

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Consumo de Café: Riscos e Benefícios

José Duarte Pita Sousa, Professor Doutor Fernando José Lopes dos Santos

Dr. Fernando Santos é Professor da Unidade Curricular de Nutrição Clínica na Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra

O endereço eletrónico do autor do trabalho é zeduarte17@hotmail.com

Março 2013

ÍNDICE

I.	Lista de abreviaturas	3
II.	Resumo	4
III.	Abstract	6
IV.	Introdução	8
V.	Materiais e Métodos	10
VI.	Café e seus Constituintes	10
VII.	Técnicas de Preparação	16
VIII.	Efeitos na Saúde	18
	A. Efeitos na função hepática e Hepatopatia	18
	B. Quimioproteção e risco de Cancro	26
	C. Café e Doença de Parkinson	33
	D. Café e Doença de Alzheimer	36
	E. Efeitos Cardiovasculares	38
	F. Café e AVC	48
	E. Prevenção da Diabetes Mellitus tipo 2	49
IX.	Limitações do estudo	54
IX.	Conclusão	56
X.	Referências Bibliográficas	59

I. LISTA DE ABREVIATURAS

DM tipo 2 – Diabetes Mellitus tipo 2

HQQ – Hidroxihidroquinona

HTA – Hipertensão Arterial

DP – Doença de Parkinson

SNC – Sistema Nervoso Central

DDR – Dose Diária Recomendada

LDL – Low Density Protein

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

GGT – Gama glutamil transpeptidase

HCC – Hepatocarcinoma

RR – Risco Relativo

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

AVC – Acidente Vascular Cerebral

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

Hic – Homocisteína

PA – Pressão Arterial

DCV – Doença Cardiovascular

DA – Doença de Alzheimer

II. RESUMO

O café é, a seguir à água, a bebida mais consumida em todo o mundo com um consumo *per capita* de 11.5 kg nos países industrializados. Consumido pelo seu efeito estimulante ou apenas pelo seu aroma, a verdade é que um terço da população mundial bebe café numa quantidade superior a qualquer outra bebida. A sua popularidade associada à importância económica que representa, explica a crescente investigação científica desenvolvida nas últimas décadas com enfoque nos efeitos a nível da saúde humana. Continuam a existir controvérsias quanto aos benefícios e riscos associados ao seu consumo. No entanto, nas últimas décadas têm-se multiplicado os estudos que suportam o seu potencial contributo na promoção da saúde e a sua associação à redução do risco de várias doenças crónicas. O café é uma mistura química complexa, composta por mais de 1000 estruturas químicas diferentes responsáveis pelos efeitos biológicos verificados nos consumidores habituais. Além da cafeína, outros constituintes têm revelado propriedades antioxidante e anticancerígena incluindo o ácido clorogénico e os produtos da sua degradação. Outros compostos biologicamente ativos são o cafestol e o caveol, diterpenos implicados no aumento dos níveis de colesterol verificado nos consumidores de café não filtrado. Os resultados dos estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de café possa prevenir o aparecimento de algumas doenças crónicas, nomeadamente a Diabetes Mellitus tipo 2, a doença de Parkinson e as hepatopatias (cirrose e o hepatocarcinoma).

A maioria dos estudos prospetivos de coorte não prova a existência de um aumento da incidência de patologia cardiovascular. No entanto, o consumo de café está associado ao aumento de alguns fatores de risco para doença cardiovascular como são os níveis elevados de homocisteína e de LDL. O aumento da tensão arterial verificado é relativamente reduzido e

não pode ser atribuído exclusivamente à cafeína. A associação negativa entre o café e o risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 está bem estabelecida do ponto de vista epidemiológico apesar dos mecanismos subjacentes a esta proteção não estarem ainda bem estabelecidos. Para alguns tumores verifica-se uma redução de risco nos consumidores de café. Face à luz dos conhecimentos científicos atuais, é possível afirmar que o consumo moderado de 3/4 porções de café por dia (300-400 mg de cafeína), quando enquadrado num contexto de hábitos de vida saudáveis, demonstra benefícios para a saúde humana.

Palavras chave: Café, Cafeína, Stress oxidativo, Antioxidantes, Diabetes Mellitus, Doenças Cardiovasculares, Doenças neurodegenerativas

III. ABSTRACT

Besides water, coffee is the most consumed beverage in the world with a consumption of 11.5 Kg *per capita* in industrialized countries. Being consumed by its stimulating effect or just for its aroma, the truth is that a third of the world's population drinks coffee in an amount greater than any other beverage. Its popularity in association with the economic importance that it represents is responsible for the scientific research developed in recent decades and that focus on the effects of coffee on human health. Controversies still exist about the benefits and the risks associated with its consumption. However, in recent decades the studies that support its potential contribution in promoting health and its association with reduced risk of several chronic diseases have multiplied. Coffee is a complex chemical mixture, composed of more than 1000 different chemical structures responsible for the biological effects observed in consumer behaviour. Besides caffeine, other constituents have shown antioxidant and anticancer properties, including chlorogenic acid and its degradation products. Other biologically active compounds are cafestol and kahweol, diterpenes that are implicated in increased levels of cholesterol observed in unfiltered coffee consumers. The results of epidemiological studies suggest that coffee consumption can prevent the onset of some chronic diseases, including type 2 diabetes mellitus, Parkinson's disease and liver disease (cirrhosis and liver cancer).

Most of prospective studies haven't proved yet the existence of an increased incident of cardiovascular diseases. However, it's believed that the consumption of coffee is associated with increased risk factors for cardiovascular diseases such as high levels of homocysteine and LDL. The increase in blood pressure that is observed in several studies is relatively small and cannot be exclusively attributed to caffeine. The negative association between coffee and

the risk of developing type 2 Diabetes is well established from an epidemiological point of view, although the mechanisms underlying this protection are not well established yet. Some cancers have shown a risk reduction association with coffee consumption. According to current scientific knowledge, we can say that moderate consumption of 3/4 cups of coffee per day (300-400 mg of caffeine), when framed in the context of healthy life, demonstrates benefits to human health.

Key Words: Coffee, Caffeine, Oxidative stress, Antioxidants, Type 2 diabetes, Cardiovascular diseases, Neurodegenerative disorders

IV. INTRODUÇÃO

O café é uma complexa mistura química que corresponde, enquanto bebida, ao produto de uma infusão de grãos moídos e previamente torrados. É referido como tendo mais de 1000 estruturas químicas diferentes na sua composição, incluindo hidratos de carbono, lípidos, compostos nitrogenados, vitaminas, minerais, compostos alcalóides e fenólicos, sendo que apenas uma pequena porção destes componentes foi estudada quanto ao seu efeito potencial na saúde.^[1]

É uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, logo a seguir à água, com um consumo anual de aproximadamente 500 biliões de copos de café^[2] – 1.1 Kg *per-capita*, atingindo 4.5 kg nos países industrializados^[3] Atraídos pela sua propriedade estimulante ou simplesmente pelo seu aroma, o facto é que um terço da população mundial bebe café e numa quantidade superior a qualquer outra bebida.^[4] Nos Estados Unidos da América (EUA), assim como em alguns países da Europa, como a Finlândia, a Dinamarca e a Suíça, a ingestão desta bebida é muito dinamizada^[5], representando a principal fonte de antioxidantes provenientes da dieta.^[6] A Finlândia é, inclusivamente, recordista mundial no consumo de café - 11.4 kg *per-capita*.^[7]

Uma explicação possível e plausível para os elevados níveis de ingestão mundial diária de café é a procura de um certo efeito estimulante proporcionado pela cafeína, o seu constituinte farmacológico mais ativo que, quando comparado com outras bebidas, se encontra em percentagens muito maiores no café. A maior fonte alimentar de cafeína é realmente o café (71%), seguido dos refrigerantes (até 16%) e em último o chá (12%)^[5]. Apesar desta propriedade, muitas pessoas privilegiam, contudo, o aroma e sabor agradáveis e muito apreciados do café, em detrimento do seu efeito estimulante, recorrendo ao chamado

“descafeinado”. Para a sua obtenção é necessária a realização de um processo de descafeinação dos grãos de café ainda verdes, ou seja, antes da torrefação, através do uso de solventes capazes de retirar a cafeína destes grãos. Uma porção descafeinada desta bebida deverá conter apenas 3 mg de cafeína,^[4]

Apesar de existirem várias dezenas de espécies de plantas de café (cafezeiros), as mais importantes e as únicas com representação no mercado são a *Coffea Arabica* e a *Coffea Canephora*, que dão origem ao café arábica e robusta, respetivamente. O café Arábica representa cerca de 75 a 80 % da produção mundial, enquanto o café Robusta, constituído por concentrações mais elevadas de cafeína e de ácido clorogénico, ocupa os restantes 20% da quota de mercado.^[2]

A grande popularidade do café, associada aos seus padrões de consumo elevado e à disseminação destes hábitos por todas as regiões do mundo tem sido, nas últimas décadas, um estímulo constante para a investigação no âmbito dos efeitos dos vários constituintes desta mistura. Sobretudo desde que foi constatado que, o café poderia ter influência, ainda que reduzida, nos padrões de saúde das comunidades, com consequências significativas para a saúde pública dessas mesmas populações.^[8]

Recentemente, algumas investigações têm demonstrado uma associação entre o consumo de café e a diminuição do risco de várias doenças crónicas, como a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2)^[9], a doença de Parkinson (DP)^[7] e a hepatopatia crónica^[10]. Também o efeito nos tumores^[3] e nas doenças cardiovasculares (DCV)^[11] tem sido alvo de imensa investigação. Embora os grãos verdes do café tenham mostrado atividade antineoplásica e contra a peroxidação lipídica, é no café torrado que se concentram as investigações.^[4]

Neste sentido, este trabalho tem como principal objetivo rever, reunir e resumir as mais recentes pesquisas relativas aos benefícios do consumo de café, assim como desmitificar

algumas ideias erradas e desatualizadas que continuam a prevalecer entre a comunidade médica relativamente aos efeitos deletérios associados à ingestão frequente desta bebida.

V. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão baseou-se em informação científica pesquisada nas bases de dados “Pubmed” e “b-on”, a partir de combinações entre as seguintes palavras-chave: “coffee”, “caffeine”, “health”, “neurodegenerative diseases”, “antioxidants”, “oxidative stress”, “type 2 diabetes”, “cancer” “cardiovascular diseases”, “liver function”. Da pesquisa foram selecionados e analisados os artigos com base na data de publicação e de acordo com o interesse do tema. A esta pesquisa inicial somaram-se outros artigos considerados pertinentes e obtidos a partir da pesquisa original.

VI. CAFÉ E SEUS CONSTITUINTES

A Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) (Fig.1) é o componente farmacologicamente mais ativo do café, sendo a sua capacidade de interferir com as funções de vários sistemas biológicos amplamente conhecida e estudada, nomeadamente o seu efeito diurético a nível renal e a sua influência na estimulação do sistema nervoso central (SNC) e do músculo cardíaco ou no relaxamento do músculo liso brônquico.^[4]

O conteúdo em cafeína e, como tal, a sua interferência nestes e noutros órgãos, varia contudo, de acordo com a variedade de café, a quantidade do mesmo existente em cada

porção da mistura, o modo de processamento dos grãos de café e com a técnica utilizada na preparação da bebida. Relativamente à variedade de café, tal como foi referido previamente, o café Robusta apresenta concentrações mais elevadas de cafeína, comparativamente com o café Arábica, variando as percentagens deste composto nos grãos verdes destes dois tipos de café, entre 1,1 -1,4% e 2,2-2,30%, respetivamente. Isto é, de uma forma geral, admite-se que o café Robusta apresente o dobro do teor de cafeína.^[2]

Relativamente à quantidade presente na bebida, uma porção de café instantâneo (150 ml) contém cerca de 60 mg de cafeína, enquanto o típico *expresso*, que corresponde a um café de apenas 30 mL, possui 85 mg de cafeína, ficando-se o descafeinado pelos 3 mg. Estas medidas e valores são referentes sobretudo aos cafés consumidos na Europa, uma vez que, nos EUA, a bebida é habitualmente mais fraca o que significa que para um maior volume de café, a quantidade de cafeína é menor. No entanto, uma investigação revelou que o conteúdo de cafeína presente em 240 ml de bebida poderia variar entre os 76 e os 112 mg.^[5]

Em relação às técnicas de processamento dos grãos de café, estas são responsáveis pela redução de uma parte do seu conteúdo de cafeína, embora as concentrações acabem por se manter entre os 0.65 e 2.30%.^[2]

