

Neuroplasticidade associada à cafeína

Neuroplasticity associated with caffeine

Neuroplasticidad asociada con la cafeína

Vinicius Faustino Lima de Oliveira¹, Danilo José Silva Moreira²,
Karoline Rossi³, Juliana Brito da Fonseca⁴,
Suzana dos Santos Vasconcelos⁵, Murilo da Silva Linhares⁶,
Luiz Thiago Oliveira Lopes⁷, Elane de Nazaré Magno Ferreira⁸

- 1.Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3797-8200>
- 2.Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5366-663X>
- 3.Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4518-2920>
- 4.Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0002-4293-2821>
- 5.Graduanda em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0003-4751-7712>
- 6.Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-0940-7381>
- 7.Graduando em Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-3070-4823>
- 8.Biomédica (UFPA), Doutora em Neurociências (UNIFESP), Professora de Histologia e Fisiopatologia no curso de Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde (DCBS), Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4069-6586>

Resumo

Introdução. A cafeína (1,3,7 trimetilxantina) consiste em um composto ergogênico. Tal efeito se deve principalmente por ser um antagonista não seletivo de receptores de adenosina A1 e A2A. A neuroplasticidade é a propriedade do sistema nervoso central de se adaptar em resposta a um estímulo intrínseco ou extrínseco. **Objetivo.** Elencar os efeitos da cafeína na neuroplasticidade. **Método.** O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. **Resultados.** Foram incluídos 6 artigos. Observa-se que a região cerebral de maior ação da cafeína apontada pelos estudos é o hipocampo. Outros achados incluem a potencialização do funcionamento de mitocôndrias em sinapses, bem como melhora da memória espacial. **Conclusão.** A cafeína exerce efeito positivo sobre a neuroplasticidade, principalmente em topografia do hipocampo. Efeitos benéficos da cafeína aparentemente são mais bem vistos com consumo crônico de doses medianas, ou inferiores aos níveis tóxicos.

Unitermos. Cafeína; café; neuroplasticidade; neurologia

Abstract

Introduction. Caffeine (1,3,7 trimethylxanthine) is an ergogenic compound. This effect is primarily due to its role as a non-selective antagonist of A1 and A2A adenosine receptors. Neuroplasticity is the central nervous system's ability to adapt in response to intrinsic or extrinsic stimuli. **Objective.** To highlight the effects of caffeine on neuroplasticity. **Method.** The study consists of an integrative literature review. **Results.** Six articles were included. It was observed that the hippocampus is the brain region most affected by caffeine according to the studies. Other findings include enhanced mitochondrial function in synapses and improved spatial memory. **Conclusion.** Caffeine exerts a positive effect on neuroplasticity, primarily in the hippocampal region. The beneficial effects of caffeine are most apparent with chronic consumption of moderate doses, below toxic levels.

Keywords. Caffeine; coffee; neuroplasticity; neurology

Resumen

Introducción. La cafeína (1,3,7 trimetilxantina) es un compuesto ergogénico. Este efecto se debe principalmente a su papel como antagonista no selectivo de los receptores de adenosina A1 y A2A. La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso central para adaptarse en respuesta a estímulos intrínsecos o extrínsecos. **Objetivo.** Destacar los efectos de la cafeína sobre la neuroplasticidad. **Método.** El estudio consiste en una revisión integrativa de la literatura. **Resultados.** Se incluyeron 6 artículos. Se observó que el hipocampo es la región cerebral más afectada por la cafeína según los estudios. Otros hallazgos incluyen la mejora de la función mitocondrial en sinapsis y la mejora de la memoria espacial. **Conclusión.** La cafeína ejerce un efecto positivo sobre la neuroplasticidad, principalmente en la región del hipocampo. Los efectos beneficiosos de la cafeína son más evidentes con el consumo crónico de dosis moderadas, por debajo de los niveles tóxicos.

Palabras clave. Cafeína; café; neuroplasticidad; neurología

Trabalho realizado na Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Macapá-AP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/10/2024

Aceito em: 13/05/2025

Endereço de correspondência: Elane NM Ferreira. Avenida Um,183. Residencial Camapá. Casa D. Jardim Marco Zero. Macapá-AP, Brasil. CEP 68903-345. Email: elanemagno@gmail.com

INTRODUÇÃO

A cafeína (1,3,7 trimetilxantina) consiste em um composto ergogênico de uso disseminado, presente em diversos produtos como cafés, chás e suplementos alimentares. Suas principais e mais conhecidas propriedades, quando consumida de forma moderada, são o aumento da atenção e diminuição da sonolência. Tal efeito se deve principalmente por ser um antagonista não seletivo de receptores de adenosina A1 e A2A, tendo seu principal mecanismo de ação efetivo, quando consumido em baixas a moderadas doses, ou seja, não tóxicas^{1,2}.

