

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ÁCIDO CLOROGÊNICO À SAÚDE

Edna GARAMBONE*

Glorimar ROSA **

■ **RESUMO:** Polifenóis são largamente encontrados nos alimentos de origem vegetal e compostos em sua maior parte pelos ácidos hidroxinâmicos. O ácido cafêico é o maior representante destes, estando presente nos alimentos, principalmente, como ácido clorogênico, que é um éster do ácido quínico com o ácido cafeico. Café e frutas são as maiores fontes de ácido clorogênico na alimentação e estudos epidemiológicos têm sugerido a associação entre o consumo destes alimentos e a prevenção de doenças. Pesquisas realizadas não são conclusivas, mas apontam para uma relação inversa entre consumo de alimentos ricos em ácido clorogênico e o risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. A ingestão do ácido clorogênico isoladamente ou junto a outras substâncias, seu metabolismo em humanos, o método de preparo e a espécie de café são alguns fatores associados que necessitam de estudos posteriores para investigar este polifenol como agente na prevenção do diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Esta revisão teve como objetivo discutir a influência do ácido clorogênico na prevenção de diversas doenças, utilizando dados disponíveis na literatura dos últimos anos, a partir da base de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os dados da literatura científica não são consistentes no que se refere às dislipidemias e ao consumo e/ou abstenção de café (mesmo filtrado) e à sua associação com alterações no perfil lipídico. Já em relação ao café verde, os estudos sugerem a sua ação benéfica deste na redução da hipertensão, dislipidemia e no estresse oxidativo. Por outro lado, todos os experimentos *in vitro* indicaram o ácido clorogênico como um potente antioxidante.

■ **PALAVRAS-CHAVE:** Ácido clorogênico; café; diabetes mellitus ; doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

Ácidos clorogênicos são uma família de ésteres formados por certos ácidos hidroxinâmicos e o ácido quínico.³⁵ Este último, junto ao ácido cafeico, forma um éster chamado ácido clorogênico.³⁷ que é um polifenol junto com a

quercitina, rutina, catequina, epicatequina entre outros.³³ Os compostos fenólicos são largamente distribuídos na natureza e encontrados principalmente em alimentos de origem vegetal,²⁵ sendo os ácidos clorogênicos os mais abundantes nos alimentos.¹⁹ O ácido 5-cafeoilquínico é o mais comum dos ácidos clorogênicos e o mais conhecido dos fenóis dietéticos biologicamente ativos.^{12,25,38}

O consumo de ácidos fenólicos pode atingir 800 mg por dia dependendo do alimento ou bebida ingeridos.³ A média relatada de consumo destes ácidos por homens e mulheres tem sido na ordem de 200 mg por dia, variando bastante com o hábito alimentar.³⁵ Fontes alimentares de ácido clorogênico são café, frutas cítricas, maçãs, pêras, frutas silvestres, alcachofra e berinjela.^{18,31,37} Na maçã, a concentração de ácido clorogênico é maior na polpa do que na casca, podendo sofrer alterações dependentes da maturação, luminosidade, fertilização e processamento, durante e após seu cultivo,⁷ sendo sua quantidade de ácido clorogênico em torno de 510 mg por kg.³

Tomates são também uma boa fonte de ácidos hidroxinâmicos sendo o ácido clorogênico um dos mais abundantes, com uma quantidade de 13 a 38 mg por kg de tomate vermelho inteiro.⁸

Café é uma das bebidas mais consumidas no mundo sendo seus polifenóis quase que inteiramente ácido clorogênico, fornecendo de 0,5 a 1,0 g por dia de ácidos hidroxinâmicos aos consumidores de café.^{18,19,22,25} Um litro de café fornece de 500 a 800 mg de ácido clorogênico, o que corresponde a 250 a 400 mg de ácido cafeico.³⁸ Mais de 50 % dos americanos consomem café e a média per capita é de duas xícaras por dia.⁴² De acordo com estatísticas internacionais, a população finlandesa tem o mais alto consumo per capita mundial de café, tendo sido este de 11,3 kg no ano de 2000.⁴⁷

A torra do café causa progressiva destruição e transformação do ácido clorogênico com cerca de 8 a 10% de perda comparada a 1% de perda no extrato seco. A infusão doméstica e a fabricação do café instantâneo extraem muito deste ácido. Cafés instantâneos possuem um conteúdo bem variado de ácido clorogênico.¹²

A erva mate (*Ilex paraguariensis*) utilizada para preparar bebidas como por exemplo, o chimarrão, foi analisada

* Nutricionista Especialista em Nutrição Clínica

** Departamento de Nutrição e Dietética - Instituto de Nutrição Josué de Castro - Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - 21949-900 - Cidade Universitária - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

para avaliar os efeitos do grau de processamento em relação às suas substâncias bioativas. Verificou-se então, que a etapa de processamento altera significativamente as quantidades de cafeína e ácido 5-cafeoilquínico da planta e que o ácido cafeico foi detectado em 45% das infusões obtidas das folhas secas do mate.⁴

