

EFEITO HEPATOPROTETOR DO CAFÉ NA PROGRESSÃO DA FIBROSE ASSOCIADA À DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF COFFEE ON THE PROGRESSION OF FIBROSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATIC DISEASE

Danilo Duarte Costa¹
Emanuely Botelho Rocha Mota²

RESUMO: **Introdução:** a doença crônica do fígado avançada representa o estágio final de lesões nos hepatócitos, levando à hipertensão portal e insuficiência hepática e suas complicações. A cirrose hepática, diagnóstico histológico dessa condição, representa uma das principais causas de mortalidade globalmente. **Objetivo:** este estudo tem como objetivo avaliar o potencial hepatoprotetor do consumo de café na progressão das doenças hepáticas crônicas. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa incluiu a busca por artigos relacionados ao consumo de café e doença hepática crônica nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando descritores MeSH. **Resultados:** foram identificados 310 artigos, dos quais 15 foram selecionados para análise e composição dos resultados. O café, rico em cafeína e ácido clorogênico, apresenta propriedades antifibróticas e antioxidantes que podem reduzir a fibrose hepática. O café pode agir por meio de diversos mecanismos, como modulação da microbiota intestinal, indução de genes antioxidantes e inibição dos receptores de adenosina nas células estreladas hepáticas, que desempenham um papel crucial na fibrogênese. No entanto, os resultados na literatura são variados e podem estar relacionados à dosagem e composição do café. **Considerações Finais:** O consumo moderado de café parece estar associado a efeitos hepatoprotetores, incluindo redução da fibrose hepática. No entanto, a relação entre o consumo de café e as condições hepáticas necessita de estudos adicionais para determinar de forma precisa seus benefícios na prevenção e progressão de hepatopatias crônicas, visto que há lacunas na determinação de doses efetivas em humanos.

1566

Palavras-chave: Café. Cirrose hepática. Fibrose. Fatores de Proteção.

¹Acadêmico do curso de Medicina Centro Ambulatorial Tancredo Neves (CAETAN) do Hospital Universitário Clemente de Farias (HUCF) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes) orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7636-9803>.

²Médica Gastroenterologista/Hepatologista, Mestre em Ciências da Saúde Centro Ambulatorial Tancredo Neves (CAETAN) do Hospital Universitário Clemente de Farias (HUCF) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes).

ABSTRACT: Introduction: Advanced chronic liver disease represents the final stage of hepatocyte damage, leading to portal hypertension and liver failure and its complications. Liver cirrhosis, the histological diagnosis of this condition, represents one of the main causes of mortality globally. **Objective:** this study aims to evaluate the hepatoprotective potential of coffee consumption in the progression of chronic liver diseases. **Methodology:** this is a systematic review of the literature. The research included searching for articles related to coffee consumption and chronic liver disease in the PubMed and Virtual Health Library databases, using MeSH descriptions. **Results:** 310 articles were identified, of which 15 were selected for analysis and composition of results. Coffee, rich in caffeine and chlorogenic acid, has antifibrotic and antioxidant properties that can reduce liver fibrosis. Coffee can act through several mechanisms, such as modulating the intestinal microbiota, inducing antioxidant genes and inhibiting adenosine receptors in hepatic stellate cells, which play a crucial role in fibrogenesis. However, results in the literature are varied and may be related to the dosage and composition of the coffee. **Final Considerations:** Moderate coffee consumption appears to be associated with hepatoprotective effects, including reduced liver fibrosis. However, the relationship between coffee consumption and liver conditions requires additional studies to precisely determine its benefits in the prevention and progression of chronic liver diseases, as there are gaps in determining effective doses in humans.

Keywords: Coffee. Hepatical cirrhosis. Fibrosis. Protective Factors.

INTRODUÇÃO

A doença parenquimatosa hepática crônica avançada compensada ou não compensada representa a via final de insultos que acometem os hepatócitos (de FRANCHIS et al., 2022). Dessarte, as injúrias crônicas incessantes engendram a fibrose difusa e nódulos regenerativos, assim como a capilarização dos sinusoides acompanhada de fibrose perissinusoidal, trombose vascular e lesões obliterativas no trato portal e veias hepáticas acarretando, por conseguinte, na desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão com desenvolvimento de hipertensão portal e insuficiência hepática e suas complicações (ZATERKA; EISIG, 2016).

A cirrose hepática, definida, por sua vez, como o diagnóstico histológico da condição supracitada apresenta prevalência de 4,5 a 9% (ZATERKA; EISIG, 2016; BRITO et al., 2022). Estima-se que esteja na décima posição das principais causas de óbitos a nível nacional e mundial, representando, assim, condição de grande morbimortalidade, tornando-se essencial intervir em sua progressão, visando atenuar o comprometimento na expectativa e qualidade de vida dos enfermos (BARNETT et al., 2018; SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019; GANNE-CARRIÉ, 2017).

