

Influência da Cafeína no Comportamento da Pressão Arterial e da Agregação Plaquetária

José Wilson S. Cavalcante, Paulo Roberto M. Santos Jr., Marcus G. F. de Menezes, Hedyllamar Oliveira Marques, Leonardo Pessoa Cavalcante, Walewska S. Pacheco

Manaus, AM

Objetivo - Estudos têm demonstrado que as metilxantinas, como a cafeína, são antagonistas competitivos dos receptores de adenosina A_1 e A_2 , encontrados no cérebro, coração, pulmões, vasos periféricos e nas plaquetas. Considerando o elevado consumo no Brasil e na população mundial de produtos que contêm cafeína em sua composição, os autores propuseram-se a observar os efeitos desta substância sobre o comportamento da pressão arterial e da agregação plaquetária.

Métodos - Participaram do estudo 13 jovens na faixa etária de 21 a 27 anos. Cada indivíduo recebeu 750mg/VO/dia de cafeína fracionada em três doses por sete dias. O comportamento da pressão arterial foi analisado através do teste pressor com handgrip e para o teste de agregação plaquetária utilizou-se o difosfato de adenosina, colágeno e adrenalina.

Resultados - A pressão diastólica apresentou elevação significativa após 24h do início da cafeína ($p < 0,05$). Entretanto, esse achado desapareceu nos dias subsequentes. Os testes de agregação plaquetária não evidenciaram alterações estatisticamente significativas em nenhuma das fases do estudo.

Conclusão - A cafeína eleva a pressão diastólica na fase aguda, efeito hipertensivo que desaparece com o uso crônico. A ausência de alterações da agregação plaquetária aponta para a necessidade de estudos com maior número de participantes e de forma randomizada.

Palavras-chave: cafeína, adenosina, pressão arterial

Estudos *in vitro* e em animais sugerem que as metilxantinas, como a cafeína, são antagonistas competitivos dos receptores de adenosina A_1 e A_2 ¹. Os receptores A_1 , com maior concentração no cérebro, apresentam alta afinidade para a adenosina e têm a esse nível uma ação neurodepressora, por inibirem a liberação de noradrenalina, dopamina, ácido gama amino butírico e glutamato. Através da inibição da adenilato ciclase e conseqüente diminuição da adenosina monofosfato cíclico intracelular, tais receptores acarretam também broncoconstrição, redução da força de contração cardíaca, redução da condução A-V e constrição da arteríola aferente renal. Atuando nos receptores A_2 , a adenosina provoca ativação de adenilato ciclase, acarretando vasodilatação periférica e cerebral¹.

Os efeitos da cafeína sobre a pressão arterial são controversos². Algumas pesquisas sugerem que a sua ação sobre a resistência vascular periférica é menos intensa do que seu efeito sobre o sistema nervoso central, sendo este último o principal responsável pelo aumento da resistência vascular periférica³. Por outro lado, estudos realizados em indivíduos com falência autonômica demonstram que os efeitos periféricos apresentam um importante papel no aumento da resistência vascular periférica⁴. Tal benefício ocorre por que a cafeína, ao bloquear os receptores A_1 , ao nível central, potencializa a liberação de substâncias vasoconstritoras e, ao bloquear os receptores A_2 periféricos, favorece a vasoconstrição.

Quanto à agregação plaquetária, estudos *in vitro* evidenciam que a cafeína é bloqueadora da fosfodiesterase impedindo, assim, a conversão da adenosina monofosfato cíclico em 5-adenosina monofosfato, acarretando o aumento da adenosina monofosfato cíclico e conseqüente inibição da agregação plaquetária³. Entretanto, a polêmica surge quando também é demonstrado que a cafeína, ao bloquear os receptores A_2 da adenosina presentes nas plaquetas, provoca a agregação plaquetária⁵.

