



Café: uma bebida rica em substâncias com efeitos clínicos importantes, em especial a cafeína

Maurílio de Souza Cazarim^{1*}; Julieta Ueta²

¹Residente Multiprofissional de Farmácia no Programa de Atenção Integral à Saúde da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP / Tutora do Programa de Residência Multiprofissional da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto.

RESUMO

O café é uma das bebidas mais populares do mundo, chegando ao consumo aproximado de 6,7 milhões de toneladas por ano. Há certo tempo, alguns dos seus efeitos fisiológicos, relacionados a uma gama de substâncias encontradas na bebida, estão sendo amplamente estudados. Alguns estudos destacam a cafeína como uma substância fundamental para os efeitos estudados desta bebida. O trabalho objetivou discernir e ressaltar alguns efeitos clínicos relevantes da cafeína. Nesse sentido, foi realizada uma busca de trabalhos que valorizam as propriedades clínicas do café, que ressaltam algumas de suas substâncias, e estudos específicos sobre a cafeína, que a atribuem uma abordagem clínica. Foram definidos pelos autores alguns aspectos positivos e negativos dos efeitos clínicos provocados pela cafeína. Assim, reforça-se a discussão sob as perspectivas de uso da cafeína, seja na alimentação, como medicamento ou em estudos de parâmetros clínicos para diabetes tipo 2, arritmias, parada cardíaca, infarto agudo não fatal do miocárdio, Parkinson e Alzheimer. É preciso atribuir, nesse contexto, certa ponderação ao seu uso, relevando a vulnerabilidade do indivíduo e as manifestações clínicas atribuídas à cafeína.

Palavras – chaves: Café. Cafeína. Ciências da nutrição. Farmacologia clínica. Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O café é uma das bebidas mais populares do mundo, chegando ao consumo aproximado de 6,7 milhões de toneladas por ano. Originado na Etiópia e familiarizado no Iêmen, é preparado essencialmente da semente da *Coffea arábica*. Há algum tempo, o seu consumo vem sendo largamente difundido na cultura ocidental, uma constante na dieta alimentar, principalmente, durante os últimos cinco séculos. Desde então, alguns dos seus efeitos fisiológicos, relacionados a uma gama de substâncias encontradas na bebida, estão sendo amplamente estudados (Baylin et al., 2006; Dórea & Costa, 2005). Dentre estas substâncias destacam-se o cafestol, o caveol, os ácidos clorogênicos e a cafeína (Strandhagen et al., 2004; Jaiswal et al., 2012; Kalthoff et al., 2010).

Consumidores do café atribuem ao consumo dessa bebida a capacidade de causar gastrite, azia e demais desconfortos gástricos (Moraes-Filho et al., 2005). De acordo com Boekema et al. (2000) e (2001), o café pode ser capaz de gerar aumento do tempo de relaxamento do fundo da região proximal do estômago, se comparado à água. Deste modo há uma influência negativa no fluxo gástrico, o que é reforçado, ainda, pela distribuição do bolo alimentar nesta condição anatômica. Além disso, segundo Moraes-Filho et al. (2005), existem substâncias presentes no café capazes de aumentar as concentrações de gastrina, hormônio que responde pela secreção gástrica. Este aumento promove maior atividade gástrica, situação que, associada a outros fatores, pode ser prejudicial ao estômago causando gastrites, moderadas azias e outras complicações.

Nas duas últimas décadas, os efeitos, potencialmente benéficos do café sobre o fígado, tem sido objeto de crescente interesse. As evidências indicam que a sua ingestão pode reduzir o risco do desenvolvimento primário do câncer hepático. Estudos com animais demonstraram o efeito inibidor do café no desenvolvimento de carcinomas no fígado (Larsson & Wolk, 2007; La Vecchia, 2005). Larsson e Wolk (2007) estimam que a ingestão de duas xícaras de café por dia seja suficiente para reduzir os riscos

de desenvolvimento do câncer hepático, caracterizando uma redução, aproximada, de 43% destes riscos. Porém, ainda discutem em seus estudos que em pessoas infectadas pelo vírus da Hepatite C não é verificada uma relação estatística cabível para associar a redução do risco deste tipo de câncer com o consumo do café. Esse fato permite inferir que a propriedade protetora do café em relação ao carcinoma hepático depende de algumas variáveis, que vão desde o tipo da neoplasia no fígado e condições clínicas do paciente até às características pessoais e os hábitos de vida do indivíduo (Larsson & Wolk, 2007).

Um exemplo disso, é a existência de uma relação entre o café e a cirrose provocada pelo uso abusivo de álcool, independente do grau da doença. Nessa perspectiva, foi observada por Gelatti et al. (2005), em diferentes populações caucasianas, a relação entre o consumo do café e a enzima gamma-glutamyltransferase (GGT). O café foi eficiente em inibir a indução da GGT e, conseqüentemente, favoreceu a proteção das células do fígado contra os danos provocados pela bebida alcoólica. Mostrando-se, portanto, capaz de reduzir os riscos do desenvolvimento da cirrose. No mesmo sentido, dados da literatura reforçam a associação inversa entre o consumo do café e os níveis séricos das enzimas presentes no fígado, incluindo a GGT, que é um indicador de risco da cirrose e, a aminotransferase alanina que é um marcador de lesões hepáticas. Ambas associadas ao risco de doença crônica do fígado e ao desenvolvimento da cirrose (Larsson & Wolk, 2007).