Uma vez ingerida, a cafeína é intensamente absorvida a nível do estômago e do intestino delgado, sendo posteriormente distribuída para todo o organismo, onde irá exercer o seu efeito em diversos órgãos e sistemas. Uma das suas ações, tal como referido anteriormente, corresponde à estimulação do SNC. Esta capacidade prende-se com o facto de a cafeína apresentar uma estrutura molecular semelhante à adenosina (Fig.1), um neuromodulador cerebral, que se liga a determinados recetores (nomeadamente os recetores A1 e A2a), inibindo/controlando a atividade do SNC. Os recetores A1 encontram-se em todas as partes do cérebro, apresentando maiores concentrações no hipocampo cerebral, no córtex

cerebelar e em alguns núcleos talâmicos. Os recetores A2a estão localizados nas áreas cerebrais ricas em dopamina. Ora, a cafeína, com a sua estrutura semelhante à da adenosina, possui a capacidade de ocupar estes recetores, mas funcionando como antagonista dos mesmos, ou seja, apresentando uma ação contrária à da adenosina, e daí o seu efeito estimulador do SNC.^[5]

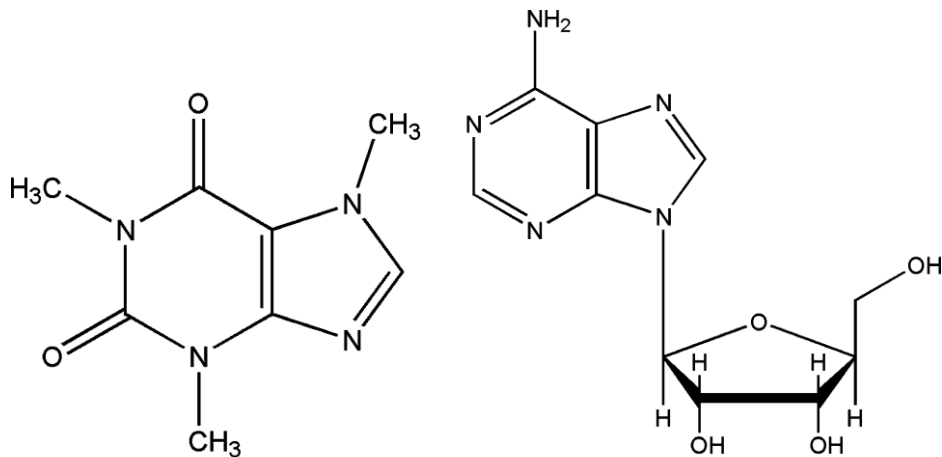


Figura 1 – Estruturas químicas da cafeína e adenosina, respetivamente^[1]

Relativamente à metabolização da cafeína esta é essencialmente hepática (99%), ocorrendo através do citocromo P450 na sua isoforma CYP1A2, com obtenção final, pós-desmetilação, de compostos como a paraxantina, a teobromina e a teofilina.^[5] O facto de a cafeína ser metabolizada por este sistema, faz com que a velocidade e intensidade de instalação dos efeitos sejam diferentes de pessoa para pessoa, uma vez que o CYP1A2 apresenta grande variabilidade interindividual na sua atividade enzimática e, portanto, na sua capacidade e rapidez metabolizadora. Alguns fatores genéticos parecem ser responsáveis por esta variabilidade: p.e., a substituição de um alelo A pelo alelo C na posição do gene CYP1A2 (CYP1A2*1F) diminui a indução enzimática deste citocromo, fazendo com que os indivíduos portadores desta variante heterozigótica apresentem uma menor metabolização da cafeína. São os chamados metabolizadores lentos, que após a ingestão de café apresentam efeitos orgânicos mais pronunciados, contrariamente aos indivíduos homozigóticos para o alelo

CYP1A2*1A que apresentam maior atividade enzimática, isto é, são metabolizadores rápidos, sofrendo por isso efeitos menores e mais curtos da cafeína.^[12]

Outros constituintes

Para além da cafeína, o café contém uma quantidade significativa de outros compostos, que podem explicar algumas das suas propriedades benéficas nomeadamente os compostos com poder antioxidante, como o ácido clorogénico e o ácido cafeico, dois polifenóis presentes em grande quantidade no café, além da presença da hidroxihidroquinona (HQQ). Para os consumidores, o café representa, no fundo, uma importante fonte de antioxidantes: p.e., uma porção de 200 ml de café pode conter entre 70 e 350 mg de ácido clorogénico e 35 a 175 mg de ácido cafeico. Estes compostos fenólicos são conhecidos pelas suas características antioxidantes *in vitro*, que representam, juntamente com a cafeína um efeito quimio-protetor importante.^{[1] [4]}

Apesar de tudo isto, convém referir que nem todos os tipos de café fornecem a mesma proteção contra as doenças crónicas, o que parece estar relacionado, evidentemente, com a quantidade de polifenóis que apresentam. Este parâmetro parece variar com o tempo de torrefação dos grãos de café e com o método utilizado para preparar a bebida. No caso do ácido clorogénico, há uma redução de 40 a 80% do seu conteúdo nos grãos de café, decorrente do processo de torrefação dos mesmos. Contudo, parece ter sido desenvolvida recentemente uma técnica capaz de preservar o ácido clorogénico nos grãos de café durante a torrefação, proporcionando concentrações muito mais elevadas deste componente no café e consequentemente maiores benefícios decorrentes do seu consumo em menor quantidade.

Para além destes componentes, foram igualmente identificados, através de estudos em animais, outros compostos, como o cafestol e o caveol, correspondentes a uma fração lipídica do café, que apresenta um efeito protetor contra a indução de tumores. Os mecanismos pelos

quais estes compostos exercem o seu efeito têm sido alvo de intensa pesquisa e investigação, nos últimos tempos.^[4] Também associado a estes constituintes se encontra o possível desenvolvimento de uma elevação dos níveis séricos de colesterol total e LDL, verificado em alguns estudos observacionais.^[1]

O café contém ainda vários outros micronutrientes, como magnésio, potássio, niacina e vitamina E que, apesar de terem uma representação menos significativa, poderão ser responsáveis por alguns mecanismos subjacentes aos efeitos do café, em determinados órgãos e relativamente a determinadas doenças como, p.e., a DM tipo 2.^[13] A trigonelina é outro componente importante presente no café, visto ser responsável pelo sabor e aroma do mesmo através de alguns produtos da sua degradação durante a torrefação, além dos efeitos que representa a nível biológico. O consumo de um café por dia fornece cerca de 1-5 % da dose diariamente recomenda (DDR) de magnésio, 1-2 % da DDR de potássio e 6-18% da DDR de niacina, para um adulto normal. Esta vitamina (a niacina) é resultado da desmetilação da trigonelina existente nos grãos verdes de café, durante o processo de torrefação. Relativamente à vitamina E, o café parece ser uma fonte pobre neste composto, contribuindo com uma percentagem muito baixa.^[1]

A composição química do café varia então, de acordo com a espécie e essa diferença contribui para que os grãos quando são submetidos ao processo de torrefação, forneçam bebidas com características sensoriais distintas. De salientar que após o processo de torrefação a composição dos grãos de café sofre algumas alterações. A tabela 1 mostra a composição química dos grãos de café ainda verdes de acordo com a espécie.^[14]

Tab.1 Composição química dos grãos de café^[14]

Componentes	Café Arábica ^a	Café Robusta ^a
Cafeína	1,2	2,2
Trigonelina	1,0	0,7
Cinzas	4,2	4,4
Ácidos		
Clorogénico Total	6,5	10,0
Alifáticos	1,0	1,0
Quínico	0,4	0,4
Açúcares		
Sacarose	8,0	4,0
Redutores	0,1	0,4
Polissacarídeos	44,0	48,0
Lignina	3,0	3,0
Pectina	2,0	2,0
Proteína	11,0	11,0
Aminoácidos livres	0,5	0,8
Lípidos	16,0	10,0

^aValores expressos em g/100g de grãos de café

VII. TÉCNICAS DE PREPARAÇÃO

O café que consumimos diariamente é confeccionado a partir dos grãos de café que são torrados e moídos, sendo depois submetidos a diferentes técnicas de preparação, dando no final, origem ao líquido que vulgarmente designamos por café. O tipo de moagem e de preparação vai variar consoante o tipo de café que se pretende confeccionar.

- O **café de filtro** resulta da passagem da água, aquecida quase até à fervura, por um recipiente de forma cónica, onde é colocado um filtro de papel no qual é depositado o café moído. A água, ao atravessar o café, fá-lo cair, sobre a forma líquida, num outro recipiente colocado por baixo, ficando toda a borra retida no papel de filtro. Atualmente esta técnica é feita essencialmente por máquina elétricas.

- O **método do êmbolo ou prensa francesa** utiliza grãos de café submetidos a uma moagem mais grossa, e que são colocados num recipiente ao qual é adicionada água previamente aquecida. Depois de agitada, a mistura é deixada em infusão durante 5 minutos, após os quais é adaptado um êmbolo, à parte superior do recipiente, e que é lentamente empurrado até ao fundo, arrastando consigo o café moído até ao fundo do recipiente, onde fica retido.

- O **café escandinavo ou sueco**, muito apreciado neste país e também noutras regiões nórdicas, como a Finlândia, resulta da simples adição do café moído a um recipiente com água a ferver, com posterior separação do resíduo pelo método da decantação, não se procedendo a qualquer filtração do líquido.

- O **café turco**, pouco conhecido no nosso país e com maior adesão na comunidade oriental, é confeccionado numa panela de cobre própria, chamada Ibriq, onde o café, moído de modo muito fino, é adicionado à água, ainda fria, sendo depois levado ao lume até à ebulição.

Quando a água entra em ebulição, o Ibriq é retirado do lume, repetindo-se este processo geralmente 3 vezes. O produto final é depois servido sem que seja filtrado ou decantado. Podem ser adicionados outros ingredientes a esta mistura.

- Por último, o café mais consumido no nosso país, o **expresso**. As máquinas de café expresso apresentam a vantagem de permitirem extrair o aroma e o sabor do café com pouca quantidade de água, criando um café cremoso, de sabor intenso, em doses individuais. Devido à elevada pressão (de cerca de 9 atm), a água (aquecida até aos 90°C) é forçada a atravessar o café moído compactado, durante um curto período, 25 a 30 segundos. Existe uma outra forma de preparação do expresso, originária de Itália, que recorre à chamada *moka*. Este dispositivo é composto por duas partes, uma inferior, o fervedor, onde a água ferve e ascende, atravessando o filtro que contem o café, depositando-se depois na parte mais superior, o reservatório.

VIII. EFEITOS NA SAÚDE

A. EFEITOS NA FUNÇÃO HEPÁTICAS E HEPATOPATIAS

A.1. O café e as enzimas hepáticas

O primeiro estudo que sugeriu a existência de uma relação entre o consumo de café e os níveis séricos das enzimas hepáticas, como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transpeptidase (GGT) remonta há mais de 30 anos atrás, altura em que Arnesen et al demonstraram a presença de uma relação inversa entre a ingestão de café e os valores da GGT, ou seja, quanto maior o consumo de café, menores os níveis plasmáticos desta enzima.^[15] Desde então, inúmeras pesquisas se têm debruçado na análise deste tema e desta possibilidade, tendo surgido nas últimas décadas evidências científicas crescentes dos potenciais benefícios do café, não só nos valores séricos das enzimas hepáticas, como também noutras patologias hepáticas, como a cirrose e o hepatocarcinoma (HCC).^[10, 15, 16]

Abordando especificamente as enzimas hepáticas, a ALT é uma enzima existente no citoplasma do hepatócito, que extravasa para a corrente sanguínea, quando ocorre agressão hepática com necrose celular, sendo detetada no soro do doente, funcionando deste modo, como marcador específico de lesão hepática. A GGT é outra enzima que estando alterada em situações de agressão hepática que possam levar ao desenvolvimento de um processo cirrótico, poderá ser tradutora do efeito protetor do café a nível hepático, e assim, sua redução na circulação ser, ainda que de modo indireto, indicador de que o consumo de café poderá influenciar o risco de desenvolvimento de cirrose.^{[16] [10]}

Um estudo realizado em 12 687 japoneses, por Tanaka et al, veio corroborar a teoria de Arnesen et al, revelando novamente a existência de uma relação inversa entre a ingestão de café pelos indivíduos da amostra e os seus níveis séricos de GGT, sendo que esta associação foi mais evidente nos participantes consumidores de grandes quantidades de álcool, o que se prende com o facto deste grupo de risco apresentar geralmente níveis elevados de GGT. Para além disso, os resultados foram também mais evidentes nos elementos do sexo masculino, em comparação com o sexo feminino, o que poderá ser explicado pelos menores índices de consumo de álcool neste último grupo (78% dos homens consumiam bebidas alcoólicas vs apenas 24% das mulheres incluídas neste estudo).^[15] Tanaka et al investigaram igualmente a relação entre o consumo de café e os níveis séricos de AST e ALT, tendo chegado a conclusões semelhantes às obtidas para a GGT. Quando comparados com os sujeitos que não ingeriam café, os consumidores de 5 ou mais cafés por dia evidenciavam uma redução de 40 % nos níveis de AST e ALT.^[15]