Diversas etiologias são responsáveis pelo comprometimento crônico do fígado e situam-se entre as causas da doença. Em suma, dentre as etiologias mais prevalentes, hodiernamente, destacam-se as hepatites virais (HBV e HCV), doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, hepatite alcoólica, doenças autoimunes, colestáticas, metabólicas e de armazenamento (acúmulo de ferro ou cobre) (ZATERKA; EISIG, 2016; ZHAI et al., 2021; FONSECA et al., 2022).

Ademais, a cirrose hepática cursa com comprometimento de diversos sistemas, além de apresentar circulação hiperdinâmica, translocação bacteriana e ativação da inflamação sistêmica (PEDROSA et al., 2023). A descompensação evidencia progressão da doença e prognóstico reservado, com aumento importante da taxa de mortalidade ao surgimento de quadros como ascite, hemorragia digestiva varicosa, icterícia, encefalopatia e síndromes hepatorenal ou hepatopulmonar, por exemplo (LAI; AFDHAL, 2019). Assim, é premente o manejo adequado desses pacientes a partir de medidas hepatoprotetoras e antifibróticas que reduzam ou atenuem a progressão da enfermidade (LE; SUK, 2020).

Nesse sentido, há indícios de que o consumo de café, uma das bebidas mais consumidas no mundo, pode apresentar benefícios para pacientes com doença hepática crônica, devido às suas propriedades antifibróticas e antioxidantes, tornando-se um importante alvo de estudos (SEWTER; HEANEY; PATTERSON, 2021; EBADI et al., 2021). Logo, o objetivo deste trabalho é avaliar o potencial hepatoprotetor do café na progressão de doenças hepáticas crônicas.

DESENVOLVIMENTO

Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo bibliográfico, revisão sistemática da literatura, cuja estrutura foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA Statement), tendo como base a seguinte pergunta norteadora “o consumo de café apresenta efeito hepatoprotetor nos pacientes com doença hepática crônica?”.

Procedimentos

A revisão sistemática da literatura é compreendida pelas etapas de busca, seleção, avaliação, análise e síntese dos achados indicados nos artigos científicos relacionados ao

tema. Nesse sentido, para isso, realizou-se ampla pesquisa nas bases de dados *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se, para busca dos artigos, descritores do DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), no idioma inglês, com os operadores booleanos “OR” e “AND”, do seguinte modo: ("*Coffee consumption*" OR *coffee*) AND (*cirrhosis* OR "*liver cirrhosis*" OR "*advanced chronic liver disease*" OR "*chronic liver disease*"). A busca foi filtrada de acordo com o íterim 2018 a 2023, na língua inglesa, com textos disponíveis completos.

A avaliação dos estudos foi feita em dois momentos: no primeiro momento, foram selecionados pela leitura de seus títulos e, posteriormente, pela leitura de seus resumos. Na avaliação, considerou-se o assunto, tema e objetivos descritos nos resumos e aqueles que não condiziam com o objetivo desta pesquisa e pergunta norteadora foram excluídos. Foram incluídos artigos científicos condizentes ao objetivo desta pesquisa e que se referiam à associação entre o consumo de café e a doença hepática crônica. Não obstante, excluiu-se artigos ainda não publicados (*preprints*) ou não relacionados ao tema e objetivo deste estudo (consumo de café e doença hepática crônica). Os artigos selecionados após leitura integral compuseram os resultados e foram discutidos seus achados.

Tratamento dos dados

Os artigos analisados na íntegra foram avaliados conforme título, autores, data, local, objetivos, descritores, resumos e achados principais, cujos resultados foram comparados e analisados.

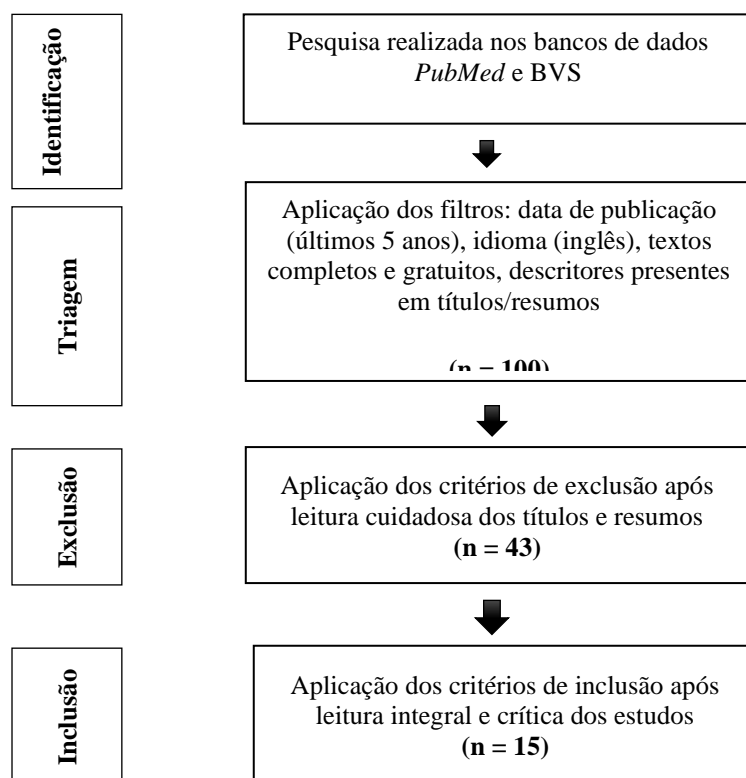
A partir da pesquisa nas bases de dados, resultou-se na identificação de 310 artigos que, então, foram filtrados consoante idioma inglês, presença dos descritores nos campos de título e resumos, disponibilidade dos textos completos e gratuitos, assim como publicação nos últimos 5 anos (2019-2023). Posteriormente, resultou-se em 100 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos e aplicados os critérios de exclusão, selecionando-se apenas os estudos que abordassem a temática proposta e contemplassem ao objetivo. Logo, 19 estudos foram avaliados na íntegra e desses, 15 foram selecionados para composição dos resultados. A figura 1 descreve o fluxograma de elaboração da busca e seleção dos estudos para discussão nas etapas de identificação, triagem, exclusão e inclusão (Figura 1).