Neuroplasticidade consiste na capacidade do tecido nervoso em esboçar uma resposta a estímulos, sejam ambientais ou internos, seja fraca a extremamente forte, resultando em mudança de função ou estrutura, ocorrendo desde o desenvolvimento até a vida adulta. Sua manifestação é descrita de três formas diferentes:

morfológica, mudanças em axônios, dendritos e sinapses; funcional, de base fisiológica nas sinapses; e comportamental por processo de aprendizagem e formação de memória³.

A interação entre material genético e as ações do ambiente é chamado de plasticidade ontogenética. Existem períodos de maior suscetibilidade dessas alterações, os períodos sensíveis ou críticos, que no ser humano, para aquisição de linguagem, pode-se estender até a adolescência. Antagônico ao período crítico, pode-se expor os comportamentos inatos, e ou períodos críticos bem curtos, como o “*imprinting*”, comportamento inato de aves associando objeto móvel grande a sua mãe³.

A neuroplasticidade adulta difere da plasticidade ontogenética, visto que se concentra principalmente sobre sinapses. A neurogênese é presente em diversas regiões do tecido nervoso durante o desenvolvimento, porém após o nascimento se limita ao giro denteadoo do hipocampo, zona subependimária dos ventrículos laterais e hipotálamo. A explicação para isso decorre da presença de células tronco multipotentes nessas regiões, que se supõe serem capazes de dar origem a neurônios e células auxiliares de neurônios³.

No final do século XX, foi descoberto o principal mecanismo de plasticidade sináptica, a potencialização de longa duração (LTP). LTP está presente em sinapses glutamatergicas, e sua atividade depende da associação do glutamato com receptores pós-sinápticos como o tipo AMPA⁵ e o tipo NMDA⁶. Topograficamente, essas sinapses podem

ser encontradas no sistema nervoso central em estruturas como o hipocampo, córtex, cerebelo e amigdala³.

LTP consiste em um aumento prolongado de magnitude da resposta sináptica a um estímulo. A intensidade do estímulo é fator importante para LTP, sendo que a quantidade de glutamato liberado na fenda sináptica, abre canais AMPA e interfere na amplitude do potencial pós sinapse excitatório de forma proporcional. Em situações de baixo estímulo, íons magnésio bloqueiam os canais NMDA, ficando inativos. Quando o estímulo é forte o suficiente, íons magnésio são desligados dos receptores NMDA e o glutamato provoca sua abertura, levando a internalização de íons sódio e cálcio, resultando em aumento da sensibilidade da espinha dendrítica pós-sináptica ao glutamato, aumentando os potenciais pós sinápticos excitatórios³.

A LTP, da mesma forma que a memória de longa duração apresenta uma fase inicial que é curta, com duração de minutos; uma fase precoce, que dura algumas horas; e a fase tardia, que pode durar para o resto da vida. Tanto a LTP, quanto a memória de longa duração dependem de sinalização para sinalização de RNA, com consequente produção de proteínas³.

Como fenômeno inverso a LTP, existe a depressão de longa duração (LTD). A exposição de terminais pré-sinápticos a estímulos de baixa frequência, gera uma modulação duradoura do potencial pós-sináptico. Neste cenário, aparentemente, a entrada pelas membranas dos dendritos de pouca quantidade de íons cálcio, ativam

fosfatas, que são enzimas desfosforilantes, levando a retirada de canais AMPA da membrana por endocitose, impedindo sua interação com o glutamato, diminuindo a resposta pós-sináptica³. Este artigo tem por objetivo observar efeitos da cafeína na neuroplasticidade.

MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. As fontes de dados foram PubMed, Embase e *Clinics Articles Review*, e a combinação de termos de busca empregada foi a seguinte: "(caffeine OR coffee) AND neuroplasticity". Foi aplicado um filtro temporal que limitou o espaço amostral para artigos dos últimos 10 anos, sem restrição de idiomas. Ao todo foram encontrados 45 artigos, sendo então identificados, triados, e incluídos, levando-se em consideração a seguinte questão central norteadora: "Efeitos da cafeína na neuroplasticidade cerebral". Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, randomizados ou não, que tinham como objetivo claro a comparação e estudo dos efeitos da cafeína na neuroplasticidade cerebral em ratos. Foram descartados artigos que não se enquadram nestas condições, bem como os duplicados. Para agrupamento dos dados foi utilizado o programa Microsoft EXCEL.