Mais recentemente, num estudo publicado em 2005, Ruhl e Everhart procuraram compreender se o consumo de café e de cafeína reduzia o risco de elevação dos padrões de ALT. Para isso estudaram uma população de 6000 indivíduos com elevado risco de lesão hepática pelas mais variadas etiologias, como excesso de peso, consumo excessivo de álcool, hepatite viral, hemocromatose ou DM tipo 2. Os resultados finais revelaram que a atividade da ALT, em qualquer um dos grupos acima referidos, diminuía consideravelmente com o consumo de café e cafeína em doses crescentes, sendo esta associação mais forte para a cafeína.^[10, 15, 16]

Também um grupo californiano seguiu, durante 22 anos, 125 580 indivíduos sem patologias hepáticas. As conclusões a que chegaram seguiram a mesma linha do que já tinha sido anteriormente encontrado e do que já foi previamente referido.^[15]

A.2. Café e Cirrose

Face aos resultados anteriormente discutidos e da aparente relação benéfica entre o consumo de café e a redução dos níveis das enzimas hepáticas, colocar-se-á a seguinte questão: poderá este efeito protetor do café, relativamente à agressão hepática, traduzir-se numa diminuição do desenvolvimento de patologias hepáticas crónicas, como a cirrose? De facto, existem evidências moleculares que corroboram esta hipótese, ou seja, que assumem a possibilidade da ingestão do café prevenir o desenvolvimento da fibrose hepática, cujo mecanismo fisiopatológico se traduz por uma acumulação de proteínas da matriz extra celular e por uma disfunção dos hepatócitos, que resulta no aparecimento de cicatrizes fibróticas e nódulos de regeneração.^[10]

Adicionalmente, como referido previamente, se as enzimas hepáticas, nomeadamente a GGT, são marcadores de agressão hepática, então os seus níveis reduzidos serão indicativos de baixa lesão do fígado. Logo, uma vez que o consumo de café está associado a diminuição dos valores séricos destas enzimas, é legítimo que se associe igualmente a ingestão do café a uma redução no risco de lesões hepáticas, como a cirrose.^{[10, 15] [16]}

Num estudo prospetivo, Klatsky et al mostraram efetivamente uma relação inversa entre o consumo de café e o risco de cirrose. Indivíduos que ingerissem 4 ou mais cafés por dia apresentavam 1/5 do risco de desenvolver cirrose, quando comparados com indivíduos não consumidores. Os mesmos dados permitiram ainda comprovar que o café diminuía a mortalidade por cirrose.^[10, 16]

Num outro estudo norueguês, no qual foram seguidos, durante 17 anos, mais de 50 000 adultos, registaram-se 4207 mortes, 53 das quais por cirrose. Dentro deste último grupo, Tverland e Skurtveit, autores do estudo, conseguiram demonstrar que a mortalidade era menor no conjunto de indivíduos que ingeria 3 ou mais cafés por dia, em comparação com os que

bebiam menos de 2. Ao contrário do que Klatsky observara, esta relação seria válida para as cirroses alcoólicas e secundárias a outros fatores.^[10]

Vários investigadores italianos tentaram também comprovar esta relação inversa. Corrao et al demonstraram, quer através de estudos epidemiológicos prospetivos, como da análise de casos controlo, que o consumo de café estaria relacionado com a redução do risco de cirrose, indo de encontro aos resultados até então obtidos. Mostraram ainda a possibilidade de existência de uma dose-resposta entre o consumo de café e o risco de cirrose, ou seja, o risco seria maior ou menor, consoante a dose de café ingerido. A maior redução no risco de desenvolvimento de cirrose verificou-se, evidentemente, nos consumidores de 4 cafés por dia, que apresentaram uma probabilidade inferior a 84% de desenvolverem esta hepatopatia crónica. Neste estudo o efeito da cafeína foi igualmente posto à prova, tendo os autores recorrido, para tal, a bebidas que apresentassem cafeína na sua constituição. Curiosamente, a ingestão destas bebidas não mostrou nenhuma relação com a cirrose, o que sugere a existência de outros componentes do café que possam ser responsáveis ou desempenhar um papel essencial no desenvolvimento da fibrose hepática.^[10]

Um outro estudo italiano, levado a cabo por Gallus, demonstrou que não seria apenas a porção/quantidade de café ingerido a ter importância nesta relação, mas também a duração do consumo parecia influenciá-la, sendo o valor do RR de 0.45, para os que consumiam há 40 anos. Também aqui os resultados obtidos com recurso a outras bebidas com cafeína na sua composição não mostraram efeito protetor isolado.^[15]

A.3. Café e Hepatocarcinoma

Como até aqui foi demonstrado, o café parece ter um efeito inibidor da elevação das enzimas hepáticas, parecendo, por sua vez, ter um efeito protetor relativamente ao risco de desenvolvimento e de mortalidade por cirrose hepática. Ora, sendo a cirrose hepática considerada o maior fator de risco para carcinoma hepatocelular (HCC), surge a teoria de que o consumo de café, de acordo com toda esta cadeia, teria igualmente um efeito protetor (indireto ou não) no desenvolvimento deste tumor. Nos países desenvolvidos, para além da cirrose, são igualmente importantes fatores de risco para HCC, a hepatite B, a hepatite C e, evidentemente, o álcool.^[15]

Num estudo hospitalar com uma amostra de 250 casos de HCC e 500 casos controlo, Gellati et al conseguiram provar a existência de uma relação entre o consumo de café e a redução do risco de HCC. E, embora baixos níveis de consumo tenham apresentado resultados pouco significativos, a verdade é que consumos mais elevados foram associados a uma redução bastante significativa do risco (1-2 copos de café/dia: OR 0.8; 3-4 copos: OR 0.4; ≥ 5 copos: OR 0.3).

Os mesmos autores estudaram, separadamente, a relação do consumo de café com o risco de desenvolvimento do HCC, associando a influência daqueles três fatores de risco acima referidos. Em relação ao álcool, verificou-se uma redução do risco de HCC associada ao consumo de café, sendo essa redução mais acentuada nos indivíduos que apresentavam ingestões de etanol mais pesadas. Relativamente aos indivíduos portadores do VHB e do VHC, verificou-se uma redução substancial na incidência do HCC nos consumidores de 2 ou mais cafés por dia, em comparação com consumidores de menores porções.^[15]

Também entre a população japonesa, este tema tem sido alvo de um enorme interesse por parte da comunidade científica local, uma vez que a hepatite B e C, na sua forma crónica, constituem 2 das principais causas de HCC, neste país. Neste sentido, inúmeros estudos têm

sido desenvolvidos pelos japoneses, com o intuito de comprovar esta relação entre o consumo de café e o desenvolvimento do HCC, sendo os seus resultados corroborantes das conclusões previamente obtidas.^[15]

Ao longo dos anos diversos foram os trabalhos e estudos publicados, que comprovavam a relação inversa entre o café e o HCC. P.e., Inoue et al desenvolveram um estudo prospetivo em que avaliaram, durante 10 anos, uma amostra de 9000 indivíduos, dos quais 334 desenvolveram e foram diagnosticados com HCC. Os autores concluíram então com este estudo, que os consumidores diários de café apresentaram cerca de metade do risco de desenvolver HCC, em comparação com os abstinentes, e ainda, que o efeito protetor hepático tenha sido superior para níveis de consumo mais elevados. Num outro estudo, porém, o efeito de proteção hepática contra o HCC verificou-se apenas nos indivíduos com história prévia de hepatopatia, sendo estes resultados justificados pelo efeito inibitório do café na progressão da cirrose hepática, com conseqüente redução no número de cirróticos em evolução para HCC, ou seja, o efeito era mais visível nestes doentes, uma vez que indivíduos sem cirrose não possuíam, *à priori*, um terreno altamente propício ao desenvolvimento do HCC.^[15]

Do mesmo modo, também duas meta-análises, que incluíam tanto estudos de caso-controlo, como estudos de coorte, concluíram que todos os 10 estudos epidemiológicos analisado evidenciavam uma associação inversa entre o consumo de café e o desenvolvimento do HCC, sugerindo inclusivamente que um aumento da ingestão desta bebida se podia traduzir numa redução do risco de HCC.^[17, 18] Para além disso, e contrariamente ao que foi referido anteriormente, esta relação e estes dados seriam evidentes quer nos indivíduos com história de hepatopatia prévia ou atual, quer naqueles sem historial de doença hepática, o que viria a comprovar o efeito protetor hepático dos constituintes do café mesmo, mesmo após a aquisição de hepatopatia. No geral, a redução global do risco foi de cerca de 43% para um

aumento do consumo na ordem dos 2 copos por dia, numa população que já consumia, por si, entre 1 a 5 porções diárias de café.^[18] Numa outra meta-análise, a redução foi de 41% nos indivíduos consumidores, em relação aos abstinentes.^[17]

As duas características mais representativas destas meta-análises são a elevada concordância e consistência entre todos os estudos, bem como a larga redução do risco encontrada. No entanto, é necessário referir que a maioria destes estudos foi realizada no Japão, o que poderá representar um viés aos resultados encontrados.

A.4. Mecanismo de proteção hepática

Apesar do efeito de proteção hepática demonstrado nos estudos acima referidos, o mecanismo subjacente a este efeito não se encontra completamente esclarecido. Alguns autores afirmam, inclusivamente, que esta relação não é totalmente atribuível ao café, atendendo ao défice no metabolismo da cafeína, presente em doentes com cirrose, podendo os resultados ser um reflexo de um decréscimo na ingestão do café, estratégia utilizada pelos próprios doente, com o intuito de evitar os efeitos colaterais da cafeína. No entanto, os resultados obtidos nestes estudos não suportam esta interpretação.

Vários componentes do café têm sido apontados como tendo um efeito favorável, incluindo a cafeína e os diterpenos, entre muitos outros constituintes antioxidantes do café. No entanto, não existem provas definitivas para nenhum destes compostos, desconhecendo-se igualmente se o seu efeito é individual, sinérgico ou até inexistente.^[16]

São diversas as teorias propostas. Uma das mais aceites é que a cafeína associa um efeito antioxidante protetor, com um antagonismo dos recetores de adenosina. Além disso, Ruhl e Everhart demonstraram uma redução dos níveis séricos de ALT com consumo isolado de cafeína, hipótese, no entanto, pouco corroborada por outros investigadores, pois o recurso

a bebidas contendo cafeína, tal como a coca-cola ou o chá verde, não revelaram a mesma associação verificada com a ingestão do café. O mesmo foi demonstrado por Corrao et al, na sua investigação levada a cabo com o objetivo de compreender o efeito do café e da cafeína no risco de desenvolver cirrose, através da qual verificaram que a ingestão de bebidas contendo cafeína não alterou o risco de desenvolver cirrose, sugerindo assim que existem outros componentes do café responsáveis por este efeito protetor hepático.

Apesar de existirem evidências de que o cafestol e o caveol possam desempenhar um papel importante, a verdade é que estes dois compostos estão presentes em quantidades muito pequenas no café, sobretudo no café de filtro, tornando pouco provável que, em grupos consumidores deste tipo de café, o efeito protetor se deva apenas a algum destes constituintes. Para além disso, Urgert et al e Weusten-Van et al, contrariando as conclusões obtidas por Tanaka, Klatsky, entre outros, mostraram que estes constituintes do café até aumentaram os valores das enzimas hepáticas (AST/ALT).^[15]

Adicionalmente às evidências epidemiológicas, o café parece ter igualmente um efeito, ainda que moderado, na redução do HCC em ambiente laboratorial. Alguns estudos de experimentação animal em roedores mostraram que a incidência deste tumor é menor nos animais aos quais foi disponibilizado café, em comparação com os que recebem o placebo.^[16] De facto, foi já comprovado, em estudos animais, que o ácido clorogénico inibe a indução química da carcinogénese hepática.^[18]

B. QUIMIOPROTEÇÃO E RISCO DE CANCRO

Nesta área, os resultados obtidos são bastante divergentes. Se para alguns tumores, como o HCC, os investigadores apresentam conclusões concordantes, para outros tipos de neoplasias, o mesmo parece não ser aplicável, existindo opiniões e resultados discordantes, que necessitam de análises mais profundas.^[3]

Ao longo das últimas 4 décadas têm sido desenvolvidos inúmeros estudos epidemiológicos (com mais de 500 artigos publicados), que procuram descobrir e comprovar a existência de uma associação entre o consumo de café e o aparecimento de tumores com as mais variadas localizações. Os resultados obtidos têm sido, contudo, pouco consistentes. P.e., o relatório mundial de investigação oncológica refere, após uma análise geral da influência da dieta no desenvolvimento de neoplasias, a existência de apenas dois tipos de tumores com uma possível associação ao consumo de café: os tumores renais e os tumores pancreáticos. No entanto, são várias as publicações existentes que relatam a associação entre a ingestão de café e tumores com 11 localizações topográficas diferentes.^[19]

Como referido previamente neste trabalho, o café, uma mistura de inúmeras substâncias químicas, apresenta na sua constituição, determinados compostos com forte poder antioxidante e, como tal, com potencial para alterar o risco cancerígeno, através de vários mecanismos biológicos.^[3]

Por exemplo, à cafeína foram já atribuídas diversas capacidades, tanto de estimulação, como de supressão de tumores, dependendo das espécies, da fase de administração e dos órgãos envolvidos.

