

Avaliação Hepatotóxica Da Cafeína Em Relação Ao Paracetamol- Uma Revisão De Literatura

Hepatotoxic Evaluation Of Caffeine In Relation To Paracetamol- A Literature Review

Andressa Luiza da Rosa

Bacharel em Biomedicina – Universidade Positivo – UP – Curitiba, PR, Brasil.

Paula Roberta Kochak Figueiredo dos Santos

Bacharel em Biomedicina – Universidade Positivo – UP – Curitiba, PR, Brasil.

Samia Moreira Akel

Docente adjunta Universidade Positivo – UP; Doutoranda Pontifícia Universidade Católica – PUCPR – Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

A cafeína (CAF) é um alcaloide natural dos grãos de café e tem ação principalmente como inibidor no sistema nervoso central, sistema cardiovascular e na homeostase do cálcio, resultando na elevação da pressão sanguínea, aumento do metabolismo e na produção de suco gástrico. É absorvida pelo trato gastrointestinal e principalmente metabolizado pelo fígado. Seu metabólito, a paraxantina ou 1,7-dimetilxantina, é gerada pela atividade CYP1A2. Além da CYP2E1 e CYP1A1 que também atua nesta metabolização. O acetaminofeno/paracetamol (APAP) em aplicações terapêuticas, é uma droga eficaz e segura. No entanto, a sobredosagem aguda de APAP eleva o risco de hepatotoxicidade levando a necrose hepática e à morte. Os mecanismos moleculares da hepatotoxicidade induzida não são esclarecidos. A metabolização ocorre através de três mecanismos básicos: conjugação com ácido glicurônico, sulfatação e oxidação (metabólito tóxico). Logo que uma acumulação de Nacetyl-p-benzoquinone-imina (NAPQI), causadora das reações tóxicas. Para a realização da revisão de literatura, foram utilizados artigos contidos no "PubMed". Praticada uma busca sistemática, de abril a junho de 2017, com os seguintes termos: "*hepatotoxicity caffeine*". Foram encontrados, 47 artigos. Os artigos mais obsoletos tiveram resultados favoráveis a hepatotoxicidade, enquanto os artigos mais recentes demonstraram a CAF como auxiliadora na diminuição da toxicidade do paracetamol. Foram utilizados diferentes métodos em cada pesquisa.

Palavras-chave: Cafeína. Paracetamol. Hepatotoxicidade.

ABSTRACT

Caffeine (CAF) is a naturally occurring alkaloid in coffee beans and acts primarily as an inhibitor in the central nervous system, cardiovascular system and calcium homeostasis, resulting in elevated blood pressure, increased metabolism, and the production of gastric juice. It is absorbed by the gastrointestinal tract and mainly metabolized by the liver. Its metabolite, paraxanthine or 1,7-dimethylxanthine, is generated by CYP1A2 activity. In addition to CYP2E1

and CYP1A1 it also acts on this metabolism. Acetaminophen / acetaminophen (APAP) in therapeutic applications, is an effective and safe drug. However, acute overdose of APAP raises the risk of hepatotoxicity leading to hepatic necrosis and death. The molecular mechanisms of induced hepatotoxicity are unclear. Metabolization occurs through three basic mechanisms: conjugation with glucuronic acid, sulfation and oxidation (toxic metabolite). As soon as an accumulation of Nacetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI), causing the toxic reactions. For the review of the literature, articles contained in the "PubMed" were used. A systematic search was carried out, from April to June 2017, with the following terms: "hepatotoxicity caffeine". There were 47 articles found. The more obsolete articles had favorable results for hepatotoxicity, while the more recent articles demonstrated CAF as a help in reducing paracetamol toxicity. Different methods were used in each research.

Keywords: Caffeine. Paracetamol. Hepatotoxicity.

INTRODUÇÃO

A CAF é um alcalóide natural dos grãos de café e tem ação principalmente no sistema nervoso central, através de antagonistas dos receptores de adenosina, que é um neuromodulador endógeno com efeitos inibitórios no SNC, gerando alguns efeitos fisiológicos associados, como elevação da pressão sanguínea e do metabolismo e aumento na produção de suco gástrico (GENTILCORE et al., 2013). Também tem efeito no sistema cardiovascular, elevando a pressão sanguínea de forma persistente e na homeostase do cálcio, onde a cafeína não é prejudicial ao metabolismo ósseo de indivíduos cujo consumo de cálcio é adequado às suas necessidades metabólicas (MARIA; MOREIRA, 2006).

A cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, e é quase completamente metabolizado pelo fígado, com 3% ou menos de excreção na urina. Seu principal metabólito, a paraxantina ou 1,7-dimetilxantina, responsável por 80% da bioconversão da cafeína, é gerada principalmente pela atividade CYP1A2, enzima responsável também pela formação de outros metabólitos desmetilados - teobromina (cerca de 11%), teofilina (cerca de 4%) e ácido 1,3,7-trimetilúrico (cerca de 1%). Além da CYP1A2, a CYP2E1 e CYP1A1 também atuam na metabolização da cafeína (GAJEWSKA et al., 2015).

O acetaminofeno/paracetamol (APAP) é um fármaco muito utilizado na função de analgésico e antipirético. Em aplicações terapêuticas, o APAP é uma droga eficaz e segura, principalmente utilizada no tratamento da dor. No entanto, em seres humanos, a sobredosagem aguda de APAP aumenta o risco de hepatotoxicidade, ou seja, danos graves ao fígado que pode levar a uma necrose hepática ou mesmo à morte (LOPES, 2012).

Os mecanismos moleculares específicos subjacentes à hepatotoxicidade induzida pela APAP ainda não são bem compreendidos. O que se tem conhecimento é que a principal via de metabolização do paracetamol é a hepática, na qual ocorre por meio de três mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação (produzem metabólitos não tóxicos) e oxidação (metabólito tóxico). Sugeriu-se então, que uma acumulação de Nacetyl-p-benzoquinoneimina (NAPQI), que é suposto ser o intermediário reativo do APAP, obtido através da reação de oxidação, causa as reações tóxicas. O NAPQI é um metabólito da fase I do APAP que é principalmente formado por enzimas do citocromo P450 (CYP), em particular CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4 nos humanos. Acredita-se que o citocromo 2E1 é o maior P450 responsável pela bioativação e toxicidade do APAP, porém a CYP2E1 também é de grande influência neste processo.

Quando APAP é administrado em doses tóxicas, a conjugação de NAPQI com glutathione formando glutathione paracetamol (GSH-paracetamol) e em seguida conversão para APAP cisteína (APAPC) e por último em paracetamol mercaptúrico (Mer-paracetamol), gera uma diminuição deste metabólito e sua destoxificação, o que deixa o NAPQI como um potencial ligante para proteínas dentro da célula, facilitando sua excreção pelo rim. Caso esta substância fique acumulada acaba levando a processo irreversível de lesão hepatocelular. Além disso, APAP e seus metabólitos estão envolvidos em processos ativos de transporte de drogas através de membranas extracelulares e intracelulares mediadas pelos transportadores de cassete de ligação de trifosfato de adenosina (ABC), em particular ABCB1 e ABCG2 (WALUBO et al., 2004; WOLF, 2005; THIEL et al., 2017).

Desta forma, faz-se necessário realizar uma revisão de literatura e através desta, abordar as distintas formas em que a cafeína (CAF) interfere na metabolização e na hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofeno-APAP), já que estes componentes são muito utilizados em associações na indústria farmacêutica, e seus diferentes mecanismos abordados nos artigos incluídos na presente revisão. Comparar e supor hipóteses pelas quais houveram resultados distintos entre os artigos que estão sob estudo, e assim poder contribuir para elucidação deste tema.

Para a realização da presente revisão de literatura, foram utilizados artigos contidos na plataforma de pesquisa científica "PubMed". Nesta, foi realizada uma busca sistemática, no período de abril a junho de 2017, com os seguintes termos em inglês: "hepatotoxicity caffeine". Nesta busca, foram encontrados, ao todo, 47 artigos, destes foram excluídos os que não continham somente o termo "cafeína" ou os termos "cafeína associada ao paracetamol (acetaminofeno)". Artigos que não possuíam o termo "cafeína" em seu resumo, tivessem outras substâncias associadas- além do "acetaminofeno e cafeína" ou os que somente relacionavam o paracetamol (acetaminofeno) foram excluídos do presente estudo. Ainda foram excluídos artigos em que não se teve acesso ao resumo e em línguas estrangeiras que não fossem a língua inglesa. Ajustados e considerados aqueles artigos com acesso disponível, cujo enquadramento era de modo direto relacionado ao tema deste trabalho.

