SOUZA; SOARES; MONTEIRO, 2017).

Entretanto, alguns meios fitoterápicos também são usados para o tratamento paliativo da DP. Embora os aparatos tecnológicos tenham alcançado largas proporções e aplicações no cotidiano, o homem do século XXI ainda recorre ao uso de diversas plantas como meio de manutenção da saúde. A vantagem do uso de plantas medicinais em relação aos medicamentos farmacológicos é que, por serem de origem natural, as consequências causadas ao organismo são menores. Contudo, o uso de compostos naturais na DP não tem eficácia comprovada para um tratamento prolongado, mas como profilaxia ou associado a fármacos (YUNES; PEDROSA; CECHINEL FILHO, 2001).

Para o Ministério da Saúde a fitoterapia seria uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. E, apesar de tal prática não ser nova, em 2006, foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e fitoterápicos, o qual teve a sua inclusão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) com objetivo de disponibilizar e garantir ao povo brasileiro o acesso a plantas medicinais cientificamente comprovadas (METZER et al., 2017).

Conforme os autores, é válido salientar que algumas plantas podem ser danosas ao organismo humano. Desse modo, nota-se a urgência de melhores esclarecimentos científicos acerca das características farmacológicas desses vegetais.

Dentre as plantas utilizadas como tratamento paliativo para a DP, o café têm se destacado. A cafeína está entre as dez drogas mais consumidas no mundo, sendo encontrada em diversas bebidas, alimentos e remédios. Essa substância pode ser encontrada em certas plantas e atua como estimulante, melhorando o estado de atenção e concentração, além de agir diminuindo a fadiga. Embora seus efeitos ainda estejam sendo elucidados de maneira clara, estudo mostra que a cafeína é um recurso promissor para o manejo de doenças neurodegenerativas, como a DP, o que se dá devido à sua interação com os receptores

Adenosina (A₂) no cérebro (FERNANDEZ-DUEÑAS; AZUAJE; CORDOBILLA, 2017).

Diante disso, percebe-se que embora o uso das plantas medicinais seja fundamentado como uma prática atemporal e cultural, uma vez que é configurada como uma herança repassada de modo verbal para muitas gerações, esses vegetais ainda são pouco elucidados na literatura científica, sendo esse o caso do café, por exemplo. Esse fato fornece um leque de riscos às famílias que utilizam diariamente tais recursos, sendo essa a razão da necessidade de pesquisas focadas para suprir tal lapso, que se mostra latente.

A descoberta de novas finalidades dos fitoterápicos pode corroborar em tratamentos de doenças graves que demandam atenção na qualidade de vida do paciente afetado pela enfermidade. A partir disso, o presente estudo tem por objetivo analisar a influência do consumo do café sobre a Doença de Parkinson e correlacionar os possíveis efeitos dessa substância com o tratamento da DP.

Assim, objetivou-se analisar a influência do consumo do café sobre a Doença de Parkinson e correlacionar os possíveis efeitos dessa substância com o tratamento da DP.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), a qual propicia a análise de artigos e fontes documentais diversas, conduzindo a uma síntese sobre documentos variados relacionados ao tema (SOUZA et al., 2013).

A RIL proporciona a leitura de informações pertinentes à sociedade, assim como à aplicabilidade de todos os conceitos nela apreendidos. Assim, para realização desse estudo foram utilizadas seis etapas: escolha do tema e definição do problema, busca ou amostragem na literatura, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos selecionados, interpretação, análise e síntese dos estudos para uma montagem fidedigna com os parâmetros mais atuais.