Fibrose hepática

A fibrogênese representa o acúmulo de componentes da matriz extracelular em detrimento de tecidos viáveis e funcionais no parênquima hepático, devido a uma maior síntese do tecido conjuntivo ou redução de sua degradação. Diversos elementos podem estimular ou se opor à fibrogênese a depender do estímulo originário da lesão e da genética do indivíduo (ZATERKA; EISIG, 2016).

O estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a hipóxia hepática representam importantes moduladores da fibrose ao estabelecerem, em conjunto com a disbiose intestinal, um microambiente pró-inflamatório que sobrepuja os fatores hepatoprotetores, levando à progressão da formação nodular difusa (LE; SUK, 2020). Conseqüentemente, há necrose e destruição celular relacionadas ao acúmulo de produtos de lipoperoxidação, que ativam as células estreladas hepáticas (*hepatic stellate cells* – HSCs) a produzirem citocinas pró-fibróticas (SHAN et al., 2022).

Figura 1. Fluxograma de realização do estudo.



Fonte: Autoria própria.

O café, uma das bebidas mais consumidas do mundo, é composto por centenas de substâncias, principalmente, cafeína e ácido clorogênico – seus principais compostos ativos (MANSOUR et al., 2021). Diversos estudos tem apontado que o consumo moderado de café pode apresentar benefícios entre pacientes com hepatopatias crônicas, tendo em vista o potencial antioxidante e antifibrótico de seus componentes (SEWTER; HEANEY; PATTERSON, 2021; EBADI et al., 2021; SHAN et al., 2022; vAM DAM; HU; WILLETT, 2020; MANSOUR et al., 2021). Em uma revisão da literatura incluindo 5 estudos, 4 demonstraram efeito hepatoprotetor relacionado ao consumo de café. Entretanto, a definição de uma dose efetiva não foi elucidada pelos artigos (SEWTER; HEANEY; PATTERSON, 2021)

Sabe-se que as células do fígado (hepatócitos, células de Kupfer e HSCs) liberam trifosfato de adenosina (ATP), especialmente, após estímulos nocivos como álcool, acetaldeído, toxinas e radiação. O ATP liberado é hidrolisado em monofosfato de adenosina (AMP) e ácido fosfórico pela enzima CD39/ENTPD₁, e posteriormente hidrolisado em adenosina pela CD73/NT5E. A adenosina, por sua vez, pode se ligar a seus receptores (AR) ou ser hidrolisada pela adenosina desaminase (ADA). Assim, a cascata enzimática CD39-CD73-ADA regula e estabiliza o nível de adenosina no parênquima hepático (SHAN et al., 2022; vAM DAM; HU; WILLETT, 2020).

O mecanismo pelo qual a cafeína reduz a fibrose hepática relaciona-se com a inibição competitiva com receptores de adenosina, A₁AR, A₂αAR, A₂βAR nas células estreladas hepáticas. Tais células, uma vez ativadas, diferenciam-se em miofibroblastos e promovem secreção de matriz extracelular, a partir do estímulo de citocinas pró-fibróticas como actina de músculo liso (α-SMA), fator de crescimento transformante beta (TGF-β), metaloproteinases da matriz (MMPs) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Assim, ao inibir os sinais pré-fibróticos relacionados aos receptores da adenosina nas principais células efetoras da fibrose hepática (HSCs), a cafeína apresenta efeitos antifibróticos (SHAN et al., 2022; vAM DAM; HU; WILLETT, 2020).