METABOLISMO DO ÁCIDO CLOROGÊNICO

Dados sobre o metabolismo do ácido clorogênico em humanos ainda são escassos. Em pesquisa realizada com indivíduos ileostomizados ingerindo ácido clorogênico e ácido cafeico para verificar a absorção destes compostos, foram sugeridos dois mecanismos para absorção do ácido clorogênico: o primeiro seria a absorção deste na sua forma molecular intacta, já que traços de ácido clorogênico foram encontrados na urina após sua ingestão. É provável que tenha sido intensamente metabolizado após sua absorção, visto que foram encontrados apenas traços na urina. O segundo mecanismo envolveria a hidrólise do ácido clorogênico no estômago e/ou intestino delgado em ácido cafeico e ácido quínico para então serem absorvidos.³⁸ Outro estudo de Olthof et al.³⁸ mas com indivíduos saudáveis, para determinar o sítio de metabolização de alguns fenóis, verificou que 50% do ácido clorogênico ingerido foram metabolizados em ácido hipúrico, sendo este seu maior metabólito e apenas 1,7 % de ácido clorogênico foi encontrado intacto na urina. Entretanto, no seu estudo com indivíduos colonectomizados,³⁷ foram encontradas na urina apenas pequenas quantidades de metabólitos do ácido clorogênico após sua ingestão. Isto sugere que este não é bem absorvido no intestino delgado, ficando grande parte disponível para ser convertida pela microbiota colônica em seus metabólitos até que atinjam a circulação sanguínea, sofrerem metabolização no fígado, rins e serem excretados na urina. Rechner et al.⁴¹ encontraram como biomarcadores do metabolismo de ésteres do ácido cafeico, os ácidos ferúlico, isoferúlico e diidroferúlico.

Pesquisa para verificar a absorção de ácidos fenólicos em voluntários saudáveis após consumo de café encontrou alta concentração de ácido cafeico no plasma, tendo seu pico máximo de absorção em 1 h. O ácido cafeico foi o único composto fenólico encontrado nas amostras de plasma após ingestão da bebida, sendo que o ácido clorogênico não foi detectado. Considerando que não há ácido cafeico no café e que este junto ao ácido quínico forma ácido clorogênico, o ácido cafeico no plasma é provavelmente oriundo da hidrólise do ácido clorogênico pela ação de esterases intestinais ou pela própria microbiota. É improvável que haja hidrólise do ácido clorogênico no estômago devido à estabilidade desta substância em pH 2, grau de acidez do conteúdo gástrico. O fato do pico de absorção do ácido cafeico ter sido em 1 h indica hidrólise deste ainda no início do trato gastrointestinal.³⁵

Utilizando células humanas para investigar mecanismos de absorção dos ácidos clorogênico e cafeico, estudo *in vitro* constatou que este último apresentou absorção mais eficiente que a do ácido clorogênico e o transporte de

ambos se realizou principalmente por difusão paracelular. Isto sugere que a absorção intestinal dos ácidos clorogênico e cafeico ocorre quando há o máximo de junção epitelial. O ácido cafeico foi também parcialmente absorvido via transportador do ácido monocarboxílico (TMC). Logo, verificou-se que a absorção dos metabólitos dos ácidos clorogênico e cafeico, oriundos da microbiota intestinal, é mediada pelo TMC, indicando este mediador ser de grande relevância neste processo.³¹ Outro experimento *in vitro* realizado com cultura de fezes humanas para identificar espécies de bactérias responsáveis pela degradação de ácidos hidroxinâmicos no intestino grosso indicou que certas bactérias intestinais estão envolvidas na degradação destes ácidos na sua forma bioativa: espécies do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, já conhecidas como benéficas à saúde. Houve produção de cinamoil esterase para degradação do ácido clorogênico e ferúlico por cepas de *E. coli*, *Bif. Lactis* e *Lact. Gasseri*, sendo esta atividade basicamente intracelular. Pela primeira vez foi detectada a atividade da cinamoil esterase por estas espécies de bactérias.¹³

Entretanto, pesquisa que investigou a biodisponibilidade de alguns compostos antioxidantes do tomate na sua forma *in natura* e cozida, demonstrou um significativo aumento nos níveis de ácido clorogênico no plasma humano 2 h após o consumo de tomates cozidos, com seu pico máximo em 6 horas. Com o consumo de tomates frescos não houve alteração importante dos níveis de ácido clorogênico no plasma dos voluntários, demonstrando que um cozimento moderado é capaz de aumentar a biodisponibilidade desta substância. Dados na literatura científica quanto à absorção do ácido clorogênico na sua forma intacta são ainda isolados e incompletos, sendo este o primeiro estudo mostrando a presença deste no plasma, com resultados das amostras confirmados no espectrofotômetro de massa e já anteriormente analisados através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector eletroquímico (CLAE-DE). Não foi constatada a presença de ácido cafeico no plasma. Os dois picos de absorção observados, o primeiro em 2 h e o segundo em 6 h, podem ter sido devido à reabsorção do ácido clorogênico pela circulação enterohepática. Esta hipótese necessita de maiores investigações quanto a biotransformação do ácido clorogênico pelo fígado e pelos efeitos da microbiota colônica nos seus metabólitos.⁸