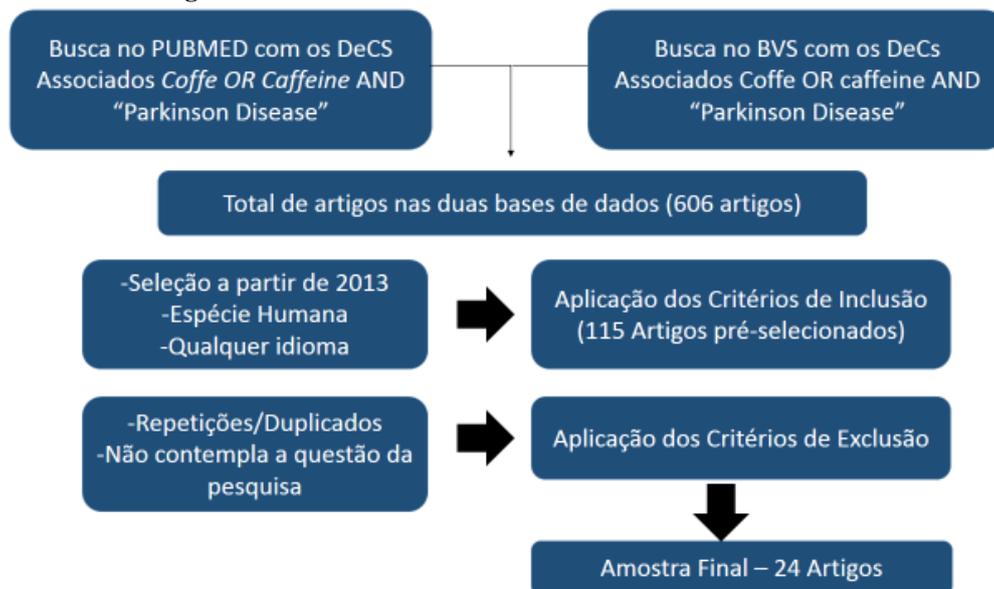
A primeira etapa consistiu na definição do título do trabalho com a finalidade de responder a questão norteadora da pesquisa: “Qual a interferência do consumo de café sobre a doença de Parkinson?”. Dessa forma, definimos o seguinte título: “Influência do café (cafeína) na doença de Parkinson”.

A segunda etapa consistiu em buscar a disponibilidade do tema na literatura científica de artigos com os descritores controlados em ciência da saúde em inglês *coffe OR caffeine AND "Parkinson Disease"* e as bases de dados eleitas foram: 1) Biblioteca Virtual em Saúde; 2) Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE); 3) *Medical Publisher* (PUBMED). A terceira e quarta etapa integraram os critérios de exclusão com o uso dos seguintes filtros: espécie humana, artigos completos e publicados entre 2013 e 2018, palavras chave do título, abordagem da questão norteadora, isto é, que atendam aos objetivos de correlacionar a interferência da substância cafeína com a progressão ou

causa da doença de Parkinson e artigos disponíveis em qualquer idioma. A partir disso, para melhor visualizar

o processo de amostragem, observar fluxograma 1, no qual definiu-se uma amostra final de 24 artigos.

Figura 1: Estudos selecionados encontrados nas bases de dados



Na quinta e sexta etapa, com a leitura dos artigos selecionados na amostra final, buscou-se entendimento do tema central a ser discutido no decorrer do material. Além disso, foi realizada uma leitura comparativa entre os artigos, com o objetivo central de assimilar as principais informações na montagem desse corrente estudo.

RESULTADOS

A partir dos artigos selecionados, emergiram sete categorias: efeito neuroprotetor (74,19%), aumento da discinesia (3,22%), piora cognitiva (3,22%), melhora na motricidade (6,44%), redução da necessidade de tratamento dopaminérgico (3,22%) e aumento da progressão da DP se houver ingestão de café e creatina (6,44%). Ademais, também foi identificado sem efeito (6,44%) (Quadro 1).

DISCUSSÃO

Em relação ao objetivo desta revisão, ou seja, analisar a influência do consumo do café sobre a Doença de Parkinson e correlacionar os possíveis efeitos dessa substância com o tratamento da DP, observou-se nos artigos que compõem a amostra, que o café possui um relevante efeito neuroprotetor em relação às doenças neurodegenerativas.

