

Agradecimentos

Aos pais, irmão e restante família,
que sempre acreditaram e me apoiaram neste percurso.

“Fim – o que resta é sempre o princípio feliz de alguma coisa”

Agustina Bessa Luís

Agradecimentos

Após cinco anos de dedicação chegou o momento tão aguardado.

Primeiramente quero agradecer a ajuda e cooperação da minha orientadora, a Prof. Ana Pitão pela paciência, pelo conhecimento que me transmitiu e ajuda prestada, tal como aos honrados Professores e restante Academia que contribuíram para a minha formação.

A todos os meus amigos e companheiros de curso, dos quais destaco Sofia Gomes, Pedro Santos, Filipa Cantiga, Vanessa Simões, Joana Almeida e a todos os outros que não tenho espaço para os citar mas que estão no meu coração. A todos eles agradeço por me terem apoiado sempre no nosso percurso académico, que nos uniu de tal forma que com certeza perdurará uma forte amizade e companheirismo.

Não esquecendo dos sempre fiéis e companheiros amigos: Velussa Amaral, Ana Marta Salvador e Filipa Cantiga. Que de uma forma ou de outra estiveram sempre a meu lado, nos bons e nos maus momentos. E claro, todos aqueles que por outros motivos a vida nos afastou mas que sempre estarão na minha memória e no meu coração.

A minha madrinha Ana Rita Rodrigues pela ajuda e disponibilidade ao longo destes cinco anos, o meu grande e enorme. Obrigado por tudo.

E por fim, os mais importantes. Não existem palavras que demonstrem a minha gratidão a minha família. Principalmente aos meus avós maternos e paternos, aos meus pais, Elisabete e Álvaro e irmão Miguel. Eles que por mim tudo fizeram e me proporcionaram a possibilidade de realizar um dos meus sonhos. Obrigada por me acompanharem neste percurso que é a vida. A todos os familiares que infelizmente já não puderam assistir a esta conquista, mas que sempre estarão no meu coração.

A Todos o meu sincero e grande Obrigado!

Saudações Académicas

Tânia Rodrigues

Outubro de 2014

Resumo

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo, sendo ultrapassado apenas pela água. De entre as várias espécies de café identificadas, *Coffea arabica* L. (arabica) e *Coffea canephora* Pierre (robusta), representam a grande maioria do café consumido no mundo.

Para além da espécie de café, o tipo de processamento a que os grãos são submetidos (via seca ou húmida), o grau de torra e o método de preparação da bebida, irão também contribuir para a composição química final da bebida de café.

A nível químico, estas espécies distinguem-se pelo seu diferente teor em diversos componentes: cafeína, polissacáridos, ácidos clorogénicos, trigonelina, aminoácidos, diterpenos, ácidos gordos, entre outros.

A frequência de consumo, os hábitos alimentares, o estilo de vida e a predisposição genética de cada indivíduo para o desenvolvimento de determinadas doenças também pode afetar os efeitos do café sobre a sua saúde.

Foram efetuados numerosos estudos referentes à segurança e às implicações da bebida café na saúde. Tendo-lhe sido atribuídos, inúmeros benefícios e algumas desvantagens.

São descritas múltiplas ações do café, nomeadamente a nível metabólico, hepático, gastrointestinal, cardiovascular, do sistema nervoso, renal, respiratório, ósseo, entre outros. Muitos estudos apresentam resultados contraditórios ou opostos que são compilados em meta-análises e estudos epidemiológicos de grandes dimensões que importa considerar.

Palavras-chave - *Coffea arabica* ; *Coffea canephora*; atividade fisiológica; fitoquímicos

Abstract

Coffee is one of the most consumed beverages in the world, overpassed only by water. Among the various species of coffee, *Coffea arabica* L. (arabica) and *Coffea canephora* Pierre (robusta), represent the vast majority of coffee consumed in world.

In addition to the type of coffee, the whole process that the grains are subjected (dry or wet), the degree of roasting and the method of preparation, will also contribute to the final chemical composition of the coffee beverage.

Within chemical levels, these species are distinguished by their different content of various components: caffeine, polysaccharides, chlorogenic acid, trigonelline, amino acids, diterpenes, fatty acids, among others.

The frequency of consumption, food habits, lifestyle and genetic predisposition of each individual for developing certain diseases can also affect the effects of coffee on your health.

Numerous studies have been conducted regarding the safety implications of the coffee on the human health. Having been assigned numerous benefits and some disadvantages.

There are multiple actions of coffee that are described, including metabolic, hepatic level, gastrointestinal, cardiovascular, nervous system, renal, respiratory, skeletal, between others. Many studies have been contradictory or opposite to the results that are compiled in the meta-analyses and epidemiological studies of large dimensions that must be considered.

Keywords – *Coffea arabica* ; *Coffea robusta*; Physiological activities; phytochemicals

Índice geral

Índice Figuras	10
Índice Tabelas.....	11
Índice de Gráficos.....	12
Lista de Abreviaturas.....	13
1. Introdução.....	14
2. Caracterização das espécies <i>Coffea arábica</i> L. e <i>Coffea canephora</i> Pierre.....	17
2.1. Origem e Distribuição.....	17
2.2. Caracterização Botânica.....	19
2.2.1. Café arábica - <i>Coffea arabica</i> L.	21
2.2.2. Café robusta - <i>Coffea canephora</i> Pierre	22
2.2.3. Híbridos Interespecíficos	23
2.3. Transformação	24
2.3.1. Colheita.....	24
2.3.2. Processamento	25
2.3.3. Torrefação.....	26
2.3.4. Controlo de Qualidade.....	27
2.4. Composição Química do Café	28
2.4.1. Café Verde.....	28
2.4.2. Café Torrado.....	29
2.4.3. Bebida de Café.....	30
2.5. Moléculas Ativas	33
2.5.1. Cafeína.....	33
2.5.2. Trigonelina	34
2.5.3. Ácidos Clorogénicos	35
2.5.4. Diterpenos.....	36

2.5.5.	Melanoidinas	37
2.5.6.	Flavonóides.....	37
2.6.	Consumo como Estimulantes.....	38
2.7.	Utilização Medicinal Tradicional ou Farmacêutica.....	38
2.7.1.	Cafeína.....	39
3.	Efeitos Fisiológicos do Café	40
3.1.	Atividade Antioxidante.....	40
3.2.	Atividade Metabólica.....	41
3.2.1.	Metabolismo dos Hidratos de Carbono	41
3.2.2.	Peso Corporal	42
3.3.	Atividade Hepática	43
3.4.	Atividade Gastrointestinal	44
3.4.1.	Estômago	44
3.4.2.	Intestinos.....	44
3.5.	Atividade Cardiovascular.....	45
3.5.1.	Homocisteína	45
3.5.2.	Metabolismo Lipídico	45
3.5.3.	Pressão Arterial	47
3.5.4.	Doença Cardíaca Coronária.....	49
3.5.5.	Acidente Vascular Cerebral (AVC).....	49
3.5.6.	Arritmias e Insuficiência Cardíaca	50
3.6.	Atividade no Sistema Nervoso Central.....	50
3.6.1.	Vigília	50
3.6.2.	Estado Emocional.....	50
3.6.3.	Estado de Alerta e Atenção	51
3.6.4.	Desordens Neurodegenerativas	52
3.7.	Atividade no Sistema Ósseo	53

Índice Geral

3.8.	Atividade no Sistema Reprodutor	54
3.8.1.	Aborto.....	54
3.9.	Atividade no Sistema Respiratório	54
3.9.1.	Asma.....	54
3.10.	Atividade no sistema renal	55
3.10.1.	Diurese.....	55
3.11.	Atividade Antitumoral.....	55
3.11.1.	Cancro dos Órgãos Sexuais	55
3.11.2.	Cancro das Vias Urinárias	56
3.11.3.	Cancro no Trato Digestivo	57
3.11.4.	Outros Cancros	58
4.	Conclusão.....	60

Índice Figuras

Figura 1 - Corte horizontal e transversal do fruto do cafeeiro.....	20
Figura 2 - Estruturas morfológicas do C. arábica L.	21
Figura 3 - Estruturas morfológicas do C. canephora Pierre	22
Figura 4 - Colheita mecânica (esquerda) e frutos para separação (direita)	25
Figura 5 - Processamento por via húmida (esquerda) e por via seca (direita).....	26
Figura 6 - Estrutura química da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita)	33
Figura 7 - Estrutura química da trigonelina (esquerda) e do ácido nicotínico (direita) .	34
Figura 8 - Estrutura química do ácido 5-O-cafeoilquínico.....	35
Figura 9 - Estruturas químicas dos diterpenos kahweol (esquerda) e cafestol (direita) .	36

Índice Tabelas

Tabela 1 - Diferenças entre as condições culturais mais favoráveis e algumas características apresentadas pelos géneros <i>Coffea arabica</i> e <i>Coffea canephora</i> . (Adaptado de ICO, 2014)	23
Tabela 2 - Composição química dos grãos de café verde arábica e robusta (Adaptada de Fhara et al, 2012)	28
Tabela 3 – Composição química dos grãos de café torrado arábica e robusta. Adaptado de (Fhara et al, 2012).....	30
Tabela 4 - Composição química de diferentes bebidas de café consumidas em Portugal. (Adaptado de Tabela da composição de alimentos, INSA, 2006).....	32
Tabela 5 - Quantidade de diterpenos presentes em diferentes tipos de café (adaptado de Naidoo et al, 2011)	37
Tabela 6 – Efeitos do café sobre os níveis de pressão arterial.	47
Tabela 7 - Meta-análises sobre o café e os níveis de pressão arterial sistêmica.....	48
Tabela 8 - Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro nos órgãos sexuais (ovários, endométrio, mama e próstata)	56
Tabela 9 – Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro nas vias urinárias (bexiga).....	57
Tabela 10 - Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro no trato digestivo (língua, laringe, esófago, estomago, fígado, pâncreas, colo retal)	58

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Produção mundial de café por região (1963/64-2012/13) (Adaptado de ICO,2014b).....	18
--	----

Lista de Abreviaturas

DL – Decreto - Lei

cAMP - Monofosfato Cíclico de Adenosina

cGMP - Monofosfato Cíclico de Guanosina

EFSA - Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

ACG - Ácidos Clorogénicos

AC - Ácido Cafeico

AST - Aspartato Aminotransferase

GGT - Gama-Glutamil Transferase

ALN - Alanina Aminotransferase

DRGE - Doença do Refluxo Gastro-Esófagico

HDL - Colesterol de Alta Densidade

LDL - Colesterol de Baixa Densidade

GRIN2A - Gene recetor de glutamato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

1. Introdução

Atualmente a população encontra-se cada vez mais consciencializada a respeito da promoção da saúde e da importância de uma dieta saudável para o seu bem-estar. As bebidas são uma componente muito importante da nossa alimentação e podem ser classificadas como sendo alcoólicas e não alcoólicas. Estão disponíveis várias opções entre as bebidas não-alcoólicas como é o caso do café, do chá, da água, das bebidas com gás, dos sumos naturais, entre outras (Butt & Sultan, 2011). De acordo com Butt & Sultan (2011) o café mantém o segundo lugar das bebidas mais consumidas no mundo, sendo apenas ultrapassado pela água, com um consumo de aproximadamente 500 bilhões de copos de café por ano.