EFEITOS DO ÁCIDO CLOROGÊNICO NA SAÚDE

Diabetes Mellitus Tipo 2

A prevalência mundial do diabetes em todas as idades foi de 2,8 % em 2000 e estima-se ser de 4.4% em trinta anos.⁵⁰ O estudo multicêntrico sobre prevalência de diabetes mellitus no Brasil, apontou um índice de 7,6% na população brasileira entre 30-69 anos, atingindo cifras próximas a 20% na população acima de 70 anos. Cerca de 50% dessas pessoas desconhecem o diagnóstico e 25% da população diabética não fazem nenhum tratamento.¹⁴ Alimentação e estilo de

vida são fatores determinantes relacionados ao risco de desenvolver diabetes tipo 2.²³

Dados epidemiológicos indicam que beber grandes quantidades de café reduz a incidência de diabetes tipo 2.⁴⁸ Dois estudos de corte com indivíduos saudáveis para examinar a relação entre o consumo a longo prazo de café, outras bebidas cafeinadas e a incidência de diabetes mellitus 2, observou associação significativamente inversa entre estes, independente de fatores como índice de massa corporal, tabagismo, atividade física e o hábito alimentar. O café contém muitos componentes que poderiam contribuir para esta associação, pois contém quantidades substanciais de potássio, niacina, magnésio e antioxidantes, como tocoferóis e ácido clorogênico. Tais constituintes podem ter efeito benéfico na prevenção do diabetes (por ações sinérgicas ou independentes), no metabolismo da glicose e na resistência insulínica.⁴²

Mulheres pós-menopausa, sem diabetes e doenças cardiovasculares, foram estudadas durante 11 anos na intenção de examinar a associação entre o consumo dos cafés convencional e descafeinado e o risco de incidência de diabetes mellitus tipo 2. Os resultados apontaram para uma relação inversa entre o consumo do café, principalmente descafeinado, e o risco de desenvolvimento do diabetes. Comparadas com as que não bebiam café, mulheres que consumiam 6 ou mais xícaras por dia apresentaram 22% menos risco de desenvolver esta doença.⁴⁰

Keijzers et al.²⁸ realizaram estudo aplicando infusão venosa de cafeína em voluntários hígidos e verificaram aumento da intolerância à glicose comparada com a mesma quantidade de solução placebo aplicada a estes indivíduos. Outra evidência científica,⁵ foi que a cafeína ingerida isoladamente ocasionou intolerância à glicose importante comparada à mesma quantidade de cafeína consumida no café. O consumo de café descafeinado acarretou elevação brusca da glicemia. Estes resultados sugerem que no café há outra substância, além da cafeína, que influenciaria benéficamente no metabolismo da glicose, apresentando efeito diverso quando ingerida isoladamente.

Pesquisa com humanos saudáveis para averiguar se o ácido clorogênico no café poderia modular a absorção de glicose, a secreção de insulina e de hormônios gastrintestinais, demonstrou que as concentrações de glicose e insulina tenderam a aumentar 30 minutos após o consumo de café convencional comparadas ao de café descafeinado ou bebida controle. A secreção de GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) diminuiu e a de GLP1 (glucagon like peptide1) aumentou após consumo do café descafeinado comparadas à bebida controle. Sugeriu-se que o ácido clorogênico exerceria ação reguladora no gradiente eletroquímico de sódio nas vilosidades intestinais, que é o responsável pelo transporte ativo de glicose. Assim, um suposto efeito de alguns fenóis possa ser retardar a absorção da glicose deslocando seu sítio de absorção para segmentos mais distais do intestino.²⁵

Tuomilehto et al.⁴⁷ relataram que o possível mecanismo responsável pela associação inversa entre o consumo do café e o diabetes seria a inibição da atividade da glicose-6-fosfatase pelo ácido clorogênico. Esta enzima regularia a glicemia, já que é responsável pela alta produção de glicose hepática em diabéticos. Sendo assim, a redução na hidrólise ou na produção

da glicose-6-fosfatase, levaria à redução na produção de glicose e conseqüentemente a uma menor glicemia. Outro suposto mecanismo seria a inibição pelo ácido clorogênico dos transportadores de glicose dependentes de sódio no intestino. O café interferiria na secreção de peptídeos gastrintestinais tais como GLP1 e polipeptídeo inibidor gástrico, conhecidos por seus efeitos hipoglicemiantes. Café também contém magnésio, o que poderia interferir positivamente na tolerância à glicose. Os resultados foram os mesmos para os que consumiam café preparado da forma fervida ou filtrada.