Dois outros constituintes, o cafestol e o caveol, parecem apresentar propriedades anticancerígenas assentes em três mecanismos diferentes: a inibição específica da atividade

das enzimas de fase I responsáveis pela ativação carcinogénea, a indução da fase II das enzimas de destoxificação, e a estimulação dos processos antioxidantes intracelulares.^[3]

Por último, também nos polifenóis, como o ácido clorogénico e o ácido cafeico, dois constituintes importantes do café, foram encontradas propriedades anticancerígenas. P.e., estudos em animais reconheceram um aspeto importante associado ao ácido clorogénico. Para além do seu efeito antioxidante, este composto parece ter a capacidade de reduzir os níveis sanguíneos de glicose, o que poderá estar associado à presença do ácido quinico, produto da degradação do ácido clorogénico, que aumenta a sensibilidade à insulina. Ora, sendo a hiperinsulinémia crónica e a insulinoresistência, dois fatores de risco para o desenvolvimento de determinados tipos de tumores, esta propriedade do ácido clorogénico, poderá constituir um dos efeitos anticancerígenos do mesmo.^[2]

Relativamente aos diversos tipos de tumores e à possível relação entre o seu desenvolvimento e o consumo de café, Yu et al^[3] procuraram investigar e comprová-la, tendo, para isso, realizado uma meta análise com mais de 40 estudos de coorte. Concluíram com esta pesquisa que os consumidores regulares de café mostravam não só um menor risco de desenvolvimento de tumores, como também valores de incidência dos mesmos, diminuídos. De facto, de acordo com estes autores, o aumento da ingestão de 1 café por dia traduziu-se numa redução de 3% no risco global de desenvolvimento de diversas neoplasias. Para além disso, esta constatação verificou-se principalmente em indivíduos que ingeriam maiores quantidades de café, comparativamente aos indivíduos abstinentes ou aos consumidores esporádicos.

Yu et al conseguiram, com este trabalho, comprovar a existência de uma relação inversa entre o consumo de café e o risco de desenvolvimento de diversos tipos de tumores, nomeadamente: da bexiga, mama, orofaringe, colo-rectal, endometrial, esofágico, hepatocelular, pancreático, prostático e leucemia.^[3] Relativamente ao **carcinoma colo-rectal**,

este constitui um dos tumores mais frequentes no mundo ocidental, sendo a neoplasia intestinal mais frequente em Portugal. São vários os estudos que procuram corroborar as hipóteses e conclusões de Yu et al^[3], previamente referidas. É o caso de Je et al^[2] que, em 2009, demonstraram novamente a associação inversa entre o risco de carcinoma colo-rectal e o consumo de café.^[2] Para além disso, o resultado da análise combinada de 24 estudos mostrou que os consumidores de grandes quantidades de café apresentavam uma diminuição de 30% na incidência de cancro colo-rectal.^[20]

A este nível, tem sido sugerido que o café possui um efeito protetor no desenvolvimento do carcinoma colo-rectal, mas não sendo este efeito exclusivamente atribuído à cafeína, apesar de esta atuar como inibidora do crescimento de células tumorais do cólon.^[3] Em 2006, Oba et al^[2] observaram uma diminuição no risco de cancro colo-rectal nos indivíduos que consumiam 2 ou mais porções de descafeinado por dia, sugerindo que o efeito protetor estaria igualmente associado a outros constituintes do café, tal como o cafestol e o caveol.

Para além destes efeitos protetores, o café pode também prevenir este tipo de tumores, através do seu efeito laxante, ao nível do cólon, sigmóide e reto, fazendo aumentar a motilidade nesta zonas e diminuindo deste modo, a exposição dos epitélios a agentes potencialmente carcinogénicos.^[19]

Os **tumores pancreáticos** continuam a apresentar uma taxa de mortalidade bastante elevada, decorrente sobretudo do seu diagnóstico tardio e conseqüentemente das poucas hipóteses terapêuticas, apresentando um prognóstico muito pobre. Desde que, em 1980, o consumo de café foi associado à elevação do risco de tumores do pâncreas, muitos estudos têm sido desenvolvidos no sentido de o comprovar, apesar daquela investigação inicial ter apresentado, contudo, resultados pouco consistentes. Da análise de 18 estudos coorte, 37 estudos de caso-controlo e 11 estudos ecológicos que procuravam relacionar o risco de

desenvolver um tumor pancreático com o consumo de café ficou provado que o risco relativo para os estudos corte foi de 1 e para os estudos de caso-controlo de 1.04. Os autores concluíram assim que é pouco provável que o café tenha algum efeito significativo no risco de cancro do pâncreas. Após esta declaração do relatório mundial de investigação no cancro, outro trabalho veio reforçar esta conclusão. Num estudo coorte realizado na população japonesa, concluiu-se que existia uma redução, apesar de ligeira, do risco de tumor pancreático, nos indivíduos do género masculino que consumiam 3 ou mais cafés diariamente.

[19] Por seu turno, numa análise de 14 estudos que se debruçavam na investigação desta possível relação foi evidenciada uma associação inversa significativa entre o risco de desenvolvimento de tumores pancreáticos e o consumo de café.^[3]

Em relação aos **tumores renais**, a sua incidência tem vindo a aumentar consideravelmente, nas últimas 3 décadas. Diversas teorias defendem que o risco de desenvolvimento de tumores renais é altamente influenciado pela quantidade e pelo tipo de bebidas consumidas, uma vez que a função dos rins é, precisamente, regular o balanço hídrico e iónico, bem como depurar metabolitos e outras substâncias que possam ser nefastas ou estranhas ao organismo.^[6]

A análise de 13 estudos de coorte demonstrou que o consumo de café está associado a uma redução do risco de desenvolvimento de um tumor renal, apesar de a redução ser pouca significativa, com um RR de 0.95 entre as mulheres. Este efeito protetor poderá estar relacionado com 2 mecanismos possíveis: um prende-se com a capacidade da cafeína atuar como agente diurético, ao bloquear a hormona antidiurética (hormona responsável pela reabsorção renal da água); a outra encontra-se relacionada com os compostos antioxidantes presentes no café, que diminuem o *stress* oxidativo direcionado a diversas moléculas, nomeadamente ao ADN e às proteínas. Além disso, o risco de desenvolvimento de tumores

renais poderá ser reduzido através da melhoria da sensibilidade à insulina que, como referido anteriormente, é também uma propriedade do café.^[3] Esta ligação entre o aumento da sensibilidade à insulina e o desenvolvimento dos tumores do rim é especulada em virtude da existência de uma forte associação entre a obesidade e o risco de tumores de células renais.^[6]

Relativamente aos **tumores da bexiga**, apesar de Demirel et al^[2] não terem encontrado evidências entre o desenvolvimento dos mesmos e o consumo de café, a avaliação de 9 estudos de coorte revelou, pelo contrário, um risco relativo de apenas 0.83%, referindo ainda a existência de uma associação inversa entre o consumo e o risco no sexo masculino, não se verificando o mesmo no sexo feminino.^[3] Por seu turno, uma revisão recente de diversos estudos de coorte e casos controlo revelou que algumas investigações descobriram, na realidade, um aumento do risco de desenvolvimento deste tipo de tumores, associado a elevados consumos de café, não parecendo existir, contudo, uma relação dose-resposta.^[19]

No mesmo caminho se encontram os **tumores prostáticos**. Apesar de Yu et al^[3] apontarem um RR de 0.79 para o desenvolvimento deste tipo de tumores, em consumidores de café, as mesmas conclusões não são partilhadas por outros autores, que referem, pelo contrário, a existência de risco acrescido.^[2] No entanto, um estudo publicado no *Journal of the National Cancer Institute*, veio contradizê-lo, ao demonstrar que indivíduos que ingerem mais de 6 chávenas de café por dia, apresentam uma redução do risco de cancro da próstata de 18% e de 40% de desenvolver um tumor agressivo e letal, sendo que este efeito foi igualmente verificado com a toma de descafeinado.^[21]

A relação do consumo de café com o desenvolvimento de **tumores hepáticos** foi já referida e descrita previamente neste trabalho, lembrando contudo que, tal como concluído

nas meta-análises de Bravi et al^[17], Larson et al^[18] e Yu et al^[3], a ingestão de café associa-se a uma redução no risco relativo de desenvolver hepatocarcinoma.

Merece também uma referência e um certo destaque o **câncer da mama**, a 2ª maior causa de morte por neoplasia nos países industrializados, com uma incidência 5 vezes superior nos países ocidentais, comparativamente aos países em desenvolvimento e ao Japão.^[6]

Nas mulheres em fase pós-menopausa, o consumo de café parece não apresenta qualquer benefício na incidência e no desenvolvimento do câncer da mama, tal como foi demonstrado por um estudo sueco que incluía 56 036 mulheres, com idades compreendidas entre os 40 e os 76 anos.^[19] Contudo, um estudo norueguês veio contradizer estes resultados, ao evidenciar que as mulheres na menopausa que bebiam mais de 5 cafés por dia apresentavam uma redução de 50% no risco de desenvolver uma neoplasia maligna da mama, em comparação com as que consumiam apenas 2 cafés.^[6] Para além disso, no caso dos carcinomas da mama não hormono-dependentes, tumores de tratamento e resolução difíceis, verificou-se que o consumo diário de 5 porções de café, em mulheres na menopausa, se traduzia numa diminuição de 45% no risco de desenvolver este tipo de neoplasia.^[22]

Por sua vez, entre as mulheres em idade fértil, o consumo de café parece associar-se a uma diminuição estatisticamente significativa do risco de câncer da mama^[6], sendo que o grupo de mulheres consumidoras de 4 ou mais cafés foi o que apresentou uma redução do risco mais acentuada - na ordem dos 40%.^[19]

Alguns grupos de investigadores avaliaram ainda a associação entre o consumo de café e o risco de câncer da mama, numa população específica de mulheres, consideradas de alto risco, isto é, que apresentavam uma ou mais mutações no gene BRCA1 e/ou BRCA2. Os resultados obtidos demonstraram que, neste grupo específico, se verificava igualmente uma

diminuição no risco de cancro da mama, associada ao consumo de café, com reduções do risco de cerca de 70%, nas consumidoras de 6 ou mais cafés por dia.^[6] Contudo, estes resultados aplicam-se apenas à ingestão de café contendo cafeína.

Neste sentido, é legítimo assumir que algumas evidências sugerem que um consumo regular de pelo menos 4 cafés por dia, poderá ser responsável por uma modesta redução no risco de desenvolvimento de cancro da mama, nas mulheres em idade fértil.

Relativamente aos **tumores do ovário**, o consumo de café não parece ter um impacto significativo no risco do desenvolvimento destas neoplasias, tal como o demonstram diversos estudos.^[6, 19]

Por último, uma referência, ainda que generalista, em relação a outros tipos de tumores: um estudo de caso-controlo provou que indivíduos que consomem mais do que 3 cafés por dia apresentam um risco 40% menor de desenvolvimento de tumores da orofaringe e esofágicos, quando comparados com indivíduos que consomem somente uma porção ou menos.^[23]

Para além disso, as evidências apontam para que, para a maioria dos tipos de tumores, um consumo diário até 6 copos por dia não tenha um efeito prejudicial em relação ao aparecimento dos mesmos, podendo até pelo contrário apresentar um efeito protetor/reduzidor do risco de desenvolvimento dos mesmos.

Interessante é ainda referir que um estudo sueco recente procurou, pela primeira vez e de forma generalista, relacionar a técnica de preparação do café, com o risco de desenvolvimento de cancro. Acreditando que o risco poderia variar de acordo com a técnica de preparação desta bebida, debruçaram-se em especial na análise e nas diferenças entre o

café filtrado e o café fervido (escandinavo). Para o cancro da próstata e do cólon, não houve qualquer evidência de que o modo de confeção do café pudesse alterar o risco de cancro. Para o cancro da mama, 4 porções ou mais de café fervido parecem reduzir o risco em 48%, valor possivelmente superior ao obtido com o café filtrado. Por outro lado, o consumo de café fervido parece aumentar o risco de tumores pancreáticos, em ambos os géneros, e de tumores do sistema respiratório superior, apenas nos homens.^[24] No entanto, serão necessárias mais investigações para que possam ser tiradas conclusões fidedignas.

C. CAFÉ E DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é a 2ª doença neurodegenerativa mais comum, assumindo uma incidência entre 0.45 e 5% na população idosa.^[25] Com o aumento da esperança média de vida acredita-se que se assistirá a um aumento destes valores, podendo mesmo duplicar nos próximos 30 anos.^[26]

A alteração fisiopatológica subjacente a esta doença corresponde à degenerescência dos neurónios dopaminérgicos da substância negra, associada aos corpos de Lewis e a outros grupos de células dopaminérgicas cerebrais. A depleção contínua de dopamina nestas áreas é responsável pelas perturbações motoras que caracterizam esta doença, nomeadamente a bradicinésia, a rigidez muscular, o tremor de repouso, a instabilidade postural e o distúrbio na marcha.^[25]

Em termos etiológicos, não se conhece uma causa única para a doença de Parkinson, conhecendo-se antes uma multiplicidade de fatores que interagem entre si, resultando no aparecimento e desenvolvimento desta patologia. A lista de fatores ambientais e estilos de vida que podem ser considerados como fatores de risco ou de proteção contra a DP é extensa.