RESULTADOS

Após a aplicação do processo metodológico, foram incluídos seis artigos nos resultados deste estudo que estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Agrupamento de resultados.

Autor e ano	Título	Neuroplasticidade
Lopes <i>et al.</i> 2019 ²	The physiological effects of caffeine on synaptic transmission and plasticity in the mouse hippocampus selectively depend on adenosine A1 and A2A receptors	1 - Aumento da transmissão sináptica basal em fatias do hipocampo de camundongos com consumo moderado de cafeína. 2- Diminuição da amplitude da LTP – potencialização de longo prazo, em hipocampo de ratos.
Alves <i>et al.</i> 2023 ¹	The striatum drives the ergogenic effects of caffeine	1 – Aumento do tempo de preensão, com aplicação intraestriatal em camundongos. 2 – Mudança de LTD para LTP no corpo caloso e região dorsolateral do corpo estriado. 3 - Aumento agudo de massa e potencial de membrana das mitocôndrias.
Lopes <i>et al.</i> 2023 ⁴	Effects of chronic caffeine consumption on synaptic function, metabolism and adenosine modulation in different brain areas	1 – Tendencia a diminuição de LTP em ratos que consumiram cafeína. 2 – Cafeína aumenta a competência metabólica das sinapses. 3 - Houve diminuição do lactato disponível para a formação de Acetil-CoA no córtex cerebral de ratos.
Duarte <i>et al.</i> 2019 ⁵	Impact of Caffeine Consumption on Type 2 Diabetes-Induced Spatial Memory Impairment and Neurochemical Alterations in the Hippocampus	1 – Uso crônico de cafeína previne comprometimento de memória espacial dependente de hipocampo. 2 – Cafeína em ratos previne astrogliose hipocampal induzido por diabetes. 3 - Cafeína em ratos previne degeneração sináptica do hipocampo.
Paiva <i>et al.</i> 2022 ⁶	Caffeine intake exerts dual genome-wide effects on hippocampal metabolism and learning-dependent transcription	1 - Consumo de cafeína diminui a acetilação de histonas de genes associados ao hipocampo. 2 - Uso crônico de cafeína provoca no hipocampo desacetilação global em genes, modulando positivamente atividade neuronal e transmissão sináptica. 3 - Ingestão crônica de cafeína tem ação epigenética positiva nas sinapses hipocampais.
Blaise <i>et al.</i> , 2018 ⁷	Caffeine consumption disrupts hippocampal long-term potentiation in freely behaving rats	1 - Ratos tratados com cafeína tiveram queda mais acentuada de LTP do que os controles.

LTD – depressão de longa duração; LTP – potenciais de longa duração.

DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados dispostos na Tabela 1, observa-se que a região cerebral de maior ação da cafeína apontada pelos estudos é o hipocampo. Outros achados incluem a potencialização do funcionamento de mitocôndrias em sinapses, bem como melhora da memória espacial. No tocante aos LTP e LTD, houve controvérsias entre os resultados dos estudos.

Embora já seja bem descrito na literatura que o antagonismo não seletivo dos receptores de adenosina justifica parte considerável de efeitos da cafeína no sistema nervoso central (SNC), a totalidade dos mecanismos ainda não foram esclarecidos. Combinando com o fato de que, a afinidade da cafeína pelos receptores de adenosina A1R e A2AR são semelhantes e seus efeitos são opostos sobre LTP do hipocampo^{7,8}, resultados divergentes podem se fazer presentes devido a análise de estudos que mesmo semelhantes, diferem em aspectos metodológicos.

De forma geral, a cafeína é dita como uma substância neuro protetora quando utilizada em doses moderadas^{2,4} e de forma contínua¹, considerando sua ação de antagonização nos receptores de adenosina A1R e A2AR. Os efeitos em amostras com exposição agudam à cafeína foram associados à ansiedade, insônia e agitação^{1,2}.