Estudo com suecos de ambos os sexos e saudáveis mostrou também uma associação inversa entre o alto consumo de café, o diabetes tipo 2 e a intolerância à glicose. A ação pode ter sido mediada tanto pela melhora da sensibilidade à insulina como pelo aumento da resposta insulínica. Não foi obtida informação relativa ao preparo do café: se filtrado ou fervido, descafeinado ou convencional, mas 90% da população de Estocolmo consomem café filtrado e o uso de café descafeinado na Suécia é raro.¹

Doenças Cardiovasculares e Dislipidemias

Nas últimas décadas houve importante mudança no perfil da mortalidade da população brasileira, com o aumento de óbitos causados por doenças crônico-degenerativas. As doenças cardiovasculares são as causas mais comuns de morbidade e mortalidade no mundo e entre os fatores de risco para a doença cardiovascular encontram-se o diabetes mellitus e a hipertensão arterial. Esta última é problema de saúde pública cuja prevalência no Brasil é de 15 a 20% e na população idosa de 65%.¹⁴ A prevenção das doenças cardiovasculares é freqüentemente relacionada a fitoquímicos que diminuiriam as concentrações séricas de glicose, colesterol e triglicérides.¹⁵

Watanabe et al.⁴⁹ investigaram o efeito dos ácidos clorogênicos contidos no extrato de grãos de café verde em pacientes com hipertensão arterial branda. Os voluntários receberam 140 mg/dia de ácidos clorogênicos e placebo. No grupo que recebeu o extrato de café verde, a pressão (sistólica e diastólica) diminuiu significativamente durante o período de ingestão, sem nenhum aparente efeito colateral, o que sugeriria efeito hipotensor e sem riscos deste polifenol.

No Japão, em pesquisa realizada com homens jovens consumindo café e água mineral como bebida controle, a ingestão do café resultou na diminuição acentuada do colesterol sérico, do LDL-colesterol e do malondialdeído (MDA), além de originar importante redução na susceptibilidade da LDL-colesterol à oxidação. Isto sugere que o consumo desta bebida poderia proteger contra a aterosclerose, diminuindo os lipídeos sanguíneos e a oxidação da LDL-colesterol. O café utilizado neste experimento foi preparado dissolvendo café *arábica* em água fervida e ingerido imediatamente após seu preparo.⁵² Já pesquisa sueca comparou indivíduos que bebiam café fervido com aqueles que bebiam café filtrado e houve maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) relacionada ao consumo de café fervido, para ambos os sexos. Não obstante, o consumo regular de no mínimo 700 ml de café filtrado diariamente foi associado ao aumento da incidência de IAM em homens.²¹

Em análise de vários estudos para examinar os efeitos do café, de acordo com seu tipo e método de preparo, nos lipídeos sanguíneos, alguns destes indicaram que o hábito de consumir esta bebida estaria associado ao aumento do colesterol sérico. Elevações das concentrações do colesterol foram maiores em pacientes hiperlipidêmicos e em ensaios com café cafeinado ou fervido. Experimentos que utilizaram café filtrado demonstraram um aumento discreto do colesterol sanguíneo. A análise geral apontou através que o consumo de café não filtrado elevaria os níveis séricos de colesterol e LDL-colesterol.²⁴

Entretanto, estudo norueguês com voluntários saudáveis cuja maioria (97%) consumia café comum e filtrado, demonstrou que a abstenção do café por seis semanas foi associada a diminuição das concentrações de homocisteína e colesterol sanguíneos em participantes que consumiram em média quatro xícaras de café filtrado por dia. Logo, a abstenção desta bebida, mesmo em quantidades normalmente consumidas, poderia diminuir tais concentrações e consequentemente o risco de doença cardíaca isquêmica.⁹

Capacidade Antioxidante

Dados experimentais e observacionais sugerem fortemente que o consumo habitual de frutas e vegetais reduz o estresse oxidativo.²⁶

Maçãs, especialmente suas cascas, têm demonstrado ser um potente antioxidante podendo inibir significativamente o crescimento de células cancerígenas no fígado e colon.^{17,51} Porém, Lotito & Frei.³³ observaram que após 4 horas do consumo de maçãs, não houve aumento importante na resistência à oxidação de uratos, vitamina E e lipídeos. Sendo assim, apesar da alta capacidade antioxidante dos polifenóis contidos na maçã e seus extratos e dos efeitos antioxidantes destes quando adicionados ao plasma humano *in vitro*, o consumo de grandes quantidades de maçã não pareceu resultar em um equivalente efeito *in vivo*.

Indivíduos saudáveis participaram de pesquisa para avaliar as capacidades antioxidantes do café e do chá preto e o resultado indicou claramente que o café possui uma capacidade antioxidante maior que a do chá, pelo menos em meio hidrofílico. Considerando que ambas as bebidas possuem compostos fenólicos com diferentes capacidades antioxidantes, possivelmente as substâncias responsáveis por esse efeito seriam o ácido cafeico no café e as catequinas no chá.³⁶

A torração afeta marcadamente a composição dos grãos de café e seus compostos antioxidantes, principalmente os ácidos clorogênicos, que são perdidos neste processo.³⁹ A relação entre o grau de torra do café e sua capacidade antioxidante varia de acordo com a espécie de café (*Arábica* ou *Robusta*), condições da torração, procedimento utilizado para extração e teste de antioxidação.⁴³ Evidência científica demonstrou maior capacidade antioxidante no café de torração média.¹⁶ Stalmach et al.⁴⁶ ao pesquisarem sementes de café verde verificaram que a capacidade antioxidante da bebida preparada com grãos de café submetidos à torração média foi o dobro daquela de grãos verdes não torrados.

