



Sara Sofia Simões Gonçalves

Potenciais Interações do Café com a Medicação Anti-Hipertensora

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Sofia Simões Gonçalves

Potenciais Interações do Café com a Medicação Anti-Hipertensora

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Sofia Simões Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 201150446, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de setembro de 2016.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Maria da Graça Campos por toda a ajuda e disponibilidade mesmo nas alturas mais difíceis.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra a oportunidade de ter frequentado um meio académico de excelência.

Um agradecimento muito especial à minha família por todo o apoio.

Índice

Resumo	vi
Abstract.....	vii
1. Introdução.....	1
2. Efeito do Café na Pressão Arterial e no Risco Cardiovascular	2
3. Interações do café com a Medicação Anti-Hipertensora	5
3.1. Mecanismo de Interação	5
3.1.1. Interferências Enzimáticas	5
3.1.2. Alterações das Funções Gastrointestinais.....	6
3.2. Interações Farmacocinéticas do Café com Anti-Hipertensores.....	6
3.2.1. Constituintes do Café e Indução/Inibição Enzimática	6
3.2.2. Interações do Café com Anti-Hipertensores em Relação à Inibição Enzimática ..	11
3.3. Constituintes do Café e Possíveis Interações Farmacodinâmicas com Anti-Hipertensores.....	14
4. Efeitos Benéficos do Café.....	18
4.1. Propriedades Antioxidantes	18
4.2. Diabetes.....	19
5. Papel do Farmacêutico.....	21
6. Conclusão	22
7. Referências	24

Siglas

AC – Ácido Cafeico

ACQ – Ácido 5-O-cafeoilquínico

AF – Ácido ferúlico

AFMU – 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo

AVC – Acidente Vascular Cerebral

cAMP – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

CYP – Citocromo P450

DAC – Derivados do ácido clorogénico

DCV – Doenças cardiovasculares

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina I

GI – Gastrointestinal

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metil-glutaril Coenzima A redutase

HTA – Hipertensão Arterial

IAM – Interações Alimento Medicamento

IL-6 – Interleucina-6

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IPM – Interações Plantas Medicamento

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

MDA – Malondialdeído

MEPM – Material de Elevado Peso Molecular

NO – Óxido Nítrico

OIPM – Observatório de Interações Planta-Medicamento

P-gp – *P-glycoproteins* (glicoproteínas-P)

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PGAs – Produtos finais de Glicosilação Avançada

RC – Risco Cardiovascular

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF – Fator de Necrose Tumoral- α

TTGO – Testes de Tolerância à Glicose Oral

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein*)

Resumo

Este trabalho tem como objetivo identificar as possíveis interações do café, que é uma das bebidas mais consumidas em Portugal, com a medicação anti-hipertensora.

Uma vez que é usual falar-se da redução/evicção do consumo de café como terapêutica não farmacológica, considero que para um farmacêutico fazer este tipo de aconselhamento o deve fazer com base científica.

Neste trabalho abordo, também, os benefícios e os riscos desta bebida, nomeadamente em doentes hipertensos.

Com a pesquisa efetuada para a realização deste trabalho verificou-se que a informação científica disponível é inferior à esperável tendo em conta o mediatismo do tema.

O acervo documental acedido permitiu constatar que o café pode aportar benefícios a doentes hipertensos, devido a diversos constituintes como melanoidinas; já a cafeína e os diterpenos são suscetíveis de se apresentar, em alguns casos, como prejudiciais para estes doentes. Segundo alguns estudos o efeito prejudicial da cafeína em consumidores habituais de café parece deixar de se verificar.

Conclui-se que pessoas a fazer medicação crónica, como é o caso dos doentes hipertensos, devem ter especial cuidado com o consumo regular de café uma vez que esta bebida pode alterar a metabolização de alguns fármacos por inibir as isoenzimas 3A4 e 1A2 do citocromo P450, e ainda, que de entre os fármacos anti-hipertensores mais vendidos em Portugal, aqueles cuja interação a nível do citocromo P450 com o café pode ser mais significativa são a amlodipina, o bisoprolol, a indapamida e lercanidipina.

Palavras-chaves: café; anti-hipertensores; interações; cafeína; derivados do ácido clorogénico e melanoidinas.

Abstract

The main focus of this work is to identify the possible interactions between coffee, one of the most consumed drinks in Portugal, and hypertension medication.

It is normal to talk about reduction/avoidance of the intake of coffee as a non-pharmacological therapy, however I believe a pharmacist should only give this type of advice when scientifically based.

In this work I also present the risks of intake of this drink, especially in hypertensive patients.

Research has led me to conclude that the available scientific information regarding this topic is lower than expected, when its media attention is considered.

Documented studies analysed for this work have shown that hypertensive patients may benefit from consuming coffee due to some of its constituents, such as melanoidins; however, caffeine and diterpenes may be harmful to these patients. According to some studies, the harmful effect of caffeine is not noticeable in frequent consumers.

In conclusion, people taking chronic medication, as is the case of hypertensive patients, should take extra care when regularly consuming coffee, as it may alter the metabolism of some drugs, such as the inhibition of isoenzymes 3A4 and 1A2 of the cytochrome P450. It was also possible to conclude that, among the most common antihypertensive drugs sold in Portugal, the ones with a more significant interaction with the cytochrome P450 are Amlodipine, bisoprolol, indapamide and lercanidipine.

Keywords: Coffee; antihypertensive drugs; interactions; caffeine; derivatives of chlorogenic acids; melanoidins.

I. Introdução

O café é uma das bebidas mais consumidas em Portugal e no mundo. Neste país esta bebida apresenta-se como sendo muito mais do que uma bebida energética/estimulante, ela é, sobretudo, uma bebida social transversalmente consumida por toda a população adulta, sendo Portugal o país onde o consumo desta se faz mais fora de casa (Caldeira, 2014).

Devido a este grande consumo, é importante entender se o café é um potencial perigo para a população cronicamente medicada, especialmente para doentes a tomar hipotensores.

Tudo isto tem como pano de fundo o facto da hipertensão arterial (HTA) ser um dos principais fatores de risco cardiovascular, tendo uma prevalência estimada em Portugal de 42 % (Polonia *et al.*, 2014) e a associação, antiga, comumente aceite no seio da população em geral, entre o consumo de café e o aumento da PA (Pressão Arterial), cuja veracidade se pretende perceber.

Apesar de muito se ouvir falar dos riscos e benefícios do consumo de café, nomeadamente na comunicação social generalista, os trabalhos científicos relativos a interações medicamentosas com o café ficam aquém do espetável.

Nos últimos anos, graças a iniciativas como o OIPM, o primeiro centro mundial dedicado ao estudo e recolha de informação científica relativa às interações entre plantas e medicamentos (*Un observatoire des interactions plantes/médicaments unique au monde*, 2011), este aspeto tem ganho relevo e importância, afigurando-se como fundamental o desenvolvimento de trabalhos neste campo e a sua divulgação junto dos profissionais de saúde, e do público, em geral, almejando substituir, progressivamente, as ideias pré-concebidas por informação científica.

2. Efeito do Café na Pressão Arterial e no Risco Cardiovascular

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade em Portugal e no mundo e a HTA é o principal fator de risco para as DCV (Polonia *et al.*, 2014).

Apesar de não ser simples a distinção entre normotensão e hipertensão utilizando valores de corte, quando, na realidade, os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e dos de pressão arterial diastólica (PAD) têm uma distribuição unimodal, a relação entre a pressão arterial (PA) e os eventos cardiovasculares (CV) e renais têm uma relação contínua (Mancia *et al.*, 2014). Contudo a utilização de valores de corte facilita o diagnóstico e a decisão de terapêutica (Mancia *et al.*, 2014).