Esta bebida vem sendo objeto de estudo, também, em relação ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Baylin et al., 2006; Cornelis et al., 2006; Ruusunen et al., 2010; Winkelmayr et al., 2005). Essa relação pode ser atribuída devido ao fato de se tratar de um alimento que, entre outros fatores, está associado com a elevação da pressão sanguínea, no entanto, sem o desenvolvimento da hipertensão arterial. Tal afirmativa deve ser avaliada para aqueles que apresentam uma pré-disposição para este quadro clínico, incluindo alguns fatores de risco, pois estes ficam mais propensos a desenvolver hipertensão e assim pode-se correlacionar ao consumo do café (Klag et al., 2002).

A influência genética dos efeitos do café no organismo humano, associado ao hábito e a quantidade, são interferentes significativos quanto aos seus malefícios em relação aos problemas cardiovasculares. Tanto o consumidor habitual quanto o não habitual podem apresentar concentrações plasmáticas de cafeína idênticas, porém o consumidor não habitual tem maior propensão a um aumento na pressão sanguínea sistólica e diastólica, fazendo consumo tanto de café cafeinado quanto de descafeinado. No caso de ingerir habitualmente o café cafeinado, a pressão sanguínea, o ritmo cardíaco e o número de batimentos por minuto não se alteraram significativamente (Corti et al., 2002).

Essa relação habitual da ingestão do café apoia-se no fato de que indivíduos que consomem uma ou menos xícaras de café por dia, de maneira não frequente, desencadeiam mais facilmente o infarto. Por outro lado, seu consumo regular não é capaz de provocar efeitos

significativos na pressão sanguínea, não sendo descartada a importância do consumo regular para o desencadeamento do infarto. Isso sugere que o modo de consumir esta bebida está intimamente ligado aos mecanismos fisiológicos de homeostase cardiocirculatória, e que outras substâncias além da cafeína são contribuintes para o descontrole pressórico (Baylin et al., 2006; Tavani et al., 2001; Winkelmayr et al., 2005).

Por outro lado, a ingestão aguda ou crônica do café, em indivíduos habituais e não habituais, exerce grande influência nas concentrações plasmática de lipídeos. Esse efeito parece ser influenciado pelo sexo, ocasionando nos homens, durante a ingestão aguda, aumento nas concentrações de triglicérides, e, nas mulheres, durante a ingestão crônica, aumento nas concentrações de HDL, o que seria benéfico à saúde da mulher. Contudo pode haver outros fatores associados como, por exemplo, as características genéticas (Du et al., 2005; Winkelmayr et al., 2005). Além do aumento dos níveis de HDL, o café está associado a outros benefícios cardiovasculares (Bidel et al., 2006). No caso do diabetes mellitus tipo 2, por exemplo, atribui-se a relação inversa entre o consumo do café e os riscos cardíacos. O estresse oxidativo provocado pela hiperglicemia é um fator patogênico relacionado à resistência à insulina e/ou das disfunções das células beta (Bidel et al., 2006). Alguns estudos em diversos países constataram que o alto consumo do café, sem o açúcar, relaciona-se a diminuição da amplitude dos níveis glicêmicos nas situações de hiperglicemia. Uma vez que, a elevada taxa de glicose sanguínea torna-se relevante para os casos de doenças coronarianas, a propriedade antioxidante do café e o resultado glicêmico frente à hiperglicemia, são capazes de minimizar o número total de doenças coronarianas, cardiovasculares e paradas cardíacas em pacientes com diabetes do tipo 2 (Bidel et al., 2006).

Em suma, apesar de o café apresentar alguns comprovados benefícios à saúde, não é considerado um alimento funcional, pois é responsável por propiciar, também, distúrbios danosos ao organismo (Dórea & Costa, 2005). Apesar do desenvolvimento de muitas pesquisas ao longo dos anos, o questionamento acerca dos benefícios e dos malefícios no ímpeto nutricional e clínico ainda tem sido muito abordado e contestado. Uma das maiores dificuldades dos estudos está nos inúmeros fatores fisiológicos e habituais, as propriedades da planta que origina a bebida e o modo de preparo da bebida, que atuam juntamente às variadas substâncias presentes no café (Rosner et al., 2007). Dessa forma, muitos trabalhos tornam-se contraditórios, revelando grandes discrepâncias entre as conclusões. Havendo, todavia, a dualidade entre as ações fisiológicas de suas substâncias, colocando a cafeína como uma substância fundamental aos efeitos estudados desta bebida (Botelho et al., 2006). Dentro do presente contexto, este trabalho objetiva revisar dados literários que aferem importância a algumas propriedades clínicas da cafeína, na tentativa de discernir e ressaltar seus efeitos clínicos relevantes.