ATIVIDADE DO ÁCIDO CLOROGÊNICO EMPREGANDO MODELOS *IN VIVO* E *IN VITRO*

In vivo

Em estudo com ratos obesos, hiperlipidêmicos e resistentes à insulina, o ácido clorogênico não promoveu a manutenção da hipoglicemia, mas reduziu significativamente a resposta glicêmica à sobrecarga de glicose. As concentrações séricas de colesterol diminuíram em 44% e as de triglicérides sérico e hepático em 58% e 24%, respectivamente, comparadas com o mesmo grupo de ratos antes de receber infusão venosa de ácido clorogênico. Os resultados sugerem que o ácido clorogênico não estimulou a liberação da insulina, mas agiu como agente anti-hiperglicêmico, com ação similar a de drogas como a metformina que aumentam a sensibilidade à insulina e não a sua liberação.¹⁵ Outro estudo para estudar a ação insulínica com a administração de extrato de café descafeinado e 3,4-diferuloi-1,5-quinídeo (DIFEQ), composto que representa os dois mais importantes quinídeos do café (3 e 4-cafeolquinídeo), demonstrou que este último aumentou a ação insulínica no organismo dos ratos como um todo e não somente no músculo esquelético. Foi suposto que o fígado seria o sítio de ação do DIFEQ melhorando a ação da insulina em geral. Os resultados indicam que o café contém compostos biologicamente ativos, que não a cafeína, que alteram o metabolismo da glicose.⁴⁴

Chá de "Guarumbo" (*Cecropia obtusifolia*) é muito utilizado tradicionalmente em estados do México para tratamento do diabetes tipo 2. A flavona isoorientina e o ácido clorogênico (3-cafeolquinídeo) são as principais substâncias presentes nesta planta. Quando tais compostos foram isolados de extratos desta folha e administrados separadamente em ratos diabéticos por via oral, ambos mostraram importante atividade hipoglicemiante, o que sugere que o ácido clorogênico e a isoorientina são os responsáveis pelo efeito hipoglicêmico da *C. obtusifolia*.²

Diferentes soluções contendo extrato de vinho tinto, ácido cafeico, ácido sinápico, ácido clorogênico ou água foram oferecidos a cada grupo de hamsters alimentados com dieta aterogênica, para identificar qual ou quais extratos poderiam evitar a formação de lesão aterosclerótica. Todos os compostos fenólicos foram capazes de aumentar significativamente a atividade antioxidante no plasma comparados ao grupo controle. Entretanto, a redução do colesterol sérico, da atividade hepática da superóxido dismutase e o aumento da atividade da glutatona peroxidase ocorreram ou foram mais significativos no grupo que consumiu extrato de vinho tinto. Isto sugere que, independente do mecanismo envolvido, os ácidos hidroxinâmicos, apesar de suas propriedades antioxidantes, não são os compostos fenólicos do vinho que contribuem para a proteção da aterosclerose.³

Em pesquisa objetivando identificar os derivados de ácidos hidroxinâmicos que alterariam as concentrações de vitamina E e colesterol no organismo, fatores ligados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, quatro grupos de ratos foram alimentados cada um com dietas contendo os

ácidos clorogênico, cafeico, ferúlico e com dieta controle. Estas substâncias mostraram efeito desfavorável nos níveis de lipídeo e colesterol. O ácido cafeico reduziu a razão HDL /colesterol total no plasma. Os ácidos cafeico e clorogênico elevaram as concentrações de colesterol no fígado com a mesma tendência no plasma.¹⁸

Já Shimoda et al.⁴⁵ ao utilizarem extrato de grãos de café verde (GCV) para avaliar o efeito deste na redução de peso e metabolismo lipídico em ratos, verificou que os animais alimentados com dieta padrão acrescida de GCV, apresentaram redução de peso, da gordura visceral e dos triglicérides hepático e sérico. Isto indica que o extrato de café verde, rico em ácido clorogênico, poderia inibir o ganho ponderal e o acúmulo de gordura, dificultando a absorção de lipídeos e ativando seu metabolismo hepático.

In vitro

Experimento *in vitro* com células humanas utilizando extrato da folha de *Apocynum venetum*, demonstrou que todos os constituintes desta planta inibiram significativamente a formação de substâncias reativas com ácido tiobarbitúrico (TBARS). Destes constituintes, o ácido clorogênico inibiu quase que totalmente esta formação, mesmo em baixa concentração. O extrato de *Apocynum venetum* aumentou a resistência da LDL à oxidação, diminuindo o consumo de antioxidantes endógenos. Assim, a ingestão do chá das folhas de Luobuma, como é chamada na China, poderia beneficiar na prevenção da aterosclerose e de doenças cardiovasculares.³⁰

Outro experimento com a finalidade de avaliar a capacidade antioxidante das folhas de bambu (*Phyllostachys edulis*), cujo broto é bastante utilizado na culinária coreana, utilizou três isômeros derivados do ácido clorogênico isolados destas folhas. Todos apresentaram alta capacidade de eliminar radicais livres, radicais superóxido, além de inibirem a peroxidação lipídica.³²