A tabela abaixo contém a definição e as classificações dos níveis de PA da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Otima	< 120	e	< 80
Normal	120 – 129	e / ou	80 – 84
Normal Alta	130 – 139	e / ou	85 – 89
Hipertensão de Grau 1	140 – 150	e / ou	90 – 99
Hipertensão de Grau 2	160 – 179	e / ou	100 – 109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e / ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

Adaptado de (Mancia *et al.*, 2014)

O café é uma bebida que é obtida de sementes torradas de várias espécies do género *Coffea*. O café é uma complexa mistura de muitos e diferentes compostos químicos em que cada um pode ser responsável por uma ou várias funções biológicas. Entre esses há vários compostos polifenólicos que têm forte poder antioxidante. As principais espécies como fonte para a bebida de café, são o *Coffea arabica* e o *Coffea canephora* (conhecido por robusta), tendo constituição química diferente. O café arábica contém mais lípidos, enquanto que o robusta possui mais cafeína e polifenóis. Não é só a espécie utilizada que contribui para a composição final desta bebida pois existem vários métodos de preparação que afetam, significativamente, o aroma, o sabor e a composição do café como bebida propriamente dita. O processo envolve a colheita da semente, a secagem, a torrefação, a moagem e o fabrico da bebida e qualquer alteração numa destas fases modifica a composição do café final (Godos *et al.*, 2014).

Na Tabela abaixo estão as quantidades dos principais constituintes do café nos grãos verdes, nos grãos torrados, no café expresso e no café filtrado.

	Cafeína	Cafestol	kahweol	Melanoidinas	DAC
Grão Verde	3,85 – 4,26 mg/g	45 – 190 mg/Kg da matéria seca	40 – 90 mg/Kg da matéria seca	0	0,8 – 11,9 % da matéria seca
Grão Torrado	4,73 – 9,44 mg/g	0,3 – 0,7 % da matéria seca no arábica e ~0,1 – 0,3 % no robusta	0,1 – 0,3 % da matéria seca no arábica e <0,01% no robusta	7,2 g/100 g	Perda de 60,9 – 98 %
Expresso	97 – 330 mg/50 mL	0,06 – 0,17 mg/50mL	0,09 – 0,18 mg/50 mL	116 mg/50 mL	160 – 185 mg/50 mL
Café Filtrado	Sem dados	0,02 mg/150 mL	0,02 mg/150 mL	270 mg/150 mL	165 – 285 mg/150 mL

Adaptado de Godos *et al.*, 2014

Estudos do consumo de café de curta duração, analisados por Zhang *et al.*,(2011) sugerem que o consumo habitual de mais de três chávenas de café por dia não está associado a um risco aumentado de hipertensão quando comparado com a ingestão de menos de uma chávena diária. No entanto, parece haver um risco, ligeiramente aumentado, em 9 %, com um consumo moderado de 1 a 3 chávenas por dia (Zhang *et al.*, 2011).

Rodriguez-Artalejo *et al.*,(2011) analisaram os efeitos do café na PA e a sua duração em doentes normotensos e hipertensos. Os resultados que obtiveram indicam que em doentes hipertensos a ingestão de 200 a 300 mg de cafeína produziu um aumento importante na PA, observada nos primeiros 60 minutos após a ingestão, e que persiste até 180 minutos depois. Em contraste, duas semanas de consumo de café pareceu não aumentar a PA (Rodriguez-Artalejo *et al.*, 2011).

Segundo os estes autores a revisão sobre os efeitos agudos da cafeína, em indivíduos normotensos, aponta para uma subida da PA de 2 a 12 mmHg na PAS e de 3 a 11 mmHg na PAD. No estudo, os indivíduos hipertensos que receberam a cafeína mostraram um aumento global de 8 mmHg na PAS e de cerca de 6 mmHg na PAD. Assim, a cafeína tem um efeito similar quer nos indivíduos normotensos, quer nos hipertensos (Rodriguez-Artalejo *et al.*, 2011).

A cafeína aumenta a PA durante mais de três horas após a ingestão da bebida por parte de pessoas hipertensas. Porém, as evidências disponíveis não apoiam a afirmação de que o consumo de café, durante mais de duas semanas, aumente a PA ou que o consumo habitual de café aumente o risco de DCV (Rodriguez-Artalejo *et al.*, 2011).

O café é, de facto, uma bebida com uma composição química complexa e insuficientemente dominada pela ciência no que se refere a todas as interações e efeitos

biológicos associados aos seus diversos constituintes. Saliente-se, no entanto, que os efeitos cardiometabólicos da cafeína estão bem documentados apesar de, como referido, serem ainda insuficientemente conhecidos os efeitos de outras substâncias do café (Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011).

As causas apontadas para o aumento da PA com um consumo de uma a três chávenas de café diárias, mas não para o consumo superior a três chávenas diárias (Zhang *et al.*, 2011), o aumento da PA e o aumento do risco de DCV para o consumo pontual de café mas não para o consumo regular são as mesmas (Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011).

A explicação poderá estar no surgimento de tolerância à cafeína, que tem um efeito vasoconstritor. Ademais, outros constituintes podem também ter efeitos no controle da PA, incluindo o ácido clorogénico, os flavonoides, as melanoidinas, o magnésio e o potássio. Estes ingredientes poderão contrabalançar o efeito hipertensor da cafeína, a partir de um determinado nível de consumo (Zhang *et al.*, 2011; Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011; Caldeira, 2014; Godos *et al.*, 2014). Isto pode ajudar a explicar a relação em "forma de J" invertido, entre o consumo de café e risco HTA e CV (Zhang *et al.*, 2011).

Há sempre que ter em atenção o possível aumento agudo da PA, que pode surgir depois de se beber um café e, paralelamente o incremento temporário do risco de um evento cardiovascular, doença coronária e enfarte, nas primeiras horas após o seu consumo (Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011). Assim, à luz dos conhecimentos atuais, os doentes hipertensos com PA não controlada devem evitar consumir grandes doses de cafeína. No entanto, não existe nenhuma evidência para justificar a evicção do consumo habitual de café em doentes hipertensos bem controlados (Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011). Por este motivo e tendo em conta o pequeno número e a heterogeneidade dos estudos, as atuais *guidelines* da Hipertensão Arterial da Sociedade Europeia de Cardiologia, consideram que as evidências disponíveis não têm robustez nem qualidade suficiente para recomendar o consumo ou a evicção de café em doentes hipertensos ou associar este ao desenvolvimento de HTA. (Caldeira, 2014).

Só com mais investigação se poderá avançar neste campo, estando a faltar estudos experimentais necessários, nomeadamente, para ajudar a elucidar os mecanismos que estão por detrás dos resultados referidos anteriormente e aquilatar, mais rigorosamente, a interação desta bebida com a medicação anti-hipertensora.

3. Interações do café com a Medicação Anti-Hipertensora

O Café tem o potencial de interagir com a medicação através de mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

3.1. Mecanismo de Interação

As interações farmacocinéticas podem ocorrer através de alterações na absorção de fármacos, da indução ou inibição de enzimas metabolizadoras ou proteínas transportadoras de fármacos e na sua excreção renal ou dos seus metabolitos, sendo que o principal mecanismo subjacente de interações farmacocinéticas é a indução ou inibição de enzimas metabólicas intestinais e hepáticas, em particular, da família de enzimas do citocromo P450 (CYP). Além desse, efeito semelhante ocorre sobre os transportadores de fármacos e proteínas de efluxo, particularmente as glicoproteínas-P (P-gp), no intestino (Fasinu, et al., 2012).

As interações farmacodinâmicas podem ter efeitos sinérgicos, aditivos e antagônicos (Fasinu, et al., 2012).

3.1.1. Interferências Enzimáticas

As enzimas do citocromo P450 estão, genericamente, envolvidas na biotransformação oxidativa, peroxidativa e redutora de xenobióticos e de componentes endógenos. Convencionalmente dividem-se em famílias e subfamílias com base na homologia da sequência nucleotídica dos genes que dão origem a estas enzimas. Existe um grande grau de especificidade de substrato entre as várias famílias. As enzimas do CYP pertencentes às famílias 1, 2 e 3 são as principais envolvidas no metabolismo de xenobióticos enquanto as restantes têm principal relevo na formação e eliminação de compostos endógenos, como hormonas, ácidos biliares, e ácidos gordos. As subfamílias mais importantes no metabolismo de fármacos no homem são as 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, e 3A5 (Fasinu, et al., 2012).

As enzimas do CYP são encontradas principalmente em células hepáticas, mas também se encontram em células distribuídas por outras partes do corpo humano. A CYP1A1 e a CYP1A2 são os dois maiores membros da CYP1A humana (Fasinu, et al., 2012).