COMPOSIÇÃO DO ESTUDO

Principais substâncias presentes no café com efeitos clínicos estudados: cafestol, caveol, ácido clorogênico e cafeína

Cafestol e Caveol

O cafestol e o caveol são substâncias presentes no café não filtrado, que possuem forte relação com o aumento da concentração de colesterol no sangue (Strandhagen et al., 2004) e com a redução dos efeitos tóxicos de vários carcinomas, em modelos de animais e em cultura de células (Gelatti et al., 2005). Esses dois compostos são relevantes aos problemas cardiovasculares. É preciso entender que os valores do colesterol sanguíneo dependem de lipoproteínas circulantes: quilomícrons, triglicérides, VLDL, LDL e HDL. Sendo essas, por sua vez, compostas por uma proteína chamada Apolipoproteína E (APOE) que apresenta variações de indivíduo a indivíduo, sendo essa diferença geneticamente ocasionada pelos alelos APOE ϵ 2, APOE ϵ 3, APOE ϵ 4 que se localizam no braço longo do cromossomo 19. Esta heterogeneidade de alelos dá origem ao polimorfismo de proteínas. O alelo mais comum é o APOE ϵ 3 e sua frequência de distribuição é em torno de 60% em toda a população. Indivíduos que detêm o alelo APOE ϵ 4 e fazem uso de café numa dieta controlada, apresentam as concentrações de colesterol sanguíneo elevadas, fato que está diretamente relacionado ao aumento do risco de doenças coronarianas. No entanto, aqueles que apresentam o alelo APOE ϵ 2 demonstram uma significativa queda dos níveis de colesterol em relação aqueles que são desprovidos de tal alelo. Portanto, ser APOE ϵ 2 positivo é um fator de proteção contra o aumento do colesterol diante dos efeitos do consumo do café. Sendo assim, em indivíduos APOE ϵ 2 negativo, o cafestol e o caveol podem promover problemas cardiovasculares devido a elevação do colesterol (Strandhagen et al., 2004). Em outra vertente, o cafestol é capaz de atuar na indução da via da glutathione, funcionando como fator protetor celular, principalmente, em células hepáticas (Klatsky et al., 2006).

Ácidos Clorogênicos

Os ácidos clorogênicos são pertencentes a uma classe de compostos químicos provenientes da esterificação entre o ácido urônico e o ácido quínico. Possui destaque na dieta alimentar, chegando, em uma dieta comum, a um consumo diário de 0,5 a 1,0g. No café existem diferentes substâncias pertencentes a esta classe. Exemplo de grande destaque é o ácido cafeico, presente no café. Os ácidos clorogênicos são característicos pela capacidade antioxidante *in vitro* que remete à ação protetora do sistema circulatório e contra os radicais livres, possuindo, portanto, um caráter preventivo para determinados tipos de câncer (Jaiswal et al., 2012; Kalthoff et al., 2010; Johnston et al., 2003). Tanaka et al. (2007) demonstraram que esta substância exerce um efeito inibidor da indução da hiperplasia em células hepáticas de camundongos. Contudo, há outros antioxidantes presentes

no café que exercem um efeito crucial na proteção do desenvolvimento de células hepatocarcinogênicas em homens, havendo a necessidade de estudos que comprovem a eficácia de cada um deles isoladamente. Por outro lado, o ácido clorogênico, é uma substância capaz de influenciar no aumento da liberação de gastrina, o que pode desencadear desconfortos gástricos, sendo esse fator clínico importante quanto aos efeitos gástricos atribuídos pela população em geral ao café (Jaiswal et al., 2012; Kalthoff et al., 2010; Johnston et al., 2003).

Cafeína: fármaco ou nutriente?

A identidade do café, em grande parte, se configura pela cafeína. Muitas das propriedades atribuídas a essa bebida são veementemente relacionadas a tal substância, que é pertencente à classe das xantinas, conhecida como 1,3,7-trimetilxantina. Dados do US Department of Agriculture Food Composition estabelecem que, para bebidas naturalmente compostas por cafeína, como o café e alguns chás, a estimativa para um mesmo volume (240mL) é de, aproximadamente, 137 mg e 47mg de cafeína, respectivamente (Lopez-Garcia et al., 2006).

A cafeína pode desempenhar uma via dupla no sistema cardiovascular, tanto alterando a atividade neural e cardíaca, devido à adenosina, quanto dilatando os vasos sanguíneos, via óxido nítrico. Essa xantina atua como um antagonista não seletivo dos receptores de adenosina A1 e A2A, uma classe de receptores purinérgicos acoplados à proteína G. Com isso, impede a ação da adenosina sobre o sistema nervoso central (SNC), sendo considerada como uma substância estimulante do SNC. No sistema periférico, essa xantina inibe os efeitos vasodilatadores, broncoconstritores e imunossupressores ocasionados naturalmente pela adenosina. De outro modo, o efeito vasodilatador pode ocorrer também através do aumento das taxas endógenas do óxido nítrico, substância que apresenta propriedade vasodilatadora. Tal efeito ocorre de maneira complexa, porém pode-se resumir que a síntese de NO se realiza por ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS). Uma de suas formas é denominada constitutiva, dependente do cálcio (cNOS) e está presente nas células endoteliais e neuronais. Portanto, há o favorecimento da síntese de óxido nítrico (NO) através dessa enzima, por conseguinte aumento de Ca^{2+} no citoplasma da célula do músculo vascular liso, ocasionado pela cafeína (Daher et al., 2009; Echeverri et al., 2010; Umemura et al., 2006).