EFEITO NEUROPROTETOR

Dos 24 artigos analisados, 70,96% evidenciaram efeito neuroprotetor da cafeína. No geral, os estudos forneceram evidências adicionais que indicaram os efeitos protetores da ingestão do café.

O café/cafeína consumido a moderados níveis não parece apresentar efeitos nocivos para a saúde humana. Existem artigos que revisam dados avaliando o potencial preventivo e até terapêutico das Metilxantinas (MTXs), como a cafeína, em uma variedade de doenças neurodegenerativas. Dessa maneira, a visão negativa acerca do café mudou, uma vez que evidências mostraram que as MTXs possuem potenciais benefícios em doenças que concernem a morte celular no sistema nervoso. Desse modo, observou-se que a cafeína é um fármaco promissor para o manejo de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP) (OÑATIBIA-ASTIBIA; FRANCO; MARTÍNEZ-PINILLA, 2017).

Estudos de coorte também afirmam que o consumo ao longo da vida de café/cafeína está associado à taxa reduzida de declínio cognitivo relacionado à idade, ao risco reduzido de desenvolvimento Doença de Parkinson ou doença de Alzheimer e ao menor risco de acidente vascular cerebral. (NEHLIG, 2015).

O efeito protetor inerente à cafeína ocorre por alguns aspectos, como à ação antagonista da cafeína sobre os receptores Adenosina (A2A) dos gânglios da base (A2AR). Além disso, seu efeito neuroprotetor foi comprovado pela presença de uma molécula em especial, a quercetina. Essa substância protege células SH-SY5Y das toxinas que possam afetar o Sistema Nervoso Central. Em nível de formação dos corpos de Lewy, a cafeína se liga à proteína α -sinucleína induzindo mudanças conformacionais e impedindo sua agregação. No nível do estresse mitocondrial, a cafeína atua como um antioxidante que reduz o estresse oxidativo na DP e, portanto, retarda a progressão da doença. (LEE; MCGEER; MCGEER, 2016; CORDOBILLA et al., 2017; NEGIDA et al., 2017).

Evidenciou-se, ainda, que a ingestão de cafeína reduziu significativamente o risco de DP, sobretudo naqueles pacientes do estudo com alta suscetibilidade genética em comparação com aqueles com baixa vulnerabilidade. (PELLETIER et al., 2017).

Realizou-se um estudo com o intuito de identificar os biomarcadores moleculares para a Doença de Parkinson. Diante disso, descobriram-se níveis significativamente mais baixos de triptofano, cafeína e seus metabólitos. Assim, notou-se que uma diminuição nos níveis séricos de cafeína é consistente com uma associação inversa do consumo de cafeína com o desenvolvimento da Doença de Parkinson. (HATANO et al., 2015).

No entanto, as doses necessárias para exercer esses efeitos neuroprotetores podem ser muito altas. Para evitar uma possível toxicidade, foi construído um novo ligante bivalente unindo, covalentemente, a cafeína e o ácido docosahexaenoico (DHA), principal ácido graxo ômega-3 no cérebro, onde atua como transportador da cafeína no cérebro. Assim, nos estudos de Petzer e Cordobilla, da ligação sintética desses dois compostos, foi produzida a droga “cafeína-DHA”, a qual possui mais efeitos neuroprotetores que o uso isolado da cafeína. (PETZER; PETZER, 2015; CORDOBILLA et al., 2017).

É importante ressaltar que, a presente revisão está avaliando os dados científicos disponíveis atualmente sobre as interações farmacodinâmicas entre o sistema dopaminérgico e adenosinérgico, mas também sobre as interações entre cafeína e sistema dopaminérgico. A cafeína pode melhorar significativamente os sintomas da doença de Parkinson, mas também a síndrome extrapiramidal induzida por antipsicóticos por vias dopaminérgicas. (VOICULESCU et al., 2014).