A subfamília CYP3A constitui mais de 40 % do total da CYP no corpo humano, compreendendo a CYP3A4, a isoforma mais abundante, altamente expressa no fígado e no intestino, participando em cerca de metade do metabolismo dos fármacos em utilização

atualmente. A especificidade e a seletividade de substratos e inibidores destas enzimas são úteis em estudos farmacológicos e toxicológicos (Fasinu, et al., 2012).

Quando uma enzima do citocromo P450 que metaboliza um medicamento é inibida, o fármaco permanece ativo mais tempo e é necessária uma dose menor para obter o efeito farmacológico desejado. Quando, inversamente é induzida, elimina mais rapidamente o fármaco, podendo ser necessária uma dose maior para se atingir o mesmo efeito (U. S. National Library of Medicine, 2016).

No caso dos pró-fármacos o efeito da inibição e da indução é um pouco distinto. Quando uma enzima do citocromo P450 que metaboliza um pró-fármaco está inibida, a formação do fármaco ativo é mais lenta podendo ser necessária uma dose maior para obter o efeito farmacológico desejado. Quando está induzida a formação do fármaco é mais rápida e pode ser necessária uma dose menor para não ser tóxico.

3.1.2. Alterações das Funções Gastrointestinais

As alterações das Funções Gastrointestinais podem ocorrer devido a alteração do pH gastrointestinal ou alteração de outro fator bioquímico que pode modificar as propriedades de dissolução e absorção de fármacos pH dependentes, por competição com locais de absorção, diminuir a absorção GI, ou ainda, por diminuir ou aumentar o tempo do trânsito GI (Fasinu et al., 2012).

Alegadamente o café diminuiria o tempo do trânsito gastrointestinal o que poderia provocar diminuição da absorção de fármacos tomados por via oral. Contudo segundo o estudo de Boekema *et al.*,(2000), o café não afeta o esvaziamento gástrico de uma refeição líquida ou o pequeno trânsito intestinal, não afetando, deste modo, a absorção de fármacos.

3.2. Interações Farmacocinéticas do Café com Anti-Hipertensores

3.2.1. Constituintes do Café e Indução/Inibição Enzimática

Derivados do Ácido Clorogénico

O café é a bebida com maior aporte de polifenóis do consumo humano (uma chávena de café instantâneo contém cerca de 316 mg de polifenóis; Godos *et al.*, 2014).

Os derivados do ácido clorogénico (DAC) são os polifenóis mais estudados presentes no café. São uma família de ésteres de ácido hidroxicinâmico, maioritariamente ácido cafeico (AC), ácido ferúlico (AF) e D-(–)-ácido quínico (AQ). O composto que mais contribui para o teor de polifenóis no café torrado é o ácido 5-O-cafeoilquínico (ACQ), um

isômero do DAC que corresponde a 2 % da matéria seca. O AF e o decafeoliquínico correspondem a < 0,2 %. Apesar da presença de outros compostos como taninos, lignanos e antocianinas, os DAC, representam a família de polifenóis mais abundante no café. Estes compostos determinam significativamente a qualidade da formação do aroma e sabor do café. A diferença do teor de DAC, em particular AC, no café, depende da variedade da planta (ou seja arábica ou robusta), do seu grau de torrefação e método de produção da bebida (Godos *et al.*, 2014).

Segundo os estudos de Jaikang *et al.*,(2011) foram avaliados os efeitos do AC e dos seus derivados, éster e amida, sobre a atividade da CYP3A4 do fígado humano utilizando o diazepam como um substrato. Verificou-se que o AC inibiu a atividade da CYP3A4 por inibição não competitiva com IC50 de 0,72 μ M, ao passo que análogos de éster e amida inibem a CYP3A4 por inibição competitiva. O AC e os seus derivados têm alto potencial para inibir a CYP3A4 (Jaikang *et al.*, 2011).

A inibição da CYP3A4 pelo ácido cafeico e seus derivados é concentração-dependente. Os resultados demonstram que os derivados amida são maiores inibidores que os derivados éster na inibição da CYP3A4 (Jaikang *et al.*, 2011).

Em estudos anteriores (2009) realizados pelos mesmos autores tinha-se comprovado que o AC e os seus derivados amida inibem, também, a CYP1A2 (Jaikang *et al.*, 2011).

Através destes resultados pode concluir-se que o ácido cafeico e seus derivados, constituintes presentes no café, têm o potencial de inibir o citocromo P450 3A4 e 1A2. Portanto, o consumo de café concomitante com a toma de medicamentos, metabolizados por estas enzimas do CYP, deve ser objeto de monitorização.

Cafeína

A Cafeína (1-3-7-trimetilxantina) é uma xantina alcaloide, cristalina branca que existe nos grãos de café. O teor de cafeína no café pode variar entre 29 e 130 mg por chávena (240 ml), enquanto que no café expresso essa variação se situa entre 58 mg e 76 mg por porção (35 a 50 ml). Note-se, ainda, que diferentes combinações de temperatura da água e diferentes pressões exercidas pela máquina de café influenciam, consideravelmente, o teor de cafeína na bebida. Registe-se, ainda, que apesar do baixo teor de cafeína no café comercializado como sendo descafeinado, este contém, cafeína (cerca de 17,7 mg por chávena). Entre todos os elementos que influenciam o teor de cafeína no café, além do referido, os métodos de torrefação, a proporção de café para a quantidade de água e o tempo de preparação, são os fatores mais importantes. A remoção de cafeína a partir de bebidas de café pelo processo de descafeinação reduz a capacidade antioxidante deste,

devido à diminuição do conteúdo total de polifenóis que ocorre em simultâneo (Godos *et al.*, 2014)

A cafeína é rapidamente absorvida no estômago e intestino delgado e sequencialmente distribuída pelos tecidos. É maioritariamente biotransformada pela CYP1A2 no fígado em 13 diferentes metabolitos sendo a excreção renal da cafeína negligenciável (Godos *et al.*, 2014; Marta Kot, 2008).

A cafeína primeiro sofre 3-desmetilação para formar 1,7-dimetiloxantina catalisada pela CYP1A2. Subsequentemente, 1,7-dimetiloxantina é metabolizada em três reações: (i) 8-hidroilação catalisada pela CYP2A6 para formar 1,7-dimetilurato (17U); (ii) 7-desmetilação catalisada pela CYP1A2 para formar 1-metilxantina (1X); e (iii) N-acetiltransferase catalisar 17X para formar o produto de anel aberto de 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo (AFMU). AFMU é um produto instável, e que, por conseguinte, pode ser desformilado não enzimaticamente a 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracilo. Uma parte menor da cafeína é transformada em teofilina (Godos *et al.*, 2014).

As consequências de beber café com cafeína nas concentrações normalmente presentes num café têm pouca relevância clínica na maioria dos doentes. Mas, alguns indivíduos, podem ser mais sensíveis a esta interação, por exemplo, devido a fatores genéticos, podendo levar ao aumento da concentração no plasma de alguns fármacos metabolizados pela CYP1A2, como é o caso da clozapina (medicamento utilizado no tratamento da esquizofrenia) cujas concentrações no plasma foram avaliadas nos ensaios clínicos de Raaska *et al.*,(2004), sendo a causa mais provável do aumento da concentração plasmática do fármaco a inibição da enzima da CYP1A2 pela cafeína Assim doentes que consomem café (com cafeína) e ao mesmo tempo tomam medicamentos que são metabolizados, ou que interagem com a CYP1A2, podem requerer ajustes de dosagem adequados após a ingestão de cafeína ou cessação do consumo de café, no caso de serem suscetíveis à cafeína (Marta Kot, 2008).

Diterpenos

Cafestol and *kahweol* são dois diterpenos com um grupo furano característico que existem naturalmente nos grãos de café. Raramente se encontram na forma livre, mas encontram-se maioritariamente esterificados com ácidos gordos (predominantemente ácido palmítico e linoleico). O café de *Coffea arabica* contém cerca entre 0,3 a 0,7 % *cafestol* e 0,1 a 0,3 % *kahweol* por massa, enquanto o café de *Coffea canephora* apresenta menor teor destes diterpenos: concentração de *cafestol* (aproximadamente entre 0,1 a 0,3 %) e apenas vestígios de *kahweol* (< 0,01 %). A maior parte dos diterpenos é removida no café filtrado e

instantâneo durante o processamento. A quantidade destas moléculas no fim depende, por isso, não só do tipo de café mas também do método de preparação (Godos *et al.*, 2014).