As infecções, falta de exercício físico, a exposição a pesticidas e metais pesados têm sido apontados como fatores de risco. Por sua vez, o tabagismo, o consumo de café e chá, e o uso de anti-inflamatórios não esteróides são elementos protetores potenciais.^[25]

Ao longo das últimas 3 décadas, diversos têm sido os estudos, tanto epidemiológicos, como de caso-controlo, que sugerem uma associação inversa entre a ingestão de cafeína e o risco de desenvolver DP, nomeadamente nos indivíduos do género masculino.^[1] P.e., num estudo prospetivo realizado por Webster, com uma amostra superior a 8000 homens, foi observado que os indivíduos abstinentes apresentavam um risco de desenvolver DP 5 vezes superior aos indivíduos que consumiam 830 ml (28 Oz) ou mais de café por dia.^[27]

Conclusões semelhantes foram obtidas em algumas investigações realizadas na Finlândia. Num estudo prospetivo realizado neste país, durante um período de 22 anos, o RR de desenvolvimento de DP, nos consumidores de 10 ou mais cafés diários, foi de apenas 0.26. E, para além disso, ao contrário do que muitos estudos evidenciaram previamente, a relação inversa foi verificada de forma semelhante entre homens e mulheres.^[26]

Uma hipótese apontada para este efeito protetor reside no facto de o café conter uma quantidade significativa de compostos antioxidantes, e desde que o stresse oxidativo foi apontado como um dos mecanismos subjacentes à patogénese da DP, que as propriedades antioxidantes do café têm sido apontadas como as principais responsáveis pelos efeitos neuro-protetores do café.^[26] O papel mais preponderante parece ser atribuído à cafeína, que funciona como antagonista dos recetores de adenosina A2a, existentes em regiões do SNC ricos em dopamina.^[4, 7, 26] Estudos laboratoriais mostraram que a ingestão de cafeína é capaz de reduzir a depleção de dopamina no cérebro de ratos previamente tratados com uma substância específica capaz de reduzir os níveis dopaminérgicos, em determinadas áreas cerebrais. O consumo de chá e de outras bebidas contendo cafeína mostrou também uma associação inversa com o risco de DP.^[7] Estas descobertas relativamente ao efeito do café e da cafeína, a

nível do SNC, serviram inclusivamente como base para o desenvolvimento e aplicação de alguns ensaios clínicos, que acabaram por demonstrar uma melhoria sintomatológica em doentes com DP moderada, submetidos a um tratamento com antagonistas dos recetores de adenosina A2a.^[26]

Quanto à possível influência dos restantes constituintes do café, um estudo levado a cabo por Ross et al, revelou que estes outros compostos, incluindo a niacina, não apresentavam, aparentemente, qualquer associação com o risco de desenvolver DP. No entanto, convém referir que alguns resultados obtidos em determinados estudos, que utilizaram somente café descafeinado, não corroboram esta hipótese, indicando que, pelo menos alguns efeitos neuro-protetores poderão ser atribuídos a outros compostos antioxidantes, que não a cafeína.^[4]

Um aspeto interessante a ser avaliado é a diferença de resultados na associação entre o consumo de café e o risco de DP no género masculino e no feminino. Apesar de alguns estudos não demonstrarem divergências nos resultados entre ambos os sexos^[26], a verdade é que esta diferença foi encontrada em muitas outras análises estatísticas, sugerindo que o efeito protetor do café seja inexistente no sexo feminino. Ascherio et al tentaram investigá-lo através da realização de dois estudos coorte, que revelaram que a associação entre o consumo de cafeína e o risco de DP estará dependente do efeito dos estrogénios, e portanto do uso de terapêutica hormonal de substituição (THS) em mulheres na menopausa. Nestas últimas, o recurso à THS, associado a elevados consumos de cafeína, parecia significar um aumento do risco de DP.^[28] A justificação para tal parece prender-se com o facto de o uso de estrogénios na menopausa modificar o efeito protetor da cafeína na DP, não sendo ainda claro como se processa esta interação. No entanto, sabe-se que a cafeína é metabolizada pelos hepatócitos, através do CYP1A2, e o uso de estrogénios na THS parece inibir o metabolismo da cafeína

mediado pelo CYP1A2, reduzindo assim a sua disponibilidade e o efeito neuro-protetor dos seus metabolitos.^[1]

D. CAFÉ E DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo, e que se caracteriza histologicamente por uma deposição da substância β -amilóide no SNC, conduzindo, a longo prazo, a um declínio progressivo da função cognitiva nos indivíduos doentes. Constitui a causa mais frequente de demência: cerca de 50-70% das pessoas portadoras de demência apresentam DA.

A hipótese de uma possível relação entre o consumo de café e a diminuição do risco de desenvolvimento da DA, ou até mesmo o simples atraso na sua progressão, tem sido alvo de inúmeras investigações ao longo do tempo, tendo sido efetivamente demonstrada uma associação entre estas duas variáveis.^[29] P.e., uma meta-análise recente, revelou que, apesar da heterogeneidade dos estudos analisados, o RR para o desenvolvimento de DA era claramente inferior nos consumidores de café, apoiando as descobertas até então feitas.^[30]

Relativamente ao fator responsável por esta associação, a maioria dos estudos animais, tem sugerido a existência de um papel preventivo por parte da cafeína, bem como dos diversos agentes antioxidantes presentes no café, e já descritos neste trabalho. Arendash et al demonstraram, p.e., que o consumo diário moderado de cafeína pode atrasar e/ou reduzir o risco de DA. O mecanismo envolvido parece assentar na capacidade da cafeína diminuir a produção da substância β amilóide, ao reduzir a expressão da *presinilina 1* e *β secretase*, enzimas envolvidas na formação daquela substância. Este conhecimento poderá alargar os

horizontes, no sentido da descoberta da cura ou de novas formas de tratamento e de prevenção da DA.

Para além disso, outros constituintes dos grãos de café, como a trigonelina, demonstraram já, possuir por um lado, uma capacidade regenerativa das dendrites e dos axónios e, por outro, uma melhoria da memória, duas características habitualmente encontradas num doente com demência de Alzheimer.^[2]

Também um estudo animal recente revelou resultados importantes neste domínio, e cuja implicação e extrapolação para a investigação e realidade humanas, poderão significar novos rumos e novas descobertas, não só na relação do consumo de café com o desenvolvimento de DA, como também no tratamento desta patologia. Este estudo revelou então, que o consumo moderado de cafeína pelos animais, com um equivalente humano de 5 cafés diários, conseguia em apenas 5 semanas, reverter os danos da DA nesses animais estudados, através da diminuição dos níveis de beta e gama-redutase, proteínas implicadas na formação da substância amilóide.^[31]

Deste modo, apesar dos mecanismos de ação precisarem ainda de ser mais aprofundados e esclarecidos, e os efeitos clarificados, a verdade é que o consumo de café já demonstrou realmente estar associado à redução do risco de desenvolvimento da DA.

Uma investigação desenvolvida na Universidade de Coimbra e recentemente publicada na revista *Annals of Neurology*, por Nélio Gonçalves e colaboradores mostrou que a cafeína, em doses correspondentes a 6 cafés diários, demonstra capacidade para atrasar o aparecimento das alterações morfológicas características desta doença. Embora o estudo realizado num modelo animal, tenha mostrado que a cafeína através da inativação do recetor A2a para a adenosina, conseguisse alterar a fisiopatologia subjacente à doença, são necessários estudos em humanos para verificar se estes resultados são sobreponíveis.

E. EFEITOS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) e as suas consequências são a principal causa de mortalidade em todo o mundo sendo também responsável por lesões de órgãos alvo com graves repercussões na qualidade de vida dos doentes resultantes da disfunção dos mesmos.

Os fatores de risco modificáveis são bem conhecidos, como os níveis elevados de colesterol e homocisteína que interferem com o processo aterosclerótico, subjacente à maioria dos distúrbios cardiovasculares. Tanto os fatores intrínsecos como os extrínsecos podem condicionar um maior ou menor risco de vir a sofrer de uma patologia cardiovascular.^[2] De facto, a própria alteração da dieta, ao influenciar os fatores modificáveis pode ser benéfica para prevenir eventos cardiovasculares com as consequências que deles advêm. É neste contexto que se inclui o café. Nos últimos tempos as publicações nesta área multiplicaram-se, colocando em debate os efeitos do café neste sistema biológico.

Apesar de no dia-a-dia o café ser habitualmente associado ao aumento da tensão arterial e do risco de patologia cardiovascular, alguns trabalhos científicos têm mostrado que os componentes do café têm capacidade para diminuir a tensão arterial a longo prazo^[32], diminuir o risco de doença cardiovascular^[33] e o risco de AVC.^[8]

E.1 Café e patologia coronária

Apesar de anos de investigação a resposta à questão “será que o consumo de café aumenta o risco de desenvolver patologia coronária?” continua a ser controversa e as opiniões estão ainda longe de ser unânimes. Muitos estudos epidemiológicos têm explorado esta associação.

A cafeína e outras xantinas presentes no café são conhecidas estimulantes cardíacas, resultando num aumento na força e ritmo de contração do miocárdio, além do efeito agudo que têm na PA, fazendo por isso prever um aumento do risco de patologia coronária associada ao seu consumo.^[4] De facto, a maioria dos estudos de caso controlo mostram que o consumo elevado de café está associado a um aumento significativo do risco de desenvolver patologia coronária. Duas meta-análises que combinaram os resultados de oito casos controlo mostraram que o risco de DCV aumentava 40-60% nos indivíduos que consumiam 5 ou mais cafés por dia em comparação com os que não bebiam café. Vários outros estudos mostraram que o consumo diário de 5-10 cafés estaria associado ao aumento do risco de EAM, enquanto outros mostraram que consumos na ordem das 3-4 porções diárias não estão associados ao aumento do risco de EAM.^[1]

Por outro lado, os estudos prospetivos não provam a existência dessa associação positiva.^[1, 34] Um grupo de investigadores chineses debruçou-se à análise de 21 estudos prospetivos que procuravam relacionar o consumo de café com o risco de doença coronária. Este trabalho contou com 407 806 participantes, seguidos durante um tempo médio de 12 anos, ao fim dos quais surgiram 15 599 novos casos de doença coronária. Apesar de não haver concordância nos resultados individuais de cada trabalho, a análise global não mostrou haver uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de café e o risco de doença coronária a longo prazo, além de que, o consumo moderado de café mostrou um risco menor nos indivíduos do género feminino. Referir no entanto, que entre os 21 trabalhos, 2 estudos reportaram uma relação positiva e dois grupos uma relação negativa tanto para o grupo que bebeu 4-6 porções/dia como para o grupo que bebeu mais de 6 copos dia.^[33] Após este trabalho vários outros se seguiram na tentativa de procurar confirmar estas conclusões e nenhum deles mostrou uma associação positiva entre o consumo o risco de DCV. Aliás, os resultados de um estudo que procurava relacionar o café com a morbilidade e mortalidade

cardiovascular sugerem uma ligeira redução do risco mortalidade por DCV com consumos moderados, verificando-se a maior redução para consumos de 2-3 cafés por dia.^[11] Além disso, num estudo japonês provou-se a existência desta relação inversa entre o consumo de café e mortalidade de causa cardiovascular, mas apenas nas mulheres, enquanto nos homens não se verificou qualquer associação.

Num trabalho holandês em que 37 524 participantes foram seguidos durante 13 anos ficou demonstrada uma ligeira redução do risco de doença coronária, sendo a redução maior para consumos de 2-3 cafés por dia.^[11] Num estudo de caso controlo grego, verificou-se que a probabilidade de ter uma síndrome coronário agudo era significativamente menor nos indivíduos que bebiam menos do que 300 ml de café por dia quando comparados com os abstinentes, enquanto para os que bebiam 600 ml ou mais por dia a probabilidade era 3 vezes superior do que os que não bebiam.^[1] Estes resultados vêm reforçar a ideia de que é para consumos moderados que a relação risco/benefício é maior.