O consumo de café encontra-se várias vezes associado a estilos de vida pouco saudáveis, existem por vezes crenças, sobre os potenciais efeitos adversos, que não estão obrigatoriamente comprovados, mas que levam a que o café seja tomado com precaução perante a existência de determinados problemas de saúde (Gotteland & Saturnino, 2007).

A palavra café deriva da palavra árabe *quahweh* e a palavra *coffea*, utilizada para caracterizar o gênero botânico, deriva do latim (Heckman, Weil & Mejia, 2010). Os primeiros registos sobre o café datam de cerca de 850 DC na Etiópia (Mejia & Ramirez-Mares, 2014). De entre as 103 espécies de café identificadas, as espécies *Coffea arabica* L. (arabica) e *Coffea canephora* Pierre (robusta), representam 99% do café consumido (Mejia & Ramirez-Mares, 2014), e diferem entre si em várias das suas características físicas, químicas e organoléticas (Alves, Casal & Oliveira, 2009).

Para além da espécie e variedade de café, também o tipo de processamento a que os grãos verdes são submetidos (via seca e húmida), o grau de torra, o método de preparação da bebida (filtração, fervido, expresso, entre outros) e o volume final, irão influenciar a composição química final da bebida (Alves *et al*, 2009).

O café é uma bebida complexa que possui mais de 1000 compostos que são responsáveis pelo seu aroma característico e agradável sabor (Abrahão *et al*, 2008). As propriedades sensoriais finais do café são o resultado de uma longa cadeia de transformações químicas que ocorrem desde a colheita do grão de café até a bebida de café. Dos vários compostos bioativos presentes destacam-se as metilxantinas (cafeína, teobromina, teofilina), os diterpenos (cafestol e kahewol), os ácidos clorogénicos (ácidos cafeoilquínicos,

feruloilquínicos ácidos, ácidos p-cumaroilquínicos, entre outros), os flavonóides (catequinas, antocianinas), os ácidos hidroxicinâmicos (ácido ferúlico, caféico, ácido p-cumárico), os tocoferóis e as melanoidinas (Rodrigues & Bragagnolo, 2013).

Ao café têm sido atribuídas diversas vantagens e desvantagens para a saúde humana, podendo esta questão ser atribuída à sua segurança e implicações na mesma, assim como pode ser devido à sua composição química, tal como numerosos estudos efetuados comprovam (Abrahão *et al.*, 2008). É possível verificar os seus efeitos positivos, nomeadamente ao nível do sistema cardiovascular, do metabolismo dos hidratos de carbono, da perda de peso, da atividade hepática, das desordens neurodegenerativas, e da grande maioria dos cancros. Porém, em determinados tipos de cancros, ao nível do metabolismo lipídico e também em mulheres grávidas, poderá não ser favorável. Em alguns sistemas não foi ainda possível determinar o efeito do café, se este será benéfico ou não.

As substâncias que possuem, biologicamente, uma maior atividade no café são a cafeína, o ácido clorogénico os diterpenos e a trigonelina. A cafeína atua no organismo humano principalmente como estimulante do sistema nervoso central e diurético, e além disso, aumenta a taxa metabólica, relaxa a musculatura lisa dos brônquios, do trato gastrointestinal e de partes do sistema vascular. No entanto, a sua ingestão excessiva, poderá causar vários sintomas desagradáveis, incluindo irritabilidade, dores de cabeça, insônia, diarreia e palpitações (Brenelli, 2003). Relativamente aos ácidos clorogénicos, estes possuem uma atividade antioxidante, que deve-se principalmente às suas propriedades redutoras e estrutura química. Estas características desempenham um papel importante na neutralização ou sequestro de radicais livres; (Farah & Donangelo, 2006; Sousa *et al.*, 2007). A trigonelina tem efeito sobre o sistema nervoso central e sobre a motilidade intestinal, e, para além disso, durante a torrefação, converte-se numa vitamina do complexo B (niacina), o que faz do café um dos únicos alimentos que aumenta o seu valor nutricional após o processamento térmico (Abrahão *et al.*, 2008). Os diterpenos cafestol e kahweol encontram-se relacionados com o aumento da atividade da proteína de transferência de ésteres do colesterol em humanos, podendo esta ação contribuir para o aumento do colesterol LDL (lipoproteína de baixa intensidade). Por sua vez inúmeros estudos têm associado o consumo de café a um aumento dos níveis séricos do colesterol total e LDL, sendo esses importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares (Alves *et al.*, 2009).

Existem inúmeros estudos que descrevem múltiplas ações, muitas vezes com respostas opostas que têm sido recentemente compiladas em meta-análises e estudos epidemiológicos de grandes dimensões que fornecem conclusões uteis e atuais que contrariam algumas ideias tradicionalmente aceitas.

Neste trabalho pretende-se efetuar uma panorâmica geral e representativa, embora não exaustiva das conclusões mais marcantes dos estudos, disponíveis sobre as ações fisiológicas do café.

2. Caracterização das espécies *Coffea arabica* L. e *Coffea canephora* Pierre

2.1. Origem e Distribuição

Pensa-se que o cafeeiro será originário das regiões montanhosas da Etiópia, onde atualmente ocorre como planta selvagem (Bicho *et al*, 2011). Existe uma lenda de que, um pastor etíope ficou muito surpreendido quando as suas cabras depois de comerem os grãos vermelhos do cafeeiro ficaram cheias de vivacidade (ICO, 2014a). O pastor acabou por relatar a sua descoberta ao abade do mosteiro local, que fez uma bebida com os frutos do cafeeiro e verificou que estes eram capazes de o deixar inúmeras horas alerta para fazer as suas orações (NCA, 2014a). O efeito das bagas começou a espalhar-se e rapidamente o café chegou à Península Arábica (NCA, 2014a). A planta do café arábica, poderá ter começado a ser cultivada no século XI (Bicho *et al*, 2011). Os árabes foram os primeiros a cultivar e a comercializar o café da espécie *Coffea arabica* L. (NCA, 2014a) e tinham uma política de não exportação dos grãos férteis, de maneira a que o café não pudesse ser cultivado em nenhum outro local (ICO, 2014a).

Pensa-se que o café surgiu no século XIV, como uma bebida energizante (Cano-Marquina, Tarín, & Cano, 2013). Na Idade Média surgiram as primeiras casas de café, em Meca, também chamadas “kaveh kanes” (ICO, 2014a). Com a quantidade de peregrinos que a cidade santa recebia, rapidamente a fama da bebida se espalhou (NCA, 2014a).

Em 1615 os mercadores venezianos trouxeram o café para a Europa, e o papa Clemente VIII após provar a bebida gostou tanto que lhe deu aprovação papal. Nalgumas cidades europeias como é o caso de Londres, as casas de café tornaram-se rapidamente centros de encontros não só sociais mas também de negócios (NCA, 2014a).

A primeira alusão ao uso do café, na América do Norte, data de 1668 e, logo de seguida, várias casas de café abriram em cidades como Nova Iorque, Filadélfia e Boston (ICO, 2014a). Ainda no século XVII, apesar do esforço árabe para manter o monopólio do café, os holandeses conseguiram algumas mudas e plantaram-nas na Índia sem sucesso, no entanto, em 1699 foram bem-sucedidos na Indonésia (NCA, 2014a).

Em 1714, o prefeito de Amsterdão presenteou o rei Luís XIV da França com um novo cafeeiro, que foi plantado no Jardim Botânico Real em Paris. Gabriel de Clieu obteve em

1723 uma plântula, e levou-a para Martinica. Uma vez plantado, o cafeeiro prosperou e multiplicou-se, e em 1726 a primeira colheita estava pronta. Este cafeeiro assegurou mais de 18 - 19 milhões de plantas de café na ilha de Martinica, nos 50 anos seguintes. Foi também esta base a partir do qual se originaram as árvores de café presentes nas Caraíbas, América do Sul e América Central (ICO, 2014a).

O café terá chegado ao Brasil em 1727, através de Francisco de Mello Palheta, trazido da Guiana Francesa. Os comerciantes, os missionários e os colonos levaram sementes de café e plantaram cafeeiros em todo o mundo. As plantações foram efetuadas em florestas tropicais e terras altas montanhosas e íngremes (NCA, 2014a).

A expansão da espécie *Coffea canephora* Pierre, que terá sido originária do Congo, teve início apenas no início do século XIX. A sua utilização ocorreu devido à necessidade de encontrar plantas resistentes à ferrugem-alaranjada-do-cafeeiro (Bicho *et al*, 2011).