Do *cafestol* ingerido, cerca de 30 % é degradado pelo fluido gástrico enquanto 90 % do *cafestol* que chega ao intestino é absorvido. Uma parte muito pequena de diterpenos é transformada durante o trânsito gastrointestinal e excretada, na forma de conjugado de ácido glucurónico ou sulfato, na urina. Apenas uma pequena quantidade entra no cólon, onde pode ter efeitos anticancerígenos (Godos *et al.*, 2014).

Os estudos de Cavin *et al.*,(2003) concluíram que os diterpenos específicos do café, ou seja, o *cafestol* e o *kahweol*, produzem uma inibição da atividade da CYPIA (Cavin *et al.*, 2003).

Melanoidinas

O café é a principal fonte de melanoidinas da dieta humana. As melanoidinas são polímeros castanhos de azoto de elevado peso molecular. São formadas durante o processamento do café nomeadamente durante a sua torrefação, processo em que a composição dos grãos verdes se altera, por reações não enzimáticas entre aminoácidos e a redução do açúcar, conferindo aos grãos de café o aroma característico. No entanto, a estrutura de melanoidina no café permanece em grande parte desconhecida e requer mais pesquisas. A estrutura química instável destes compostos torna o isolamento de melanoidinas puras muito difícil, o que, por sua vez, torna impossível a estimativa da sua quantidade exata no café. Existem dois métodos quantitativos que foram estabelecidos para avaliar aproximadamente o conteúdo de melanoidina no café; o primeiro baseia-se na subtração dos compostos conhecidos, estimando em cerca de 29 % a percentagem da sua presença nos grãos torrados do café. O segundo método baseia-se na medição da absorção espectralométrica, no comprimento de onda de 405 nm, que corresponde à cor castanha, fazendo a medição na bebida. Tendo em conta um padrão normal de consumo de café, a ingestão de melanoidinas pode variar entre as 0,5 e as 2,0 g por dia (Godos *et al.*, 2014).

Dadas as dificuldades de isolamento das melanoidinas, os estudos referentes, à sua atividade biológica partem da análise do material de elevado peso molecular (MEPM) extraído da bebida do café, assumindo-se que este contém as melanoidinas. Não obstante este facto, sabemos, também que há outras substâncias presentes no MEPM que podem afetar os resultados, depreendendo-se, daqui, alguma relatividade em relação a este conhecimento que, no entanto, em termos experimentais, se apresenta como necessário (Godos *et al.*, 2014).

O MEPM isolado a partir de infusão de café, por ultrafiltração, foi submetido a digestão *in vitro* por enzimas gastrointestinais. Os resultados deste estudo citado por Godos *et al.*,(2014) mostraram que a fração de baixo peso molecular, recuperada após a digestão, representava 14 % do MEPM. Com base nestes resultados, pode-se sugerir que as melanoidinas de café são grandemente resistentes à digestão no trato gastrointestinal humano (Godos *et al.*, 2014).

Não foram encontrados estudos de interação das melanoidinas com o citocromo P450, talvez por serem grandemente resistentes à digestão no trato gastrointestinal humano, não sendo metabolizadas a nível hepático e, por isso, não interferindo com o CYP.

Trigonelina

Ácido N-metilnicotínico ($C_7H_7NO_2$), mais conhecido como trigonelina, é um alcaloide vegetal derivado da vitamina B6, com sabor amargo, contida nos grãos de café e, provavelmente, um dos principais componentes que contribuem para a amargura no café. A sua quantidade nos grãos de café verde geralmente variam entre 0,6 % e 1 % mas, depois do processo de torrefação, a 230 °C, aproximadamente 85 % da trigonelina é dividida em ácido nicotínico, com poucas moléculas de trigonelina remanescente nos grãos torrados. A trigonelina pode ser formada em grãos de café verde também como um metabolito secundário por metilação do ácido nicotínico (ácido piridínio-3-carboxílico) usando a metionina, um aminoácido contendo enxofre (Godos *et al.*, 2014).

Através de estudos feitos em ratos referidos por Godos *et al.*,(2014) verificou-se que a trigonelina não é destruída pela pequena microflora intestinal, e na sua maioria é absorvida a partir do intestino delgado, com uma taxa moderada de absorção (Godos *et al.*, 2014).

Estudos levados a cabo por Ahmmed, *et al.*,(2014) no extrato de *Trigonella foenum-graecum*, um composto com uma concentração de trigonelina maior que a existente no café indicaram um potencial de inibição muito baixo para a CYP3A4 e a CYP2D6 (Ahmmed *et al.*, 2014). Daqui, pode-se inferir que, no caso desta última bebida, este potencial de interação com o CYP poderá ser considerado negligenciável.

Em suma os constituintes do café, nomeadamente o ácido cafeico e seus derivados, a cafeína e os diterpenos (*cafestol* e *kahweol*) têm a capacidade de interagir com o citocromo P450, especificamente com a subfamília CYP1A e com a isoenzima CYP3A4. Por este motivo, os indivíduos que tomem medicação metabolizada por estas CYPs e sejam consumidores de café, devem fazer monitorização da terapêutica de modo a garantir que não haja interações com significado clínico.

3.2.2. Interações do Café com Anti-Hipertensores em Relação à Inibição Enzimática

Partindo das 100 substâncias ativas com maior número de embalagens vendidas em ambulatório, em Portugal, segundo o INFARMED, em 2014, destacam-se os seguintes anti-hipertensores: amlodipina; bisoprolol; candesartan; carvedilol; furosemida; hidroclorotiazida; indapamida; irbesartan; lercanidipina; lisinopril; losartan; olmesartan medoxomilo; perindopril; ramipril; telmisartan; valsartan. Importa saber quais destes fármacos são metabolizados pelas CYP3A4 e CYP2D6 e assim, saber quais os anti-hipertensores mais vendidos em Portugal cuja interação com o café na sua metabolização é maior.

Anti-Hipertensores e Mecanismo de Ação

Os anti-hipertensores quanto ao mecanismo de ação podem ser diuréticos (incluindo tiazidas, clortalidona e indapamida), beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina I (ECA) e bloqueadores dos recetores da angiotensina. São todos adequados para o início e manutenção do tratamento anti-hipertensivo, quer em monoterapia ou em algumas combinações (Mancia *et al.*, 2014).

Os diuréticos onde se encontram a furosemida (diurético potente da ansa), a indapamida (derivado sulfonamídico com anel indólico, farmacologicamente relacionada aos diuréticos tiazídicos) e a hidroclorotiazida (tiazídico).

Os beta-bloqueadores onde se encontram o bisoprolol (bloqueador seletivo dos recetores adrenérgicos beta-1), o carvedilol (bloqueador β -adrenérgico não seletivo)

Os antagonistas da entrada do cálcio onde se encontram a amlodipina, e a lercanidipina.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) onde se encontram o lisinopril, o perindopril e o ramipril.

E os bloqueadores dos recetores da angiotensina onde se encontram o candesartan, o irbesartan, o losartan, o olmesartan medoxomilo, o telmisartan e o valsartan.

Anti-Hipertensores e Metabolismo

Em relação ao metabolismo pelo citocromo P450 dos fármacos referidos:

- A Amlodipina é metabolizada pela CYP3A4 e, por isso, inibidores desta CYP, como é o caso do AC e os seus derivados presentes no café, provocam aumentos da sua concentração plasmática.
- O bisoprolol é metabolizado pelas duas isoformas da CYP2D6 e da CYP3A4, por isso a inibição de qualquer uma destas isoformas aumenta a concentração plasmática deste

fármaco (Horikiri *et al.*, 1998). O AC e seus derivados inibem a CYP3A4 podendo aumentar a sua concentração plasmática.