Nesse contexto, um estudo realizado em ratos indicou que uso de 50 mg/kg/dia de cafeína por 2 semanas aliviou a fibrose hepática, angiogênese intra-hepática, reduziu a pressão-portal, o fluxo da artéria mesentérica superior, o shunt portossistêmico e aumentou a resistência vascular sistêmica em ratos com cirrose induzida por ligadura de ducto biliar, sem repercussões hemodinâmicas significativas e sem afetar a bioquímica renal e hepática (CHANG et al., 2020). Estipula-se, desse modo, que o efeito benéfico do consumo moderado

de café em doenças hepáticas possivelmente perpassa a inibição da ligação da adenosina em seus receptores, reduzindo a ativação das células estreladas hepáticas e, por conseguinte, de vias fibrogênicas, uma vez que a cafeína é estruturalmente semelhante à adenosina e é um inibidor não seletivo de seu receptor (AR) (SHAN et al., 2022).

Consumo de café e hepatopatias crônicas

Um estudo com 4510 indivíduos com 20 anos ou mais, participantes da *National Health and Nutrition Examination Survey*, avaliou a relação entre o consumo de café e o grau de rigidez hepática, avaliada por meio de elastografia transiente (*liver stiffness measurement – LSM*) e parâmetro de atenuação controlada (*controlled attenuation parameter – CAP*). Utilizou-se café descafeinado e chá como controle. Não foi estabelecida associação entre consumo de café e CAP, de modo que o consumo de café não se correlacionou com o grau de esteatose hepática. Entretanto, beber três ou mais copos de café indicou, significativamente, menor kpa (OR: 0,9. IC95%: -1.6,-0.1; p = 0.03). Adicionalmente, ingerir mais de três copos de café protegeu contra rigidez hepática de 9,5 kpa ou mais (OR: 0.4; IC95%: 0.2-1.0; p = 0.05) (NIEZEN et al., 2022).

É importante pontuar que os achados supracitados foram relacionados ao consumo de café, e não ao de cafeína. Inclusive, um estudo que realizou uso diário, por 6 meses, de 200 mg de ácido clorogênico com ou sem 200 mg de cafeína, em adultos com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) apresentando doença hepática gordurosa não alcoólica (*non alcoholic fatty liver disease – NAFLD*), não apresentou resultados superiores ao placebo. Isto é, de acordo com esse estudo, no que tange à atenuação do grau de esteatose ou de rigidez hepática associada à NAFLD em pacientes com DM2, a cafeína não apresentou benefícios (MANSOUR et al., 2021).

Outro estudo com 147 pacientes, acompanhados prospectivamente por 7 anos, não identificou nenhuma associação entre o consumo de café e o início de NAFLD avaliada por ultrassonografia hepática (OR: 0,72; IC95%: 0,28-1,85; p: 0,50) (ZELBER-SAGI et al., 2015). Assim como, não foi indicado por meio de uma pesquisa transversal de 555 pacientes com NAFLD associação entre consumo de café e esteatose hepática grave, definida como CAP 280 dB/m (ZHANG et al., 2020). Outrossim, metanálise com um modelo de efeito randomizado não identificou correlação entre o consumo de café e a incidência (RR 0,88; IC95%: 0,63-1,25, p = 0,48) ou prevalência (RR 0,88; IC95%: 0,76-1,02; p = 0,09) de NAFLD (EBADI et al., 2021).

Em contraste, um estudo reportou, por outro lado, que a ingestão de mais de 3 xícaras de café por dia associou-se a menor risco de NAFLD, comparativamente ao consumo de < 2 xícaras por dia (CHEN et al., 2019a). Uma metanálise de 11 estudos também indicou que o risco de NAFLD e de fibrose hepática relacionada à NAFLD é menor entre os indivíduos que bebem café comparados àqueles que não bebem OR 0,77 (IC95%: 0,60-0,98) e OR 0,68 (IC95%: 0,68-0,79), respectivamente (HAYAT et al., 2021). Demonstrando, assim, resultados conflitantes na literatura.

Entretanto, foi estabelecido que o consumo de café apresentou associação significativa com menor incidência de doença hepática crônica (HR 0,79, IC 95% 0,72-0,86), esteatose (HR 0,80, IC 95% 0,75-0,86), morte por hepatopatia crônica (HR 0,51, IC 95% 0,39-0,67) e carcinoma colorretal e hepatocarcinoma (HR 0,80, IC 95% 0,54-1,19) (BHURWAL et al., 2020; KENNEDY et al., 2021), assim como com a redução de 35% do grau de fibrose hepática (RR 0,65; IC95%: 0,54-0,78; $p < 0,001$), conforme indicado por metanálise sem heterogeneidade ($I^2 = 11\%$, $p = 0,34$), ou viés de publicação (teste de regressão linear de Egger negativo, $p = 0,134$) (EBADI et al., 2021). Ademais, indicou que o aumento da ingestão de café, e não a ingestão total da cafeína, é protetor contra a fibrose hepática entre pacientes com esteatohepatite não alcoólica (NASH), confirmada por meio de biopsia (EBADI et al., 2021).