Também o risco de desenvolver insuficiência cardíaca em consumidores tem sido objeto de estudo, não se tendo verificado um aumento da taxa de hospitalização ou de mortalidade em indivíduos do género masculino, nem mesmo para consumos superiores a 5 cafés por dia.^[35] É interessante verificar que os resultados de uma meta-análise recente realizada com base em cinco estudos prospetivos sugerem que o consumo moderado de café está inversamente associado ao risco de insuficiência cardíaca, sendo esta associação mais forte para consumos diários de 4 porções de café, verificando-se no entanto um risco potencialmente mais elevado para maiores níveis de consumo.^[36]

Será importante referir que as DCV são importantes causas de mortalidade entre a comunidade diabética, e os trabalhos recentes apontam para uma relação inversa entre o consumo de café e as doenças coronárias também neste grupo de doentes.^[2]

Se antes era aceite que qualquer efeito do café a nível cardiovascular dependeria quase exclusivamente da cafeína, atualmente admite-se que os outros constituintes do café desempenhem um papel protetor através do seu poder antioxidante e que sejam úteis na redução do risco cardiovascular. É o caso do ácido clorogénico e o ácido cafeico, antioxidantes presentes em grande quantidade no café e que estão associados à diminuição da inflamação e deste modo fornecem proteção relativamente aos radicais livres e a sua agressão a nível endotelial.^[2]

De um modo geral, os estudos de caso controlo têm mostrado que a ingestão de grandes quantidades de café está associada ao aumento significativo do risco de doença coronária ou EAM. Contudo, a maioria dos estudos prospetivos não demonstra um aumento do risco de DCV. Esta disparidade de resultados pode ser explicada pelos efeitos adversos verificados no consumo agudo, face aos efeitos nos consumidores de longa data. No entanto, as evidências científicas atuais, apontam no sentido do consumo moderado de café não aumentar o risco de doença coronária. Alguns trabalhos sugerem até uma associação negativa nas mulheres.^[33] Neste contexto será necessária mais investigação nesta área e com maior controlo das variáveis entre estudos.

E.2. Café e colesterol

O aumento dos níveis séricos de LDL, bem como de colesterol total verificado com o consumo de café, está associado aos diterpenos presentes no café, o cafestol e em menor intensidade o caveol, que correspondem a 1% dos grãos de café.^[37]

Numa meta-análise de 14 estudos ensaios randomizados, verificou-se que nos ensaios em que se usava café filtrado, ocorreu um aumento muito ligeiro dos níveis de colesterol total. Pelo contrário, nos ensaios com recurso a café não filtrado, o aumento dos níveis de colesterol

total e LDL foi muito mais acentuado. Ficou também demonstrado que o aumento foi mais acentuado em estudos com indivíduos portadores de hiperlipidemia de base.^[38] O fator explicativo para estes resultados é o facto dos diterpenos após a sua extração pela água quente durante a preparação da bebida, ficarem retidos no papel de filtro. Isto explica que o consumo de café “fervido” resulte num aumento dos níveis de colesterol total de 23mg/dl e do colesterol LDL em 14mg/dl enquanto o consumo de café filtrado aumenta os níveis de colesterol apenas em 3mg/dl não provocando interferência nos níveis de LDL.^[37]

Num recente estudo realizado na Noruega procurou-se avaliar os níveis de colesterol em 2 populações, a Sami e a norueguesa. O facto é que, apesar de o consumo total de café estar positivamente associado ao aumento do colesterol, para o café não filtrado essa associação verificou-se apenas nos homens noruegueses. Isto poderá ter resultado da pequena amostra de participantes bebedores de café não filtrado. Pelo contrário, poderá colocar-se a hipótese de haver uma variação populacional na sensibilidade aos fatores de elevação dos níveis de colesterol presentes no café.^[39]

Apesar de esta última investigação, podemos concluir que os métodos de preparação do café que permitem a transferência do cafestol e do caveol para a bebida, traduzem-se num aumento dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL. No entanto, o consumo de 3-4 cafés por dia origina um aumento muito ligeiro quer dos níveis de LDL, assim como os de HDL pelo que este aumento não deve ser considerado como fator de risco major de DCV na população em geral. Contudo, os indivíduos com hipercolesterolemia, devem ser aconselhados a consumir café filtrado para melhor proveito dos benefícios do café. Nos países escandinavos, tem-se observado uma redução significativa dos níveis séricos de colesterol. A justificação apontada para este fenómeno é a alteração dos hábitos de consumo, deixando de se consumir o café fervido, típico desta região, para passar a ingerir café filtrado, traduzindo-se assim, numa redução do risco cardiovascular.^[4]

E.3. Café e homocisteína (Hci)

A elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína está associada ao aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo doença coronária, EAM e doença vascular.^[8] São muitos os fatores que influenciam os níveis plasmáticos de Hci, como a toma de ácido fólico, vit.B12, a idade, o sexo, o tabaco, a hipertensão e a atividade física.^[40]

Vários estudos têm mostrado uma associação positiva entre o consumo de café e o aumento das concentrações de Hcy, de forma dose-dependente. O consumo diário de 1 litro de café não filtrado por indivíduos saudáveis durante 2 semanas resulta num aumento de 10% dos níveis plasmáticos de Hcy. Deverá no entanto, referir-se que a ingestão de quantidades tão elevadas de café poderá afetar a dieta e outros fatores que possam também interferir com a concentração de homocisteína.^[4] No entanto, um estudo realizado em Itália, verificou que para consumos de 5 expressos por dia durante 1 semana, não houve uma alteração significativa da Hcy. Os autores justificam estes resultados com o facto das quantidades ingeridas serem pequenas, já que noutra estudo foram detetados níveis elevados de homocisteína em noruegueses que tomavam mais de 9 cafés por dia.^[2] A abstenção do consumo durante 6 semanas traduz-se, por sua vez numa redução de 11% da concentração de Hcy em consumidores de 4 cafés de filtro por dia.^[1]

Os resultados dos estudos clínicos controlados têm confirmado o efeito no aumento dos níveis séricos de Hcy para consumos de quantidades relativamente elevadas de café e sugerem que os responsáveis por esta alteração da Hcy sejam a cafeína e o ácido clorogénico.

[1]

E.4. Café e Pressão arterial

A hipertensão é um fator de risco bem conhecido para as doenças coronárias, AVC, Insuficiência Cardíaca e Insuficiência Renal Crônica, sendo todas estas patologias pesadas causas de mortalidade e de diminuição da qualidade e da esperança média de vida. É estimado que em 2025, 29% da população mundial venha a ser hipertensa.^[41] A verdade é que uma redução prolongada da pressão diastólica na população geral levar-nos-ia a uma redução de 34% na incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e 21% na de enfarte agudo do miocárdio (EAM). Estão já identificados muitos fatores ligados à dieta e aos hábitos de vida, com implicação etiológica no desenvolvimento da hipertensão, dos quais o excesso de peso, o consumo excessivo de sal, sedentarismo, e baixos consumos de potássio são as causas mais relevantes nas sociedades ocidentais.^[42]

É inserido nos hábitos modificáveis que nos últimos tempos, o consumo de café e a sua influência na HTA tem sido debatido como importante fator de saúde pública. Um grande número de ensaios randomizados tem avaliado o efeito agudo da ingestão quer de café quer de cafeína isolada, e as revisões sistemáticas multiplicam-se ^[43]. Uma dose única de 200-250 mg de cafeína, o correspondente a 2 ou 3 copos de café, aumenta a PA sistólica em 3-14 mmHg e a diastólica em 4-13 mmHg numa medição realizada pouco depois da toma, em indivíduos normotensos.^[43] Apesar da ingestão de café poder aumentar precocemente a PA, alguns dos seus componentes têm um efeito benéfico a longo prazo. O consumo diário de café mostrou até capacidade para diminuir a PA após 8 semanas de ingestão, sendo que o ácido clorogénico foi apontado como o principal responsável por este efeito, através de uma melhoria da função endotelial.^[32]

A meta análise de 11 ensaios clínicos mostrou um aumento 2.4 e 1.2 mmHg, na pressão sistólica e diastólica respetivamente. Esta variação quando comparada com outros

fatores do dia-a-dia capazes de alterar a PA, faz com que significado clínico a atribuir a este efeito do café possa ser considerado mínimo.^[44]

Da meta-análise de 16 ensaios controlados, Noordzij e seus colaboradores encontraram um efeito ainda menos evidente na PA: um aumento de 2.0 e 0.7 mmHg na PA sistólica e PA diastólica respectivamente. Um aspeto importante, é referir que quando foram avaliadas separadamente as repercussões da cafeína na PA, verificou-se que havia uma elevação 2-3 vezes superior nos ensaios que usavam comprimidos de cafeína, em relação aos que usaram o café como fonte de cafeína.^[43] Estes resultados apontam para que existam outros componentes ativos no café capazes de desencadear um mecanismo hipotensor, contrariando assim o já conhecido efeito hipertensor da cafeína.

Com o objetivo de avaliar o efeito do consumo crónico de café, Zhang et al, através da análise dos resultados de 6 estudos coorte, mostraram que o consumo habitual de mais de 3 cafés/dia não está associado a um aumento do risco de hipertensão quando comparado com um consumo inferior a 1 porção de café diária. No entanto, para a ingestão ligeira a moderada (1-3 cafés), parece existir uma leve elevação do risco (9%).^[41]

Num estudo prospetivo, em que 1107 indivíduos com valores elevados de PA foram seguidos durante 6,4 anos, ao fim dos quais 561 desenvolveram uma hipertensão persistente. Os resultados mostram que os consumidores de café desenvolviam mais frequentemente um estado de hipertensão sustentada do que os abstinentes (53% versus 43.9%), não encontrando no entanto, diferenças entre as várias categorias de consumo. Ficou também claro, que o risco de desenvolver hipertensão associada ao consumo de café aumenta com a ingestão concomitante de álcool.^[45]

Nos hipertensos a ingestão de cafeína provocou uma elevação súbita da PA por mais de 180 minutos. No entanto, para consumos mais prolongados (2 semanas), ao contrário dos resultados nos normotensos, não se verificou nenhuma alteração da PA.^[46]

E.4.1. Mecanismo a nível da pressão arterial

Existem evidências de que a cafeína seja o principal responsável pelo ligeiro aumento da PA verificado com a ingestão aguda de café. Vários mecanismos têm sido propostos para justificar este efeito, incluindo uma sobreactivação do simpático, aumento da secreção de norepinefrina através dos efeitos diretos na medula da supra-renal, efeitos a nível renal e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e efeito como antagonista dos recetores de adenosina.^[42] Os modelos animais e humanos já mostraram que a cafeína interfere com os recetores purinérgicos, podendo assim ter um papel antagónico ao efeito vasodilatador da adenosina. Este efeito farmacológico leva a um aumento da resistência vascular periférica resultando num aumento da PA. A cafeína provoca também uma estimulação do sistema nervoso simpático resultando num aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina, uma proposta também apontada como possível mecanismo para o aumento da pressão.^[4]

Os dados dos estudos experimentais são claros ao mostrar que a administração de cafeína, tem repercussões imediatas na PA, particularmente nos hipertensos.^[41] No entanto, nos consumidores habituais verifica-se uma tolerabilidade aos efeitos pressores da cafeína. De facto, os consumidores crónicos e de quantidades consideráveis estão menos sujeitos as alterações na PA provocadas após a administração de cafeína.^[41, 42]

Os diferentes resultados encontrados por Noodzij com as mesmas concentrações de cafeína mas provenientes de diferentes fontes levam-nos a acreditar que a cafeína não seja o único responsável pelas alterações no sistema cardiovascular. Isto poderá dever-se à diferente bioatividade da cafeína no café e isoladamente. De facto, existem outros componentes do café com capacidade de alterar a PA, incluindo o ácido clorogénico, flavonóides, magnésio, quinina, o cafestol e o caveol. O café é também uma boa fonte de potássio, com capacidade para baixar a PA.^[41] É possível que os minerais e os polifenóis presentes no café possam contrabalançar o efeito da cafeína a partir de certo nível de consumo. Esta hipótese pode ser

confirmada pelo estudo realizado por Winkelmayr et al, em que se provou que a Coca-Cola, por natureza pobre em polifenóis aumentava o risco de hipertensão, não se verificando o mesmo com o café.^[42] Assim os efeitos verificados nas alterações da PA decorrentes do consumo de café devem-se, não ao efeito isolado da cafeína nos sistemas biológicos mas sim a uma interação entre a ativação e a inibição de diferentes vias.

Os fatores genéticos devem também ser tidos em conta nesta associação entre o consumo de café e o risco de hipertensão porque investigações mais antigas já mostraram a existência de diferentes sensibilidades ao efeito da cafeína, sendo que associação altera-se de acordo com o genótipo do citocromo CYP1A2. Os portadores do alelo *1F, com metabolizadores de cafeína lentos, situam-se num grupo de maior risco de desenvolver hipertensão, enquanto os indivíduos com o genótipo homozigótico para o alelo *1A, com metabolizadores de cafeína rápidos, estão num grupo de maior segurança em relação aos efeitos da cafeína.^[47]

Os estudos epidemiológicos prospectivos não mostram evidências claras de que o café possa ter um papel favorecedor no desenvolvimento de HTA. Os riscos são baixos tanto para os indivíduos abstinentes quanto para aqueles com elevados consumos de café, sendo que esta situação não se verifica em todos os estudos. Curiosamente, nas mulheres, o risco de hipertensão pode ser reduzido com ingestões elevadas (> 4-6 cafés/dia).