Até ao final do século XVIII, o café era uma das culturas mais rentáveis no mundo a nível de exportação (NCA, 2014a). O café é atualmente um dos produtos básicos mais importantes, apenas ultrapassado pelo petróleo (ICO, 2014a). Ao longo dos últimos 50 anos, tem-se verificado um crescimento constante na produção mundial de café. A produção de 2012/13 mundial atingiu o maior valor já registado. Com exceção da África, todas as regiões de cultivo de café tem registado um crescimento constante na produção ao longo do tempo (ICO, 2014b)

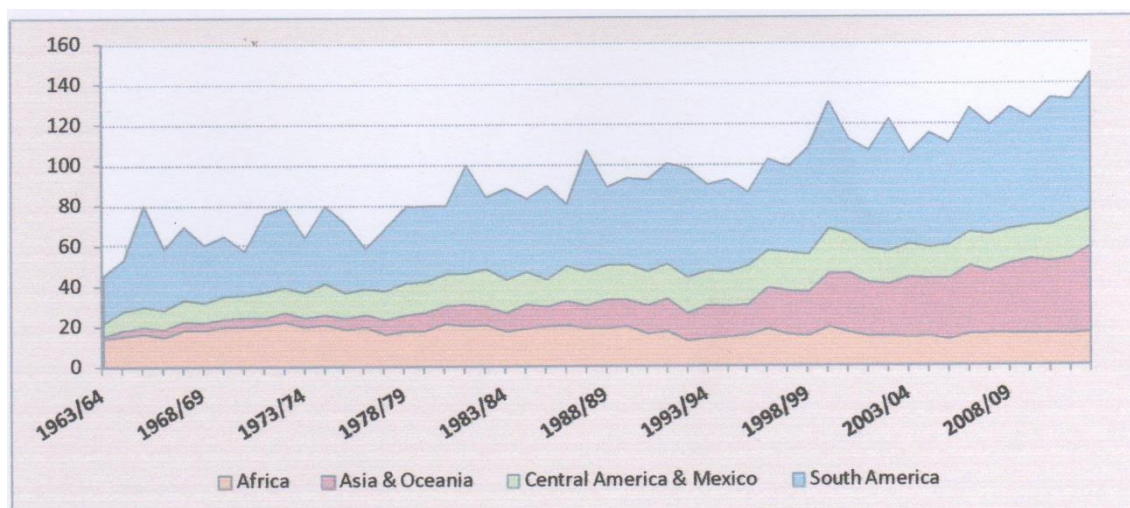


Gráfico 1 - Produção mundial de café por região (1963/64-2012/13) (Adaptado de ICO,2014b)

O café robusta no continente africano é cultivado principalmente em Angola, República Democrática do Congo, Madagáscar, Costa do Marfim e Camarões (África Ocidental), já

o arábica é cultivado no Quênia, Tanzânia, Uganda e Etiópia (África Oriental) (ICO, 2014b).

Na Ásia e Oceânia o café arábica é produzido principalmente na Índia, e até certo ponto na Indonésia (terceiro maior produtor mundial), já o robusta é cultivado na Tailândia, Papua Nova Guiné, Vietname (segundo maior produtor mundial) e também na Indonésia (ICO, 2014b).

Na América Central a espécie arábica é cultivada na Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua entre outros. (ICO, 2014b).

A América do Sul é a região líder na produção mundial de café. Nesta região o café arábica é cultivado na Colômbia e no Peru. Já no Equador e no Brasil, que é o maior produtor mundial de café, é cultivado café arábica mas também algum robusta (ICO, 2014b).

No ano de 2012/13 a produção de café da espécie robusta representou 38,9% da produção mundial e a espécie arábica representou 61,3% (ICO, 2014b).

Devido a fatores ecológicos, só é possível cultivar cafeeiros entre o trópico de Câncer e o de Capricórnio. O cafeeiro *C. arabica* desenvolve-se em altitudes que variam entre 1000 e 2000 metros de altitude e o *C. canephora* cresce entre o nível do mar e os 700 metros de altitude (Banks, McFadden, & Atkinson, 2000).

2.2. Caracterização Botânica

O cafeeiro pertence a família *Rubiaceae* e ao género *Coffea* (Butt & Sultan, 2011). Estima-se que neste género existam pelo menos 103 espécies descritas, produzidas e utilizadas para consumo humano, sendo as mais importantes a *C. arabica* L. e a *C. canephora* Pierre (Bicho *et al*, 2011). Estas espécies possuem ainda varias subespécies e variedades.

As plantas de café são arbustos lenhosos que podem atingir os 10 metros de altura no caso *C. arabica* ou mesmo 15 metros na *C. canephora*, quando estão em estado selvagem. Apesar disso quando são cultivados não ultrapassam 2 a 3 metros de altura, devido ao facto de serem podados para facilitar a colheita (Bicho *et al*, 2011). O cafeeiro têm folhas de forma oval ou elíptica (Melo, 2011), com tonalidades que variam entre o verde-amarelado e o verde-vivo ou até mesmo bronze (Banks *et al*, 2000), e cujo tamanho varia

de 1 a 40 centímetros (NCA, 2014b). O cafeeiro apenas tem valor comercial durante 20-25 anos quando cultivado em condições adequadas e recebe a manutenção apropriada (Banks *et al*, 2000). Os cafeeiros são capazes de crescer numa grande variedade de climas, para isso, precisam apenas que não haja uma variação acentuada da temperatura. Contudo, preferem idealmente um solo rico, temperaturas amenas, chuvas frequentes e ensombramento (NCA, 2014b).

As espécies *C. arabica* L. e *C. canephora* Pierre diferem no seu sabor, na sua aparência e também no conteúdo em cafeína (Butt & Sultan, 2011). A variação química quantitativa também varia entre as variedades destas espécies.

O fruto do cafeeiro, também conhecido como cereja, possui uma parede (pericarpo) que é constituída por três camadas: exocarpo, mesocarpo e endocarpo (Melo, 2011). O exocarpo, que corresponde a casca propriamente dita, inicialmente é de cor verde que se torna amarela e depois vermelha quando amadurece. O mesocarpo é constituído superiormente por uma polpa amarelada, fibrosa e doce e inferiormente por uma camada translúcida, incolor, fina e muito hidratada de mucilagem (Esquivel & Jiménez, 2012). O exocarpo e o mesocarpo são as camadas mais externas do fruto e são vulgarmente designadas por polpa (Bicho *et al*, 2011). O endocarpo é fino e amarelado e envolve duas sementes constituídas por endosperma, embrião e tegumento ou pele de prata (Esquivel & Jiménez, 2012). O tegumento é a camada mais externa da semente na forma de uma película prateada, que envolve o endosperma e o embrião (Bicho *et al*, 2011).

Os grãos apresentam normalmente 10mm de comprimento, 6-7 mm de largura, 3-4mm de espessura e um peso que varia entre as 0,15-0,22 g. Na *C.arabica* o grão possui uma cor azul-esverdeada e na *C.canephora* amarelo pálido (Bicho *et al*, 2011).

b - Exocarpo (casca)

c - Mesocarpo

d - Endocarpo

e - Tegumento (pele de prata)

f - Endosperma

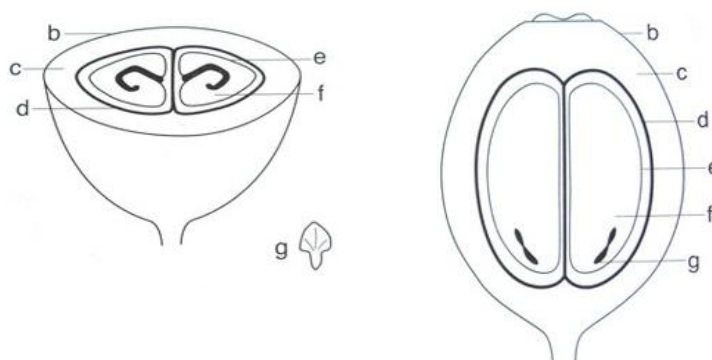


Figura 1- Corte horizontal e transversal do fruto do cafeeiro

2.2.1. Café arábica - *Coffea arabica* L.

São várias as variedades da espécie arábica existentes, nomeadamente, a Acaiá, a Amarella, a Bourbon, a Catuaí, a Caturra, a Laurina, a Kent, a Maragogype, a Mokka, a Typica, a Mundo Novo, a San Ramon, a Sumatra e a Blue Mountain (Bicho *et al*, 2011). Estas variedades estão melhor adaptadas ao clima dos países em que são produzidas e de que adquirem a designação, sendo conhecidas como café do Brasil, café da Colômbia entre outros.

O cafeeiro arábica é descendente dos cafeeiros originais descobertos na Etiópia, e é cultivado em zonas tropicais de temperatura moderada. Os frutos são ovais e amadurecem em 6 a 8 meses. Os frutos em geral contêm duas sementes achatadas, no entanto, por vezes só se desenvolve um único grão (Bicho *et al*, 2014). Os grãos são mais lisos e mais alongados do que os de robusta e têm um teor de cafeína mais baixo (NCA, 2014b).

O café arábica pode sofrer ataques frequentes de pragas e doenças. É geneticamente diferente de outras espécies de café, pois tem quatro conjuntos de cromossomas em vez de dois (ICO, 2014c). Estes cafeeiros produzem um café fino, suave e aromático (Bicho *et al*, 2011) com maior acidez (ICO, 2014c).



Figura 2 - Estruturas morfológicas do *C. arábica* L.

2.2.2. Café robusta - *Coffea canephora* Pierre

Existem várias variedades dentro desta espécie sendo as mais importantes, a Apoatã, a Bakaka, a Kouilouensis, a Nganda, a Niaouli, a Robusta e a Sankutu (Bicho *et al*, 2011). A variedade ou subespécie mais produzida é a robusta, o que faz com que o café comercial desta origem seja chamado vulgarmente de café robusta.