Ainda, estudo de coorte de 5 anos que buscou avaliar a progressão da fibrose e o consumo de café entre 328 pacientes com hepatite B crônica HBeAg negativos, identificou que pacientes com maior consumo de café obtiveram significativamente menores níveis de AST (HR: 0,30; IC95%: 0,11-0,82) e de escores não invasivos de fibrose hepática como APRI (HR: 0,30; IC95%: 0,11-0,84) e FIB-4 (HR: 0,30; IC95%: 0,13-0,69), quando comparados aos pacientes sem ingestão de café. Não obstante, não se verificou redução de complicações da cirrose associadas ao consumo de café, como varizes esofágicas e hepatocarcinoma, ao final dos 5 anos (CHEN et al., 2019b). De mesmo modo, também foi encontrado um menor risco de biomarcadores de fibrose elevados sugerindo uma relação dose-resposta (odds ratio ajustada para ≥ 3 xícaras/dia versus 0 xícaras/dia: 0,16 e 0,35, $p \leq 0,002$, para os escores APRI, FIB-4) (BARRÉ et al., 2022; DEGERTEKIN et al., 2020), entre a ingestão de café e melhora da fibrose hepática.

Outros mecanismos propostos para o efeito hepatoprotetor do café na fibrose hepática levam em consideração a modulação da microbiota intestinal (LAI; AFDHAL, 2019), a indução de genes antioxidantes (LANDERER; KALTHOFF; STRASSBURG,

2021), a modulação de RNAs lipoprotetores (DI MAURO et al., 2021) e o aumento de adiponectinas (LINDEN-TORRES et al., 2022), extrapolando assim os efeitos isolados da cafeína e propiciando a participação de outros componentes do café.

Nesse sentido, um estudo envolvendo 51 participantes, maiores de 18 anos, avaliou o efeito do café na microbiota duodenal de pacientes com cirrose hepática, confirmada por biópsia ou imagem. Utilizaram avaliação da qualidade de dieta por meio do *Healthy Eating Index* 2010; e biópsia duodenal, quatro biópsias duodenais (1–2 mm cada). As biópsias foram coletadas da 2ª porção do duodeno, distal à ampola de Vater, utilizando-se pinça de biópsia. Posteriormente, realizou-se caracterização do microbioma por meio do ZymoBIOMICS DNA Microprep Kit (Zymo Research, Irvine, CA, EUA), com amplificação, por PCR, da região V₄ do gene do RNA ribossomal 16S. Identificou-se, nesse estudo, que o consumo frequente de café foi associado a aumentos significativos em *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Veillonella* e *Alkanindiges*, bem como diminuições significativas em *Agathobacter* e *Sutterella*. Também houve uma associação dose-resposta com o consumo de café e contagens de *Veillonella* ($p = 0,007$) e *Corynebacterium* ($p = 0,078$) (HUSSAIN et al., 2020), microrganismos considerados benéficos e hepatoprotetores.

O consumo de café é capaz de induzir genes humanos da UDP-glucuroniltransferase (UGT) 1A. As enzimas UGT_{1A} atuam como antioxidantes indiretos, catalisando a eliminação de metabólitos reativos, que, por sua vez, são potentes iniciadores de mecanismos pró-fibróticos. O café exerce efeitos hepatoprotetores e antioxidantes *via* ativação das enzimas UGT_{1A} (LANDERER; KALTHOFF; STRASSBURG, 2021). Não somente, mas os efeitos hepatoprotetores do café podem ser dependentes da modulação de RNA longo não codificador (lncRNAs). A ingestão de café restaurou o Gm16551, um lncRNA inibidor da lipogênese de novo, aos níveis observados em camundongos magros e diminuiu a expressão gênica de seus alvos acetilcoenzima A carboxilase 1 e estearoil coenzima A desaturase 1, demonstrando redução da lipotoxicidade (DI MAURO et al., 2021). (Tabela 1).

Tabela 1

Efeito hepatoprotetor do consumo de café associado à progressão de hepatopatias crônicas de acordo com estudos publicados entre 2019-2023.