Dentre as investigações sobre a cafeína, sabe-se que ela é capaz de estimular o SNC e causar nele a vasoconstrição, um dos mecanismos pelo qual é utilizada para o tratamento da cefaleia (Katzung, 2006; Umemura et al., 2006). Outra via de estimulação do SNC pela cafeína é um mecanismo não muito esclarecido que ocorre devido a inibição do ácido gama-amino-butírico (GABA), que é um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC (Bear et al., 2008).

A cafeína pode modular também a neurotransmissão adrenérgica. Neste caso, a cafeína induz a elevação da

concentração de adrenalina nas sinapses, o que acarreta a exacerbação dos efeitos adrenérgicos, tais como taquicardia, elevação da pressão arterial e dilatação brônquica (Bear et al., 2008; Fredholm et al., 1999; Katzung, 2006; Youngberg et al., 2011). Esse último efeito justifica a utilização medicamentosa da cafeína para tratar a depressão respiratória. Além disso, cerca de 3-8% desta substância é convertida em teofilina, que é uma substância broncodilatadora (Lacy et al., 2009; Fuxe & Ungerstedt, 1974).

Apesar de a cafeína promover termogenicidade e lipólise, não é comprovado seu benefício como substância emagrecedora. O mecanismo da lipólise por esta substância origina-se pelo bloqueio da enzima fosfodiesterase, responsável pela quebra do mensageiro adenosina monofosfato cíclico (AMPc) em adenosina monofosfato (AMP). Com esse bloqueio, o acúmulo de AMPc leva a uma ativação das proteínas quinases, causando um predomínio da forma fosforilada das enzimas que, normalmente, é da forma ativada. O acúmulo de AMPc estimula a lipólise, por se tratar de uma via para a obtenção de energia. A lipólise se dá em maior parte pela oxidação da gordura muscular, promovendo a liberação de ácidos graxos dos tecidos periféricos (Nelson & Cox, 2005; Lopez-Garcia et al., 2006). Todo esse efeito torna-a atrativa aos olhos dos atletas / praticantes de exercícios físicos, pois concomitantemente a perda de gordura, gera um efeito menos tardio, que seria a estimulação cardiovascular em exercícios aeróbicos e o aumento da sensibilidade do centro respiratório medular ao dióxido de carbono, estimulando o impulso inspiratório central e melhorando a contração da musculatura esquelética (Lacy et al., 2009; Giles et al., 2012; Rath, 2012; Simola et al., 2004).

Há alguns efeitos gástricos atribuídos à cafeína, sendo esses explicados pelo aumento da secreção gástrica, pois ela modifica a liberação da gastrina, aumentando seus níveis sanguíneos, ação similar ao ácido clorogênico. De certa forma, isso contribui para o auxílio à digestão, entretanto, pode ser um importante agravante em casos de patologias do trato gastrointestinal. Contudo, há estudos que demonstram que o tratamento termolábil é capaz de inativar o efeito da cafeína, entre outras substâncias, sobre a gastrina (Dórea & Costa, 2005; Kalthoff et al., 2010).

Efeitos clínicos da cafeína

Efeitos neurológicos: Parkinson e Alzheimer

Há indícios científicos de que a cafeína, através da interação com os sistemas dopaminérgico, glutaminérgico e GABA-érgico, altera o curso clínico do Parkinson e do Alzheimer. Devido à sua ação central, através da diminuição da atividade da adenosina e do GABA, a cafeína apresenta alguns efeitos neuroprotetores em injúrias cerebrais associadas ao sistema glutaminérgico, como os efeitos observados nos modelos experimentais da doença de Alzheimer e do Parkinson. Considerando alguns parâmetros fisiológicos para aprendizado e memória, a administração da cafeína, durante toda a vida adulta,

previne o declínio da memória decorrente da idade (Xu et al., 2010). Alguns estudos direcionam para os efeitos da xantina na morte neuronal provocada pela excitotoxicidade glutamatérgica. Nesse contexto, vem surgindo algumas pesquisas com intuito de testar a xantina no tratamento do Alzheimer (Chen et al., 2010; Kitagawa et al., 2012; Sallaberry, 2012; Xu et al., 2010).