Os estudos randomizados, que são geralmente de curta duração (<12 semanas), mostram que a ingestão de 5 cafés por dia pode causar pequeno aumento da PA (1-2 mmHg) quando comparado com os consumidores de café descafeinado ou abstinentes.^[42]

A ingestão de cafeína na dieta tem um impacto modesto na alteração dos padrões de tensão arterial na população em geral, na ordem do 2/4 mmHg. Apesar de estes níveis

parecerem pouco significativos, os estudos populacionais mostram que isto poderá traduzir um aumento de 14% na mortalidade por doença coronária e 20% na mortalidade por AVC. ^[48]

F. CAFÉ E AVC

Algumas publicações têm sugerido que o consumo moderado de café possa diminuir o risco de AVC assim como, as sequelas que possam advir nos indivíduos que experimentem um episódio agudo. Numa meta análise recente, feita com base em 11 estudos prospectivos, ficou demonstrado que o consumo moderado pode estar relacionado com a diminuição do risco de AVC. O risco relativo atingiu o valor mais baixo, 0.83, com a ingestão de 2 cafés diários, sendo que o consumo mais intenso (7 ou mais por dia) não obteve melhores resultados. Apesar de se verificar associação tanto para o AVC isquêmico, como para o hemorrágico, apenas os resultados do isquêmico foram estatisticamente significativos. ^[8]

O consumo moderado de café pode também associar-se a uma redução do risco de AVC em mulheres. ^[2] Estes resultados foram reforçados por uma investigação durante 24 anos em que mais de 83 mil mulheres foram seguidas, existindo 2.208 casos de AVC. Neste trabalho, provou-se a existência de uma associação inversa estatisticamente significativa entre o consumo de café e a incidência de AVC, sendo esta associação mais forte no grupo de não fumadores ou de ex-fumadores. Como anteriormente já tinha sido verificado, também aqui os autores concluíram que o café possa diminuir modestamente o risco de AVC no sexo feminino. ^[49]

Por sua vez os resultados num estudo realizado em homens hipertensos, mostrou que o risco de AVC isquêmico era duas vezes superior no grupo de consumidores em comparação com aqueles que não tomavam café. ^[1]

Os doentes portadores de arritmias cardíacas situam-se num grupo de risco elevado de AVC, pelo que é importante estudar se o café poderá interferir com o cronotropismo cardíaco. A cafeína tem sido o ingrediente mais frequentemente apontado como o componente farmacologicamente mais ativo, capaz de induzir arritmias. No entanto, os resultados atuais sugerem que a o consumo de quantidades moderadas de café ou cafeína não interfiram com a ritmicidade cardíaca. A ingestão de cafeína em quantidades correspondentes a 5 ou 6 cafés por dia, não alterou a frequência e gravidade das arritmias quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes com patologia coronária conhecida.^[4]

Um estudo recente procurou avaliar a influência da cafeína na fibrilação auricular num grupo constituído apenas por mulheres. Também aqui não se verificou nenhuma associação entre o aumento do risco de incidência de AVC e o consumo de cafeína, sendo que a fonte principal de cafeína foi o café.^[50] Assim, face à luz dos resultados atuais, tem sido aceitável que o consumo moderado de café não altere o cronotropismo cardíaco em indivíduos saudáveis ou em doentes com cardiopatia.^[4]

G. PREVENÇÃO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A DM tipo 2 é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade prematura em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento, sendo responsável por extensos custos sociais e económicos, que tenderão a crescer e a agravar-se, em consequência do aumento do número de diabéticos. Estima-se que, em 2025, se assistirá a um acréscimo de 65% da população diabética, o que corresponde à existência de 380 milhões de pessoas que sofrerão os efeitos desta doença, a nível mundial. Para além dos problemas e alterações fisiopatológicas inerentes à própria diabetes, estes doentes apresentam igualmente

um risco acrescido de desenvolver outras doenças crônicas, como DCV, possuindo, p.e., um risco duas vezes maior de ter uma doença coronária aguda ou um AVC, ou certos tipos de tumores.^[9]

Relativamente à associação da DM tipo 2 com o consumo de café, parece existir uma relação inversa entre ambos, isto é, a ingestão desta bebida poderá associar-se a uma redução do risco de desenvolvimento e da incidência da DM, bem como da Síndrome Metabólica. P.e., num estudo coorte que incluía 17 000 holandeses de ambos os géneros (feminino e masculino), e em que foram identificados 306 novos casos de DM tipo 2, ficou demonstrado que os indivíduos consumidores de 7 cafés por dia apresentavam metade da probabilidade de desenvolver esta patologia, em comparação com os restantes sujeitos.^[51] Estes resultados pioneiros lançaram então a hipótese da existência de possíveis efeitos do café no desenvolvimento da DM tipo 2. Desde então, inúmeras investigações e trabalhos se debruçaram na análise e confirmação desta hipótese, sendo que a maioria acaba por corroborar os resultados obtidos previamente.^[9, 13, 51]

Num outro estudo, realizado na Finlândia, país onde o consumo de café é dos mais elevados do mundo, foram seguidos, durante 12 anos, 14 000 indivíduos, tendo-se verificado que os homens que consumiam pelo menos 10 cafés por dia, apresentavam uma redução de 55% no risco de DM tipo 2, quando comparados com os que consumiam apenas 2 cafés (ou menos). As mulheres revelaram uma redução ainda mais acentuada, de cerca de 79%.^[1]

Também dois largos estudos de coorte realizados nos EUA corroboram a existência desta relação inversa, em ambos os sexos. Nestas investigações foi igualmente avaliada a relação com a ingestão de café descafeinado que, apesar de modesta, se encontrava também presente, sugerindo que, para além da cafeína, poderão existir outros constituintes biologicamente ativos nesta área.^[1]

Apesar de todos os resultados positivos, nem todos os estudos demonstraram uma associação inversa significativa entre o consumo de café e o risco de DM tipo 2. Num estudo finlandês realizado entre 1973 e 1977, o consumo de até 7 cafés por dia não revelou qualquer relação na capacidade de alterar o risco de desenvolvimento da DM tipo 2.^[1]

Em 2009, foi apresentada uma revisão de várias meta-análises de estudos epidemiológicos prospectivos, onde se procurou uma relação entre a DM tipo 2, o café, o descafeinado e o chá. Numa amostra de 457 922 indivíduos, oriundos de 8 países diferentes, foram diagnosticados 21 897 novos casos de diabetes. A análise dos resultados obtidos revelou, mais uma vez, a existência de uma associação negativa, estatisticamente significativa, entre o consumo de café e o risco de desenvolver DM tipo 2. Adicionalmente, foi concluído que a ingestão de 3 ou 4 copos de café por dia significava uma redução de aproximadamente 25% no risco de DM tipo 2, em comparação com a abstinência ou com o consumo de 2 cafés diários ou menos. Foi demonstrado ainda que cada copo de café adicional até aos 6-8 cafés diários se traduzia numa redução de 5-10% do risco de DM tipo 2. De salientar que esta revisão que incluía, portanto, estudos de 8 regiões diferentes do globo, mostrou que, em todas elas, foram obtidos resultados bastante similares. Para além disso, foi descoberta uma relação dose resposta, isto é, a consumos mais elevados de café, correspondiam níveis de desenvolvimento e incidência da DM tipo 2 mais baixos, o que apoia de facto a veracidade desta relação.^[9]

Ainda relativamente a este estudo é de salientar que foi igualmente encontrada uma associação semelhante e com o mesmo grau de significância entre o consumo de descafeinado ou de chá e a DM tipo 2, contrariando os resultados verificados noutros trabalhos. Os indivíduos que consumiram 3 ou 4 copos de descafeinado por dia apresentaram aproximadamente 1/3 do risco de desenvolver DM tipo 2, comparativamente aos abstinentes.^[9] Estes resultados colocam em questão a influência da cafeína vs outros

constituintes no desenvolvimento desta doença, e quais os papéis de uns compostos em relação aos outros. De facto, encontra-se já comprovado que o consumo de descafeinado está igualmente associado a menores concentrações de peptídeo C (sendo este um indicador dos níveis de insulina produzidos, isto é, quanto maiores os níveis de peptídeo C, mais elevada é a produção de insulina) em jejum, sendo esta relação tão real e verdadeira como a que é encontrada com o café com cafeína.^[2] Também um outro estudo procurou avaliar separadamente a associação entre o chá e o café com o risco de DM tipo 2, tendo os resultados reforçado a existência de uma associação inversa para ambas as bebidas.^[52]

Neste sentido, as provas de que a cafeína não é o único composto responsável por esta capacidade hipoglicemiante do café, são cada vez mais evidentes. Sugere-se assim a existência não de um efeito individual, mas sim de um efeito cumulativo, em que muitas outras substâncias desempenham um papel fundamental e sinérgico. Isso explicaria o facto de tanto o café, como bebidas contendo cafeína, e ainda bebidas descafeinadas, apresentarem todas alguma influência no decréscimo do risco de DM tipo 2. O modelo de ação do café e dos seus compostos ativos incluem uma melhoria do metabolismo tanto da glicose, como da insulina, com efeitos modeladores na atividade enzimática.^[53]

Tem sido sugerido que, p.e., o magnésio, presente em quantidades substanciais no café, possa apresentar um papel preponderante na sensibilidade e na secreção da insulina, potenciando e melhorando estes dois parâmetros. No entanto, após o ajuste feito às ingestões de magnésio, não se verificam, na realidade, modificações significativas na associação entre o consumo de café e o risco de DM tipo 2.^[51]

Também o ácido clorogénico e a trigonelina se mostraram capazes de reduzir os níveis de glicose e insulina, 15 minutos após a prova de tolerância à glicose oral. No entanto, o café descafeinado não mostrou qualquer efeito nesta experiência.^[53]

Uma hipótese recentemente lançada por um estudo, que procurou avaliar o efeito do consumo progressivo de café até um máximo de 3 meses, indica que a base explicativa para a existência desta relação inversa entre o consumo de café e a DM tipo 2, poderá assentar numa associação entre uma atenuação da inflamação subclínica, uma redução do stress oxidativo e uma alteração dos padrões lipídicos, nomeadamente dos níveis de LDL, todos eles fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DM tipo 2. Contudo, nesta investigação não se verificaram alterações no metabolismo da glicose.^[54]

Estes múltiplos efeitos fazem pressupor que, para além da capacidade de alterar o risco de DM tipo 2, o café poderá também ser útil na minimização de algumas complicações decorrentes desta patologia, como as DCV.^[2] P.e., os pacientes com DM tipo 2 apresentam uma relação inversa entre o consumo de café e a taxa de mortalidade por esta patologia, atingindo um máximo com a ingestão de 6 café por dia, e com um RR estabilizado em 0.70. Do mesmo modo, também a mortalidade por DCV mostrou uma redução com o consumo de café.^[55]

IX. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A maioria da informação atualmente disponível acerca dos efeitos do consumo de café nos padrões de saúde, resultam da análise de diversos estudos epidemiológicos, fazendo com que se levantem várias questões sobre a classificação do grau de exposição e potenciais variáveis de confundimento, que devem ser repensadas e tidas em consideração, aquando da interpretação dos resultados destas pesquisas e destes dados.

Um exemplo destas variáveis corresponde ao tipo de grãos de café, cuja composição e níveis dos ingredientes ativos é diferente (p.e os grãos de café Arábica têm metade da cafeína e o dobro da quantidade de cafestol, quando comparados com os grãos de café Robusta) e, como tal, a sua influência a nível orgânico é, evidentemente, distinta, devendo ser analisada de forma diferenciada/individual.

Além disso, a quantidade correspondente a um copo de café varia de país para país e de região para região. Nos EUA o tamanho *standart* dos copos de café (250 ml) é superior à dimensão dos cafés na Europa (125 a 150 ml) e no Japão^[3] e isto pode fazer com que existam diferenças consideráveis nas quantidades ingeridas se os inquiridos forem questionados apenas pelo número de cafés que consomem.

Outra questão é o facto de a maioria dos estudos realizados no âmbito da pesquisa de benefícios do consumo de café nos humanos ser apenas observacional. Verificou-se também que alguma da investigação realizada no âmbito da procura de associações entre os hábitos de consumo e o risco de desenvolvimento de algumas doenças crónicas estar restrita a estudos realizados com amostras de algumas populações muito particulares. É o caso dos estudos que procuram relacionar o consumo de café com o risco de cirrose e HCC que são na sua maioria

realizados no Japão, sendo necessário provar essas conclusões com base em estudos em populações de outras regiões.

Será também importante referir que a maioria dos estudos prospectivos analisados recorre a amostras constituídas essencialmente por consumidores crônicos de café com hábitos de consumo anteriores ao início do estudo, pelo será difícil concluir acerca do verdadeiro significado protetor do café. Há então necessidade de reestruturar o desenho dos estudos, de modo a que se possam verificar as verdadeiras diferenças entre o grupo que opta por iniciar este hábito de consumo e os que não o adotem, e poder concluir se é benéfico para os indivíduos que não tomem café, iniciar um consumo regular.