Estudo	Objetivo	Métodos	Principais Achados
Niezen et al., 2022	Avaliar a associação entre o consumo de café e a rigidez hepática em uma amostra representativa nacional.	Avaliação de 4510 indivíduos com 20 anos ou mais da National Health and Nutrition Examination Survey (2017-2018)	Consumir mais de 3 xícaras de café foi associado a uma menor rigidez hepática. O consumo de café, não a cafeína, foi associado a uma menor rigidez hepática, independentemente da qualidade da dieta e do consumo de bebidas açucaradas.
Mansour et al., 2021	Avaliar os efeitos da suplementação de componentes principais do café (cafeína e/ou ácido clorogênico) entre pacientes com diabetes e NAFLD.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	A suplementação com ácido clorogênico e/ou cafeína não foi superior ao placebo na redução de gordura hepática e rigidez hepática em pacientes com diabetes e NAFLD. Houve diferenças significativas apenas nos níveis de colesterol total e insulina entre os grupos de suplementação e placebo.
Sewter; Heaney; Patterson, 2021	Investigar a relação entre o consumo de café e a progressão da NAFLD.	Revisão sistemática	O consumo mais alto de café foi inversamente associado à gravidade da fibrose hepática em indivíduos com NAFLD.
Ebadi et al., 2021	Avaliar o impacto do consumo de café na incidência, prevalência e risco de fibrose hepática significativa.	Revisão sistemática com meta-análise	O consumo de café foi associado a uma redução de 35% nas chances de fibrose hepática significativa em pacientes com NAFLD. Não houve associação com a incidência ou prevalência de NAFLD.
Chen et al., 2019	Examinar o efeito do consumo de café na progressão da fibrose hepática em pacientes com hepatite B crônica.	Estudo de coorte populacional de 5 anos	O consumo de café não foi associado à progressão da fibrose ou ao risco de complicações relacionadas à cirrose em pacientes com hepatite B crônica ao longo de um período de observação de 5 anos.
Shan et al., 2022	Resumir e analisar os efeitos profiláticos e terapêuticos da cafeína em várias doenças hepáticas.	Revisão bibliográfica dos efeitos profiláticos e terapêuticos da cafeína nas doenças hepáticas usando ensaios celulares, experimentos em animais e ensaios clínicos.	O consumo moderado de café tem efeitos benéficos em várias doenças hepáticas, possivelmente inibindo a ligação da adenosina aos seus receptores. A cafeína é vista como um potencial fármaco para a prevenção e tratamento de diversas doenças hepáticas.
Barré et al., 2022	Investigar a associação entre o consumo elevado de café e marcadores de fibrose hepática em pacientes tratados para hepatite B crônica.	Análise de regressão logística para testar as associações entre o consumo de café e marcadores de fibrose hepática em pacientes com hepatite B crônica, estratificando por status de tratamento.	O consumo elevado de café foi consistentemente associado a um menor risco de biomarcadores elevados de fibrose hepática em pacientes com hepatite B crônica tratados. Aumentar o consumo de café pode ser benéfico para pacientes em risco de doença hepática avançada.

Hayat et al., 2021	Realizar uma meta-análise para avaliar a relação entre o consumo de café e a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e fibrose hepática.	Meta-análise de estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre o consumo de café e o risco de NAFLD e desenvolvimento de fibrose hepática em pacientes com NAFLD.	O consumo regular de café está significativamente associado a um menor risco de NAFLD. Também está associado a um risco significativamente reduzido de desenvolvimento de fibrose hepática em pacientes diagnosticados com NAFLD. O consumo de café pode ser considerado uma medida preventiva essencial para a NAFLD, mas são necessários mais estudos epidemiológicos para confirmar esses resultados.
Hussain et al., 2020	Investigar a associação entre a composição e diversidade do microbioma duodenal e a dieta em pacientes com cirrose hepática.	Análise da composição e diversidade do microbioma duodenal em pacientes com cirrose hepática em relação à ingestão de proteínas, fibras e café usando sequenciamento do gene 16S do RNA ribossômico.	A adesão às recomendações de ingestão de proteínas aumenta a riqueza e uniformidade microbiana. A ingestão de fibras e o consumo de café também estão associados ao perfil microbiano duodenal. O consumo de café está associado à riqueza e uniformidade microbiana, e a abundância relativa de certas bactérias está correlacionada com a quantidade de café consumido.
Degertekin et al., 2020	Avaliar os efeitos do consumo crônico de café e do tipo de café em pacientes com NASH, NAFLD e consumo regular de álcool.	Estudo com 158 indivíduos saudáveis e 101 pacientes com NASH confirmada por histologia. Foram analisados os níveis de enzimas hepáticas e a histopatologia do fígado em relação ao consumo de café e tipo de café.	Pacientes com histórico de consumo de café apresentaram níveis mais baixos de enzimas hepáticas em comparação com o grupo sem consumo de café. O consumo diário de café por mais de cinco anos foi associado a uma melhora significativa na histopatologia hepática. O café parece ter um efeito protetor positivo na histologia hepática e nos níveis de enzimas hepáticas em indivíduos saudáveis e em pacientes com consumo crônico de álcool, NAFLD e NASH.
Landerer; Kalthoff; Strassburg, 2021	Analisar o papel dos genes UGT1A como efetores das propriedades protetoras do café na fibrose hepática induzida pela ligadura do ducto biliar (BDL).	Experimentos em camundongos transgênicos humanizados hgtUGT1A-WT e hgtUGT1A-SNP submetidos a BDL, com e sem pré e co-tratamento com café. Avaliação da expressão do gene UGT1A, níveis séricos de bilirrubina e atividade de aminotransferases. Avaliação da fibrose hepática e estresse oxidativo.	O café exerce efeitos hepatoprotetores e antioxidantes por meio da ativação das enzimas UGT1A. A fibrose hepática foi atenuada pela indução da UGT1A mediada pelo café durante a colestase. O consumo de café pode ser uma estratégia potencial para apoiar o tratamento convencional de doenças hepáticas relacionadas à colestase.
Di Mauro et al.,	Avaliar se o consumo de café influencia a expressão de RNAs longos não codificantes	Análise da expressão de lncRNAs específicos envolvidos na NAFLD por PCR em tempo real em camundongos alimentados	A ingestão de café descafeinado reduziu o ganho de peso corporal, preveniu a NAFLD e reduziu a hiperglicemia e hipercolesterolemia. A ingestão de