Diante das controvérsias existentes e considerando o hábito usual em nosso país e na população mundial relativo ao consumo de café e outros preparados que contêm cafeí-

Universidade do Amazonas – CNPq
Correspondência: José Wilson S. Cavalcante – Av. Darcy Vargas, 378 – Parque 10
69050-020 – Manaus, AM - e mail: antenor@argo.com.br
Recebido para publicação em 25/3/99
Aceito em 9/2/2000

na, chegando, esta substância, a atingir um consumo de até 15mg/kg/peso, nos Estados Unidos e no Canadá⁶, os autores propuseram-se a investigar os efeitos da cafeína sobre o comportamento da pressão arterial e da agregação plaquetária, e também observar as manifestações clínicas decorrentes de seu uso. O teste isométrico com *handgrip* foi escolhido por possibilitar a padronização de um estímulo ao sistema simpático, visando observar se o mesmo é potencializado com a cafeína.

Métodos

Participaram do estudo 13 jovens, voluntários, na faixa etária de 21 a 27 anos, clinicamente saudáveis, sem vícios ou uso de medicamentos (tab. I). O protocolo utilizado foi o da *Vanderbilt Clinical Research Center*, modificado⁷ (fig. 1), e as normas observadas para a execução da pesquisa foram as do Conselho Nacional de Saúde⁸. Consistiu, inicialmente, em sete dias de abstinência de produtos contendo cafeína, sete dias de administração de 750 mg/VO/dia de cafeína, fracionada em três doses de 250mg (cápsula), seguido, novamente, de sete dias de abstinência. O comportamento da pressão arterial foi observado através do teste pressor com *handgrip*, consistindo na manutenção de 30% da força máxima por 2min, obtida da média de três medidas. A aferição da pressão arterial foi realizada pelo método auscultatório, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, antes do estímulo (valor basal), imediatamente após e de 2 em 2min até o 8º minuto, no braço não dominante e na posição

de decúbito dorsal. Considerou-se como pressão arterial sistólica e diastólica a 1ª e 5ª fases de Korotkoff, respectivamente.

Para o estudo da agregação plaquetária, utilizou-se plasma rico em plaquetas obtido a partir de amostras de sangue venoso colhido em tubos siliconizados com citrato de sódio a 3,8% e coagulante, evitando-se, durante a punção, trauma e estase. O número de plaquetas foi padronizado em 300.000/mm³. Os agentes agregantes foram difosfato de adenosina, adrenalina e colágeno nativo de tendão de equino. Os testes foram realizados em agregômetro Chromo-log, modelo 530, e registrador do mesmo fabricante, modelo 705.

A coleta de dados ocorreu no 8º dia (valores basais), no 10º e 16º dia (fase aguda e crônica, respectivamente) e no 17º e 24º dia (abstinência aguda e crônica, respectivamente). Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística pelo teste de variância, sendo considerado significativo quando $p < 0,05$. A aferição da pressão arterial e a aplicação do teste isométrico com *handgrip* foram realizadas com a participação de todos os autores.

Resultados

Dos treze jovens que iniciaram o estudo, dois o interromperam: um, do sexo feminino, devido acentuado efeito colateral e, outro, do sexo masculino, por ter sido acometido de apendicite.

Durante a administração da cafeína os sintomas predominantes foram insônia (84,6%), tremores (46,1%), náuseas (38,4%), poliúria (23%), diarreia (15,4%) e polifagia (15,4%), atenuando-se ou desaparecendo com seu uso crônico. Após 24h da interrupção, todos os indivíduos apresentaram cefaléia universal e sonolência que cessaram após a 60ª hora. A pressão sistólica não apresentou elevação significativa durante todas as fases do estudo. A pressão diastólica, porém, apresentou elevação significativa na fase aguda ($p < 0,05$), fenômeno este que desapareceu na fase crônica (fig. 2). Comparando-se o valor basal da pressão diastólica antes da ingestão de cafeína com o valor obtido 24h após sua retirada (abstinência aguda), evidenciou-se uma queda significativa de 65 para 60,4mmHg ($p < 0,05$) (fig. 3). Analisando-se os valores obtidos com o *handgrip* aplicado na fase aguda com os obtidos na abstinência aguda verificou-se uma queda significativa da curva de declínio da pressão diastólica de 69,5 para 62mmHg ($p < 0,01$) (fig. 4). O estudo analítico comparativo da agregação plaquetária não evidenciou alterações estatisticamente significativas em nenhuma das fases do estudo (fig. 5).