Cultura de células foi utilizada para verificar a capacidade do ácido clorogênico em regular a alteração fenotípica de células tumorais e este polifenol apresentou ação antagonista a substâncias que induzem a mitose celular, sugerindo que o ácido clorogênico possui possível propriedade anti-cancerígena, podendo assim ser considerada uma substância funcional.⁶

Ensaio para investigar a capacidade antioxidante de ameixas demonstrou que os ácidos clorogênicos, presentes em grandes quantidades nesta fruta, foram os maiores responsáveis por sua ação antioxidante seguidos das antocianinas, sendo esta relação inversa em ameixas vermelhas, onde as antocianinas apresentaram maior capacidade antioxidante. Logo, o consumo diário de 100 g de ameixas poderia promover efeito antioxidante semelhante ao da vitamina C.^{10,11} Outra pesquisa com ameixas, incluindo nectarinas e pêssegos confirmou tais resultados, visto que os compostos fenólicos contidos nas frutas apresentaram atividade antioxidante muito maior que a da vitamina C e dos carotenóides. Quanto maior a quantidade destes compostos na fruta maior foi sua atividade antioxidante, tendo as ameixas apresentado maior grau desta atividade comparada às demais frutas.²⁰

Isômeros do ácido clorogênico (3-CQA, 4-CQA e 5-CQA) isolados da ameixa seca demonstraram ação antioxidante, tais como de eliminação dos radicais superóxido e de efeito inibidor contra oxidação do metil linoleato.³⁴

Com intuito de identificar antioxidantes em vegetais e frutas que pudessem inibir dano oxidativo ao DNA de ratos, foi realizada pesquisa com extratos de cenoura, bardana, damasco e ameixa preta. O ácido clorogênico encontrado nestes extratos mostrou ser um potente inibidor da peroxidação lipídica *in vitro*. Além disso, o nível de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OH-dG), marcador de estresse oxidativo celular durante a carcinogênese, foi muito menor no tecido tratados com ácido clorogênico, demonstrando possível ação anticarcinogênica também *in vivo*.²⁷

Todos os estudos *in vitro* já citados com ameixas são congruentes com o de Kim et al.²⁹ que demonstraram nesta fruta uma capacidade antioxidante bem maior do que nas maçãs, sugerindo que o consumo de polifenóis existentes nas ameixas promoveriam benefícios à saúde humana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda existem controvérsias em relação aos efeitos do ácido clorogênico na saúde humana. A ação do consumo do café na diminuição dos fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 requer mais pesquisas que esclareçam se esta é devido ao ácido clorogênico isoladamente, a sinergismos deste composto com a cafeína ou ainda, se este efeito se confirma com o consumo do café de forma aguda ou a curto e médio prazos. A espécie de café, volume ingerido e sua forma de preparo são dados relevantes nos resultados de estudos já realizados, porém, o tempo entre o preparo da bebida e seu consumo foi considerado em apenas um experimento desse levantamento bibliográfico, devendo assim ser mais investigado. Estudos sobre a influência do ácido clorogênico ou do café na resistência insulínica em indivíduos que já apresentem diabetes tipo 2 ou intolerância à glicose não foram encontrados.

Não são consistentes os dados sobre hiperlipidemias e o consumo e/ou abstenção de café, mesmo filtrado, na redução ou aumento das concentrações dos lipídios sanguíneos. Já em relação ao café verde, os estudos sugerem ação benéfica deste na hipertensão, hiperlipidemia e no estresse oxidativo.

Todos os experimentos *in vitro* indicaram o ácido clorogênico como um potente antioxidante. Entretanto, para confirmar a capacidade antioxidante deste polifenol no café, apontar qual a espécie, o tipo de extração e o grau de torrefação dos grãos, são necessárias mais pesquisas para que esta bebida possa ser recomendada com segurança nas prescrições dietéticas relacionadas à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao meu amigo PhD Jan Frank da Christian-Albrechts-University em Kiel-Alemanha, pela grande contribuição dada à realização deste artigo.

GARAMBONE, E.; ROSA, G. Possible health benefits of chlorogenic acid. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v.18, n.2, p. 229-235, abr./jun. 2007.

■ **ABSTRACT:** Polyphenols are widely found in plant foods and compounds mostly by hydroxycinnamic acids. Caffeic acid is most represented of all the hydroxycinnamic acids and occurs in foods mainly as chlorogenic acid, ester of quinic acid with caffeic acid. Coffee and fruits are the most important dietary sources of chlorogenic acid and epidemiologic studies have suggested an association between the consumption of such foods and the prevention of diseases. Recent researches are not conclusive but they do indicate an inverse relationship between the intake of food rich in chlorogenic acid and the risk of developing not transmissible chronic diseases. An isolated intake of chlorogenic acid or with other substances, its metabolism in humans, the method of preparation and the type of coffee are some associated factors that need to be studied later to indicate this polyphenol as a possible agent to prevent the diabetes, cardiovascular diseases and other diseases linked to the oxidative stress. The objective of this review is to discuss the influence of chlorogenic acid in the prevention of several diseases, utilizing available data in the literature over the last years from the MEDLINE, LILACS and SCIELO data base. Scientific studies do not show consistent results about the influence of coffee consume or no for disease prevention, but suggest that green coffee has a benefic effect on lipids of blood. Studies *in vitro* showed that chlorogenic acid is a strong agent against stress oxidative.

