Saúde e Desenvolvimento Humano ISSN 2317-8582 Editora Unilasalle

http://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento

Canoas, v. 12, n.3, 2024

Artigo de Revisão

Cafeína e doença de Alzheimer

Caffeine and Alzheimer's disease

http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v12i3.11173

Samuel Rodrigues do Nascimento Freitas[1] ORCID: 0000-0001-6317-0611, Ana Paula Rodrigues[2] ORCID 0000-0001-8376-0037

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, representando cerca de 50-70% dos casos. Atualmente, seu tratamento consiste em alvos terapêuticos secundários, não envolvidos diretamente com a fisiopatologia da doença. **Objetivo:** Revisar a literatura científica acerca da potencial atividade neuroprotetora da cafeína frente à DA. **Metodologia:** Foi realizado um estudo descritivo do tipo revisão de literatura. O lócus investigativo se deu mediante busca eletrônica nas bases *Scientific Eletronic 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). Sendo considerados os artigos publicados entre 2018 e 2023, envolvendo humanos e animais. A busca dos artigos se deu a partir da pesquisa das palavras-chave "*caffeine and Alzheimer disease*". **Resultados:** Dos oito estudos selecionados, quatro sugeriram que a cafeína possui atividade neuroprotetora significativa em modelos pré-clínicos. Cinco apontaram, com ressalvas, potencial terapêutico em humanos, na profilaxia de demências. **Conclusão:** A cafeína possui atividade neuroprotetora para a DA *in sílico*, *in vitro* e *in vivo*, mas esses resultados ainda não podem ser assegurados como translacionais. É necessário estudos clínicos multicêntricos com a cafeína isolada para averiguar sua potencial utilidade para o tratamento da DA.

Palavras-chaves: doença de Alzheimer; cafeína; demência.

[1] Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
[2] Universidade de La Empresa, Montevideo, Uruguai.
[*] **Autor correspondente:** Av. da Engenharia, Cnetro de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Recife-PE, Brasil, CEP: 50740-600. samuelrnfreitas@gmail.com.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, accounting for approximately 50-70% of cases. Currently, its treatment consists of secondary therapeutic targets, not directly involved with the pathophysiology of the disease. **Objective:** Review the scientific literature on the potential neuroprotective activity of caffeine against AD. **Methodology:** A descriptive study of the literature review type was carried out. The investigative locus was carried out through an electronic search in the Scientific Electronic Library (SciELO), Latin American and Caribbean Center for Health Sciences Information (BIREME-OPAS-OMS), and National Library of Medicine, USA (PubMed). Considering articles published between 2018 and 2023, involving humans and animals. The search for articles was based on the keywords “caffeine and Alzheimer disease”. **Results:** Of the eight studies selected, four suggested that caffeine has significant neuroprotective activity in preclinical models. Five pointed out, with reservations, therapeutic potential in humans, in the prophylaxis of dementia. **Conclusion:** Caffeine has neuroprotective activity for AD in silico, in vitro and in vivo, but these results cannot yet be assured as translational. Multicenter clinical studies with caffeine alone are needed to investigate its potential usefulness in the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; caffeine; dementia.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um aumento significativo da população mundial, bem como da longevidade das pessoas. Isso, por sua vez, implica em uma maior incidência de doenças crônicas. Entre os pacientes com mais de 65 anos, destacam-se as demências – síndromes neurodegenerativas que provocam declínio das capacidades mentais superiores[(1)]. A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, representando cerca de 50-70% dos casos[(2)]. Estima-se que cerca de 44 milhões de pessoas convivam com a doença, com previsão de triplicação na metade do século XXI[(3)].