Os termos relacionados à inclusão e exclusão estão relacionados, conforme exposto na tabela a seguir.

Tabela 1: Fatores de inclusão e exclusão para o levantamento dos artigos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
1. Ter o termo "cafeína".	1. Não haver o termo "cafeína";
2. Cafeína associada ao paracetamol;	2. Outras substâncias associadas a cafeína e APAP.
3. Estar em língua inglesa;	3. Estar em língua estrangeira, exceto a língua inglesa;
4. Ter acesso ao resumo do artigo.	4. Não ter acesso ao resumo do artigo.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os estudos toxicológicos encontrados e selecionados formaram-se três vertentes: a primeira que a cafeína pode ser um bom inibidor da hepatotoxicidade mediada pelo acetaminofeno, quando administrados concomitantemente. Uma segunda, com resultados inconclusivos, ou seja, e ainda a terceira que afirma que a cafeína pode ser um fator acrescente de hepatotoxicidade.

Entre os estudos que se colocam favoráveis à inibição de hepatotoxicidade, Wolf (2005) cita que a cafeína inibiu a atividade da enzima CYP1A2 ao mesmo tempo em que elevou a atividade da CYP3A; durante sua pesquisa com ratos selvagens e ratos com o gene PXR (Receptor Pregano X, gene envolvido na hepatotoxicidade da APAP), houve uma diminuição drástica da hepatotoxicidade da APAP quando essa substância foi administrada juntamente com a cafeína nos ratos selvagens, já nos ratos PXR a CAF não alterou a toxicidade no fígado causada pelo paracetamol. Esses resultados sugeriram para os pesquisadores que a enzima CYP1A2 é um contribuinte importante para a hepatotoxicidade do paracetamol em ratos selvagens.

Somando e corroborando com os resultados da primeira pesquisa, Walubo et al. (2004) ainda disse que a cafeína é um inibidor competitivo do CYP1A2 que mostrou a redução da hepatotoxicidade do paracetamol, concluindo que com a inibição competitiva da CAF sobre a CYP1A2 fez com que essa enzima não metabolizasse o paracetamol em NAPQI conseqüentemente não causando a toxicidade. Porém Wolf et al. (2005) ainda cita que a contribuição de uma P450 específica para a hepatotoxicidade da APAP pode depender da quantidade relativa da enzima em comparação a outros NAPQI, bem como sobre a concentração hepática de paracetamol.

Concordando e discorrendo da mesma forma no que diz respeito a metabolização do paracetamol, Thomsen et al. (1995), em seus experimentos

realizados com ratos, concluiu que a cafeína age como competidor e assim auxilia na inibição da CYP2E1, a qual é responsável pela metabolização do paracetamol, conseqüentemente diminuindo então sua hepatotoxicidade.

Segundo os resultados obtidos por Thiel et al. (2017) com estudos em humanos e avaliando os efeitos de fármaco da CAF na APAP tanto em níveis de farmacocinética quanto no nível de farmacodinâmica, foi possível dizer que a CAF tem um efeito significativo na hepatotoxicidade induzida por APAP, ou seja, a cafeína pode favorecer uma redução da hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno reduzindo as concentrações de NAPQI que é suposto metabólito reativo da APAP, bem como regulando positivamente genes que desempenham um papel essencial no desenvolvimento da toxicidade. Entretanto este mesmo autor ainda diz que a cafeína pode potencializar a toxicidade induzida pelo acetaminofeno ao afetar genes cruciais, como o FOS, que podem influenciar a ativação das vias de morte celular, e ainda conclui que mesmo que os principais resultados do estudo demonstram efeitos inibitórios e estimuladores da CAF na APAP, ainda é necessário mais estudos e dados in vitro com medições a nível proteômico e metabolômico, além de dados obtidos num sistema celular adequado após exposição simultânea a múltiplos fármacos.