Os pacientes com Parkinson, tratados com a cafeína, apresentaram diminuição da sonolência diurna, com melhora do sono noturno, além da recuperação dos movimentos e do alívio dos tremores. Essas são conclusões de um estudo realizado na Universidade McGill, de Montreal, no Canadá. Os pesquisadores analisaram os efeitos do consumo do café em 61 pacientes. A amostra foi dividida em dois grupos: o primeiro grupo tomou comprimidos de cafeína durante seis semanas, foi administrado um comprimido por dia nas primeiras três semanas, equivalente a uma xícara de café e, nas semanas seguintes, dois comprimidos por dia, equivalente a duas xícaras de café; o outro grupo tomou o placebo durante o mesmo período. No primeiro grupo, a cafeína teve apenas efeitos marginais sobre a sonolência e não teve qualquer impacto nos sintomas de depressão e na qualidade do sono noturno dos pacientes. No entanto, essas pessoas apresentaram uma melhora dos sintomas motores comparados ao placebo. Segundo a literatura, os problemas motores associados à doença são causados pela falta de DA em resposta à destruição das células que produzem este neurotransmissor. Geralmente, a produção de dopamina é inibida pela ação da adenosina. Ao bloquear estes receptores, a cafeína promove um aumento na produção de dopamina, originando tais respostas frente à doença, como demonstrado por alguns estudos (Fuxe & Ungerstedt, 1974; Liu et al., 2012; Postuma et al., 2012; Schwarzschild, 2012).

Efeitos cardiovasculares: arritmia, parada cardíaca, infarto agudo não fatal do miocárdio

A excitação no SNC e a estimulação da via adrenérgica ocasionados pela cafeína, promove aumento da atividade cardíaca que, por sua vez, tenta ser compensada pelo SNC. Desse modo, ocorre uma série de desequilíbrios iônicos, provocando alterações nas contrações das fibras cardíacas, que passam a funcionar em um sistema descoordenado, gerando um quadro arritmico do coração. As alterações mais frequentes levam ao flutter e à fibrilação auricular e, em alguns casos, são comuns as arritmias ventriculares de maior gravidade. É um quadro perigoso para os indivíduos não saudáveis, já que, muitas vezes, causa taquicardia ventricular sustentada e parada cardíaca. Apesar da cafeína não ser apontada como desencadeadora da hipertensão arterial, é possível causar o aumento súbito da pressão arterial, fator contribuinte para os casos de parada cardíaca e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), principalmente quando associado aos quadros arrítmicos (Conen et al., 2010; Di Rocco et al., 2011; Glatter et al., 2012; Klatsky et al., 2011; Klatsky et al., 2006). Sendo assim, a cafeína é considerada um fator de risco importante.

Fato ressaltado em alguns estudos que avaliam a ingestão de café como fator de predisposição ao IAM e à paradas cardíacas (Kabagambe et al., 2007).

No entanto, esse papel de destaque da cafeína quanto ao risco de IAM, dentre outras atribuições, é conjugado aos fatores genéticos. A 1,3,7 trimetilxantina é metabolizada, primeiramente, pela enzima hepática Citocromo P450 1A2 (CYP1A2), a qual é responsável por 95% do seu metabolismo. Geneticamente há uma diversificação de alelos, designando indivíduos que podem apresentar os alelos CYP1A2*1F ou CYP1A2*1A. Aqueles que detêm o alelo CYP1A2*1F, apresentam um baixo metabolismo para a cafeína, em contrapartida, os portadores do CYP1A2*1A metabolizam-na rapidamente. Dessa forma, uma metabolização mais lenta conduz a efeitos mais prolongados da substância (Cornelis et al., 2006; Lacy et al., 2009).

Diabetes tipo 2: repercussão em agravos e complicações

Há alguns benefícios estudados que aproximam a atividade da cafeína como adjuvante no controle glicêmico em indivíduos portadores do diabetes tipo 2. Apesar de essa xantina promover, indiretamente, a ativação do sistema adrenérgico no organismo, o que a princípio promoveria o aumento do glucagon e, consequentemente, a glicogenólise, disponibilizando glicose no sangue. Existem estudos que identificam tal substância como capaz de reduzir a resistência periférica no tecido muscular esquelético de maneira a auxiliar, mesmo que em taxas discretas, o controle glicêmico. Ressalta-se trabalhos que demonstram alguns efeitos cardiovasculares no ímpeto da redução do estresse oxidativo provocado pela hiperglicemia, reduzindo as complicações cardiovasculares nos portadores de diabetes tipo 2 (Bidel et al., 2006; Nelson & Cox, 2005; Van Dieren et al., 2009; Varma et al., 2010).

Distinção entre os efeitos clínicos da cafeína e das substâncias presentes no café

Como exemplificado no Quadro 1, tanto os efeitos benéficos quanto os riscos à saúde relativos ao consumo do café e propriamente da cafeína devem ser diferenciados, uma vez que existem outras substâncias como o cafestol, o caveol e o ácido clorogênico presentes no café que devem ter seus valores atribuídos a essa ambiguidade. Além disso, são formas distintas do modo nutricional e que possuem diferentes pesos na dieta alimentar (Bidel et al., 2006; Dórea & Costa, 2005; Du et al., 2005; Moraes-Filho et al., 2005; Rosner et al., 2007).

Um viés de suma importância é determinado quanto à ingestão do café e seus componentes, o que permite fazer uma comparação entre as propriedades inespecíficas atribuídas ao café e as propriedades da substância 1,3,7 trimetilxantina, no Quadro 2.

Quadro 1- Relevância das substâncias presentes no café para a saúde em aspectos clínicos.