O cafeeiro da espécie *C. canephora* é um arbusto volumoso ou pequena árvore que pode chegar aos 10 metros de altura (ICO, 2014c), o que a torna bastante resistente a doenças e parasitas, e faz com que a sua cultura seja mais económica (NCA, 2014b). Os frutos são arredondados e levam entre 9-11 meses para amadurecer. As sementes são de formato ovalado e menores que as do *C. arabica* (Bicho *et al*, 2011). Os grãos de robusta originam um café de gosto distinto, com aproximadamente 50-60% mais cafeína, menor acidez e maior corpo que o café arábica (NCA, 2014b). Geneticamente o café robusta tem menos cromossomas do que o café arábica (NCA, 2014b).



Figura 3 - Estruturas morfológicas do *C. canephora* Pierre

Existem diferenças entre as condições edafoclimáticas ideais para a produção das duas espécies, que originam bebidas com características diferentes (Tabela 1).

	Arábica	Robusta
Temperatura ótima (média anual)	15-24° C	24-30° C
Precipitação pluvial ótima (anual)	1500-2000 mm	2000-3000 mm
Crescimento ótimo (altitude)	1000-2000 m	0-700 m
Teor de cafeína do grão	0,8-1,4%	1,7-4,0%
Formato do grão	Achatado	Ovalado
Características típicas da bebida	Ácida, suave	Amarga, encorpada
Corpo (extrato aquoso)	Média 1,2%	Média 2,0%

Tabela 1 - Diferenças entre as condições culturais mais favoráveis e algumas características apresentadas pelos géneros *Coffea arabica* e *Coffea canephora*. (Adaptado de ICO, 2014)

2.2.3. Híbridos Interespecíficos

As espécies *C.arabica* e *C.canephora* têm sido cruzadas de modo a obterem-se as melhores características de cada espécie. A *C.arabica* tem melhores características organoléticas e maior facilidade de produção, já a *C.canephora* tem maior resistência a doenças e pragas. Com o desenvolvimento destes híbridos pretende-se obter cafeeiros que se adaptem a diversas condições edafoclimáticas, bem como, obter a combinação das características agronómicas desejáveis de cada espécie, como por exemplo, o tamanho das sementes e frutos, a qualidade da bebida, a resistência a pragas e doenças, a produtividade, entre outros. As cultivares de híbridos obtidos por cruzamento que se destacam são, a Catimor, a Icatu, a Arabusta, a Obatã, a Ouro verde e a Tupi. A cultivar Catimor resulta do cruzamento entre o híbrido de Timor e a *C.arabica* vs Caturra, e é

resistente a ferrugem-alaranjada-do-cafeeiro, principal doença do cafeeiro, provocada pelo fungo *Hemileia vastatrix*. A cultivar Arabusta apresenta uma boa robustez, menor teor de cafeína e a bebida é de apreciável qualidade. A cultivar Obatã resultou do cruzamento entre a cultivar Villa Sarchi com o híbrido de Timor, e seguidamente cruzada com a cultivar Catuaí Vermelho, e apresenta uma alta produção e da origem a uma bebida de boa qualidade. O híbrido de Timor é um híbrido natural que resultou do cruzamento entre *C.arabica* e *C.canephora*, com características intermédias muito interessantes em termos comerciais (Bicho *et al*, 2011).

2.3. Transformação

Os processos de colheita, processamento, conservação e torrefação necessários para obter a bebida de café, podem influenciar bastante as concentrações das substâncias ativas responsáveis pelas atividades fisiológicas descritas para o café.

2.3.1. Colheita

A colheita é um passo muito importante para se obter um café de qualidade (Butt & Sultan, 2011) e sobretudo evitar o desenvolvimento de pragas, bolores e leveduras que podem deixar contaminações e micotoxinas sobre o café. As micotoxinas mais frequentes no café são ocratoxinas, que podem ser carcinogénicas, teratogénicas e nefrotóxicas entre outras ações (Prado *et al*, 2000) e as aflotoxinas que também tem ação mutagénica, carcinogénica, teratogénica, imunossupressora e nefrotóxica, sendo o principal órgão atingindo o fígado (Martins, 2003).

Existem vários métodos de colheita e cada um deles apresenta as suas vantagens e desvantagens para a qualidade do café. A derriça no chão deve ser evitada porque os frutos entram em contacto com o chão o que leva a uma maior propensão para o desenvolvimento de bolores e fungos produtores de micotoxinas. Na derriça no pano há uma melhoria na qualidade do café uma vez que o mesmo se encontra livre de impurezas. Na colheita seletiva os frutos tem menos impurezas contudo é mais dispendiosa porque obriga a mais mão-de-obra e obtém-se menor rendimento. A colheita mecânica só é possível em terrenos planos, com cafeeiros em fila e quando o solo se encontre macio. No fim da colheita é aconselhável que não se deixe qualquer fruto no cafeeiro para minimizar a propagação de certos insetos, bem como os frutos maduros e sobremaduros

não devem ficar armazenados uma vez que aumenta a possibilidade de desenvolver bolores bem como iniciar-se a fermentação dos frutos (Bicho *et al*, 2011).



Figura 4 - Colheita mecânica (esquerda) e frutos para separação (direita)

2.3.2. Processamento

O café é vendido internacionalmente na forma de café verde, ou seja, a semente ou grão de café coberta ou não pelo tegumento (pele de prata). O café verde é obtido por via seca ou por via húmida. Por via seca os frutos de café colhidos são secos ao sol e mecanicamente descascados sendo removido todo o pericarpo e tanto quanto possível o tegumento. No processo por via húmida a imersão em água permite separar os grãos de café imaturos e danificados que flutuam, seguindo os grãos maduros pressionados contra uma rede ou descascador, que separa o exocarpo e a maioria do mesocarpo. O restante mesocarpo pode ser removido através de uma fermentação controlada (12-48h) seguida de lavagem. Neste passo a mucilagem é hidrolisada por enzimas presentes no próprio café e pelas enzimas dos microrganismos que se podem encontrar no pericarpo. O tegumento ou pele de prata pode eventualmente ser removido utilizando uma máquina de polimento dando origem a cafés de primeira qualidade (Esquivel & Jiménez, 2012).

O método de processamento utilizado para obter café verde influencia as características organolépticas da bebida posteriormente obtida, sendo geralmente assumido que o café obtido pelo método de via húmida possui um aroma mais agradável e maior aceitação (Esquivel & Jiménez, 2012). Recentemente foi verificado que a concentração de ácidos clorogénicos e de trigonelina é superior no café obtido por via húmida e que este possui

também menor concentração de sacarose (Duarte, Pereira, & Farah, 2010). Em função do método utilizado obtêm-se diferentes sub-produtos.

Cerca de 50% do fruto do café, entre os quais a mucilagem e o endocarpo, podem ter utilizações industriais para obtenção de fibras, minerais e fitoquímicos com interesse alimentar ou farmacêutico (Esquivel & Jiménez, 2012). Os sub-produtos do café são fonte de protoantocianidinas, epicatequinas, ácidos clorogénicos, ferulicos e quinicos com atividade antioxidante, podendo ser usados como nutracêuticos, e com interesse para a indústria cosmética (Farris, 2007). Nos sub-produtos encontra-se também cafeína, embora em níveis 2-10 vezes inferior do que na semente, o que faz com que não sejam utilizáveis para alimentação animal (Koshiro *et al*, 2006).

O café verde pode ser usado diretamente para obter extratos que são utilizados pela indústria farmacêutica para produzir produtos usados para o emagrecimento.



Figura 5 - Processamento por via húmida (esquerda) e por via seca (direita)

2.3.3. Torrefação

A torrefação é uma etapa crucial para a formação de compostos que atribuem ao café o seu aroma e sabor característicos, entre os quais se destacam algumas substâncias biologicamente ativas, ou seja, que exercem benefícios à saúde humana, como o ácido clorogénico e a trigonelina (Abrahão *et al.*, 2008).

Na torrefação os grãos são submetidos a curvas de torra com temperaturas de 180-190°C a 220-230°C durante 12-15 min. A temperatura durante a torra vai subindo, e quando é atingido o ponto ótimo, o café é removido da câmara de torra para poder ser de forma rápida arrefecido por uma corrente de ar frio, com ou sem auxílio de água. O tempo, a temperatura e a intensidade da torra variam consoante o país, no próprio país e com o tipo de café. Durante a torrefação o grão de café sofre várias alterações: a um aumento do volume do grão; uma alteração da cor do grão, que vai ficando mais escuro ao longo da torra; uma diminuição da massa devido a perda sobretudo de água mas também de substâncias voláteis; libertação da pele de prata que envolve o grão e libertação de óleos aromáticos bem como reações químicas (Bicho *et al*, 2011).

Existem três tipos de torras, a torra leve ou baixa é apenas utilizada para arabicas de extrema qualidade, a torra média e a torra escura ou alta são utilizadas para o robusta (Bank *et al*, 2000). No Reino Unido e nos Estados Unidos, por exemplo, a torra média é a preferida, enquanto o café de torra escura é mais popular em algumas partes da Europa. Torras médias-escuras e escuras são tradicionais no Brasil, embora o consumo de cafés de torra média tenha vindo a aumentar neste país (Fhara *et al*, 2012). A torra leve preserva mais os óleos aromáticos, proporcionando suavidade do aroma e sabor, menos amargor e acentuação da acidez da bebida. Uma torra média acentua o aroma e sabor. Uma torra escura confere um aspeto oleoso, existe perda de óleos aromáticos do café, produzindo-se uma bebida com pouco aroma (Bicho *et al*, 2011).

2.3.4. Controlo de Qualidade

O controlo de qualidade visa garantir um produto seguro para o consumidor final. O DL 53/89, de 22 de Fevereiro, definia as características e análises a efetuar ao café verde. Segundo este ultimo Decreto-Lei, o grão de café verde deve ser são e maduro, corretamente preparado, descascado e desprovido do tegumento exterior, em bom estado de conservação e de sanidade, com cor própria e cheiro normal, cuja infusão apresente sabor e aroma próprios do café. As análises exigidas ao café verde são corpos estranhos, defeitos e perda de massa.