Na revisão bibliográfica de Palmer et al. (2010) também pode-se dizer que foi inconclusivo a relação da hepatotoxicidade da CAF e APAP, isto porque, primeiramente a autora diz não ter encontrado nenhum relato de caso que implique a hepatotoxicidade por paracetamol induzida pela cafeína no homem, embora seja esperado a toxicidade quando utilizado sobredosagens de medicamentos combinados e secundamente pelas interações entre a CAF e APAP não apresentarem um padrão consistente (exceto concentrações supra terapêuticas). Palmer et al. (2010) ainda diz que foi demonstrado que a cafeína aumenta e diminui a hepatotoxicidade induzida pela APAP dependendo da espécie animal e do nível de indução hepática. Ela alerta que devem ser considerados os estudos de interação

envolvendo as enzimas do citocromo P450, pois várias enzimas do citocromo P450 oxidam o paracetamol, principalmente, no homem, CYP2E1 e CYP2A6.

Em uma citação da pesquisadora sobre o estudo de Cameron et al. (2007) que usava *E.coli* expressando a P450 3A4 humano, houve um aumento da produção do metabólito hepatotóxico do paracetamol induzido pela cafeína, entretanto esta enzima não é a principal enzima oxidante do paracetamol, o que torna duvidoso o resultado. Um dos pontos mais relevantes expostos pela autora, é que os dados obtidos pelas pesquisas lidas e selecionadas por ela foram inconsistentes em relação ao efeito da cafeína na hepatotoxicidade do paracetamol devido a dosagem a ser estudada não ser aquela que é alcançada por dosagem terapêutica e sim em dosagens altas.

Ainda sobre a análise do estudo de Cameron et al. (2007), Palmer diz que neste estudo descobriu que a cafeína aumentou a produção de glutathione, conjugado do APAP por CYP 3A4, potencializando a hepatotoxicidade do paracetamol, entretanto mais uma vez não foram usadas doses terapêuticas no estudo e a enzima a ser selecionada não é a principal conversora no ser humano. Palmer finaliza sua revisão bibliográfica dizendo que o efeito analgésico da cafeína (130mg) mais o paracetamol (1000mg) é confirmado em vários estudos envolvendo dor aguda além de se mostrar seguro e eficaz contra este tipo de dor, contudo não existem dados convincentes para sugerir um aumento clinicamente significativo da hepatotoxicidade com o uso das duas substâncias.

Conforme Raínska et al. (1992) em seu estudo realizado com grupos de ratos, que foram submetidos a diferentes quantidades de paracetamol e cafeína, variando conforme a DL 50 e a DL100 do paracetamol, a administração da cafeína aumentou acentuadamente o índice de sobrevivência dos ratos. Ainda sobre este estudo, 65% dos ratos estavam vivos 72h depois da administração da DL100 de paracetamol juntamente com 62,5 mg por kg.

Já Liu et al. (1992) explana sobre o fato de a cafeína associada ao paracetamol agir de formas distintas em diferentes espécies. Segundo ele, a cafeína age de formas diferenciadas na formação de NADPH- dependente, a qual é metabolizada pelo fígado e responsável pela hepatotoxicidade. Em ratos “*rat*” a cafeína, dependendo de sua concentração, interferiu significativamente no aumento da produção de NADPH- dependente nos microsomas do fígado. Já em ratos “*mouse*” A cafeína e a NADH mostraram um efeito sinérgico nos microsomas de fígado de ratos “*rat*”, não se observou efeito hepatotóxico aparente de cafeína nos microsomas de fígado de ratos “*mouse*”.

Enquanto Sato et. al (1985) em seus estudos laboratoriais e histológicos, com ratos, demonstrou a cafeína como hepatotóxica quando administrada juntamente com APAP. Houve aumento da necrose do fígado do grupo de ratos onde foi administrado acetaminofeno concomitantemente a cafeína. Em sua discussão, ainda afirma que o acetaminofeno, quando administrado sozinho, não produz efeitos hepatotóxicos quando comparado a associação cafeína e acetaminofeno.