Substâncias	Aspectos atribuídos à saúde
Cafestol e Caveol	POSITIVOS: - Redução dos riscos cardiovasculares por diminuir LDL em indivíduos APOE ε2 positivos; - Proteção de carcinomas hepáticos através da via da glutatona; NEGATIVOS: Aumento dos riscos cardiovasculares por elevar o colesterol em indivíduos APOE ε3 e 4;
Ácido Clorogênico	POSITIVOS: - Diminuição dos agravos de neoplasias pela capacidade antioxidante; NEGATIVOS: - Aumento da gastrina e consequentemente dos riscos de gastrites e desconfortos gástricos;
Cafeína	POSITIVOS: - Melhora da enxaqueca pela vasoconstrição cerebral; - Auxílio no controle da hiperglicemia e diminuição dos agravos oxidativos cardiovasculares em pacientes diabetes tipo 2; - Melhora do quadro de depressão respiratória pela dilatação brônquica e conversão, em parte, em teofilina; - Controle da hiperatividade e déficit de atenção pelo aumento da DA nas sinapses; - Auxílio no rendimento físico: lipólise pela oxidação de gorduras músculo esquelética, termogenicidade e estimulação cardíaca e do SNC; - Preservação da memória senescente e auxílio positivo no curso da doença de Alzheimer e Parkinson; NEGATIVOS: - Aumento dos riscos cardiovasculares: riscos de arritmias; aumento súbito da PA agravado em ingestões agudas, não habituais e em indivíduos com baixo metabolismo para cafeína (presença do CYP1A2*1F), o que aumenta o risco de IAM e parada cardíaca; - Elevação da gastrina contribuindo para gastrites e desconfortos gastrintestinais; -Agravos da incontinência urinária; - Leve grau de dependência; - Perda do apetite por mecanismos dopaminérgicos;
Inespecíficos*	- Hipertrigliceridemia nos homens em ingestão aguda e aumento dos níveis séricos de HDL nas mulheres em ingestão crônica; -Desconforto gástrico e riscos de gastrites devido ao aumento da secreção de gastrina e do relaxamento gástrico; -Hepatoproteção aos carcinomas através da inibição da indução da GTT;

*Inespecíficos = Efeitos relativos ao café e não atribuída a um constituinte específico da bebida.

PA=Pressão arterial; GTT=Gama-glutamyltransferase; IAM=Infarto agudo do miocárdio; DA=Dopamina; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; SNC= Sistema Nervoso Central.

Fonte: Dos autores (2013).

Quadro 2 – Comparação entre as propriedades inespecíficas do café e as propriedades da cafeína conforme o tipo de ingestão.

	Café	Cafeína
Aguda	Elevação do TG em homens	Maiores riscos cardiovasculares
Crônica	Elevação do HDL em mulheres	Diminuição, em parte, dos seus efeitos e riscos cardiovasculares por tendência a tolerância

TG = Triglicérides; HDL= Lipoproteína de alta densidade.

Fonte: Dos autores (2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conceituação de fármaco descende da cultura grega, na qual era definido como uma substância ambígua, capaz de manter a vida ou causar a morte. Em suma, substâncias que conferem propriedades farmacológicas devem possuir certas propriedades cinéticas no organismo e produzir efeitos clínicos através de um mecanismo de ação. Surge o questionamento sobre a cafeína a respeito do seu modo de uso, tanto como alimento quanto como medicamento, que se tendenciado à utilização como alimento deve-se fazer com ponderação e orientação de um profissional de saúde. Se utilizada como medicamento, deve-se atentar ao uso racional, por apresentar interações, efeitos colaterais e reações adversas (Kawano et al., 2006).

Como medicamento, tal xantina possui indicações terapêuticas, tais como: citrato de cafeína, utilizada no tratamento da apneia idiopática da prematuridade; cafeína e benzoato de sódio, utilizada no tratamento da depressão respiratória aguda; cafeína, utilizada na restauração da atenção mental ou da vigília em casos de fadiga. Sendo que, muitos estudos estão buscando ampliar esta abrangência terapêutica, como para os casos de Alzheimer, Parkinson, perda de memória e déficit cognitivo.

A dose tóxica da cafeína é de 150-200mg/ kg em humanos (Peters, 1967), estimando que cerca de 10g de cafeína administrada por via oral é suficientemente letal a média dos indivíduos. Contudo, a grande problemática não seria a toxicidade da cafeína considerando dose/letalidade, e sim os efeitos agudos e crônicos provocados pelo uso da mesma (Franke et al., 2011; Petit et al., 2012; Oga, 1996). Esses são desencadeados em doses muito mais baixas que a dosagem letal e são facilmente atingidos pelos hábitos alimentares, pela suplementação de tal substância em bebidas e, ainda, em medicamentos de venda livre, utilizados como estimulantes e emagrecedores (Alford et al., 2012; Giles et al., 2012; Rath, 2012; Seifert et al., 2011).

Considerando os efeitos farmacológicos e toxicológicos da cafeína, é necessário atribuir certa responsabilidade e ponderação ao uso dessa substância e também considerar a vulnerabilidade do indivíduo, as manifestações clínicas atribuídas a essa substância, bem como a forma e a finalidade do seu consumo (Cazarim & Araújo, 2011).