Até 2013 o DL 53/89, de 22 de Fevereiro, definia também as características e análises a efetuar no café torrado. No café torrado as análises exigidas são teor de corpos estranhos em relação à matéria seca, teor de grãos defeituosos, os partidos, sem contar com os partidos, perda de massa por secagem, teor de cinzas, extrato aquoso e teor de cafeína.

Tirando as análises exigidas por lei, outras análises de controlo de qualidade são efetuadas correntemente nos laboratórios de café, como o teor de contaminantes químicos e biológicos como sejam ocratoxinas, bolores e leveduras, pesticidas, benzopirenos, acrilamidas, entre outras de modo assegurar a total qualidade e segurança dos grãos de café.

A nível nacional o DL 124/2001, de 17 Abril, define as características e as condições de rotulagem do extrato de café verde.

2.4. Composição Química do Café

A composição química dos grãos de café é quantitativamente variável em consequência das condições em que foram produzidos e processados. A composição depende de fatores genéticos, variáveis com a espécie e variedade, ambientais, país de origem, e condições de manuseamento pré e pós-colheita (Abrahão *et al.*, 2008; Bicho *et al.*, 2011). A matéria seca é muito variável existindo quimiotaxones.

2.4.1. Café Verde

Existem diferenças consideráveis na composição química dos grãos verde de *Coffea arabica* e *Coffea canephora* (Tabela 2).

Componente	Concentração (g/100g)	
	Café arábica	Café robusta
Polissacáridos	34-44	48-55
Proteínas	10.0-11.0	11.0-15.0
Aminoácidos livres	0.5	0.8-1.0
Cafeína	0.9-1.3	1.5-2.5
Trigonelina	0.6-2.0	0.6-0.7
Lípidos	15-17.0	7.0-10.0
Diterpenos	0.5-1.2	0.2-0.8
Minerais	3.0-4.2	4.4-4.5
Ácido clorogénico	4.1-7.9	6.1-11.3
Ácidos alifáticos	1.0	1.0
Ácido quínico	0.4	0.4

Tabela 2 - Composição química dos grãos de café verde arábica e robusta (Adaptada de Fhara *et al.*, 2012)

O café robusta contém um teor de cafeína e de ácidos clorogénicos, polissacáridos e proteínas superior, enquanto, o arábica apresenta maior teor de lípidos (Bicho, *et al.* 2011). Os níveis de trigonelina e de diterpenos podem ser muito superiores no café arábica

predominando o cafestol e kahweol, enquanto, o robusta contém principalmente cafestol (Fhara *et al*, 2012).

No geral, os principais constituintes do café verde são os polissacáridos, sobretudo a celulose e hemicelulose, que representam cerca de 50% da matéria seca e os hidratos de carbono solúveis (ex: glucose e frutose) (Arya & Rao, 2007). Os óleos e as ceras representam 8 a 18% da matéria seca (Gonzalez *et al*, 2007). As proteínas representam 9 a 12% do total e os minerais entre 3 a 5% (Belitz, Grosch & Schieberle, 2009). O teor de água do café verde geralmente varia de cerca de 8,5% a 12% (Fhara *et al*, 2012).

A cafeína encontra-se no café verde em percentagens que variam entre os 1 e os 4%, embora normalmente não exceda os 2,5% no café robusta e 1,3% nos arábica (Mazzafera & Silvarolla, 2010). Os ácidos clorogénicos correspondem a 12% (Alonso-Salces *et al*, 2009). A fração lípida é constituída maioritariamente por triglicéridos (70%), esteróis (2,2-3.2%), tocoferóis (0,05%) e diterpenos (Speer & Kölling-Speer, 2006).

2.4.2. Café Torrado

O processo de torrefação provoca modificações ou mesmo destruição de alguns componentes do café devido a uma série de reações químicas que acontecem durante o processo (Esquivel & Jiménez, 2012).

O teor em água do café torrado é de 1,5-5%, valor mais baixo que no café verde (8,5-12%) (Fhara *et al*, 2012). O café torrado no geral possui entre 38% a 42% de hidratos de carbono, 11% a 17% de lípidos, 10% de proteínas e de 4,5% a 4,7% de minerais. A cafeína está presente entre os 1,3-2,4% e as melanoidinas, que foram formadas durante o processo de torrefação, representam 23% da matéria seca. Os ácidos alifáticos também estão presentes e representam entre 2,4 a 2,5 % da matéria seca, embora normalmente no café arábica e robusta não ultrapassa 1,5%. Os ácidos clorogénicos são encontrados no café torrado entre os 2,7 e os 3,1% da matéria seca (Belitz *et al*, 2009).

Componente	Concentração (g/100g)	
	Café arábica	Café robusta
Polissacáridos	31-33	37
Proteínas	7.5-10	7.5-10
Aminoácidos livres	-	-
Cafeína	1.1-1.3	2.4-2.5
Trigonelina	1.2-0.2	0.7-0.3
Lípidos	17.0	11.0
Diterpenos	0.9	0.2
Minerais	4.5	4.7
Ácido clorogênico	1.9-2.5	3.3-3.8
Ácidos alifáticos	1.6	1.6
Ácido quínico	0.8	1.0
Melanoidinas	25	25

Tabela 3 – Composição química dos grãos de café torrado arábica e robusta. Adaptado de (Fhara *et al*, 2012)

As diferenças entre os cafés robusta e arábica, após a torra são semelhantes às do café verde. A torrefação provoca diminuição dos oligossacáridos, polissacáridos totais, aminoácidos e ácidos clorogênicos totais como se pode observar na Tabela 3. O ligeiro aumento da concentração de proteínas observado deve-se a perda de água durante a torra (Bicho *et al*, 2011). Uma parte da trigonelina durante a torra degrada-se e da origem a novos compostos como é o caso do ácido quínico (Fhara *et al*, 2012).

Podemos encontrar 25g de melanoidinas em 100g de café torrado (Fhara *et al*, 2012).

2.4.3. Bebida de Café

Para além das variedades utilizadas, do processamento da transformação, e da proporção das espécies arábica e robusta nos lotes de café, a forma de obtenção da bebida origina diferenças significativas no sabor, aroma e composição. Nos vários países europeus do norte da Europa tal como nos Estados Unidos utiliza-se mais café arábica extraído por percolação ou por filtração (Illy, 2014). Já nos países do sul da Europa o café é constituído por misturas de arábica e robusta ou só robusta e normalmente consumido na forma de expresso mais ou menos concentrado. Nos países árabes e na Turquia a bebida é obtida por imersão do pó em água quente (Bank *et al*, 2000).

Os fatores que afetam a composição da bebida café são a composição do grão, a moagem, o método de preparação, a proporção água/café, a dureza e temperatura da água, o tempo

que o café está em contacto com a água e eventualmente com o material do filtro. A quantidade de sólidos solúveis na bebida de café pode variar entre 2 a 6g por 100mL (Fhara *et al*, 2012).

Em função do método de extração (imersão, percolação, filtração, expressão) a composição química da bebida café poderá variar bastante. No café obtido por filtração são extraídos componentes solúveis em água, sendo a maior parte da fração lipofílica, incluindo os diterpenos, retida no filtro, juntamente com as partículas sólidas. Os cafés expressos são extraídos com uma pequena quantidade de água quente que atravessa o grão de café moído a alta pressão durante um curto período de tempo. Neste caso, a composição e a qualidade do café depende também da pressão da água. A percolação, é normalmente efetuada em cafeteiras de êmbolo, que faz a água quente passar pelo café numa fonte de calor, ocorrendo separação entre o pó de café, e a bebida pronta para consumo (Bicho *et al*, 2011).

Normalmente a extração dos componentes solúveis em água inclui ácidos clorogénicos, cafeína, ácido nicotínico, melanoidinas solúveis e compostos voláteis hidrófilos é maior a temperatura e pressões elevadas. Apesar da fração lipídica não ser solúvel em água, parte da gordura lipídica presente nas sementes torradas moídas é extraída devido às altas temperaturas da água e está presente no café como uma emulsão. Contudo as partículas oleosas, incluindo os diterpenos, ficam retidas nos filtros de papel ou noutro material lipofílico que retenha os lípidos aquando a sua extração (Fhara *et al*, 2012).

Aproximadamente 80-100% dos ácidos clorogénicos, são extraídos nas máquinas de café, resultando em 35-100 mg de ácido clorogénico por 100mL de café arábica e 35-175mg/100mL de café robusta. Os ácidos clorogénicos são termolábeis e a sua concentração no café a altas temperaturas é reduzida, embora se mantenha em consideráveis altas concentrações tanto em cafés de torras baixas como cafés de torras altas (em todo o tipo de cafés), comparado com outras fontes alimentares (Clifford, 2000).

As pessoas que não bebem café normalmente ingerem menos do que 100mg de ácido clorogénico por dia, enquanto os consumidores médios ou altos de café consomem entre 0,1 a 2g de ácidos clorogénicos (Castillo, Ames, & Gordon, 2002). Os ácidos clorogénicos podem ser encontrados livres ou incorporados nas melanoidinas. A acidez do café deve-se aos ácidos orgânicos como o ácido acético, o ácido fórmico, o ácido maleico, cítrico e láctico além dos ácidos clorogénicos e quinicos. O pH varia com o tipo

de café usado, situa-se entre 5,2 em café normal e 5,8 em café de torra baixa. A torra escuras aumentam a liberação dos ácidos diminuindo o pH (Fhara *et al*, 2012).

As galatomananas e arabinogalactanas são os polissacáridos que mais abundam no café. Após a torra dos grãos de café e preparação do mesmo, estes polissacáridos representam 15 a 25% da matéria seca (Bekedam & Loots, 2008). Díaz-Rubio & Saura-Calixto, (2007) observaram valores de 470-570mg de fibra solúvel em 100mL de café,

A cafeína, a trigonelina e o ácido nicotínico são solúveis em água quente e os cafés com torras médias têm em média 50-100mg de cafeína, 40-50mg de trigonelina e aproximadamente 10mg de ácido nicotínico. Quando são efetuadas torras mais escuras (temperaturas mais elevadas) a trigonelina tende a ser degradada enquanto o ácido nicotínico (niacina) aumenta (Fhara *et al*, 2012).