- O candesartan comercializado em Portugal encontra-se na forma de candesartan cilexetil que é um pró-fármaco adequado para administração oral; é rapidamente convertido na substância ativa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do trato gastrointestinal (INFARMED, 2007a). Este medicamento é essencialmente eliminado, sob forma inalterada, por via urinária e biliar, e apenas uma pequena parte é metabolizada a nível hepático pela CYP2C9 (INFARMED, 2007a; Bohler *et al.*, 2005).
- A hidroclorotiazida não é biotransformada no homem e é excretada, quase totalmente, na forma inalterada (INFARMED, 2007a), não havendo, neste aspeto, interações com o café.
- O carvedilol é composto por uma mistura racémica de dois estereoisómeros, tendo ambos propriedades farmacológicas (INFARMED, 2007b). Foi demonstrado que o enantiómero R é sobretudo metabolizado pela CYP2D6, enquanto, o enantiómero S é principalmente metabolizado pela CYP2D6 e CYP2C9 (INFARMED, 2007b). A partir dos estudos consultados não há nenhum constituinte do café que tenha uma interação significativa com alguma destas isoenzimas.
- A furosemida é principalmente metabolizado via CYP2C11, 2E1, 3A1 e 3A2 (Yang *et al.*, 2009). Segundo os estudos consultados nenhum dos constituintes do café interage com estes CYPs e por isso, neste aspeto, não haverá interações com o café.
- As isoformas CYP3A4 e CYP2C19 estão envolvidas no metabolismo da indapamida, constatando-se que os inibidores/indutores destas enzimas afetam a metabolização deste fármaco (Yan *et al.*, 2012). O ácido cafeico e seus derivados inibem a CYP3A4 podendo, portanto, aumentar a sua concentração plasmática.
- O irbesartan é oxidado primariamente pela CYP2C9. No que respeita ao papel assumido na metabolização deste fármaco pela CYP3A4 ele é negligenciável (INFARMED, 2014a; Bohler *et al.*, 2005), pelo que se pode concluir, pelos estudos consultados, que as interações com o café a nível das CYPs não são significativas.
- A lercanidipina é extensamente metabolizada pela CYP3A4. (INFARMED, 2015a). O ácido cafeico e seus derivados inibem a esta CYP pelo que pode, por esta via, registar-se um aumento da concentração plasmática deste fármaco.
- Lisinopril não é metabolizado no nosso organismo sendo excretado na urina, de forma inalterada (INFARMED, 2012).
- Losartan é predominantemente metabolizado pela CYP2C9 no metabolito ativo ácido

carboxílico (INFARMED, 2015b). Segundo os estudos disponíveis nenhum dos constituintes do café interage com esta CYP e, por isso, neste aspeto, não haverá interações com o café.

- O olmesartan medoxomilo não é metabolizado pelo citocromo P450 (Bohler *et al.*, 2005).
- O perindopril é um pró-fármaco que é transformado em perindoprilato, metabolito ativo (INFARMED, 2015c). Nos seres humanos, a esterase hepática parece ser a responsável pela hidrólise do perindopril (FDA, 2010), pelo que, o perindopril não é metabolizado pelo citocromo P450.
- O ramipril é um pró-fármaco, que é sujeito a um efeito de primeira passagem extensa no fígado onde é hidrolisado, processo que é essencial para a formação do metabolito ativo ramiprilato. O ramipril é também glucorizado, formando-se o éster ramipril dicetopiperazina. Também o ramiprilato é glucorizado e originando o ácido ramiprilato dicetopiperazina (INFARMED, 2014b). O ramipril é metabolizado por esterases hepáticas (FDA, 2013) não sendo metabolizado pelo citocromo P450.
- O telmisartan não é metabolizado pelo citocromo P450 (Bohler *et al.*, 2005).
- Valsartan é metabolizado pela CYP2C9 (Bohler *et al.*, 2005). Segundo a bibliografia disponível nenhum dos constituintes do café interage com esta CYP e por isso, neste aspeto, não haverá interações com o café.

Através dos dados apresentados conclui-se que, dos fármacos mais utilizados em Portugal para o tratamento da hipertensão arterial, aqueles cujas interação como o café a nível do citocromo P450 é mais significativa são: a amlodipina, o bisoprolol, a indapamida e lercanidipina. Contudo não é possível afirmar que não haja interação com os restantes medicamentos utilizados no tratamento da doença, uma vez que estas conclusões são feitas a partir de dados teóricos havendo, ainda, uma grande carência de dados resultantes de estudos multifacetados que importa levar a cabo de forma a munir os profissionais de saúde e o público com a informação necessária. Também por isso não se pode afirmar, com a segurança necessária, que as interações referidas têm significado clínico. Para materializar esse significado seria importante a sua proveniência de ensaios clínicos que ainda não aconteceram, com exceção da informação relativa à inibição da cafeína com a CYP1A2 (no ensaio realizado só nos indivíduos suscetíveis houve significados clínicos desta interação).

No entanto, o café tem constituintes que interagem com as CYPs envolvidas no metabolismo de muitos fármacos e, por isso, as pessoas que fazem medicação crónica devem moderar o consumo de café a fim de que essas interações sejam minimizadas. E sempre que

se esteja a tomar medicamentos com margem terapêutica estreita as concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas uma vez que o risco de interação é maior.

3.3. Constituintes do Café e Possíveis Interações Farmacodinâmicas com Anti-Hipertensores

Como supramencionado, as interações farmacodinâmicas referem-se a efeitos sinérgicos, aditivos e antagónicos que, no caso deste trabalho, os constituintes do café têm com os medicamentos utilizados na terapêutica farmacológica da hipertensão.

Os efeitos sinérgicos supõem uma potenciação da ação, diferente do resultado que se designa por aditivo e que se limita à soma da ação dos agentes. A ausência de mais trabalhos experimentais relativos aos componentes do café com interações com a medicação hipotensora impedem que se afirme, rigorosamente, se determinado constituinte desta bebida, cujo efeito hipotensor se conhece já, tem um efeito potenciador ou apenas aditivo.

Derivados do Ácido Clorogénico

Os DAC são possivelmente anti-hipertensivos, por diminuírem o stress oxidativo através da redução da produção de superóxido por parte de NAD(P)H oxidase, inibindo assim a proliferação de células musculares lisas vasculares e, em simultâneo, interagindo com o sistema renina-angiotensina através da inibição da conversão da enzima de conversão da angiotensina quer *in vitro* quer *in vivo*. Entre os metabolitos de DAC, o AF parece ter o maior efeito sobre a pressão arterial. A administração de AF aumenta a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e reforça a ação da acetilcolina que induz a vasodilatação dependente do endotélio na vasculatura arterial. Estudos experimentais demonstraram, também, que a depleção de hidroxihidroquinona (HHQ), uma fração de DAC produzida durante o processo de torrefação, aumentou os efeitos anti-hipertensivos dos DAC. Supõe-se, no entanto, que a produção de derivados de HHQ superóxido, neutraliza a bioatividade NO reforçada por DAC, diminuindo, assim, os efeitos anti-hipertensivos dos DAC (Godos *et al.*, 2014).

Estes dados sugerem que os derivados do ácido clorogénico do café podem ter um efeito benéfico no controle da hipertensão arterial e na redução do risco cardiovascular. Ao terem atividade antioxidante é de supor que tenham um efeito protetor contra doenças de origem inflamatória, prevenindo contra a arteriosclerose (Godos *et al.*, 2014), podendo,

mesmo, ter um efeito aditivo/sinérgico com os fármacos anti-hipertensores por inibirem a ECA e, ao mesmo tempo, também, aumentarem a biodisponibilidade de NO.

Cafeína

A estrutura molecular da cafeína é similar à adenosina, um neurotransmissor endógeno cuja ação consiste, maioritariamente, em inibir o sistema nervoso central (SNC), quando atua nos recetores de alta afinidade (A1). De um modo geral, a adenosina inibe a adenilil ciclase através de recetores A1 e estimula a adenilato ciclase através de recetores de baixa afinidade (A2) (Godos *et al.*, 2014). Os recetores de adenosina encontram-se por todo o corpo incluindo o cérebro, sistema cardiovascular, respiratório, renal e gastrointestinal e no tecido adiposo (Godos *et al.*, 2014). A ativação do sistema nervoso simpático através de concentrações elevadas de catecolaminas no plasma estimula a resposta pituitária-adrenal e aumenta a produção de cortisol (Rodriguez-Artalejo *et al.*, 2011).