AGRADECIMENTOS

Ambos autores agradecem a colaboração de Estael Luzia Coelho Madeira da Cruz, funcionária da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, pelo auxílio nas discussões da literatura pesquisada para o trabalho.

ABSTRACT

Coffee: a beverage rich in substances with important clinical effects, especially caffeine

Coffee is one of the most popular beverages in the world, with an approximate consumption of 6.7 million tons per year. Some of the physiological effects of a variety of substances found in the beverage are being widely studied. Some research highlights caffeine as a substance crucial to coffee's biological effects. The aim of this study was to discern and highlight some of the relevant clinical effects of caffeine. To this end, we made a search for studies related to the clinical properties of coffee, which highlighted some of its main substances, and studies specifically about caffeine, which followed a clinical approach. The authors defined some positive and negative features of the clinical effects provoked by caffeine. Thus, the prospects of using caffeine, in food, as a medicine or in clinical parameter studies of type 2 diabetes, arrhythmia, cardiac arrest, nonfatal acute myocardial infarction, Parkinson and Alzheimer's disease, were well discussed. In this context, it is very important to give responsible consideration to the use of caffeine, keeping in mind the vulnerability of the individual and the clinical manifestations of this substance.

Keywords: Coffee. Caffeine. Food science. Clinical pharmacology. Risk factors.

REFERÊNCIAS

- Alford C, Hamilton-Morris J, Verster JC. The effects of energy drink in combination with alcohol on performance and subjective awareness. *Psychopharmacology*. 2012 Aug;222(3):519–32.
- Baylin A, Hernandez-Diaz S, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Transient Exposure to Coffee as a Trigger of a First Nonfatal Myocardial Infarction. *Epidemiology*. 2006 Sep;17(5):506–11.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências: Desvendando o sistema nervoso*. 3. ed. Porto Alegre: artmed; 2008. 858p.
- Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2618-26.
- Boekema PJ, Lo B, Samsom M, Akkermans LM, Smout AJ. The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time. *Eur J Clin Invest*. 2000 Feb;30(2):129–34.
- Boekema PJ, Samsom M, Roelofs JMM, Smout AJPM. Effect of Coffee on Motor and Sensory Function of Proximal Stomach. *Dig Dis Sci*. 2001 May;46(5):945–51.
- Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad Saúde Pública*. 2006 May;22(5):889-900.

- Cazarim MS, Araújo ALA. O paciente idoso sob o aspecto da utilização de antimicrobianos: repercussão ao sistema público de saúde brasileiro (SUS). *Rev Ciênc Farm Básica Aplic.* 2011;32(3):305-11.
- Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 1:S127-41.
- Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Aug;92(3):509-14.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 2006 Mar;295(10):1135-41.
- Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker L, Hänseler E, Ruschitzka F, Chaplin WF, Lüscher TF, Noll G. Coffee Acutely Increases Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure Independently of Caffeine Content: Role of Habitual Versus Nonhabitual Drinking. *Circulation.* 2002 Dec;106(23):2935-40.
- Daher JPL, Gover TD, Moreira THV, Lopes VGS, Weinreich D. The identification of a caffeine-induced Ca²⁺ influx pathway in rat primary sensory neurons. *Mol Cell Biochem.* 2009 July;327(1-2):15-9.
- Di Rocco JR, During A, Morelli PJ, Heyden M, Biancaniello TA. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports. *J Med Case Rep.* 2011 Jan;5(18):1-6.
- Dórea JG, Costa TH. Is coffee a functional food? *Br J Nutr.* 2005 Jun;93(6):773-82.
- Du Y, Melchert HU, Knopf H, Braemer-Hauth M, Gerding B, Pabel E. Association of serum caffeine concentrations with blood lipids in caffeine-drug users and nonusers – Results of German National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(4):311-6.
- Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galán A, Prieto A. (2010). Caffeine's Vascular Mechanisms of Action. *Int J Vasc Med.* 2010;2010:834060. doi: 10.1155/2010/834060. Epub 2010 Aug 25.
- Franke AG, Christmann M, Bonertz C, Fellgiebel A, Huss M, Lieb K. Use of coffee, caffeinated drinks and caffeine tablets for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry.* 2011 Nov;44(7):331-8.
- Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* 1999;51(1):83-133.
- Fuxe K, Ungerstedt U. Action of caffeine and theophyllamine on supersensitive dopamine receptors: considerable enhancement of receptor response to treatment with DOPA and dopamine receptor agonists. *Med Biol.* 1974 Feb;52(1):48-54.
- Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, Trevisi P, Martelli C, Nardi G, Donato F, Brescia HCC. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol.* 2005 Apr;42(4):528-34.
- Giles GE, Mahoney CR, Brunyé TT, Gardony AL, Taylor HA, Kanarek RB. Differential cognitive effects of energy drink ingredients: Caffeine, taurine, and glucose. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012 Oct;102(4):569-77.
- Glatter KA, Myers R, Chiamvimonvat N. Recommendations regarding dietary intake and caffeine and alcohol consumption in patients with cardiac arrhythmias: what do you tell your patients to do or not to do? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012 Oct;14(5):529-35.
- Jaiswal R, Matei MF, Golon A, Witt M, Kuhnert N. Understanding the fate of chlorogenic acids in coffee roasting using mass spectrometry based targeted and non-targeted analytical strategies. *Food Funct.* 2012 Sep;3(9):976-84.
- Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):728-33.
- Kabagambe EK., Baylin A, Campos H. Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rica Modifiable Risk Factors, Population-Attributable Risks, and Adherence to Dietary Guidelines. *Circulation.* 2007 Mar;115(9):1059.
- Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterology.* 2010. Nov;139(5):1699-710.
- Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica.* 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Braz J Pharm Sci.* 2006. Dez; 42(4):487-95.
- Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Caffeine in Parkinson's disease: comment on its importance and the dose proposal. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):808.
- Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, Young JH, Ford DE. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med.* 2002 Mar;162(6):657-62.
- Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *Perm J.* 2011 Summer;15(3):19-25.
- Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, Cirrhosis, and Transaminase Enzymes. *Arch Intern Med.* 2006 Jun;166(11):1190-5.
- La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol.* 2005 Apr;42(4):444-6.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Medicamentos lexi-Comp Manole.* São Paulo: Monole; 2009. p. 239-40.
- Larsson SC, Wolk A. Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):1740-5.

- Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol.* 2012 Jun;175(11):1200-7.
- Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB. Coffee Consumption and Coronary Heart Disease in Men and Women: A Prospective Cohort Study. *Circulation.* 2006 May;113(17):2045-53.
- Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol.* 2005 Apr/Jun;42(2):122-7.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger: The foundations of biochemistry.* 4th. ed. New York: WH Freeman; 2005.
- Oga S. *Fundamentos de toxicologia.* São Paulo: Atheneu; 1996.
- Peters, JM. Factors Affecting Caffeine Toxicity. *J Clin Pharmacol.* 1967 May;7(3):131-41.
- Petit A, Levy F, Lejoyeux M, Reynaud M, Karila, L. Energy drinks: an unknown risk. *Rev. Prat.* 2012 May;62(5):673-8.
- Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, Filla L, Zanatta D, Romenets SR, Altman R, Chuang R, Shah B. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2012 Oct;79(14):651-8.
- Rath M. Energy drinks: What is all the hype? The dangers of energy drink consumption. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012 Feb;24(2):70-6.
- Rosner SA., Akesson A, Stampfer MJ, Wolk A. Coffee Consumption and Risk of Myocardial Infarction among Older Swedish Women. *Am J Epidemiol.* 2007 Feb;165(3):288-93.
- Ruusunen A, Lehto SM, Tolmunen T, Mursu J, Kaplan GA, Voutilainen S. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutr.* 2010 Aug;13(8):1215-20.
- Sallaberry C, Nunes F, Costa MS, Fioreze GT, Ardais AP, Botton PH, Klaudat B, Forte T, Souza DO, Elisabetsky E, Porciúncula LO. Chronic caffeine prevents changes in inhibitory avoidance memory and hippocampal BDNF immuncontent in middle-aged rats. *Neuropharmacology.* 2012 Jul;64(1):153-9.
- Schwarzschild MA. Caffeine in Parkinson disease: Better for cruise control than snooze patrol? *Neurology.* 2012 Aug;79(7):616-8.
- Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE. Health Effects of Energy Drinks on Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatrics.* 2011 Feb;127(3):511-28.
- Simola N, Cauli O, Pinna A, Chopde CT, Morelli M. Interaction between caffeine and the dopaminergic system. *Eur Neuropsychopharm.* 2004;14:S157-8.
- Strandhagen E, Zetterberg H, Aires N, Palmér M, Rymo L, Blennow K, Thelle D S. The apolipoprotein E polymorphism and the cholesterol-raising effect of coffee. *BioMed [online]* 2004. disponível em: <http://www.lipidworld.com/content/3/1/26>. (Acesso em: 2011 Julho 20).
- Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007 Feb;98(2):214-8.
- Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, Sorbara L, La Vecchia C. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(12):1131-7.
- Umemura T, Ueda K, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y. Effects of Acute Administration of Caffeine on Vascular Function. *Am J Cardiol.* 2006 Dec;98(11):1538-41.
- Van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, Grobbee DE, Beulens JW. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Dec;52(12):2561-9.
- Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. Oxidative stress in lens in vivo: Inhibitory effect of caffeine. A preliminary report. *Mol Vis.* 2010 Mar;16:501-5.
- Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual Caffeine Intake and the Risk of Hypertension in Women. *JAMA.* 2005 Nov;294(18):2330-5.
- Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine: Time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson Disease. *Neuroscience.* 2010 May;167(2):475-81.
- Youngberg MR, Karpov IO, Begley A, Pollock BG, Buysse DJ. Clinical and Physiological Correlates of Caffeine and Caffeine Metabolites in Primary Insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2011 Apr;7(2):196-203.

Recebido em 03 de abril de 2013

Aceito em 12 de julho de 2013