A DA acarreta comprometimento cognitivo e manifestações neuropsiquiátricas clínicas significativas, impedindo a realização de tarefas simples; pode-se citar, no quadro sintomatológico da doença: perda de memória recente, deficiência na fala e na linguagem corporal, perda das funções viso-espaciais, agressividade, alucinações e depressão. O impacto social da doença não pode ser perfeitamente mensurado, mas entende-se que envolve a sobrecarga da família – que responde por cerca de 80% dos gastos do tratamento, além da prestação de cuidados[(4)]; outro ponto importante é a demanda financeira do Estado, apenas nos Estados Unidos da América, espera-se um gasto de U$ 600 bi em 2050[(3)].

A DA ainda é considerada uma doença de natureza idiopática, mas sabe-se que algumas mutações genéticas estão envolvidas na sua patogenia. Acredita-se que cerca de 70% da fisiopatologia da doença decorra de fatores bioquímicos e gênicos e 30% de interações ambientais[(5)]. Em particular, a ativação microglial pela deposição de proteínas amiloides nos neurônios, como consequência de interações poligênicas, deflagra um processo inflamatório intenso que caracteriza a doença[(6)]. Três genes especificamente – proteína precursora de amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) – parecem ter envolvimento com a DA manifesta com mania, uma forma rara e precoce da doença que pode se manifestar em pacientes com idade entre 30 e 50 anos[(7)].

Do ponto de vista histopatológico, a DA se caracteriza pela presença de placas amiloides, emaranhados neurofibrilares (NFTs), filamentos neurópilos, neurites distróficas, astrogliose,

angiopatia amiloide cerebral e ativação microglial. Frequentemente também se observa formação de corpos de Lewy – agregados de neurofilamentos de alfa-sinucleína[3]. Esses achados se observam primeiramente no neocórtex basal, temporal e orbitofrontal do cérebro; seguidamente, podem ser identificados em todo o neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo e gânglios da base. Em casos avançados, as placas amiloides também podem ser encontradas em todo o mesencéfalo, tronco cerebral inferior e córtex cerebelar[8].

O depósito de proteína amiloide decorre de erros das enzimas β-secretases e γ-secretases na clivagem da APP, uma macromolécula integral de membrana plasmática, o que gera a formação de fibrilas Aβ insolúveis. Essas fibrilas se depositam em oligômeros nas fendas sinápticas, comprometendo, portanto, a comunicação nervosa. Em seguida, ocorre polimerização e formação de placas que, por sua vez, ativam proteínas quinase. As quinases fosforilam a proteína τ associada aos microtúbulos que formam NTFs e recrutam micróglias ativas à região, promovendo uma resposta inflamatória [8].

Atualmente, o tratamento da DA consiste em alvos terapêuticos secundários, não envolvidos diretamente com a fisiopatologia da doença. Além disso, existem limitações farmacoterápicas importantes, como baixa absorção, instabilidade físico-química, toxicidade hepática, neural e renal[8]. Rivastigmina, donezepila e galantamina, antagonistas da acetilcolinesterase, são exemplos de fármacos habitualmente prescritos para essa condição. Alguns estudos, no entanto, apontam um possível efeito neuroprotetor da cafeína frente à DA, tornando-a assim uma entidade química farmacologicamente ativa a ser explorada [9,10].

Dada a necessidade da descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, seguros e eficazes, que contornem as limitações da farmacoterapia atual, este estudo revisa as evidências descritas na literatura acerca da relação entre a cafeína, uma metilxantina presente em diversos alimentos, e a DA, como forma de contribuir com o debate científico deste tópico.