Em humanos a cafeína é capaz de ligações não específicas aos recetores A1/A2A e pode atuar como estimulador do sistema nervoso central via recetores de acetilcolina. A sensibilidade para os efeitos da cafeína variam de indivíduo para indivíduo. As diferenças observadas na concentração plasmática de cafeína para as mesmas doses administradas a diferentes pessoas, devem-se a variações no seu metabolismo. No entanto, a concentração necessária ao nível do recetor para explicar o seu efeito (valores constantes de inibição de 44 e 40 $\mu\text{mol/L}$, de cafeína, nos recetores de adenosina A1 e A2A, respetivamente) corresponde ao consumo de quantidades médias de cafeína a partir de fontes da dieta. Concentrações mais elevadas ($> 480 \mu\text{mol/L}$) explicariam outros efeitos biológicos com diferentes mecanismos de ação, incluindo a inibição da fosfodiesterase e mobilização do cálcio dos locais de armazenamento intracelulares nos músculos cardíacos e esqueléticos e do tecido neuronal. No entanto, essa concentração não é alcançada no consumo médio de café (Godos *et al.*, 2014).

A cafeína pode exercer, direta e indiretamente, efeitos antagónicos no tecido vascular através de diferentes mecanismos de ação em diferentes alvos moleculares. Nas células endoteliais a cafeína atua diretamente aumentando o cálcio intracelular e, simultaneamente, elevando a produção de NO através da ativação da enzima óxido nítrico sintase, provocando vasodilatação. Além disso, a cafeína pode indiretamente provocar a diminuição da pressão arterial, aumentando a excreção de água e eletrólitos, induzindo um efeito diurético. Porém, o seu efeito processa-se, predominantemente, ao nível das células do músculo liso vascular gerando uma inibição competitiva da fosfodiesterase produzindo uma acumulação de cAMP e um bloqueio sobre os recetores de adenosina presentes no

tecido vascular, ambos os mecanismos provocam vasoconstrição na circulação geral e na microcirculação. No geral, o efeito predominante que a cafeína produz sobre a pressão sanguínea em seres humanos é um aumento substancial após administração aguda, apesar de, como referido anteriormente, os efeitos sobre os consumidores de longo prazo não parecerem ser relevantes (Godos *et al.*, 2014).

Estudos referidos por Raaska *et al.*,(2004) sugerem que a ingestão aguda de café com cafeína pode afetar a função endotelial em indivíduos não obesos, saudáveis, enquanto que a administração de café descafeinado levou a um efeito agudo significativamente benéfico sobre a função endotelial dose-dependente (Raaska *et al.*, 2004). Estes resultados sugerem que os efeitos desfavoráveis, observados após a ingestão de café, são devidos à cafeína e que a atividade antioxidante é responsável pelo aumento da vasodilatação observada após a ingestão de café descafeinado. É também digno de nota que os metabolitos da cafeína têm eles próprios demonstrado exercer efeitos anti-inflamatórios *in vitro*. (Godos *et al.*, 2014).

Assim, devido à vasoconstrição e conseqüente aumento da pressão arterial provocada pela cafeína de forma aguda, pode afirmar-se que a cafeína tem efeitos antagônicos aos medicamentos anti-hipertensores o que pode provocar a diminuição da sua ação terapêutica.

Diterpenos

Os resultados apresentados por Godos *et al.*,(2014) sobre a interferência do café na concentração plasmática de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) têm resultados contraditórios. Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos aleatórios, citada pelos mesmo autores em que foi examinado o efeito do consumo de café sobre as concentrações de colesterol sérico, indicam que o consumo de café fervido (não sujeito a filtração nem a pressão) está associado a um aumento do colesterol total, do colesterol-LDL no soro dose-dependentes, enquanto o consumo de café filtrado está associado a um ligeiro aumento no colesterol sérico. O facto, do café filtrado conter quantidades menores de diterpenos pode explicar estes resultados. Um possível mecanismo de ação liga-se ao facto de os diterpenos afetarem o recetor de LDL, que é responsável pelo processo de endocitose de lipoproteínas contendo apo-B e apo-E. O teor de colesterol celular é regulado por meio de um *feedback* negativo através da repressão do gene do recetor de LDL. O aumento da concentração de colesterol nas células resulta na diminuição do número de recetores de LDL, enquanto continua a circular colesterol-LDL no sangue, fazendo-o eventualmente encaminhar-se para o interior da superfície endotelial, onde pode ser oxidado e participar na formação de células espuma e subsequente aterosclerose. Uma experiência *in vitro* celular confirmou que

diterpenos provocam a acumulação extracelular de LDL, reduzindo a atividade do recetor de LDL levando a um aumento de colesterol-LDL circulante (Godos *et al.*, 2014).

O aumento do colesterol-LDL é um fator de risco cardiovascular e, por isso, o consumo de café não filtrado pode aumentar este risco. Contudo em Portugal o consumo de café mais frequente é o expresso, o que diminui esse risco.

Na tabela abaixo encontram-se as quantidades de diterpenos presentes nos diferentes tipos de café.

	<i>Cafestol</i> mg/120 mL	<i>Kahweol</i> mg/120 mL
Café Fervido (Turco)	0,4 – 8,0	0,08 – 8,56
Expresso	0,16 – 2,32	0,16 – 3,12
Café Filtrado	0,02 – 0,23	0,01 – 0,06

Adaptado de Godos *et al.*, 2014

Melanoidinas

Um estudo sobre o MEPM isolados por ultrafiltração a partir de café instantâneo mostrou terem potencial de atividade anti-hipertensora *in vitro* atribuído às melanoidinas. Devido às dificuldades de isolamento das meloidinas, acima referidas, consideram-se que o MEPM podem corresponder a estas. O mecanismo de ação do MEPM é através da inibição da ECA. A ECA catalisa a conversão de angiotensina I em angiotensina II, um vasoconstritor potente, sendo esta conversão dependente da concentração de substrato. Além disso a ECA degrada a bradicinina, um vasodilatador potente, e outros péptidos vasoativos. Ademais, a ECA é um elemento chave do sistema renina-angiotensina que regula a pressão sanguínea. Assim, os inibidores da ECA são importantes para o tratamento de hipertensão. A atividade anti-hipertensiva do MEPM *in vitro* é atribuída às melanoidinas (37 % a 45 % de inibição da ECA, na concentração de 2 mg/ml). Também foi relatado que a atividade inibidora do MEPM para a ECA aumenta com o grau de torrefação do grão de café. Estudo separado revelou resultados semelhantes: concentrações superiores a 1,5 mg/mL do MEPM, isoladas a partir de café inibiram a atividade da ECA *in vitro* em 50 %. No entanto, como mencionado antes, o consumo estimado de melanoidinas no café varia entre 0,5 e 2,0 g por dia, não atingindo, portanto, a concentração requerida para que o MEPM tenham atividade anti-hipertensiva. Vários mecanismos moleculares têm sido sugeridos para explicar esta inibição, não se dispondo, contudo, ainda, de um que seja absolutamente claro. Tendo em consideração que a ECA é uma enzima dependente do zinco, a atividade inibidora das melanoidinas pode advir, justamente das suas propriedades quelantes. Por outro lado, as melanoidinas podem ligar-se

à ECA, numa área diferente do centro ativo, e agir como um inibidor não-competitivo da ECA (Godos *et al.*, 2014).

A partir dos dados que indicam que as melanoidinas presentes no café têm uma atividade inibidora da ECA pode prever-se um possível efeito aditivo/sinérgico com os anti-hipertensores que têm um mecanismo de ação idêntico aos Inibidores da ECA (como é o caso de Lisinopril; Perindopril; Ramipril) e um efeito sinérgico com os restantes.