■ **KEYWORDS:** Chlorogenic acid; coffee; diabetes; cardiovascular diseases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGARDH, E.E. et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. **J. Intern. Med.**, v.255, n.6, p. 645-652, 2004.
2. ANDRADE-CETTO, A.; WIEDENFELD, H. Hypo-glycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.78, n. 2-3, p. 145-149, 2001.
3. AUGER, C. et al. Hydroxycinnamic acids do not prevent aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden syrian hamsters. **Life Sci.**, v. 74, n. 19, p. 2365-2377, 2004.
4. BASTOS, D. et al. Bioactive compounds content of chimarrão infusions related to the moisture of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) leaves. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v.49, n.3, p. 399-404, 2006.
5. BATTRAM, D. et al. Impaired response to an oral glucose tolerance test following ingestion of caffeine in alkaloid form or as a component of coffee. In: ANNUAL MEETING OF THE CANADIAN FEDERATION OF BIOLOGICAL SOCIETIES, 43., 2000, Ottawa. **Abstract ...** Ottawa: CFBS, 2000. Abstract T147.
6. BELKAID, A. et al. The chemopreventive properties of chlorogenic acid reveal a potential new role for the microsomal glucose-6-phosphatase translocase in brain tumor progression. **Cancer Cell Int.**, v. 6, n.1, p. 7-18, 2006.
7. BOYER, J.; LIU, R. H. Apple phytochemicals and their health benefits. **Nutr. J.**, v.3, n.1, p. 5-19, 2004.
8. BUGIANESI, R. et al. Effect of domestic cooking on human bioavailability of naringenin, chlorogenic acid, lycopene and β -carotene in cherry tomatoes. **Eur. J. Nutr.**, v.6, n. 43, p. 1-6, 2004.
9. CHRISTENSEN, B. et al. Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol - a randomized controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 74, n. 3, p. 302-307, 2001.
10. CHUN, O. K.; KIM, D.O.; LEE, C.Y. Superoxide radical scavenging activity of the major polyphenols in fresh plums. **J. Agric. Food Chem.**, v. 51, n.27, p. 8067-8072, 2003.
11. CHUN, O. K. et al. Contribution of individual polyphenolics to total antioxidant capacity of plums. **J. Agric. Food Chem.**, v. 51, n. 25, p. 7240-7245, 2003.
12. CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. **J. Sci. Food Agric.**, v.80, n.7, p. 1033-1043, 2000.
13. COUTEAU, D. et al. Isolation and characterization of human colonic bacteria able to hydrolyze chlorogenic acid. **J. Appl. Microbiol.**, v. 90, n.6, p. 873-881, 2001.
14. DE PAIVA, D. C.; BERSUSA, A. A.; ESCUDER, M. M. Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa de Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública.**, v.22, n. 2, p. 377-385, 2006.
15. DE SOTILLO, D. V.; HADLEY, M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **J. Nutr. Biochem.**, v. 13, n. 12, p. 717-726, 2002.
16. DEL CASTILLO, M. D.; AMES, J. M.; GORDON, M. H. Effect of roasting on antioxidant activity of coffee brews. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, n.13, p. 3698-3703, 2002.
17. EBERHARDT, M.; LEE, C.; LIU, R. H. Antioxidant activity of fresh apples. **Nature.**, v. 405, n. 6789, p. 903-904, 2000.
18. FRANK, J. et al. The dietary hydroxycinnamate caffeic acid and its conjugate chlorogenic acid increase vitamin E and cholesterol concentrations in Sprague-Dawley rats. **J. Agric. Food Chem.**, v. 51, n.9, p. 2526-2531, 2003.
19. GHONTHIER, M. P. et al. Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. **J. Nutr.**, v. 133, n. 6, p. 1853-1859, 2003.
20. GIL, M. I. et al. Antioxidant capacities, phenolic compounds, carotenoids, and vitamin C contents of nectarine, peach, and plum cultivars from California. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, n. 17, p. 4976-4982, 2002.
21. HAMMAR, N. et al. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and VHEEP study. **J. Intern. Med.**, v. 253, n.6, p. 653-659, 2003.