PIORA COGNITIVA

A partir da catalogação de artigos, 3,22% relacionaram o consumo da cafeína com a piora cognitiva. Em um estudo randomizado, pacientes com DP e sonolência sob consumo de cafeína, foram analisados no quesito cognitivo a partir da *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), avaliação realizada anualmente, após 6 meses, usando versões alternadas 1–3. Em seguida, correlacionou-se o consumo da cafeína com piores resultados nos testes cognitivos (média de Avaliação Cognitiva de Montreal = 0,66 [0,01, 1,32] pior do que placebo) (PELLETIER et al., 2017).

MELHORA NA MOTRICIDADE

Na categorização, 6,44% apontaram o consumo do café com melhora da motricidade. Um estudo prospectivo de 4 anos investigou correlatos clínicos de cafeína em uma população de pacientes com DP. Nos modelos de regressão linear de efeito misto, tendo em conta o período do estudo, cada xícara de café expresso adicional por dia (50 mg de cafeína) foi associada a uma pontuação total de UPDRS (Doença de Parkinson Unificada Escala de Avaliação)

parte III de 5 pontos (Coef = -0,01 IC 95% -0,02 a 0,00), com LEDD (dose diária equivalente a L-dopa) reduzido em 50% (Coef = -0,01; IC95% = -0,15 a 0,00; p = 0,021) e com escore total NMSQuest (Questionário de sintomas de progressão motora e não motora sintomas) menor em 5 pontos (Coef = -0,01; IC95% = -0,01 a 0,00), mas não com total UPDRS parte IV (Coef = -0,00; IC 95% = -0,00 a 0,00)[UdW1]. Esses dados mostram que o consumo mais alto de cafeína associado a um acréscimo reduzido de deficiência motora e não motora através de um acompanhamento relativamente longo (MOCCIA et al., 2016)

Novos testes clínicos estão sendo realizados com substâncias como o café em relação aos efeitos sobre a Doença de Parkinson. Um estudo piloto investigando efeitos sintomáticos da cafeína em indivíduos com DP com sonolência diurna excessiva não encontrou benefício claro na sonolência diurna, mas melhora na motricidade dos sintomas foram observados em uma fase de longo prazo (KALIA; KALIA; LANG, 2015; PELLETIER et al., 2017).

TRATAMENTO COM L-DOPA

Na categorização, 3,22% apontou a diminuição da necessidade de tratamento dopaminérgico. No estudo de Pelletier, pacientes com parkinson foram divididos em 60 pacientes que receberam cafeína e 61 pacientes placebo. A partir disso, no grupo que fez uso da cafeína O consumo médio diário dessa substância foi de 296,1 ± 157,2 mg. Nos modelos de regressão de Cox, o maior consumo de cafeína foi associado a uma taxa menor de início do tratamento com l-Dopa (HR (hazard ratios) = 0,630; IC95% = 0,382-0,996). Dessa forma, pela primeira vez, os pacientes com DP com maior consumo de cafeína apresentaram redução necessidade de tratamento dopaminérgico e, especificamente, da L-Dopa, um marcador precoce de comprometimento motor e progressão da incapacidade (PELLETIER et al., 2017).

PROGRESSÃO DA DP ASSOCIADA AO USO DO CAFÉ

Dos artigos analisados, 6,44% relacionou o aumento da progressão da DP a ingestão de café. Os estudos de Simon constataram que a interação deletéria entre cafeína e creatina em relação à taxa de progressão da DP é influenciada pelo genótipo GRIN2A. Esse genótipo não foi associado com a taxa de progressão clínica da Doença de Parkinson (DP) no grupo placebo. Isso delatou a interação de fatores genéticos com fatores ambientais na progressão da DP (SIMON et al., 2017).

Além disso, notou-se, ainda, que a ingestão do café não possui efeito na progressão da Doença de Parkinson. Contudo, em pacientes que faziam uso de creatina o efeito do café tornava-se presente e demonstrava um aumento da progressão da doença de Parkinson (SIMON et al., 2015).