	(lncRNAs) no fígado, envolvidos na esteatose e fibrose associadas à NAFLD.	com dieta padrão, dieta rica em gordura (HFD) ou HFD mais solução de café descafeinado	café pode ter efeitos hepatoprotetores, modulando lncRNAs envolvidos em vias-chave do início e progressão da NAFLD.
Kennedy et al., 2021	Investigar as associações do consumo de diferentes tipos de café (normal, descafeinado, instantâneo e de filtro) com a ocorrência de doença hepática crônica, incluindo NAFLD, cirrose hepática e HCC.	Estudo retrospectivo com 494,585 participantes do UK Biobank, analisando a associação entre o consumo de café de qualquer tipo (normal, descafeinado, instantâneo e de filtro) e a ocorrência de NAFLD, cirrose hepática, HCC e morte por doença hepática.	Os bebedores de café tiveram menor risco de desenvolver NAFLD, cirrose hepática, HCC e morte por doença hepática em comparação com os não-bebedores de café. Essa proteção foi observada independentemente do tipo de café consumido (normal, descafeinado, instantâneo ou de filtro).
Linden-Torres et al., 2022	Realizar uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados para investigar os efeitos do consumo de café nas funções hepáticas e concentrações de adiponectina no sangue.	Revisão sistemática e meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 897 indivíduos.	O consumo de café não teve efeitos significativos nos marcadores de função hepática. No entanto, o consumo de café aumentou significativamente as concentrações de adiponectina no sangue.
Bhurwal et al., 2020	Investigar a associação entre o consumo de café e o risco de HCC	Revisão sistemática e meta-análise de 20 estudos publicados em inglês de 1996 a junho de 2019	O risco relativo (RR) geral foi de 0,69 (IC 95% 0,56-0,85; p <0,001), com significativa heterogeneidade entre os estudos. Análises por subgrupos indicaram que maiores doses de consumo de café estavam associadas a uma diminuição significativa no risco de desenvolvimento de HCC ou câncer de fígado. Maiores doses de café têm benefícios em termos de maior redução de risco.

NAFLD: non alcoholic fatty liver disease (Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica); NASH: non alcoholic steatohepatitis (Esteatohepatite Não-Alcólica); HCC: hepatocellular carcinoma (carcinoma hepatocelular).

Fonte: Autoria própria

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a fibrose hepática, caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular no parênquima hepático, resulta de uma interação complexa entre diversos fatores, incluindo estresse oxidativo, disfunção endotelial, hipóxia hepática e resposta inflamatória. A adenosina, um componente crucial no processo fibrogênico, é inibida pela cafeína, principal componente do café, que se liga competitivamente aos seus receptores nas células estreladas hepáticas, reduzindo a ativação dessas células e inibindo a produção de matriz extracelular.

O consumo moderado de café tem sido associado a efeitos antifibróticos e hepatoprotetores, além de potenciais benefícios na prevenção de doenças hepáticas crônicas, esteatose e fibrose hepática. No entanto, existem resultados conflitantes na literatura, indicando a necessidade de mais estudos para entender completamente a relação entre o consumo de café e as condições hepáticas. Além disso, o café pode exercer seu efeito benéfico através de múltiplos mecanismos, incluindo modulação da microbiota intestinal, indução de genes antioxidantes e modulação de RNA não codificante, sugerindo um papel complexo e multifacetado na proteção do fígado contra danos e fibrose, extrapolando os efeitos isolados da cafeína.

REFERÊNCIAS

BARNETT, R. Liver cirrhosis. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10144, p. 275, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31659-3.

BARRE, T., et al. Elevated coffee consumption is associated with a lower risk of elevated liver fibrosis biomarkers in patients treated for chronic hepatitis B (ANRS CO22 Hepather cohort). **Clin Nutr.**, v. 41, n. 3, p. 610-619, 2022. doi: 10.1016/j.clnu.2022.01.016.

BHURWAL, A, et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **J Gastrointestin Liver Dis.**, v. 29, n. 3, p. 421-428, 2020. doi: 10.15403/jgld-805.

BRITO, I. G. S, et al. A prevalência de casos de fibrose e cirrose hepática na população brasileira no período entre 2014 a 2018. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 5, p. 37709-37723, 2022.

CHANG, C. C., et al. Effects of caffeine treatment on hepatopulmonary syndrome in biliary cirrhotic rats. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 7, 1566, 2020. doi: 10.3390/ijms20071566.