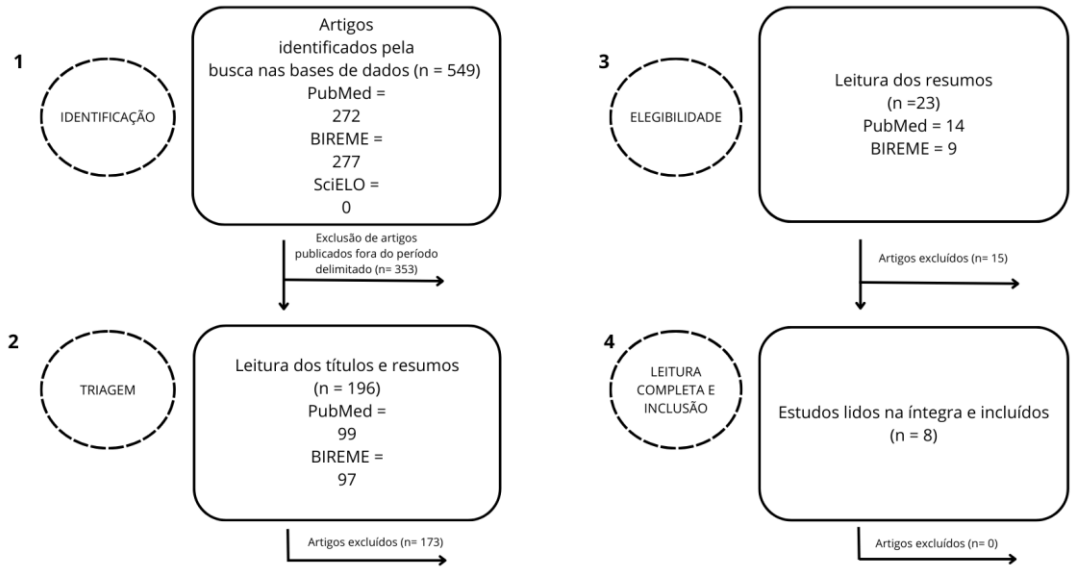
METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo do tipo revisão de literatura. O lócus investigativo se deu mediante busca eletrônica nas bases *Scientific Eletronic Library* (SciELO), Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS), e *National Library of Medicine*, dos Estados Unidos da América (PubMed). Foram considerados artigos publicados entre 2018 e 2023, envolvendo humanos e animais, no idioma inglês, português e espanhol.

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

Com o uso dos descritores supracitados foram identificados 272 artigos científicos no PubMed e 277 no BIREME. No SciELO, no entanto, nenhum artigo foi identificado. Após a exclusão dos artigos publicados fora do período delimitado, restaram 99 no PubMed e 97 no BIREME. Após essa primeira triagem, os artigos foram submetidos à leitura dos títulos, restando 23 selecionados. A partir da leitura dos resumos destes últimos artigos, foram escolhidos os que se adequaram aos objetivos deste estudo, como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma representativo da seleção dos artigos elegidos para utilização no presente estudo.



Fonte: Autoria própria.

National Library of Medicine, dos EUA (PubMed); Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS); *Scientific Eletronic Library* (SciELO).

RESULTADOS

Dentre os artigos identificados, foram selecionados oito para o presente estudo, dos quais um é proveniente da base de dados BIREME, enquanto sete são oriundos do PubMed. Todos estes, por sua vez, estão organizados no Quadro 1.

Quadro 1. artigos selecionados para esta revisão

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	Principais resultados
(10)	Examinar o papel potencial do consumo constante de cafeína no desenvolvimento da DA com base em estudos em humanos e no tratamento da DA com base em estudos experimentais. O segundo objetivo é recomendar dosagens, frequências e durações de cafeína que possam ser benéficas.	Revisão de literatura de 15 estudos em humanos, incluindo estudos de caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais e meta-análises.	De acordo com os estudos, do ponto de vista epidemiológico, o consumo regular de cafeína parece depletar a incidência de DA em humanos, mas ainda não há evidências que justifiquem a utilização clínica.
(11)	Examinar os estudos sobre o papel da cafeína no controle da DA e da doença de Parkinson.	Revisão de literatura, com foco em artigos de estudos pré-clínicos in vivo e in vitro de neurodegeneração, com foco em DA e doença de Parkinson. As publicações foram coletadas usando as palavras-chave: “Neuroprotection”, “neuroprotective” e	Os efeitos neuroprotetores da cafeína decorrem exclusivamente do seu efeito antioxidante e anti-inflamatório nos neurônios do sistema nervoso central. Os efeitos antioxidantes são alcançados pelo seu impacto contra a expressão reduzida de Nrf-