A maior parte da fração lipídica fica retida na fração de sólidos que resta depois do café ser feito. Cerca de 75% em matéria seca dos lípidos são triacilgliceróis representando os ácidos gordos cerca de 1% (Fhara *et al*, 2000).

A bebida de café como foi referido anteriormente pode ser preparada de acordo com diferentes métodos. Na Tabela 4, apresentamos a composição química de diferentes bebidas de café consumidas em Portugal obtidas por várias metodologias. O café de cafeteira ou café de saco é obtido com uma moagem superior, o carioca é obtido com menos café e mais água. O café de cafeteira e o carioca têm uma composição geral muito semelhante. O café expresso e a bica ou cimbalino têm maior teor de gordura, cinzas e proteína.

Café Infusão	Água (g)	Proteínas (g)	Gordura total (g)	HC totais (g)	Polinsaturados (g)	Niacina (mg)	Cinza (mg)
Bica	96,2	0,4	0,1	0,3	0,1	0,70	0,52
Café de cafeteira	97,8	0,2	0	0,3	0	0,70	0,30
Carioca	98,5	0,2	0	0,3	0	0,70	0,20
Valor médio *	97,0	0,3	0,1	0,3	0,1	0,70	0,43

Tabela 4 - Composição química de diferentes bebidas de café consumidas em Portugal. (Adaptado de Tabela da composição de alimentos, INSA, 2006)

*60% de bica e 40% de café de cafeteira

2.5. Moléculas Ativas

2.5.1. Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) foi isolada dos grãos de café pela primeira vez em 1820 (Hofmann *et al.*, 2011) e é uma metilxantina, ou seja, um derivado metilado das xantinas (Cano-Marquina *et al.*, 2013). Alguns autores consideram a cafeína um alcalóide, contudo a via biossintética da cafeína é diferente da dos alcalóides porque não é originada a partir de aminoácidos mas sim de derivados de purinas, como a adenosina pelo que não se pode considerar a cafeína um alcalóide mas sim uma metilxantina (Cunha, 2010).

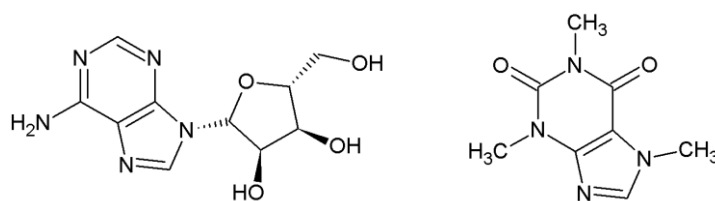


Figura 6 - Estrutura química da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita)

A cafeína é rápida e quase totalmente absorvida no estômago e intestino delgado, para seguidamente, poder ser distribuída por todos os tecidos do corpo (Godos *et al.*, 2014) e tem um tempo de semi-vida no organismo de 4 a 6h aproximadamente (Cano *et al.*, 2013). A cafeína é metabolizada no fígado pela enzima oxidativa CYP1A2 (Lozano & García, 2007), dando origem a 12% de 3,7-dimetilxantina (teobromina), 84% de 1,7-dimetilxantina (Paraxantina), e 4% de 1,3-dimetilxantina (teofilina) que são três dos seus metabolitos (Heckman *et al.*, 2010).

A cafeína é estruturalmente semelhante a um neurotransmissor endógeno, a adenosina. Os recetores de adenosina são encontrados na maioria dos tecidos do nosso corpo, como no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular, no sistema respiratório, no sistema urinário, no fígado (Godos *et al.*, 2014), e no tecido adiposo e muscular (Cano-Marquina *et al.*, 2013). As metilxantinas cafeína, teofilina e teobromina devido a sua semelhança com as purinas ligam-se aos recetores A1 e A2a de adenosina e vão funcionar como antagonistas competitivos, bloqueando-os. A cafeína pode também produzindo uma inibição da fosfodiesterase, resultando num aumento das concentrações de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (Lozano *et al.*, 2007).

A quantidade de cafeína necessária para produzir efeitos fisiológicos varia de pessoa para pessoa, com o peso, sexo, idade, entre outros. A maior parte das pessoas que consome cafeína apresenta, maior agilidade mental, melhoria do humor e maior facilidade em se concentrar e em permanecer acordado (Mejia & Ramirez-Mares, 2014). Quando a ingestão de cafeína é abruptamente interrompida pode originar sintomas de abstinência como dor de cabeça, letargia e irritabilidade (O'Keefe *et al.*, 2013). A ingestão excessiva de cafeína tem sido associada com taquicardia, inquietação, tremor, insônia e nervosismo.

Numa chávena de café podem encontrar-se concentrações de cafeína bastante variáveis. Segundo (Tavares & Sakata, 2012) a quantidade de cafeína presente numa chávena de café varia entre 47 e os 134mg. De acordo com (Crozier *et al.*, 2012)um expresso pode chegar a conter 200-300 mg de cafeína.

2.5.2. Trigonelina

A trigonelina [Ácido N-metilnicotínico (C₇H₇NO₂)], é um alcalóide derivado do ácido nicotínico, niacina ou vitamina B6 . Depois do processo de torrefação, sensivelmente 85% da trigonelina é degradada, e da origem ao ácido nicotínico (vitamina do complexo B conhecido como niacina) e a substâncias voláteis como é o caso das piridinas e dos pirróis (Fhara *et al.*, 2012).



Figura 7 - Estrutura química da trigonelina (esquerda) e do ácido nicotínico (direita)

Na União Europeia um café tem aproximadamente 2,4 mg niacina / 100 mL de café (Fhara *et al.*, 2012). Algumas moléculas de trigonelina permanecem no grão após a torra, e parecem ser dos componentes do café que mais contribuem para o amargor desta bebida (Godos *et al.*, 2014), constituindo cerca de 1% da matéria seca do café torrado (Beans *et al.*, 2009).

A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) reviu os efeitos fisiológicos da trigonelina e concluiu que fornece vários benefícios à saúde, incluindo a redução do

cansaço e fadiga, bem como contribuição para a função normal do sistema nervoso (Fhara *et al*, 2012).

A trigonelina demonstrou ser capaz de regenerar células dendríticas e axónios em modelos de animais, fator que pode contribuir para melhorar a memória (Tohda, Kuboyama, & Komatsu, 2005). Beans *et al*, (2009) observaram que a trigonelina pode atuar sob o sistema endócrino e estar associada com o desenvolvimento de tumores de mama hormono dependentes. A trigonelina em concentrações muito baixas estimula a proliferação de células tumorais da mama (MCF7) e induz a ativação da resposta dos recetores de estrogénio.

2.5.3. Ácidos Clorogénicos

Os ácidos clorogénicos são obtidos pela esterificação dos ácidos cafeico, ferúlico, e quínico principalmente. As formas resultantes dos ácidos clorogénicos incluem ácidos cafeoilquínicos que representam 80% dos ácidos clorogénicos, ácidos feruloilquínicos (FQA), dicafeoilquínicos, e, menos abundantemente, ácidos p-cumaroilquínicos e ácidos cafeoil-feruloilquínico. A forma mais comum de ácido clorogénico pertence aos ácidos cafeoilquínicos e é o ácido 5-O-cafeoilquínico, que representa 60% dos ácidos clorogénicos, e por isso é frequentemente chamado de ácido clorogénico (Fhara *et al* 2012).

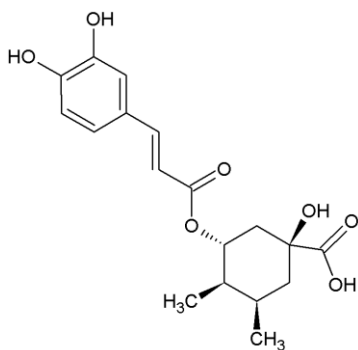


Figura 8 - Estrutura química do ácido 5-O-cafeoilquínico

Os ácidos clorogénicos (ACG) são o grupo de polifenóis mais comuns no café, ocorrendo também outros compostos fenólicos com é o caso do ácido fenólico e o ácido cafeico (AC) (Cano-Marquina *et al.*, 2013).

Os ácidos clorogénicos conferem adstringência, amargor e acidez à bebida café (Fhara *et al*, 2012). Verificou-se que 200 ml de café pode conter entre 70-350 mg de AC e ACG (Clifford, 1999). O teor de ACG no café expresso, varia entre 96-111 mg por 30 ml de

café, enquanto, em 130 ml de café filtrado, o conteúdo de ACG pode variar entre 143 mg no café arábica a 247 mg no café robusta (Godos *et al*, 2014)

O metabolismo dos ácidos clorogénicos ocorre principalmente no intestino delgado e cólon (Del Rio *et al*, 2010). A absorção no cólon representa cerca de dois terços dos ácidos clorogénicos ingeridos. A absorção no intestino delgado de conjugados de ácido cafeico e de ácido ferúlico é levada a cabo por esterases. O metabolismo dos ácidos clorogénicos é promovida por microrganismos, que clivam a ligação éster e fornecem esterases para o metabolismo (Cano-Marquina *et al.*, 2013).

2.5.4. Diterpenos

O cafestol e o kahweol são dois diterpenos cujo interesse reside no fato de serem os principais responsáveis pela elevação do colesterol atribuída ao consumo da bebida café (Cano-Marquina *et al.*, 2013).