Discussão

Estudos demonstram que a cafeína é um componente lipofílico rapidamente absorvido no encéfalo⁹. Desta forma, através da sua ação inibitória sobre os receptores de adenosina A₁, abundante no sistema nervoso central, exerce efeito neuroestimulador por propiciar a liberação de dopamina,

Indivíduos	Idade/sexo	Peso (kg)	Dose (mg/kg/dia)
1	23 M	76	9,3
2	27 F	53	14,1
3	24 M	63	11,0
4	24 M	93	8,0
5	24 F	56	13,4
6	24 M	86	8,7
7	24 M	58	12,9
8	26 F	54	13,9
9	27 M	60	12,5
10	25 M	53	14,1
11	24 M	58	12,9
Média	24,72	64,54	11,89
Desvio padrão	1,35	14,0	2,26

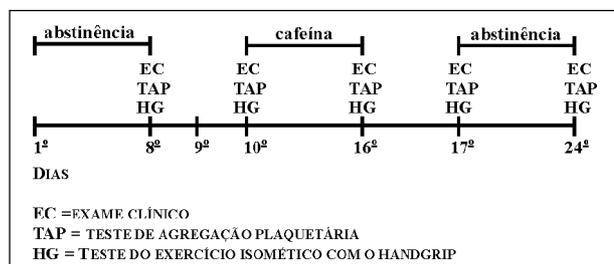


Fig. 1 – Protocolo adotado pela *Vanderbilt Clinical Research Center*, modificado.