		"caffeine".	2, dado que o silenciamento de Nrf-2 nas células HT-22 pode resultar na perda dos efeitos neuroprotetores da cafeína. Os efeitos anti-neuroinflamatórios da cafeína, por sua vez, são alcançados principalmente pela supressão do receptor microglial ativado de adenosina A2A.
(12)	Esclarecer o impacto da cafeína na cognição e na DA, revisando todas as pesquisas relevantes publicadas sobre esse tópico.	Estudo descritivo do tipo revisão de literatura. O lócus investigativo se deu no *Web of Science* e no *PubMed*, incluindo estudos relacionados ao efeito da cafeína e cognição. Foram usadas as palavras-chave cafeína, café, Alzheimer e cognição. Foram excluídas todas as revisões.	Os estudos clínicos também apontam que a cafeína é um normalizador cognitivo e não um intensificador cognitivo. A revisão também encontrou fortes evidências baseadas em estudos in vivo e in vitro de que a cafeína tem alguns efeitos positivos em modelos de DA.
(13)	Avaliar o potencial da cafeína na profilaxia e tratamento da DA.	Estudo descritivo do tipo revisão de literatura, realizado mediante busca eletrônica no PubMed, considerando artigos publicados até dezembro de 2020.	Em modelos pré-clínicos a cafeína mostra atividade neuroprotetora significativa – proteção de declínio cognitivo, atividade antiapopitótica.
(14)	Avaliar os efeitos da ingestão oral crônica de cafeína em dois modelos de camundongos transgênicos com DA, 5xFAD e Tg4-42.	Estudo pré-clínico onde grupos de camundongos foram tratados com 300 mg/l de cafeína nos bebedouros, a partir dos 2 meses de idade, até quatro meses.	A cafeína diminui a perda de neurônios do hipocampo, melhora a neurogênese e ajuda no resgate da memória espacial de camundongos Tg4-42.
(15)	Esclarecer a relação entre cafeína e doença de Alzheimer, fazendo um amplo panorama dos mais importantes estudos clínicos e pré-clínicos.	Estudo descritivo do tipo revisão de literatura, onde os autores expõem os principais estudos que versam sobre o tema e discutem as principais teorias que o permeiam.	A cafeína apresenta potencial neuroprotetor frente à doença de Alzheimer, possivelmente em razão de sua atividade antioxidante. Contudo, não houve comprovação disso em estudos clínicos coorte.
(16)	Avaliar a potencial atividade protetora da cafeína contra o declínio cognitivo da doença de Alzheimer em indivíduos adultos.	O grupo examinou números de 1.409 adultos com idade entre 65 e 79 anos, que foram monitorados por uma média de 21 anos.	Os consumidores médios de café tiveram um risco 65% menor de desenvolver demência.
(17)	Revisar as percepções recentes sobre o papel do consumo de cafeína como uma estratégia preventiva para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas mais comuns.	Estudo descritivo do tipo revisão de literatura.	A cafeína aparenta ser útil na profilaxia de doenças neurodegenerativas, inclusive a DA, mas alguns estudos apontam a necessidade de doses mais altas, portanto é necessário o desenvolvimento de formas farmacêuticas que controlem a sua liberação.

Fonte: autoria própria

Dos oito artigos selecionados para este estudo, seis são revisão de literatura [10–13,15,17], um estudo pré-clínico[14] e um estudo coorte[16].

Quatro estudos sugeriram que a cafeína possui atividade neuroprotetora significativa em modelo animal[11–14]. Cinco apontaram, com ressalvas, potencial terapêutico em humanos [10,11,15–17].