Por último, convém ter em atenção que as preocupações levantadas relativamente aos possíveis efeitos deletérios do café, devem ser enquadradas no contexto do ambiente no qual este consumo é exercido. Neste sentido, vários estudos observacionais mostraram que os efeitos negativos associados ao consumo de café e da cafeína eram exacerbados pela associação sinérgica à exposição ao fumo do tabaco e à pouca atividade física praticada pelas amostras populacionais.^[10] Deste modo, apesar da importância atribuída aos erros na medição dos níveis de café consumidos, esta parece ser, ainda assim, bem menor que a relevância e o peso atribuído aos erros de omissão da referência a outros componentes da dieta, como *snacks* ou *fastfood*.^[19]

X. CONCLUSÃO

O café é uma das bebidas mais apreciadas em todo o mundo, sendo consumido diariamente por milhões de pessoas. Este hábito enraizado em quase todas as regiões do mundo tem servido de estímulo à investigação associada aos efeitos do seu consumo, que tem verificado um crescimento acentuado nas últimas décadas.

Apesar de, a cafeína ser o componente maioritário e o mais amplamente estudado, outros constituintes do café têm ganho um papel de destaque pelos efeitos que representam a nível biológico. O café é considerado uma das fontes alimentares mais ricas de ácido clorogénico, que já provou estar implicado nas vias de proteção contra o desenvolvimento de tumores e da DM tipo 2, entre outras patologias.

O consumo elevado de café fervido condiciona um aumento dos níveis plasmáticos de colesterol e LDL, decorrentes da presença dos diterpenos, não se verificando o mesmo com o café filtrado. As evidências atuais apontam para que o café possa ser um fator protetor contra a cirrose hepática, verificando-se uma redução nas enzimas tradutoras de agressão hepática.

Apesar do consumo de café se relacionar com alguns parâmetros considerados fatores de risco para patologia cardiovascular, como uma elevação dos níveis séricos de homocisteína, e dependendo do processo de confeção, dos níveis de colesterol e LDL, as evidências científicas atuais assumem que o consumo moderado de café não esteja associado ao aumento de patologia coronária. Embora a ingestão aguda de café possa elevar a pressão arterial, nos consumidores crónicos verifica-se um mecanismo de tolerância, sendo que o aumento da pressão arterial é pouco significativo, sugerindo que o consumo regular de café não aumenta o risco de hipertensão.

Vários estudos têm tentado compreender a influência do café nos tumores, e apesar de alguns tipos de carcinoma mostrarem uma associação negativa nos consumidores, como é o caso do HCC ou do cancro da mama nas mulheres em idade fértil, os resultados noutros tipos de tumores são ainda pouco consistentes e é necessária mais investigação. No entanto, o consumo moderado parece não estar associado ao aumento do risco de desenvolver cancro ou alterar a mortalidade associada.

Os resultados animais sugerem que a capacidade da cafeína para bloquear os recetores A2a da adenosina no SNC desempenhe um papel fundamental na preservação das capacidades cognitivas e na prevenção de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, além de diminuir o risco de AVC e as consequências associadas.

De salientar que os trabalhos disponíveis nem sempre tiveram em atenção variáveis capazes de interferir com os resultados obtidos, como o consumo associado de tabaco, o tipo de alimentação ou a prática de exercício físico, pelo que os estudos futuros deverão ser desenhados de modo a valorizar outros hábitos de vida, capazes de influenciar a saúde das populações em estudo. Neste sentido, é necessária mais investigação humana para que se possam compreender os mecanismos segundo os quais os componentes desta bebida exercem a sua ação a nível biológico e poder estabelecer uma dose-resposta para cada uma das patologias em questão, além de compreender a importância que os anos de consumo representa. Dever-se-á também ter em atenção que os resultados e conclusões apontadas dizem respeito ao consumo de café em adultos, sendo que alguns grupos como as crianças, as grávidas ou as lactantes, representam grupos com especificidades particulares e que o consumo deve ser adequado a sua condição biológica.

Assim, face à luz dos conhecimentos atuais é aceitável considerar que o consumo moderado de café na proporção de 3-4 porções diárias (disponibilizando 300-400 mg de

cafeína) quando enquadrado num ambiente de hábitos de vida saudáveis, poderá prevenir o aparecimento de algumas doenças crónicas como a Diabetes Mellitus tipo 2, a Doença de Parkinson, a Doença de Alzheimer, as Doenças Cardiovasculares e alguns tipos de tumores.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2006;46(2):101-23. Epub 2006/03/02. doi: 10.1080/10408390500400009. PubMed PMID: 16507475.
2. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2011;51(4):363-73. Epub 2011/03/25. doi: 10.1080/10408390903586412. PubMed PMID: 21432699.
3. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC cancer*. 2011;11:96. Epub 2011/03/17. doi: 10.1186/1471-2407-11-96. PubMed PMID: 21406107; PubMed Central PMCID: PMC3066123.
4. George SE, Ramalakshmi K, Mohan Rao LJ. A perception on health benefits of coffee. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(5):464-86. Epub 2008/05/09. doi: 10.1080/10408390701522445. PubMed PMID: 18464035.
5. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of food science*. 2010;75(3):R77-87. Epub 2010/05/25. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x. PubMed PMID: 20492310.
6. Nkondjock A. Coffee consumption and the risk of cancer: an overview. *Cancer letters*. 2009;277(2):121-5. Epub 2008/10/07. doi: 10.1016/j.canlet.2008.08.022. PubMed PMID: 18834663.
7. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(15):2242-8. Epub 2007/08/23. doi: 10.1002/mds.21706. PubMed PMID: 17712848.
8. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*. 2011;174(9):993-1001. Epub 2011/09/17. doi: 10.1093/aje/kwr226. PubMed PMID: 21920945.
9. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2009;169(22):2053-63. Epub 2009/12/17. doi: 10.1001/archinternmed.2009.439. PubMed PMID: 20008687.
10. Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia*. 2010;81(5):297-305. Epub 2009/10/15. doi: 10.1016/j.fitote.2009.10.003. PubMed PMID: 19825397.
11. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(8):1665-71. Epub 2010/06/22. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201939. PubMed PMID: 20562351.
12. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(10):1135-41. Epub 2006/03/09. doi: 10.1001/jama.295.10.1135. PubMed PMID: 16522833.
13. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz RR, Howard BV. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes in men and women with normal glucose tolerance: the Strong Heart Study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(6):418-23. Epub 2010/02/23. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.020. PubMed PMID: 20171062; PubMed Central PMCID: PMC2888983.

14. Monteiro MC, Trugo LC. Determinação de compostos bioativos em amostras comerciais de café torrado. *Química Nova*. 2005;28:637-41.
15. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(1):1-8. Epub 2007/06/09. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03319.x. PubMed PMID: 17555416.
16. La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *Journal of hepatology*. 2005;42(4):444-6. Epub 2005/03/15. doi: 10.1016/j.jhep.2005.01.004. PubMed PMID: 15763323.
17. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology*. 2007;46(2):430-5. Epub 2007/06/21. doi: 10.1002/hep.21708. PubMed PMID: 17580359.
18. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1740-5. Epub 2007/05/09. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.044. PubMed PMID: 17484871.
19. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutrition and cancer*. 2010;62(3):271-83. Epub 2010/04/02. doi: 10.1080/01635580903407122. PubMed PMID: 20358464.
20. Galeone C, Turati F, La Vecchia C, Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(11):1949-59. Epub 2010/08/04. doi: 10.1007/s10552-010-9623-5. PubMed PMID: 20680435.
21. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(11):876-84. Epub 2011/05/19. doi: 10.1093/jnci/djr151. PubMed PMID: 21586702; PubMed Central PMCID: PMC3110172.
22. Li J, Seibold P, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Liu J, Czene K, et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(3):R49. Epub 2011/05/17. doi: 10.1186/bcr2879. PubMed PMID: 21569535; PubMed Central PMCID: PMC3218935.
23. Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, Gallus S, Parpinel M, Franceschi S, et al. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral oncology*. 2003;39(7):695-700. Epub 2003/08/09. PubMed PMID: 12907209.
24. Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, Lindahl B, Van Guelpen B. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: a prospective cohort study. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(10):1533-44. Epub 2010/06/01. doi: 10.1007/s10552-010-9582-x. PubMed PMID: 20512657.
25. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S221-38. Epub 2010/02/26. doi: 10.3233/JAD-2010-091525. PubMed PMID: 20182023.
26. Saaksjarvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Mannisto S. Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(7):908-15. Epub 2007/05/25. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602788. PubMed PMID: 17522612.
27. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(20):2674-9. Epub 2000/05/20. PubMed PMID: 10819950.

28. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60(5):790-5. Epub 2003/03/12. PubMed PMID: 12629235.
29. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*. 2002;156(5):445-53. Epub 2002/08/28. PubMed PMID: 12196314.
30. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernandez-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurological research*. 2007;29(1):91-5. Epub 2007/04/12. PubMed PMID: 17427282.
31. Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S117-26. Epub 2010/02/26. doi: 10.3233/JAD-2010-091249. PubMed PMID: 20182037.
32. Ochiai R, Chikama A, Kataoka K, Tokimitsu I, Maekawa Y, Ohishi M, et al. Effects of hydroxyhydroquinone-reduced coffee on vasoreactivity and blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(11):969-74. Epub 2009/08/29. doi: 10.1038/hr.2009.132. PubMed PMID: 19713967.
33. Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 2009;137(3):216-25. Epub 2008/08/19. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.051. PubMed PMID: 18707777.
34. Rixsen NP, Rongen GA, Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;121(2):185-91. Epub 2008/12/04. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.006. PubMed PMID: 19049813.
35. Ahmed HN, Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Coffee consumption and risk of heart failure in men: an analysis from the Cohort of Swedish Men. *American heart journal*. 2009;158(4):667-72. Epub 2009/09/29. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.006. PubMed PMID: 19781429; PubMed Central PMCID: PMC2754877.
36. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circulation Heart failure*. 2012;5(4):401-5. Epub 2012/06/29. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299. PubMed PMID: 22740040; PubMed Central PMCID: PMC3425948.
37. Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annual review of nutrition*. 1997;17:305-24. Epub 1997/01/01. doi: 10.1146/annurev.nutr.17.1.305. PubMed PMID: 9240930.
38. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *American journal of epidemiology*. 2001;153(4):353-62. Epub 2001/02/24. PubMed PMID: 11207153.
39. Nystad T, Melhus M, Brustad M, Lund E. The effect of coffee consumption on serum total cholesterol in the Sami and Norwegian populations. *Public health nutrition*. 2010;13(11):1818-25. Epub 2010/03/27. doi: 10.1017/S1368980010000376. PubMed PMID: 20338083.
40. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *The Journal of nutrition*. 2006;136(6 Suppl):1731S-40S. Epub 2006/05/17. PubMed PMID: 16702348.
41. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.

- The American journal of clinical nutrition. 2011;93(6):1212-9. Epub 2011/04/01. doi: 10.3945/ajcn.110.004044. PubMed PMID: 21450934.
42. Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. *Vascular health and risk management*. 2008;4(5):963-70. Epub 2009/02/03. PubMed PMID: 19183744; PubMed Central PMCID: PMC2605331.
43. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2005;23(5):921-8. Epub 2005/04/19. PubMed PMID: 15834273.
44. Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension*. 1999;33(2):647-52. Epub 1999/02/19. PubMed PMID: 10024321.
45. Palatini P, Dorigatti F, Santonastaso M, Cozzio S, Biasion T, Garavelli G, et al. Association between coffee consumption and risk of hypertension. *Annals of medicine*. 2007;39(7):545-53. Epub 2007/10/31. doi: 10.1080/07853890701491018. PubMed PMID: 17968701.
46. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(4):1113-26. Epub 2011/09/02. doi: 10.3945/ajcn.111.016667. PubMed PMID: 21880846.
47. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, Dorigatti F, Saladini F, Papparella I, et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27(8):1594-601. Epub 2009/05/20. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832ba850. PubMed PMID: 19451835.
48. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):63-71. Epub 2004/01/30. PubMed PMID: 14747639.
49. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1116-23. Epub 2009/02/18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826164. PubMed PMID: 19221216; PubMed Central PMCID: PMC2729465.
50. Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(3):509-14. Epub 2010/06/25. doi: 10.3945/ajcn.2010.29627. PubMed PMID: 20573799; PubMed Central PMCID: PMC2921535.
51. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(1):97-104. Epub 2005/07/07. doi: 10.1001/jama.294.1.97. PubMed PMID: 15998896.
52. van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der AD, Boer JM, Spijkerman A, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(12):2561-9. Epub 2009/09/04. doi: 10.1007/s00125-009-1516-3. PubMed PMID: 19727658.
53. van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes care*. 2009;32(6):1023-5. Epub 2009/03/28. doi: 10.2337/dc09-0207. PubMed PMID: 19324944; PubMed Central PMCID: PMC2681030.
54. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(4):950-7. Epub 2010/02/26. doi: 10.3945/ajcn.2009.28548. PubMed PMID: 20181814.

55. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(11):2618-26. Epub 2006/10/05. doi: 10.1007/s00125-006-0435-9. PubMed PMID: 17019600.