4. Efeitos Benéficos do Café

4.1 Propriedades Antioxidantes

Derivados do Ácido Clorogénico

Como já foi referido, os compostos com atividade antioxidante presumivelmente exercem uma proteção contra as doenças de base inflamatória. Os DAC e o AC podem desempenhar um papel importante na prevenção da aterosclerose por inibição da oxidação das LDL no plasma e diminuir a superfície endotelial. Além disso, estudos demonstram que o consumo de café está relacionado com a diminuição da oxidação das LDL e aumento da capacidade antioxidante do plasma (Godos *et al.*, 2014).

Foi demonstrado que os DAC têm elevada atividade antioxidante *in vitro*. Está descrito que exercem uma atividade anti-inflamatória cujo mecanismo de ação é concentração-dependente e consiste na inibição da produção de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral- α (TNF) e a interleucina-6 (IL-6), em células humanas mononucleares de sangue periférico. Além das ações no TNF e IL-6, os DAC apresentam também propriedades anti-edematogénica e antinociceptivas em modelos animais de inflamação induzida por carragenina e dor induzida por formalina, respetivamente. Os DAC podem também ter um papel antitumoral por inibir a metaloproteinase-9, uma enzima envolvida na angiogenese do tumor hepático humano e nas metástases (Godos *et al.*, 2014).

Estudos experimentais demonstraram que os DAC podem, também ter uma influência sobre o metabolismo lipídico e *stress* oxidativo. Num dos ensaios de avaliação do metabolismo lipídico num modelo animal de diabetes, foi demonstrado que os DAC diminuem as concentrações plasmáticas e tecidulares (no fígado e no rim) de lípidos, colesterol, triglicéridos, ácidos gordos livres e fosfolípidos, LDL e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Godos *et al.*, 2014). O efeito antidislipidémico dos DAC parece ser dependente da sua capacidade de aumentar a atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima

a redutase (HMG-CoA redutase) no fígado e nos rins e diminuir a atividade da lipoproteína lipase e da lecitina colesterol acetiltransferase no plasma (Godos *et al.*, 2014).

Melanoidinas

Existem evidências do potencial antioxidante e da atividade anti-inflamatória das melanoidinas tanto *in vitro* como *in vivo*, apesar de resultados ambíguos e do mecanismo de ação antioxidante da melanoidina do café ser ainda incerto. Pressupõe-se que este mecanismo, é baseado na atividade de eliminação de radicais e/ou da capacidade quelante. Alguns estudos referidos por Godos *et al.*,(2014) mostraram o papel protetor da melanoidina contra a oxidação lipídica. Existem, no entanto, resultados contraditórios da relação entre o grau de torrefação dos grãos de café e as propriedades antioxidantes da melanoidina isolada tanto de bebida de café como dos grãos de café. Um dos ensaios, mostrou que o aumento do grau de torrefação provoca redução da atividade de eliminação de radicais livres de oxigênio, mas aumenta a capacidade de impedir a peroxidação do ácido linoleico, na amostra de grãos torrados, ao passo que um outro mostrou que a atividade antioxidante de melanoidinas isoladas por ultrafiltração de café instantâneo foi menor do que nos grãos torrados. Concluiu-se de acordo com a avaliação da atividade antioxidante das melanoidinas isoladas a partir da bebida de café que a atividade antioxidante diminuiu com o grau de torrefação (Godos *et al.*, 2014).

4.2. Diabetes

Derivados do Ácido Clorogénico

O consumo dos DAC demonstrou atividade na redução da glicemia em jejum, aumentando a sensibilidade à insulina e diminuindo a elevação de glicose no sangue após o consumo de açúcares. A partir dos resultados obtidos em microssomas do fígado do rato coloca-se a hipótese dos DAC diminuírem o risco de diabetes tipo 2 através da inibição competitiva específica de uma glicose-6-fosfato translocase. A glicose-6-fosfato translocase é uma enzima que, em humanos, catalisa as reações terminais, quer na glicogenólise, quer na gliconeogénese, estando portanto, altamente envolvida na regulação da homeostase dos níveis de glicose no sangue. Recentemente, foi relatado que os DAC também ativam um sensor e regulador do equilíbrio de energia celular, a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina, conduzindo a efeitos metabólicos benéficos, tais como a supressão da produção de glicose hepática e a síntese de ácidos gordos. Outro mecanismo apontado de proteção dos DAC contra a diabetes *mellitus* é a sua ação de inibição da

absorção intestinal da glicose. Estudos citados pelos autores acima referidos, no intestino delgado de rato mostraram que os DAC têm a capacidade de reduzir o transporte de glicose dependente de sódio nas vesículas da membrana da borda em forma de escova. Foi também relatado que os DAC reduzem a absorção intestinal de glicose por inibição da α -amílase e α -glicosidase, duas enzimas-chave responsáveis pela digestão de hidratos de carbono da dieta (Godos *et al.*, 2014).

Melanoidinas

Na alimentação humana, produtos finais de glicosilação avançada (PGAs) são substâncias que podem ser fatores de desenvolvimento ou agravamento de muitas doenças degenerativas, como diabetes, aterosclerose e insuficiência renal crônica. As moléculas que podem inibir reações de glicosilação são de grande interesse devido ao seu potencial preventivo e terapêutico. Tem sido relatado que as MEPM, isoladas a partir de café, são capazes de inibir *in vitro* a glicosilação de albumina de soro de bovino (Godos *et al.*, 2014).

Trigonelina

A trigonelina tem efeitos hipoglicemiantes e hipolipemiantes descritos em modelos animais da diabetes. A juntar ao anteriormente exposto, foi observado que a trigonelina também demonstra ter capacidade antioxidante em linhas de células do cólon humano. Estudos em ratos tratados com trigonelina mostraram a sua capacidade de diminuir o malondialdeído (MDA) e o conteúdo de óxido nítrico, aumentando, por outro lado, a atividade no pâncreas da superóxido dismutase, da catalase, da glutathione e da óxido nítrico sintase. Estes resultados sugerem que a trigonelina pode ter efeitos benéficos no pâncreas de diabéticos e pode exercer a sua ação antioxidante ao regular as atividades das enzimas antioxidantes e diminuindo a peroxidação lipídica (Godos *et al.*, 2014).

A administração de trigonelina reduziu os níveis de glicose no sangue em testes de tolerância à glicose oral (TTGO), indicando melhoria da tolerância à glicose em diabéticos obesos. O efeito deste composto também tem sido relatado em seres humanos como, em que a administração de trigonelina (500 mg) conduziu a uma redução significativa das concentrações de glicose e de insulina, 15 minutos após um TTGO, em comparação com o placebo. No entanto, o tratamento não afeta a concentração de insulina ou de glicose nos valores da área sob curva, durante o TTGO, sugerindo que a sua ação se limita às respostas iniciais de glicose e de insulina. Uma experiência semelhante em ratos revelou resultados semelhantes, com a diminuição dos níveis de insulina durante 120 minutos após a ingestão de

trigonelina, em contraste com o aumento gradual observado nos ratos de controlo (Godos *et al.*, 2014).

5. Papel do Farmacêutico

O Farmacêutico é dos profissionais mais aptos para a investigação científica na área dos impactos na saúde que certos alimentos têm, especialmente nas interações farmacológicas que daí podem advir. Por conseguinte, cabe também aos farmacêuticos o desenvolvimento de mais investigações na área das interações do café com a medicação anti-hipertensora, nomeadamente promovendo a realização de ensaios clínicos para que sejam obtidos resultados mais precisos.

O Farmacêutico deve desmistificar o consumo do café. Deve informar que o consumo moderado e regular de café não está associado ao aumento do risco de hipertensão arterial ou de doenças cardiovasculares. Contudo para que o consumo desta bebida não seja prejudicial não deve ser tomado com açúcar e muito menos, associado ao consumo de tabaco, substância cuja influência negativa ao nível das DCV é bem conhecida.

Por outro lado o café tem o potencial de interagir com a metabolização de fármacos e, por este motivo, pessoas que façam medicação crónica devem moderar o consumo de café para minimizar os riscos destas interações.

Dos doentes com medicação crónica os que tomam anti-hipertensores devem monitorizar com regularidade os seus valores de PA, de modo a garantir que constituintes como a cafeína, que têm efeitos antagónicos destes fármacos, não diminuam o seu efeito terapêutico, ou que, por outro lado, os constituintes como as melanoidinas, que têm ação sinérgica com anti-hipertensores, não provoquem a diminuição grave dos valores da PA.