Lopes 2023⁴, ao comparar a ação da cafeína em amostras de parênquima cerebral de ratos, verificaram que não houve diferença significante entre a amostra e o controle no córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo, levando-se em

consideração mudanças nos padrões de LTP. Contudo, houve um achado de que a ingestão crônica da cafeína leva a uma modulação da sinapse a nível cortical, alterando seu metabolismo de forma positiva, aumentando disponibilidade energética e capacidade redox. Outro achado seria que apenas no hipocampo a cafeína aumentou a eficiência do receptor de adenosina A1R.

Efeito metabólico semelhante foi relatado por Alves 2023¹, que, ao ter como foco o efeito ergogênico da cafeína, relacionou alguns achados como a mudança dos potenciais de curta duração para longa duração estavam relacionados ao aumento de massa mitocondrial em neurônios no corpo estriado. Este estudo trouxe um achado de neuroplasticidade por uso agudo de cafeína em animais não previamente expostos.

Com relação à aprendizagem e cognição, a cafeína promove efeito de modulação positiva considerando seu efeito sobre a melhora da atividade neuronal, resultando em transcrições mais eficientes associadas às experiências⁶. Pensando nesse efeito como uma resultante de fatores cabe elencar que o achado de Paiva 2022⁶ de que a exposição por 14 dias a cafeína proporciona menor índice de acetilação de histonas em hipocampo, proporcionando regulação positiva sobre a atividade neuronal e transmissão nas sinapses. Efeito este que pode ser observado mesmo após uma pausa de mais 14 dias, o que sugere durabilidade dos efeitos intracelulares da cafeína.

Sobre doenças degenerativas, o estudo de Duarte 2019⁵, evidenciou um efeito protetor da cafeína no hipocampo de ratos diabéticos. Ao que parece, os efeitos da cafeína são mais evidentes e maiores quando se possui um déficit importante da saúde neuronal. Um exemplo interessante são várias pesquisas atuais que buscam entender o efeito da cafeína em doenças como o Alzheimer, também pela ação em receptores de adenosina^{2,5}.

CONCLUSÃO

A cafeína exerce efeito positivo sobre a neuroplasticidade, principalmente em topografia do hipocampo. Sua ação principal mais aceita é o efeito exercido nos receptores de adenosina A1R e A2AR. Efeitos benéficos da cafeína aparentemente são mais bem vistos com consumo crônico de doses medianas, ou inferiores aos níveis tóxicos.

Além dos efeitos da cafeína em animais saudáveis, muito se discute sobre seus efeitos em doenças neurodegenerativas. De forma geral, é necessário que mais estudos sejam feitos, de preferência randomizados e com seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. Alves ACB, Speck AE, Farias HR, Martins LM, Santos NS, Pannata G, et al. The striatum drives the ergogenic effects of caffeine. *J Neurochem* 2023;164:1-12. <https://doi.org/10.1007/s11302-023-09922-5>
2. Lopes JP, Pliássova A, Cunha RA. The physiological effects of caffeine on synaptic transmission and plasticity in the mouse hippocampus selectively depend on adenosine A1 and A2A receptors. *Biochem Pharmacol* 2019;166:313-21. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.008>

3. Lent R. Neurociência da mente e do comportamento. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023.
4. Lopes CR, Oliveira A, Gaspar I, Rodrigues MS, Santos J, Szabó E, et al. Effects of chronic caffeine consumption on synaptic function, metabolism and adenosine modulation in different brain areas. *Biomol* 2023;13:106. <https://doi.org/10.3390/biom13010106>
5. Duarte JMN, Skoug C, Silva HB, Carvalho RA, Gruetter R, Cunha RA. Impact of caffeine consumption on type 2 diabetes-induced spatial memory impairment and neurochemical alterations in the hippocampus. *Front Neurosci* 2019;12:1015. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01015>
6. Paiva I, Cellai L, Meriaux C, Poncelet L, Nebie O, Saliou JM, et al. Caffeine intake exerts dual genome-wide effects on hippocampal metabolism and learning-dependent transcription. *J Clin Invest* 2022;132:e149371. <https://doi.org/10.1172/JCI149371>
7. Blaise JH, Park JE, Bellas NJ, Gitchell TM, Phan V. Caffeine consumption disrupts hippocampal long-term potentiation in freely behaving rats. *Physiol Rep* 2018;6:e13632. <https://doi.org/10.14814/phy2.13632>
8. Camandola S, Plick N, Mattson MP. Impact of coffee and cacao purine metabolites on neuroplasticity and neurodegenerative disease. *Neurochem Res* 2019;44:214-27. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2492-0>