DISCUSSÃO

Do ponto de vista epidemiológico, o consumo regular – mais de cinco vezes por semana – de 200 a 500 mg ao dia de cafeína, de chá ou de café, parece minimizar a incidência de DA[10]. Isso concorda com os resultados da maioria dos estudos de controle randomizados, dos estudos transversais e dos estudos epidemiológicos longitudinais[12], embora haja estudos que apontem divergências interpretativas desses resultados[13]. O volume de bebida para atingir essa dose, no entanto, possui certo grau de variação, conforme mostra o Quadro 2.

O consumo de 690 a 1.150 mg/d de café (270 a 450 mg/d de cafeína) pode reduzir o risco de desenvolvimento de DA em até 58%; por outro lado, o consumo diário de café em um volume que corresponda a 243 mg/dia de cafeína parece reduzir esse risco em 31% [10]. De modo geral, as estatísticas apontam que consumidores médios de café têm diminuição de 65% do risco de desenvolvimento de demências[16].

O consumo de chá verde também parece ter uma relação dose-dependente inversa com o desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Indivíduos que consumiram mais de 200 ml/d de chá verde (30 mg/d de cafeína) e 100 ml/d (15 mg/d de cafeína) tiveram um risco de comprometimento cognitivo significativamente menor em 54% e 38%, respectivamente, em comparação com indivíduos que consumiram um volume abaixo de 300 ml/semana (45 mg/semana de cafeína, referência). O chá preto ou oolong parece ter uma relação mais inversa em comparação com o chá verde, com um OR de 0,46 (95% CI = 0,31-0,68) para acima de 215 ml/d (37 mg/d de cafeína)[10]. Em humanos, o que parece melhor explicar esses resultados é a capacidade antioxidante da cafeína[15].

Quadro 2. Concentração de cafeína por volume de café e chá.

Produto	Variáveis	Teor médio de cafeína	Referência
Café	Tipo do grão do café, se Arábica ou Robusta; modo de preparo, se filtrado ou cozido; tipos de porção, se descafeinado ou não.	90 mg por 230 mL.	**(18)**
Chá	Tipo de chá, se verde não fermentado ou se preto fermentado; processos unitários na indústria, pois a fermentação e oxidação dos polifenóis das folhas exercem certo grau de influência no teor de cafeína.	Chá verde não fermentado: 15 mg por 100 mL. Chá oolong semifermentado e chá preto fermentado: 17 mg PO 100 mL.	**(19)**

Fonte: autoria própria

Um estudo acompanhou 1.409 adultos, com idade entre 65 e 79 anos, por uma média de 21 anos e tempo mínimo de 10 anos. O uso de cafeína foi monitorado considerando o consumo de café ou de chá baixo (0-2 xícaras), médio (3-5 xícaras) ou alto (mais de 5 xícaras). Dessa população, 61 pessoas foram diagnosticadas com demência. Observou-se que não houve relação entre o consumo de chá e DA, mas os consumidores de café tiveram 65% menos risco de desenvolver a doença[16].

Uma revisão de literatura sobre a relação da cafeína com demências concluiu que o consumo moderado e constante de cafeína pode ser capaz de diminuir o declínio cognitivo causado por demências, o que inclui a DA. Além disso, discutiu o desenvolvimento de formas farmacêuticas de

liberação controlada que permitam a manutenção de níveis séricos adequados da substância para a profilaxia da doença[17]. Outros estudos, no entanto, ainda não enxergam evidências clínicas que sustentem o seu uso[10,15].

Os estudos sobre a atividade neuroprotetora da cafeína, estimando sua dose a partir do consumo de café ou de chá, podem ter como fator de confusão o fato de outras substâncias presentes nessas bebidas também exercerem atividade semelhante. Pode-se citar o ácido clorogênico, o ácido cafeico e a trigonelina – que em modelo pré-clínico é capaz de diminuir a perda neuronal e exercer atividade antioxidante e anti-inflamatória[12]. Há também substâncias como os diterpenos e acrilamida, no café, que mostram um efeito contrário, sendo neurotóxicos[15].