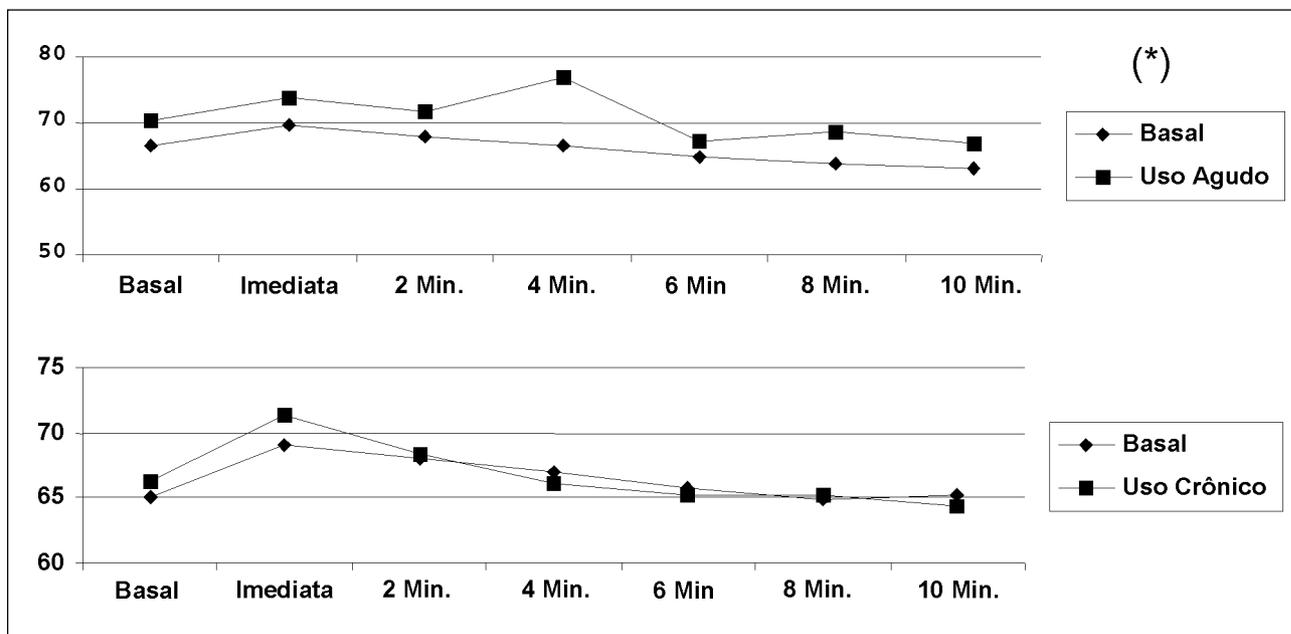


Fig. 2 – Comportamento da pressão diastólica durante o uso da cafeína com o teste pressor com *handgrip* em mmHg ($p < 0,05^*$).

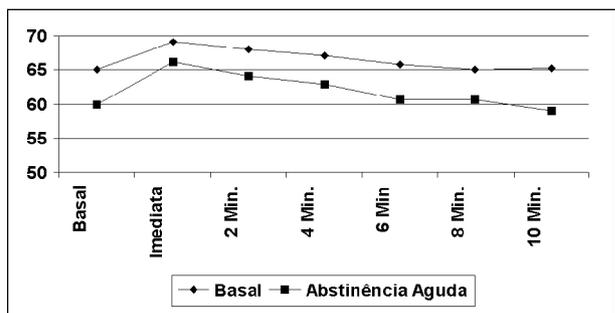


Fig. 3 – Comportamento da pressão diastólica na abstinência aguda da cafeína com o teste pressor com *handgrip* em mmHg ($p < 0,05^*$).

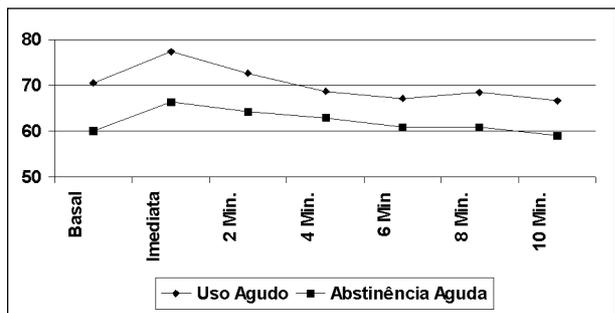


Fig. 4 – Comparação da pressão diastólica durante o uso agudo e da abstinência aguda da cafeína, com o teste pressor com *handgrip* em mmHg ($p < 0,01^*$).

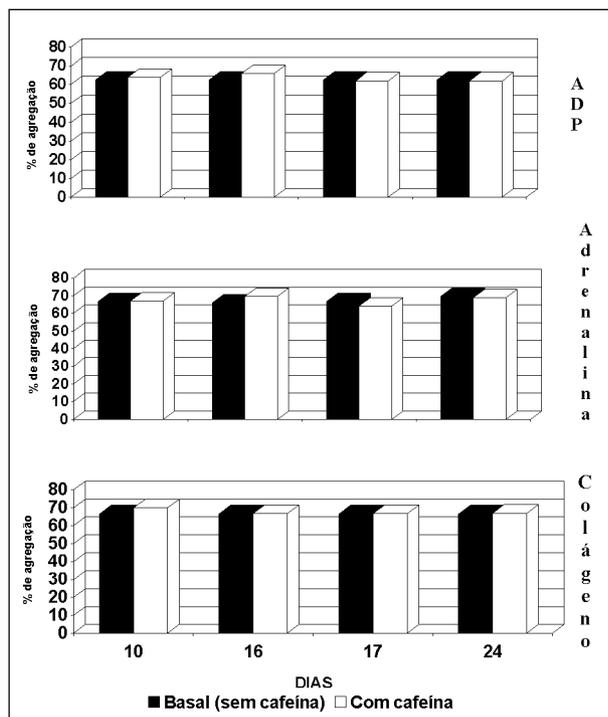


Fig. 5 – Teste de agregação plaquetária induzida pelo ADP, adrenalina e colágeno.