Através do exposto, podemos concluir que os diferentes resultados obtidos pelos artigos utilizados para a presente revisão bibliográfica, estão diversos fatores como o fato dos artigos pesquisadores terem uma grande variação de tempo em que suas pesquisas foram realizadas. Os artigos mais obsoletos, em que os mecanismos de metabolização da CAF e do APAP não estavam bem esclarecidos, tiveram resultados favoráveis a hepatotoxicidade, enquanto os artigos mais recentes demonstraram a CAF como auxiliante contra a toxicidade do paracetamol.

Devemos também, levar em consideração os métodos utilizados em cada pesquisa, como a espécie estudada (ratos ou humanos), métodos de detecção da hepatotoxicidade (laboratoriais, histológicos), diferentes mecanismos envolvidos na hepatotoxicidade propriamente dita e seus interferentes externos.

CONCLUSÃO

Com o aumento da utilização dos analgésicos com paracetamol e cafeína, há uma necessidade de se observar se estas substâncias são nocivas para o ser humano. Através das pesquisas e levantamentos de artigo para este trabalho e então seus resultados, chegamos à conclusão que há ainda mais a necessidade de novos estudos, já que foram observados resultados distintos em cada pesquisa, alguns dizendo que a cafeína atua contra a hepatotoxicidade causada pelo paracetamol, outros dizendo que ela pode potencializar a toxicidade levando até a uma insuficiência dos hepatócitos, e até mesmo pesquisas inconclusivas. Finalizando assim o presente estudo com a sugestão da continuação e de novos estudos relacionando o acetaminofeno e a cafeína, e no caso apenas da cafeína qual é sua quantidade segura de ingestão diária, para que a mesma não cause danos à saúde.

REFERÊNCIAS

WALUBO, A. et al. The role of cytochrome–P450 inhibitors in the prevention of hepatotoxicity after paracetamol overdose in rats. **Human & Experimental Toxicology**, v. 23, n. 1, p. 49-54, 2004.

ABIC. Associação Brasileira da Indústria de Café. Consumo interno de café mantém ligeiro crescimento em 2015. 2015. Disponível em: <<http://www.abic.com.br/publique/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=61#consint2015.2>>. Acesso em: 07 jun. 2017.

ALTIMARI, L. et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 2005, n. 1, p.87-101, 2005.

SATO, C. et al. Increased hepatotoxicity of acetaminophen by concomitant administration of caffeine in the rat. **Toxicology.**, v. 2, n. 34, p. 95-101, 1985.

GAJEWSKA, M. et al. In vitro-to-in vivo correlation of the skin penetration, liver clearance and hepatotoxicity of caffeine. **Food And Chemical Toxicology**, v. 75, p.39-49, jan. 2015.

GENTILCORE, D.; PORRECA, I.; RIZZO, F.; GANBAATAR, E.; CARCHIA, E.; MALLARDO, M.; DE FELICE, M.; AMBROSINO, C. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. **Toxicology.**, v. 8, n. 304, p. 21-31, 2013.

LIU, J. et al. Effects of caffeine on paracetamol activation in rat and mouse liver microsomes. **Xenobiotica**, v. 22, n. 4, p. 433-437, 1992.

LOPES, J.; MATHEUS, M.E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 4, n. 93, p.411-414, 2012.

DE MARIA, C.A.B.; MOREIRA, R.F.A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 99-105, 2006.

THOMSEN, M.S. et al. Cytochrome P4502E1 inhibition by propylene glycol prevents acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity in mice without cytochrome P4501A2 inhibition. **Pharmacol Toxicology**, v. 6, n. 76, p.395-399,1995.

PALMER, H. et al. A Risk-Benefit Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Combined with Caffeine. **Pain Medicine**, 11, n. 6, p.951-965, 2010.

RAIŃSKA, T. et al. Caffeine Reduces the Hepatotoxicity of Paracetamol in Mice. **Journal of International Medical Research**, v. 4, n. 20, p.331-342, 1992.

THIEL, C. et al. Multiscale modeling reveals inhibitory and stimulatory effects of caffeine on acetaminophen-induced toxicity in humans. **Cpt: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 6, n. 2, p.136-146, 2017.

WOLF, K.K. Role of the nuclear receptor PXR in acetaminophen hepatotoxicity. **Drug Metabolism And Disposition**, v. 33, n. 12, p. 1827-1836, 2005.