Um estudo avaliou os efeitos da cafeína em duas linhagens de camundongos geneticamente modificados portadores de DA, 5xFAD e Tg4-42. Os animais foram separados em grupos e receberam comida e água *ad libitum*. Na água, foi adicionado, durante quatro meses, 300 mg/l. O consumo médio dos animais foi de ~ 5mL por dia, o equivalente a um consumo diário de 1,5 mg por animal, o que se equipara a uma dose próxima de 500mg/dia em um humano. O grupo tratado teve diminuição da perda de neurônios e de déficits de aprendizado[14]. Animais tratados com cafeína ou café cafeinado em outros estudos também apresentam maior depuração de Aβ, melhor preservação da memória de trabalho e níveis plasmáticos mais altos de GCSF correlacionados com melhor cognição[12].

Em camundongos transgênicos, a cafeína protege contra o comprometimento cognitivo, reduz os níveis de Aβ no hipocampo e restaura os níveis de adenosina cerebral. A ação antiapopitótica dessa substância parece se reproduzir na maioria dos ensaios pré-clínicos (13). Uma atividade relevante também observada nos modelos murinos é a capacidade da cafeína de diminuir o estresse oxidativo pela regulação do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf-2), da heme oxigenase-1, do nível de peroxidação lipídica e de espécies reativas de oxigênio[11]. Além disso, estudos com coelhos ou nematóides não transgênicos submetidos a modelos de DA também trazem evidências suplementares dessa potencial neuroproteção[15].

Várias hipóteses podem explicar a neuroproteção mediada pela cafeína, dentre as mais recorrentes estão a minimização da depleção de acetilcolina, a inibição da enzima 1 de clivagem da proteína precursora amiloide B-side (16), a capacidade antioxidante e anti-inflamatória da substância no sistema nervoso central[11] e a ativação de astrócitos[15]. Por possuírem grande plasticidade e diversidade de função, os astrócitos parecem ser importantes para a manutenção da homeostase do microambiente neural. A inibição da fosfodiesterase também é um mecanismo interessante para essa discussão[17].

Algumas evidências de estudos *in silico* sugerem um efeito direto da cafeína sobre o peptídeo beta-amilóide. Ao que parece, a cafeína é capaz de desestabilizar a estrutura dos complexos beta-amilóide por meio de múltiplos mecanismos, incluindo interações físico-químicas como a quebra de pontes de hidrogênio interproteicas e a inibição da oligomerização beta-amilóide. Além disso, a cafeína também foi proposta como um potencial inibidor da acetilcolinesterase, o que gera aumento de acetilcolina. Já os estudos *in vitro* indicam que a relação entre cafeína e DA parece decorrer de interações dessa substância com o Ca^{2+}, a rianodina e os receptores NMDA[15].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos retrospectivos, como coortes com pacientes saudáveis apontam o consumo de cafeína como fator protetor para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, no entanto, algumas limitações precisam ser consideradas. Dentre essas, pode-se citar o fato de alguns estudos considerarem o consumo de chá ou café como referência para o consumo de cafeína, o que se caracteriza como um fator de confusão, pois há outros metabólitos secundários nessas bebidas que

podem exercer atividade biológica sinérgica, aditiva ou antagonista da cafeína, influenciando, ´portanto, no resultado da pesquisa. Outrossim, a concentração de cafeína varia nos cafés e chás em razão de fatores externos, origem, processamento e fermentação.

Para além de um potencial efeito preventivo, a cafeína possui atividade neuroprotetora frente à DA em modelos pré-clínicos em que a doença já está instaurada. Isso pode ser visto em estudos *in sílico, in vitro* e *in vivo*, mas esses resultados ainda não podem ser assegurados como translacionais, sendo necessário estudos clínicos multicêntricos com a substância isolada para averiguar sua potencial utilidade.