noradrenalina, ácido gama amino butírico e glutamato em várias regiões do sistema nervoso central. Este achado foi manifestado clinicamente no presente estudo, com o surgimento de insônia, tremores e irritabilidade durante a administração de cafeína, sendo mais acentuado na fase aguda. Após 24h de interrupção da cafeína (abstinência aguda) surgiu intensa cefaléia e sonolência, devido a vasodilatação ce-

rebral e efeito neurodepressor, respectivamente. Tais manifestações são explicadas pelo aumento do número de receptores de adenosina A_1 e A_2 , ocasionado pelo uso crônico de cafeína. Estes receptores, durante a abstinência aguda, apresentam uma alta afinidade para a adenosina e interação mais ativa com a proteína G, via sistema adenilato-ciclase¹⁰. As manifestações clínicas correspondentes a esses efeitos cessaram com 60^a a 72^a horas após a última dose de cafeína.

As demais manifestações clínicas verificadas com o

uso agudo da cafeína estão relacionadas à sua ação sobre os receptores da fosfodiesterase na musculatura lisa, levando ao aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclico e, como conseqüência, a vasodilatação nas arteríolas renais aferentes, o que explica o surgimento da poliúria e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior proporcionando um quadro de refluxo gastro-esofágico levando a pirose, náuseas e conduzindo à anorexia. Além disso, os níveis elevados de adenosina monofosfato cíclico na musculatura lisa do trato gastrointestinal levam ao aumento da motilidade intestinal, daí alguns jovens de nosso estudo terem apresentado diarreia e polifagia, como assinala Benowitz⁶. Com o uso crônico da cafeína observamos uma atenuação ou desaparecimento dos sintomas, fato que os estudos de Bruns e cols.¹¹ atribuíram ao fenômeno de tolerância.

Mumford e Haltzman¹² demonstraram que os efeitos da cafeína são dose-dependentes. No presente trabalho, quando calculada a dose por quilograma de peso (tab. I), verificou-se que a dose variou de 8,7mg/Kg a 14,1mg/kg, sendo os sintomas mais exuberantes naqueles indivíduos que receberam doses mais elevadas.

Pesquisadores¹³⁻¹⁵ têm demonstrado que a cafeína age na musculatura lisa, em especial na vascular, de três maneiras: 1) ação inibitória sobre a enzima fosfodiesterase acarretando a elevação do adenosina monofosfato cíclico e, por conseguinte, a inibição da saída do cálcio do retículo sarcoplasmático, levando à vasodilatação periférica; 2) ativação do sistema nervoso simpático por bloqueio dos receptores de adenosina A₁, ao nível do sistema nervoso central, levando ao aumento da resistência vascular periférica; 3) bloqueio dos receptores de adenosina A₂ que são vasodilatadores periféricos e centrais, conduzido a uma vasoconstrição nestes sítios.

A presente investigação evidenciou elevação significativa dos valores basais da pressão diastólica após 24h da administração da cafeína, que pode ser explicada pela ativação do sistema nervoso simpático e/ou inibição dos receptores de adenosina A₂. O teste do exercício isométrico com o *handgrip* não demonstrou elevação significativa da pres-

são sistólica, embora testes pressóricos isotônicos tenham demonstrado o inverso¹³. Neste caso, necessita-se de estudos comparativos entre outras formas de estímulos pressóricos. A ausência de queda da pressão arterial entre o uso crônico e a abstinência reforça o efeito do fenômeno de tolerância à cafeína, que se torna mais evidente quando se comparam os valores da pressão arterial obtidos na fase de administração aguda da cafeína com os valores obtidos após 24h da interrupção, onde houve queda significativa dos valores.