Quadro 1: Categorização dos estudos selecionados

| Categorias | Títulos | % (n) |
|---|--|------------------------------|
| Efeito neuroprotetor | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine as a lead compound for the design of therapeutic agents for the treatment of Parkinson's disease. 2. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD) 3. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease 4. Caffeine interaction with glutamate receptor gene GRIN2A: Parkinson's disease in Swedish population. 5. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression 6. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. 7. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease 8. Caffeine; the Forgotten Potential for Parkinson's Disease. 9. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. 10. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. 11. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? 12. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease 13. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. 14. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases 15. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies 16. Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study. 17. Molecular and pharmacodynamic interactions between caffeine and dopaminergic system. 18. Quercetin, not caffeine, is a major neuroprotective component in coffee 19. Synthesis and Characterization of a New Bivalent Ligand Combining Caffeine and Docosahexaenoic Acid 20. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. 21. The impact of coffee on health. 22. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases | 74,19% (n=22) |
| Aumento de discinesia | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD) | 3,22% (n=1) |
| Piora cognitiva | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD) | 3,22% (n=1) |
| Melhora na motricidade | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease 2. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. | 6,44% (n=2) |
| Redução necessidade de tratamento dopaminérgico | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD) | 3,22% (n=1) |
| Aumento da progressão da DP | <ol style="list-style-type: none"> 1. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression 2. Caffeine and Progression of Parkinson Disease: A Deleterious Interaction With Creatine. | 6,44% (n=2) |
| Sem efeito | <ol style="list-style-type: none"> 1. Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's Disease. 2. Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2 | 6,44% (n=2) |
| TOTAL | | 100% (n=31) |

SEM EFEITO NEUROPROTETOR

Ainda no agrupamento de artigos, 6,44% disseram que o café não possui efeito neuroprotetor. Existe ainda, pois, exceções acerca do efeito neuroprotetor. A partir dos resultados de caso-controle populacional na Dinamarca combinados aos resultados obtidos em estudos anteriores analisados através de

uma meta-análise, viu-se interação entre o consumo de café e 3 polimorfismos em ADORA2A e CYP1A2. O estudo indicou forte associação da Doença de Parkinson com o consumo diário de café entre os pacientes portadores de alelos variantes tanto no ADORA2A quanto no CYP1A2 (CHUANG et al., 2016).

Outra pesquisa investigou os correlatos motores e não motores do consumo de cafeína na DP e os achados indicaram que a ingestão de cafeína reduziu significativamente o risco de DP, sobretudo naqueles com alta suscetibilidade genética em comparação com aqueles com baixa vulnerabilidade (KUMAR et al., 2015).

CONCLUSÃO

A partir de alguns resultados evidenciou-se que o café possui potencial neuroprotetor por ser antagonista do receptor A2A, de caráter excitatório, promovendo redução no risco de desenvolver a Doença de Parkinson (DP). Além disso, a cafeína, um importante componente do café, também foi associada com a diminuição de tremores concatenados ao comprometimento motor e não motor ao longo da evolução dessa patologia.

Entretanto, o estudo em questão também mostrou controvérsias na correlação entre o uso da cafeína e o desenvolvimento da DP, visto que em alguns pacientes o efeito se mostrou inexistente, enquanto em outros o consumo do café apareceu como um fator de risco, denunciando a interferência da interação entre a cafeína com o genótipo do indivíduo. Dessa forma, nota-se que os estudos sobre a influência do café na DP ainda não permite uma conclusão definitiva, sendo por essa razão indispensável a realização de pesquisas adicionais focadas em suprir essa carência.