- 22.HODGSON, J. M. et al. Phenolic acids metabolites as biomarkers for tea and coffee-derived polyphenol exposure in human subjects. **Br. J. Nutr.**, v. 91, n. 2, p. 301-305, 2004.
- 23.HU, F.B. et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 11, p. 790-797, 2001.
- 24.JEE, S. H. et al. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Am. J. Epidemiol.**, v. 153, n. 4, p. 353-362, 2001.
- 25.JOHNSTON, K. L.; CLIFFORD, M. N.; MORGAN, L. M. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, n. 4, p. 728-733, 2003.
- 26.JOSHIPURA, K. J. et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 134, n. 12, p. 1106-1114, 2001.
- 27.KASAI, H. et al. Action of chlorogenic acid in vegetables and fruits as an inhibitor of 8-hydroxydeoxyguanosine formation *in vitro* and in rat carcinogenesis model. **Food Chem. Toxicol.**, v. 38, n. 5, p. 467-471, 2000.
- 28.KEIJZERS, G. B. et al. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. **Diabetes Care**, v. 25, n. 2, p. 364-369, 2002.
- 29.KIM, D. O.; JEONG, S. W.; LEE, C. Y. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. **Food Chem.**, v. 81, n.6 p. 321-326, 2003.
- 30.KIM, D. W. et al. Inhibitory effects of an aqueous extract of *Apocynum venetum* leaves and its constituents on cu^{2+} -induced oxidative modification of low density lipoprotein. **Phytother. Res.** v. 14, n. 7, p. 501-504, 2000.
- 31.KONISHI, Y.; KOBAYASHI, S. Transepithelial transport of chlorogenic acid, caffeic acid, and their colonic metabolites in intestinal caco-2 cell monolayers. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, n. 9, p. 2518-2526, 2004.
- 32.KWEON, M. H.; HWANG, H. J.; SUNG, H. C. Identification and antioxidante activity of novel chlorogenic acid derivatives from bamboo (*Phyllostachys edulis*). **J. Agric. Food Chem.**, v. 49, n. 10, p. 4646-4655, 2001.
- 33.LOTITO, S.B.; FREI, B. Relevance of apple polyphenols as antioxidants in human plasma: contrasting in vitro and in vivo effects. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 36, n. 2, p. 201-211, 2003.
- 34.NAKATANI, N. et al. Identification, quantitative determination, and antioxidative activities of chlorogenic acid isomers in prune (*Prunus domestica* L.). **J. Agric. Food. Chem.**, v. 48, n. 11, p. 5512-5516, 2000.
- 35.NARDINI, M. et al. Absorption of phenolic acids in humans after coffee consumption. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 50, n. 20, p. 5735-5741, 2002.
- 36.NATELLA, F. et al. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 50, n. 21, p. 6211-6216, 2002.
- 37.OLTHOF, M. R.; HOLLMAN, P. C.; KATAN, M. B. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. **J. Nutr.**, v. 131, n.1, p. 66-71, 2001.
- 38.OLTHOF, M. R. et al. Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. **J. Nutr.**, v. 133, n. 6, p. 1806-1814, 2003.
- 39.PARLIAMENT, T.H. An overview of coffee roasting. In: PARLIAMENT, T.H.; CHI-TANG, H.; SCHIBERLE, P. (Ed.) **Caffeinated beverages: health benefits, physiological effects and chemistry.** Washington, DC: American Chemical Society, 2000. p.188-201. (ACS Symposium Series, 754).
- 40.PEREIRA, M. A.; PARKER, E. D.; FOLSOM, M. D. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. **Arch. Intern. Med.**, v. 166, n.12, p. 1311-1316, 2006.
- 41.RECHNER, A. R. et al. Novel biomarkers of the metabolism of caffeic acid derivates in vivo. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 30, n. 11, p.1213-1222, 2001.
- 42.SALAZAR-MARTINEZ, E. et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. **Ann. Intern. Med.**, v. 1409, n.1, p. 1-8, 2004.
- 43.SCHWARZ, K. et al. Investigation of plant extracts for the protection of processed foods against lipid oxidation. Comparison of antioxidant assays based on radical scavenging, lipid oxidation and analysis of the principal antioxidant compounds. **Eur. Food Res. Technol.**, v.212, n. 3, p. 319-328, 2001.
- 44.SHEARER, J. et al. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. **J. Nutr.**, v. 133, n. 11, p. 3529-3532, 2003.
- 45.SHIMODA, H.; SEKI, E.; AITANI, M. Inhibitory effect of green coffee bean extract on fat accumulation and body weight gain in mice. **BMC Complement. Altern. Med.**, v.6, n.1, p. 1-9, 2006.
- 46.STALMACH, A. et al. On- line HPLC analysis of the antioxidant activity of phenolic compounds in brewed, paper-filtred coffee. **Braz. J. Plant. Physiol.**, v. 18, n. 1, p. 253-262, 2006.
- 47.TUOMILEHTO, J. et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged finish men and women. **JAMA**, v. 291, n. 10, p. 1213-1219, 2004.
- 48.VAN DAM, R. M.; FESKENS, E. J. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. **Lancet**, v. 360, n. 9344, p. 1477-1478, 2002.
- 49.WATANABE, T. et al. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. **Clin. Exp. Hypertens.**, v. 28, n. 5, p. 439-449, 2006.
- 50.WILDS, S. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.
- 51.WOLFE, K.; WU, X.; LIU, R. H. Antioxidant activity of apple peels. **Agric. Food Chem.**, v. 51, n. 3, p. 609-614, 2003.
- 52.YUKAWA, G. S. et al. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. **Biochemistry**, v. 69, n.1, p. 89-94, 2004.