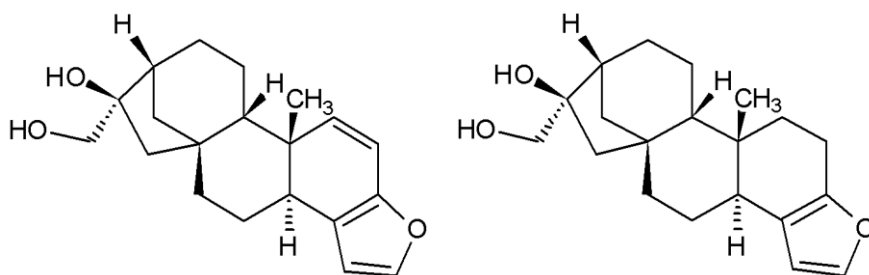


Figura 9 - Estruturas químicas dos diterpenos kahweol (esquerda) e cafestol (direita)

A concentração total em diterpenos depende do tipo de café, mas também, varia com o método de preparação (Tabela 5) (Godos *et al.*, 2014). Estas moléculas encontram-se em quantidades consideráveis sobretudo em cafés não filtrados e menos em cafés filtrados, uma vez que estes compostos são pouco solúveis em água e, devido a isso, ficam retidos no filtro de papel (Fhara *et al*, 2012).

O café Escandinavo é o que pode conter maior quantidade de diterpenos (cafestol e Kahweol). Isto pode ser explicado pelo facto de no norte da Europa se consumir sobretudo café da espécie arábica, que é um café mais rico em diterpenos que o robusta. O Singapura apresenta os valores mais baixos de diterpenos, provavelmente porque é um café filtrado, o que faz com que os diterpenos fiquem retidos no filtro juntamente com as partículas sólidas (Tabela 5).

Tipo de café	Cafestol mg/chávena*	Kahweol mg/chávena*
Escandinavo	0.64-9.68	0.8-11.68
Turco/grego	0.4-8.0	0.08-8.56
Francês prensado	1.84-4.4	2.08-6.4
Expresso	0.16-2.32	0.16-3.12
Singapura (meio filtrado)	0.02-0.23	0.01-0.06

Tabela 5 - Quantidade de diterpenos presentes em diferentes tipos de café (adaptado de Naidoo et al, 2011)

*Uma Chávena – 120 ml

Do cafestol e kahweol ingeridos 70% entra no intestino delgado, onde, aproximadamente, 90% é absorvido e sendo os restantes 30% degradados pelo suco gástrico não estando biodisponíveis. Uma parte reduzida dos diterpenos é transformada durante o trânsito gastrointestinal e excretada na urina. Apenas uma pequena quantidade entra no cólon (Godos *et al*, 2014).

2.5.5. Melanoidinas

O café é uma das principais fontes de melanoidinas (Fogliano & Morales, 2011). As melanoidinas são definidos como polímeros azotados de alto peso molecular e cor acastanhada (Moreira *et al*, 2012; Wang, Qian, & Yao, 2011). Durante a torrefação, as melanoidinas são formados como um produto final de uma reação não enzimática, entre aminoácidos e açúcares redutores (reação de Maillard), que ocorre nos grãos de café, sendo responsável pela cor dos grãos e pelo sabor agradável do café (Godos et al., 2014).

As melanoidinas presentes no café parecem ser largamente resistentes à digestão no trato gastrointestinal do homem, de acordo com estudo realizado, *in vitro*, que simulou a digestão estimulada por enzimas gastrointestinais (Morales, Somoza & Fogliano 2012).

2.5.6. Flavonóides

Os flavonoides são moléculas de baixo peso molecular, que incluem um enorme grupo de moléculas como é o caso dos isoflavonoides, das catequinas, das antocianinas, entre outras. Formam-se a partir de aminoácidos aromáticos fenilalanina e tirosina e também de unidades de acetato.

A atividade farmacológica dos compostos fenólicos é menos pronunciada do que outros grupos de compostos, como é o caso dos alcalóides. Os flavonoides tem varias atividades biológicas, entre as quais destacam-se, a atividade antioxidante e a atividade antitumoral (Cunha, 2010).

2.6. Consumo como Estimulantes

As fontes alimentares mais comuns de cafeína são o café, chá, chocolate e bebidas derivadas da cola. A bebida de café é tomada em todo o mundo com o objetivo de diminuir a sonolência, trabalhar melhor, aumentar o rendimento, aumentar a concentração, diminuir a fadiga, melhorar o desempenho de tarefas simples, melhorar a vigilância auditiva e aumentar o tempo de retenção visual.

2.7. Utilização Medicinal Tradicional ou Farmacêutica

Inicialmente o café era apenas consumido em cerimónias religiosas ou por conselho medico. O café era utilizado para o tratamento de uma variedade de problemas, nomeadamente, pedras nos rins, gota, varíola, sarampo e tosse. No século XVII, pensava-se que o café provocava, melancolia, hemorroidas, dores de cabeça e diminuição da libido. Também se pensava que o café era uma causa importante do apodrecimento dos dentes e de raquitismo nas crianças (Bank *et al*, 2000).

A nível da utilização tradicional e etnobotânica existem várias utilizações. De acordo com a revisão de Bisht & Sisodia, (2010) no Brasil, as populações indígenas, ingerem as sementes de café para a tratamento da gripe. Em Cuba o extrato aquoso quente das sementes, é tomado pelos homens como um afrodisíaco. A decocção dos frutos grelhados e das folhas é utilizada no Haiti para o tratamento do edema, anemia, astenia e da raiva. No México o fruto do cafeeiro é utilizado para tratar problemas de fígado (ex: hepatites), e as folhas são usadas para fazer cataplasmas para baixar a febre e a água quente da semente torrada é utilizada por mulheres, que se encontram a amamentar, para aumentar a produção de leite. No Peru o extrato de água quente dos frutos é usado como estimulante e como antitússico. Na Tailândia é utilizado como cardiotónico e neurotómico. Na India Ocidental é usado para a asma e o sumo da raiz é tomado por via oral para tratar a picada de escorpião (Bisht & Sisodia, 2010).

2.7.1. Cafeína

A cafeína está presente em formulações de comprimidos de Paracetamol, pó efervescente de Ácido Acetilsalicílico e comprimidos de Ipubrofen. Estas formulações são utilizadas para o tratamento da dor e a cafeína é introduzida nestas formulações, porque é um vasoconstritor (Alves *et al*, 2009).

A cafeína também é utilizada para tratar a apneia em neonatos prematuros, sendo administrada por via venosa na forma de citrato de cafeína (Schmidt *et al.*, 2006), é utilizada em conjunto com benzoato de sódio, para estimular ou tratar cefaleia após anestesia subaracnóidea (Goldstein *et al* , 2006). A cafeína é utilizada no tratamento do edema associado a insuficiência cardíaca congestiva, devido ao seu efeito diurético (Ribeiro & Sebastião, 2010), e para o tratamento da depressão respiratória em adultos, com administração por via intramuscular ou venosa (Tavares & Sakata, 2012). A cafeína é vendida em várias formulações para emagrecer com diferentes nomes comerciais.

3. Efeitos Fisiológicos do Café

3.1. Atividade Antioxidante

O desequilíbrio existente entre a produção de espécies reativas de oxigênio e azoto e as defesas antioxidantes afeta o *stress* oxidativo, que está relacionado com doenças degenerativas, cardiovasculares e determinados tipos de cancro. Dentre as diversas defesas antioxidantes temos as que atuam indiretamente, como é o caso do selênio, nas glutatonas peroxidases, e do zinco e do cobre, na superóxido dismutase, e as que atuam diretamente como é o caso dos compostos fenólicos, dos carotenoides, da vitamina C, da vitamina E e da tiamina (Lima *et al.*, 2010).

Os flavonóides constituem o maior grupo de compostos fenólicos existentes na natureza e estão abundantemente distribuídos nos vegetais. A ingestão de flavonóides pela população é obtida através dos principais vegetais, tomate, alface e laranja, muito embora o café pertença ao grupo de alimentos com maior conteúdo de antioxidantes (Arabbi, Genovese, & Lajolo, 2004). O café é uma importante fonte de compostos fenólicos não flavonóides (ácido fenólicos) especialmente ácidos clorogénicos, dos quais o ácido cafeico apresenta a maior capacidade protetora antioxidante, devido a existência de dois grupos hidroxilos nas posições 3 e 4, na sua estrutura química. A bebida café apresenta um teor de ácidos clorogénicos apreciável (Soares, 2002).

Silva, Nascimento, & Moreira, (2007) verificaram *in vitro* a presença de compostos fenólicos e o comportamento antioxidante da bebida do café, sobre peroxidação lipídica. Concluindo que o café solúvel apresentou maior efeito protetor contra a oxidação e maior eficácia em bloquear as fases de iniciação e propagação da cadeia oxidativa, o que atribuíram ao efeito da diluição.

A atividade antioxidante do café não se deve apenas aos compostos fenólicos mas também pela presença de cafeína, e compostos provenientes da torra. A cafeína tem a capacidade de inibir a peroxidação lipídica, induzida pelo radical hidroxilo (OH), peróxido (ROO) e pelo oxigênio, tornando-se um poderoso antioxidante com capacidade semelhante a glutatona e superior ao ácido ascórbico (Devasagayam & Kamat, 1996). Além disso, o processo de torra do café induz a formação de compostos de elevado peso molecular como é o caso das melanoidinas que também possuem atividade antioxidante (Daglia, Racchi, & Papetti, 2004). Isso acaba por compensar a diminuição de ácidos clorogénicos que

ocorre durante o processo de torrefação. A atividade antioxidante máxima é observada no café de torra média (Castillo, Ames & Gordan, 2002).

Usando técnicas diferentes para a determinação da atividade antioxidante total, o café aparece como o maior contribuinte para a ingestão diária total de antioxidantes em adultos noruegueses (Svilaas *et al.*, 2004) e a maior fonte de antioxidantes nas bebidas da dieta espanhola (Pulido, Hernández-García & Saura-Calixto, 2003) e Italiana (Pellegrini *et al.*, 2003). Halvorsen & Carlsen, (2006), verificaram que, em uma lista de 1.113 alimentos consumidos nos Estados Unidos, a bebida de café estava entre os 50 mais ricos em antioxidantes. Tudo isso faz com que o café seja uma fonte alimentar única de antioxidantes, com um perfil muito específico e alta capacidade antioxidante total.