CHEN, C. L., et al. Association of coffee consumption and liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: A 5-year population-based cohort study. **J Formos Med Assoc.**, v. 118, n. 2, p. 628-635, 2019. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.002.

CHEN, Y. P., et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. **Clin. Nutr.**, v. 38, p. 2552-2557, 2019.

de FRANCHIS, R., et al. Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. **J Hepatol.**, v. 76, n. 4, p. 959-974, 2022. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

DEGERTEKIN, B., et al. Regular coffee intake improves liver enzyme levels and liver histology in patients with chronic alcohol consumption, non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis: Report of 259 cases. **Hepatol Forum.**, v. 1, n. 3, p. 88-96, 2020. doi: 10.14744/hf.2020.2020.0026.

DI MAURO, S., et al. Coffee Restores Expression of lncRNAs Involved in Steatosis and Fibrosis in a Mouse Model of NAFLD. **Nutrients**, v. 13, n. 9, 2952, 2021. doi: 10.3390/nu13092952.

EBADI, M., et al. Effect of Coffee Consumption on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Incidence, Prevalence and Risk of Significant Liver Fibrosis: Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients**, v. 13, p. 9, 3042, 2021. doi: 10.3390/nu13093042.

FONSECA, G. S. G. et al. Cirrose hepática e suas principais etiologias: Revisão de literatura. **e-Acadêmica**, v. 3, n. 2, e8332249, 2022.

GANNE-CARRIÉ, N. Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. **La Revue du praticien**, v. 67, n. 7, p. 726-730, 2017.

HAYAT, U, et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. **Ann Hepatol.**, v. 20, 100254, 2021. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.071.

HUSSAIN, S. K., et al. Dietary Protein, Fiber and Coffee Are Associated with Small Intestine Microbiome Composition and Diversity in Patients with Liver Cirrhosis. **Nutrients**, v. 12, n. 5, 1395, 2020. doi: 10.3390/nu12051395.

KENNEDY, O. J., et al. All coffee types decrease the risk of adverse clinical outcomes in chronic liver disease: a UK Biobank study. **BMC Public Health.**, v. 21, n. 1, 970, 2021. doi: 10.1186/s12889-021-10991-7.

LAI, M.; AFDHAL, N. H. Liver Fibrosis Determination. **Gastroenterology clinics of North America.**, v. 48, n. 2, p. 281-289, 2019. doi: 10.1016/j.gtc.2019.02.002.

LANDERER, S.; KALTHOFF, S.; STRASSBURG, C. P. UDP-glucuronosyltransferases mediate coffee-associated reduction of liver fibrosis in bile duct ligated humanized transgenic UGT1A mice. **Hepatobiliary Surg Nutr.**, v. 10, n. 6, p. 766-781, 2021. doi: 10.21037/hbsn-20-9.

LEE, N.Y.; SUK, K.T. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1, p. 199, 2020. doi: 10.3390/ijms22010199.

LINDEN-TORRES, E., et al. Coffee consumption has no effect on circulating markers of liver function but increases adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutr Res.**, v. 106, p. 24-34, 2022. doi: 10.1016/j.nutres.2022.07.010.

MANSOUR, A. Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic, metabolic, and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Nutr J**, v. 20, n. 1, 35, 2021. doi: 10.1186/s12937-021-00694-5.

NIEZEN, S., et al. Coffee Consumption Is Associated With Lower Liver Stiffness: A Nationally Representative Study. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 20, n. 9, p. 2032-2040.e6, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.042.

PEDROSA, M. S. P., et al. Os principais tipos e manifestações da Cirrose Hepática: uma atualização clínica. **Brazilian Journal of Health Review.**, v. 6, n. 1, p. 4423-4439, 2023.

SEWTER, R.; HEANEY S.; PATTERSON A. Coffee Consumption and the Progression of NAFLD: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 13, n. 7; 2381, 2021. doi: 10.3390/nu13072381.

SHAN L., et al. Caffeine in liver diseases: Pharmacology and toxicology. **Front Pharmacol.**, v. 13, 1030173, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.1030173.

SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. **American family physician**, v. 100, n. 12, p. 759-770, 2019.

van DAM, R.M.; HU, F.B.; WILLETT, W.C. Coffee, caffeine, and health. **N. Engl. J. Med.**, v. 383, p. 4, p. 369-378, 2020. doi: 10.1056/NEJMr1816604.

ZATERKA, S.; EISIG, J.N. Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-Graduação. 2ª Ed., São Paulo: **Editora Atheneu**; 2016.

ZELBER-SAGI, S., et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. **Transl Res.**, v. 165, n. 3, p. 428-436, 2015. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.008.

ZHAI, M et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. **Aging**, v. 13, n. 1, p. 279-300, 2021. doi: 10.18632/aging.104127.

ZHANG, X, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Liver Int.**, v. 40, p. 2719-2731, 2020.