Ao mesmo tempo continua a ser de extrema importância o papel ativo do farmacêutico no incentivo do controlo desta patologia, nomeadamente na promoção de estilos de vida saudáveis, e no alertar para o risco de comportamentos errados como o sedentarismo, o consumo de álcool, tabaco, de alimentos hipercalóricos e com excesso de sal, não esquecendo a relevância de eliminar, na medida do possível, os fatores de *stress* diários, e respeitar os ritmos biológicos fundamentais na regulação do nosso organismo, nomeadamente o sono promovendo, assim a saúde física e emocional.

6. Conclusão

Para além da cafeína, o constituinte mais emblemático do café, outros constituintes presentes nesta bebida, como os derivados do ácido clorogénico e as melanoidinas, têm efeitos na PA.

Apesar de no consumo pontual de café haver um ligeiro aumento da PA, no consumo regular esse aumento não se verifica o que poderá dever-se ao desenvolvimento da tolerância à cafeína ou ao predomínio de outras substâncias com aumento do consumo.

Concluindo, o café tem o potencial de interagir com a medicação anti-hipertensora quer farmacocinética quer farmacodinamicamente. Devido ao ácido cafeico e à cafeína que inibem a CYP1A2 juntamente com os diterpenos que inibem a subfamília CYP1A, a somar à inibição da CYP3A4 por parte do ácido cafeico e seus derivados, a bebida em questão interage farmacocineticamente com a amlodipina, o bisoprolol, a indapamida e lercanidipina. Há muitos outros fármacos que ficam excluídos desta interação, uma vez que a lista é restrita aos anti-hipertensores presentes na lista das 100 substâncias ativas como o maior número de embalagens vendidas em ambulatório, em Portugal, em 2014, elaborada pelo INFARMED.

As interações farmacodinâmicas podem ocorrer devido ao efeito antagónico que a cafeína tem com os anti-hipertensores por ser vasoconstritora. Os DAC e as melanoidinas, por terem um mecanismo de ação idêntico aos inibidores da ECA têm, por isso, um efeito aditivo ou sinérgico com os anti-hipertensores, no geral, por aumentarem a biodisponibilidade de NO.

O farmacêutico deverá ter a competência de esclarecer a população acerca das suas dúvidas e dos seus receios, tendo por base a informação científica e não as opiniões populares sem fundamento, por vezes ampliadas na comunicação social generalistas.

Neste caso, estamos longe de poder fornecer informação categórica em relação às interações do café com os anti-hipertensores, quer devido à complexa constituição do café e, tal como anteriormente referido, aos inúmeros fatores suscetíveis de alterar a constituição desta bebida, quer por haver pouca informação científica relativa às interações do café com a medicação hipotensora, faltando mais estudos, nomeadamente, ensaios clínicos nesta área. Contudo, com base na informação disponível consultada há evidência de que o consumo regular de café não aumenta o risco CV em doentes hipertensos, ao contrário do consumo ocasional, que eleva esse risco.

Doentes hipertensos devem ser sempre objeto de uma monitorização cuidada, nomeadamente ao nível dos valores da pressão arterial. No caso dos consumidores de café,

a monitorização destes valores é, ainda, mais importante, uma vez que a bebida tem constituintes que interferem direta e indiretamente na pressão arterial e na metabolização de fármacos anti-hipertensores.

Com este trabalho não há intenção de inibir/impedir o consumo de café por parte da população, mas, apenas, realçar que, como em tudo, deve haver moderação do consumo, e vigilância regular da população a fazer medicação crónica, neste caso dos hipertensos.

7. Referências

- AHMMED, Sk Milan *et al.* - **Development of an experimental diet model in rats to study hyperlipidemia and insulin resistance, markers for coronary heart disease.** Indian Journal of Pharmacology. . ISSN 1998-3751. 46:3 (2014) 270–276.
- BOEKEMA, P. J. *et al.* - The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time. **European Journal of Clinical Investigation.** 30:2 (2000) 129–134.
- BOHLER, S. *et al.* - **Drug interactions with angiotensin receptor blockers.** Expert Opinion on Drug Safety. 4:1 (2005) 7–18.
- CALDEIRA, Daniel - **Café e Hipertensão Arterial: um dilema? Fatores de Risco.** 32 (2014) 64–69.
- CAVIN, C. *et al.* - Coffee diterpenes prevent benzo[a]pyrene genotoxicity in rat and human culture systems. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 306:2 (2003) 488–495.
- FASINU, Pius S. *et al.* - **An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions.** Frontiers in Pharmacology. 3 APR:April (2012) 1–19.
- FDA - **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - ACEON (perindopril erbumine)** [Em linha], atual. 2010. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020184s015lbl.pdf.
- FDA - **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - ALTACE (ramipril) Capsules** [Em linha], atual. 2013. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019901s060lbl.pdf.
- GODOS, Justyna *et al.* - **Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects.** International journal of food sciences and nutrition. 7486:August 2015 (2014) 1–12.
- HORIKIRI, Yuji *et al.* Contribution - **Pharmacokinetics and Metabolism of Bisoprolol Enantiomers in Humans.** 87:3 (1998) 289–294.
- INFARMED - **RCM - Candesartan + Hidroclorotiazida** [Em linha], atual. 2007a. [Consult. 9 ago. 2016]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53417&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Dilbloc, Carvedilol** [Em linha], atual. 2007b. [Acedido a 9 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2608&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Lisinopril Generis** [Em linha], atual. 2012. [Acedido a 9 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35843&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Irbesartan Stada** [Em linha], atual. 2014a. [Acedido a 9 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51067&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Ramipril Zentiva** [Em linha], atual. 2014b. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35142&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Lercanidipina Zentiva** [Em linha], atual. 2015a. [Acedido a 9 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46392&tipo_doc=rcm.

- INFARMED - **RCM - Losartan Bluepharma** [Em linha], atual. 2015b. [Acedido a 9 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47230&tipo_doc=rcm.
- INFARMED - **RCM - Perindopril Azevedos** [Em linha], atual. 2015c. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50022&tipo_doc=rcm.
- JAIKANG, Churdsak *et al.* - **Inhibitory effect of caffeic acid and its derivatives on human liver cytochrome P450 3A4 activity**. 5:15 (2011) 3530–3536.
- MANCIA, Giuseppe *et al.* - **Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial**. Journal of Hypertension. 31:2014) 1281–1357.
- MARTA KOT, Wladyslawa A. Daniel - **Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat**. Pharmacological Reports. 2008) 789–797.
- U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - **Cytochrome P450** [Em linha], atual. 2016. [Acedido a 16 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genefamily/cytochromep450>.
- POLONIA, Jorge *et al.* - **Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal**. Journal of Hypertension. . ISSN 0263-6352. 32:6 (2014) 1211–1221.
- RAASKA, Kari *et al.* - **Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients**. Basic & clinical pharmacology & toxicology. . ISSN 1742-7835. 94:1 (2004) 13–18.
- RODRIGUEZ-ARTALEJO, Fernando *et al.* - **The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis¹⁻³**. American Journal of Clinical Nutrition. . ISSN 1938-3207. 94:4 (2011) 1113–1126.
- **Un observatoire des interactions plantes/médicaments unique au monde** - [Em linha], atual. 2011. [Acedido a 29 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.oipm.uc.pt/recortes/2011_05_31_bulletins-electroniques_ObservatorioUC.pdf.
- YAN, Fang *et al.* - **Effects of some antihypertensive drugs on the metabolism and pharmacokinetics of Indapamide in rats**. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. . ISSN 14821826. 15:2 (2012) 208–220.
- YANG, Kyung H. *et al.* - **Effects of cytochrome P450 inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous furosemide in rats: involvement of CYP2C11, 2E1, 3A1 and 3A2 in furosemide metabolism**. The Journal of pharmacy and pharmacology. ISSN 0022-3573. 61:1 (2009) 47–54.
- ZHANG, Zhenzhen *et al.* - **Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies¹⁻³**. American Journal of Clinical Nutrition. 2011) 1212–1219.