REFERÊNCIAS

- CANO-MARQUINA, A.; TARÍN, J. J.; CANO, A. The impact of coffee on health. **Maturitas**, v. 75, n. 1, p. 7-21, 2013.
- CHUANG, Y. et al. Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. **Neuroepidemiology**, v. 47, n. 3-4, p.192-200, 2016.
- DE SOUZA, M. T.; DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-6, 2013.
- DELAMARRE, A.; MEISSNER, W. G. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. **La Presse Médicale**, v. 46, n. 2, p. 175-181, 2017.
- DERKINDEREN, P.; SHANNON, K. M.; BRUNDIN, P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 976-979, 2014
- FAGUNDES, P. T. B. et al. Análise de interações gene x ambiente sobre a suscetibilidade para a doença de Parkinson. **Revista HCPA. Porto Alegre**, 2012.
- FERNANDEZ-DUEÑAS, V.; AZUAJE, M.; CORDOBILLA, B. et al. Synthesis and Characterization of a New Bivalent Ligand Combining Caffeine and Docosahexaenoic Acid. **Rev. Moleculares**, v. 22, n. 3, 2017.
- GROSSO, G. et al. Coffee, caffeine, and health outcomes: an umbrella review. **Annual review of nutrition**, v. 37, p. 131-156, 2017.
- HATANO, T. et al. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. jnnp-2014-309676, 2015.
- KALIA, L. V.; KALIA, S. K.; LANG, A. E. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 11, p. 1442-1450, 2015.
- KOLAHDOUZAN, M.; HAMADEH, M. J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 23, n. 4, p. 272-290, 2017.
- KUMAR, Prakash M. et al. Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's Disease. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, n. 2, 2015.
- MAIA, L. A. C. R. Doenças Demenciais e o Consumo de Café. **Faculdade de Medicina de Lisboa**, p. 91, 2001.
- MOCCIA, M. et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 32, p. 116-119, 2016.
- MOLSKA, G. R. **Avaliação farmacológica do extrato de café (Coffea arabica L.) sobre o sistema dopaminérgico e modelo animal da doença de Parkinson**. 2009.
- NEGIDA, A. et al. Caffeine; the Forgotten Potential for Parkinson's Disease. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets**, v. 16, n. 6, p. 652-657, 2017.
- NEHLIG, A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients?. **Practical neurology**, 2015.
- OÑATIBIA-ASTIBIA, A.; FRANCO, R.; MARTÍNEZ-PINILLA, E. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 11, p. 1-44, 2017.
- PETZER, J. P.; PETZER, A. Caffeine as a lead compound for the design of therapeutic agents for the treatment of Parkinson's disease. **Current medical chemistry**, v. 22, n. 8, p. 975 – 88, 2015.

PEREIRA, D.; GARRETT, C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. **Acta medica portuguesa**, v. 23, n. 1, p. 15-24, 2010.

POSTUMA, R. B. et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD) A randomized trial. **Neurology**, v. 89, n. 17, p. 1795-1803, 2017.

QI, H.; LI, S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. **Geriatrics & gerontology international**, v. 14, n. 2, p. 430-439, 2014.

ROSENDO, A.Y.; PEDROSA, R. C.; FILHO, VALDIR, C. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil **Quím. Nova**, v. 24, n. 1, 2013.

SIMON, D. K. ; TILLEY, B. C.; WILL, A. M. et al. Caffeine and Progression of Parkinson Disease: A Deleterious Interaction With Creatine. **Clin Neuropharmacol**, v. 38, n. 5, p. 163-9, 2015

SIMON, D. K. et al. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression. **Journal of the neurological sciences**, v. 375, p. 355-359, 2017.

DE SOUZA, M. T.; DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-6, 2013.

TORRÃO, A. S. et al. Different approaches, one target: understanding cellular mechanisms of Parkinson's and Alzheimer's diseases. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, p. s194-s205, 2012.

VOICULESCU, M. et al. Molecular and pharmacodynamic interactions between caffeine and dopaminergic system. **Journal of medicine and life**, v. 7, n. 4, p. 30, 2014.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Quím. Nova**, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.