Contribuição dos autores

Samuel Rodrigues do Nascimento Freitas: Concepção do estudo, levantamento bibliográfico, redação e revisão final do manuscrito.

Ana Paula Rodrigues: Orientação acadêmica e revisão do manuscrito.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol*. 1º de junho de 2018;66(11):377–86. Disponível em: https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519.

2. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurologia*. 1º de janeiro de 2021;36(1):39–49. Disponível em: 10.1016/j.nrl.2017.10.005.

3. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2018;25(1):59–70. Disponível em: https://doi.org/10.1111/ene.13439.

4. Freire DS, Silva AS da, Borin FYY. A fisiopatologia da doença de alzheimer. *Revista Terra & Cultura:* Cadernos de Ensino e Pesquisa. 29 de novembro de 2022;38(especial):237–51.

5. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Roles of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders. *Lancet Neurol.* março de 2011;10(3):241–52. Disponível em: https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70325-2.

6. Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain*. dezembro de 2015;138(12):3673–84. Disponível em: https://doi.org/10.1093/brain/awv268.

7. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 6 de janeiro de 2011;3(1):1. Disponível em: https://doi.org/10.1186%2Falzrt59.

8. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 19 de julho de 2019;14:5541–54. Disponível em: https://doi.org/10.2147/ijn.s200490.

9. Śliwińska S, Jeziorek M. The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Rocz Panstw Zakl Hig*.

2021;72(1):29–39. Disponível em: https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0154.

10. Zhou X, Zhang L. The Neuroprotective Effects of Moderate and Regular Caffeine Consumption in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 17 de agosto de 2021;2021:5568011. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2021/5568011.

11. Ikram M, Park TJ, Ali T, Kim MO. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Caffeine against Alzheimer's and Parkinson's Disease: Insight into the Role of Nrf-2 and A2AR Signaling. *Antioxidants* (Basel). 22 de setembro de 2020;9(9):902. Disponível em: https://doi.org/10.3390%2Fantiox9090902.

12. M Yelanchezian YM, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Neuroprotective Effect of Caffeine in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 10 de junho de 2022;27(12):3737. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules27123737.

13. Londzin P, Zamora M, Kąkol B, Taborek A, Folwarczna J. Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease—A Review of Experimental Studies. *Nutrients*. 6 de fevereiro de 2021;13(2):537. Disponível em: https://doi.org/10.3390%2Fnu13020537.

14. Stazi M, Lehmann S, Sakib MS, Pena-Centeno T, Büschgens L, Fischer A, et al. Long-term caffeine treatment of Alzheimer mouse models ameliorates behavioural deficits and neuron loss and promotes cellular and molecular markers of neurogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(1):55. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00018-021-04062-8.

15. Schreiner TG, Popescu BO. Impact of Caffeine on Alzheimer's Disease Pathogenesis—Protective or Risk Factor? *Life* (Basel). 22 de fevereiro de 2022;12(3):330. Disponível em: https://doi.org/10.3390/life12030330.

16. Hussain A, Tabrez ES, Mavrych V, Bolgova O, Peela JR. Caffeine: A Potential Protective Agent Against Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2018;28(1):67–72. Disponível em: https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2018021391.

17. Ruggiero M, Calvello R, Porro C, Messina G, Cianciulli A, Panaro MA. Neurodegenerative Diseases: Can Caffeine Be a Powerful Ally to Weaken Neuroinflammation? *Int J Mol Sci*. 26 de outubro de 2022;23(21):12958. Disponível em: 10.3390/ijms232112958.

18. Nehlig A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *23*(4), 563–576. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(98)00050-5

19. Cabrera, C., Artacho, R., & Giménez, R. (2006). Beneficial effects of green tea--a review. *Journal of the American College of Nutrition*, *25*(2), 79–99. https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719518