As observações clínicas durante o uso da cafeína evidenciam a redução dos sintomas com o uso crônico indicando a ocorrência do fenômeno de tolerância. Segundo Grobbee e cols.¹⁶, o consumo usual de cafeína, na dose de 250mg/dia, não acarreta em aumento do risco de doenças cardiovasculares. Para orientação dietética visando a referida dosagem torna-se importante saber que 150ml de café coado contém 120mg de cafeína; 150ml de café instantâneo contém 70mg de cafeína; 150ml de chá preto contém 50mg de cafeína; 360ml de refrigerante à base de colas contém de 30 a 60mg de cafeína; 30mg de chocolate contém 7mg de cafeína; e determinadas medicações, em especial os analgésicos, contêm de 30 a 200mg de cafeína¹¹. Considerando que o consumo de cafeína, sugerido por Grobbee, não deve ultrapassar 250mg/dia¹⁶ e que produtos à base de cafeína são ingeridos em nosso meio com bastante frequência, torna-se necessário a realização de estudos epidemiológicos para averiguar a real dose de cafeína utilizada pela população brasileira, para identificar se este hábito se constitui ou não fator de risco de doenças cardiovasculares em nosso meio.

Embora o número de indivíduos estudados seja pequeno e a dose de cafeína administrada tenha sido fixa, acarretando diferentes doses em relação ao peso corporal, a elevação da pressão diastólica na fase aguda aponta para a necessidade de cautela de uso desta droga para hipertensos, principalmente aqueles não habituados ao seu consumo. A ausência de alteração da agregação plaquetária, tema de controvérsia em outras pesquisas, aponta para a necessidade de estudos com maior número de participantes e de forma randomizada.

Referências

- Schwabe UD, Ukena and Lohse MJ. Xanthine derivatives as antagonists at A1 and A2 adenosine receptors. Arch Pharmacol 1985; 330: 212.
- Kaplan NM. Systemic Hypertension: Therapy. In: Braunwald E. Heart Disease. 4th ed., vol I, cap 20. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 852-74.
- Giman AG, Rall TW, Nies AS, Tylor P. Drugs Used in the Treatment of Asthma. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Baltimore: McGraw Hill, 1985: 618-30.
- Onrot J, Goldeberg MR, Biaggioni J. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failures. N Engl J Med 1995; 313: 549-54.
- Bak AA, Grobbee DE. Cofee, caffeine and hemostasis: a review. Neth J Med 1990; 37: 242-6.
- Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med 1990; 41: 77-288.
- Clinical Research Center, Pharmacology Infusion Studies. The Vanderbilt Hypertension Center. Specialized Center of Research. Vanderbilt University. School of Medicine, 1991. Nashville – TN, USA.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88: Normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial da União 1993; 3: 197-207.
- Dimpfel W, Shober F, Spüler M. The influence of caffeine on human EEG under resting condition and during mental loads. Clin Invest 1993; 3: 197-207.
- Kaplan GB, Greenblatt DJ, Kent MA, Cotreau-Bibbo MM. Caffeine treatment and withdrawal in mice: Relationships between dosage, concentrations, locomotor activity and A1 adenosine receptor binding. J Pharmacol Exp Ther 1993; 3: 1563-72.
- Bruns RF, Lug H, Pugsley TA. Adenosine Receptor Subtypes: Binding Studies. Topics and Perspectives in Adenosine Research. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1987: 59-73.
- Mumford GK, Haltzman SG. Methylxantines elevate reinforcement threshold for

- electrical brain stimulation: role of adenosine receptors and phosphodiesterase inhibition. *Brain Res* 1990; 528: 32-8.
13. Sung BHS, Lovallo WR. Effects of caffeine on blood pressure response during exercise in normotensive healthy young men. *Am J Cardiol* 1990; 65: 909-13.
 14. Robertson D, Hollister AS, Kincaid D. Caffeine and hypertension. *Am J Med* 1984, 77: 54-60.
 15. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Kent MA, Cotreau-Bibbo MM. Caffeine treatment and withdrawal mice: Relationships between dosage, concentrations, locomotor activity and A1 adenosine receptor binding. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 3: 1563-72.
 16. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Cofee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med* 1991; 323: 1026-32.