3.2. Atividade Metabólica

3.2.1. Metabolismo dos Hidratos de Carbono

A associação inversa entre o consumo de café e a incidência de Diabetes *Mellitus* tem sido repetidamente observada por diferentes investigadores.

São vários os estudos epidemiológicos que têm observado a relação entre o consumo de café e a sensibilidade à insulina. Loopstra *et al* (2011) observaram que o consumo regular de café com cafeína aumenta a sensibilidade á insulina. Este estudo foi realizado em 954 adultos não diabéticos.

Numa meta-análise realizada por Huxley *et al* (2009) , baseada em 18 estudos e com informações de 457.922 participantes, verificaram que cada chávena adicional de café ingerida correspondia a uma redução de 7% no risco de desenvolver Diabetes *Mellitus*. O efeito protetor do café na incidência de Diabetes foi também detetado em populações particularmente suscetíveis. Um estudo coorte com 1.141 indivíduos nativo americanos, que apresentam uma elevada incidência e prevalência de Diabetes *Mellitus*, verificou que um consumo elevado de café (12 copos por dia) reduz o risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* em 67% (Zhang *et al*, 2011). Ding *et al* (2014) observaram que o consumo de café está inversamente correlacionado com o risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2, tanto em consumidores de café com cafeína como descafeinado. Jiang, Zhang, & Jiang, (2014) chegaram à mesma conclusão.

MacKenzie *et al* (2007) observaram que a cafeína diminui significativamente a sensibilidade à insulina, num grupo de indivíduos que receberam 200 mg de cafeína ou de placebo durante sete dias. Verificam-se as mesmas conclusões quando os indivíduos em estudos apresentam Diabetes *Mellitus* tipo 2. Um pequeno grupo de consumidores habituais de café com Diabetes *Mellitus* tipo 2 teve um aumento significativo da glucose em resposta a insulina, quando adicionadas 250 mg de cafeína a café descafeinado em comparação com o café descafeinado (Lane *et al*, 2007)

Segundo Krebs *et al*, (2012), os consumidores habituais de café, com Diabetes *Mellitus* tipo 2, têm uma ligeira subida da glicose após ingerir café com cafeína o que não se verifica com a água quente e com o café descafeinado.

No sentido de entender o efeito do café sobre a diabetes foram analisadas as concentrações de interleucina-18 (IL-18) pelo seu potencial preditivo no desenvolvimento da diabetes tipo 2 (Augsburg *et al*, 2005), de 8-isoprostano, pelo seu valor como marcador de *stress* oxidativo (Milne *et al*, 2011) e de adiponectina, pela capacidade de sensibilização à insulina (Kishida, Funahashi, & Shimomura, 2012). O consumo de 8 copos de café por dia está associado a uma diminuição na produção de IL-18 e 8-isoprostano, e com um aumento da adiponectina (Kempf *et al*, 2010). Um estudo posterior, em que consumidores regulares de café tiveram que beber durante 8 semanas, 5 chávenas de café com cafeína, café descafeinado ou água por dia, confirmou o aumento de adiponectina (Wedick *et al*, 2011).

O café descafeinado, por sua vez, diminui a concentração de fetuína-A, uma glicoproteína hepática associada com a resistência à insulina e o risco de Diabetes *Mellitus* tipo 2 (Wedick *et al*, 2011).

3.2.2. Peso Corporal

O efeito do extrato de café verde e da cafeína sobre o peso corporal têm sido observado. Flanagan *et al*, (2013) verificaram no seu estudo que a toma de 80-120 mg diários de extrato de café verde pode levar a uma perda moderada de peso em 12 semanas. A atividade lipofílica verificada, por libertação de ácidos gordos livres, é devida ao ácido clorogénico e não à cafeína.

O consumo de cafeína parece induzir a perda de peso, uma vez que se observa um aumento do gasto energético após a sua ingestão. Existem evidências de que esse aumento

depende da quantidade de cafeína ingerida, tendo-se verificado num estudo que o consumo de 300 mg de cafeína por dia aumenta o gasto de energia em cerca de 79 kcal/dia. Embora este aumento seja modesto, os autores deste estudo propõem que tais modificações são suficientes para evitar que o ganho de peso e, quando consumidos regularmente, como parte de uma dieta saudável e regime de exercício, bebidas que contenham cafeína pode fornecer benefício para o controle do peso (Rudelle *et al*, 2008).

3.3. Atividade Hepática

Alguns estudos defendem que o consumo de café protege os hepatócitos de danos, independentemente de qual for o agente agressor (vírus, álcool, drogas, entre outros). Esta proteção traduz-se em dados clínicos que sugerem um risco reduzido em testes anormais da função hepática, cirrose ou carcinoma hepatocelular (Masterton & Hayes, 2010). Em favor dessa proteção, estudos na população em geral e na população de risco, observaram que o consumo de café está relacionado com a redução dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) (Jang *et al*, 2012), gama-glutamil transferase (GGT) (Nakanishi, *et al*, 2000) e alanina aminotransferase (ALN) (Ruhl & Everhart, 2005), enzimas indicadoras de dano hepático.

Gressner (2009) concluíram que os pacientes com doença hepática alcoólica que consumiam maior quantidade de café, tinham uma progressão mais lenta da fibrose, o que prolonga a função do fígado, atrasando a progressão para cirrose hepática e lesão irreparável. Stroffolini *et al* (2010) demonstraram que o café reduz o risco de cirrose, um estado hepático fibrótico.

Vários autores, Bircerdinc *et al* (2012), Molloy *et al* (2012), Gutiérrez-Grobe *et al* (2012) observaram que doentes, com doença hepática não alcoólica gordurosa, que beberam mais café tendiam a ter uma fibrose menos grave ou uma progressão mais lenta da mesma do que aqueles que beberam menos café. Este efeito também foi observado por Modi *et al* (2011) em doentes com fibrose hepática e por Machado, Parise, & Carvalho (2013) em doentes com Hepatite C.

Estão atualmente sob investigação vários potenciais mecanismos, que podem ser responsáveis por esses efeitos. Wang *et al* (2009) verificaram a atividade dos ácidos clorogênico, cafeico e quínico, *in vitro* e *in vivo*, sobre o vírus da hepatite B, e verificaram que o ácido clorogênico e o ácido cafeico possuem propriedades anti-virais, e podem ser capazes de impedir a replicação do vírus da hepatite B. Isso também poderia ter um papel

potencial dos efeitos do café sobre o fígado. Já Gressner *et al* (2009) , verificou que a cafeína, mais propriamente, o seu principal metabólito paraxantina, pode suprimir a síntese do fator de crescimento do tecido conjuntivo e que podem retardar deste modo a progressão da fibrose hepática e da cirrose alcoólica.

3.4. Atividade Gastrointestinal

3.4.1. Estômago

O café parece não interferir na Doença do Refluxo Gastro-Esófagico nem no aparecimento de úlceras pépticas.

Boekman *et al*, (1999), observaram o efeito do café na Doença do Refluxo Gastro-Esófagico (DRGE), através de um cateter inserido no interior do esôfago, de indivíduos com e sem DRGE. Tendo concluído que o café não tem efeito sobre a DRGE em voluntários saudáveis e com a doença. Uma meta-análise recente também não mostrou qualquer associação entre o consumo de café e a DRGE (Kim *et al*, 2014).

O café foi testado entre outros fatores de risco para úlceras no estômago num estudo coorte com 2.416 adultos. Tendo-se verificado que a *Helicobacter pylori* , o tabagismo e uso de tranquilizantes eram fatores de risco. Ao contrário do observado para o consumo de café, que não foi apontado como um fator de risco (Aldoori *et al*, 1997) . Um estudo mais recente, com 8.013 indivíduos saudáveis, também não mostrou associação entre a ingestão de café e o aparecimento de úlceras pépticas (Botelho, Lunet, & Barros, 2006).

3.4.2. Intestinos

O café aparenta favorecer a motilidade intestinal dos seus consumidores.

Pandeya, Green, & Whiteman (2011) compararam o efeito de café normal, do café descafeinado, da água quente e de uma refeição com 1000 calorias, sobre a motilidade intestinal. E observaram que o efeito do café com cafeína foi equivalente a refeição com 1000 calorias, 60% mais forte do que a água e 23% mais forte que o café descafeinado. Um estudo posterior, também verificou que tanto o café forte como a água quente têm um efeito significativo sobre o movimento do intestino (Shimamoto *et al*, 2013).

3.5. Atividade Cardiovascular

3.5.1. Homocisteína

Estudos verificaram que o aumento da homocisteína no plasma tem sido associado com o aumento do risco cardiovascular (Homocysteine Studies, 2002).

Grubben *et al* (2000) observaram que os níveis plasmáticos de homocisteína aumentam 10% , quando indivíduos saudáveis tomavam 1 litro de café não filtrado, por dia, durante 2 semanas. Chegaram a resultados similares para café filtrado. Urgert *et al* (2000) verificaram que os níveis plasmáticos de homocisteína aumentam 18%, quando indivíduos saudáveis beberam 1 litro de café filtrado, por dia, durante 4 semanas.

A administração de ácido clorogénico durante 7 dias, também origina o aumento da concentração de homocisteína (Olthof *et al*, 2001).

Também se verifica que os níveis de homocisteína no sangue diminuem quando os consumidores regulares de café param de o beber (Christensen *et al*, 2001).

O aumento da homocisteína pode dever-se a fatores genéticos ou a uma insuficiência em vitamina B12, ácido fólico ou vitamina B6 derivada de uma alimentação deficiente (Armitage *et al.*, 2010).

Não existe consenso quanto ao papel deste aminoácido, se age apenas como um indicador indireto do risco cardiovascular, ou se tem um papel a desempenhar na patologia da doença cardiovascular (Armitage *et al.*, 2010). Contudo Armitage *et al*, (2010), verificou que a redução da homocisteína com ácido fólico e vitamina B12 não modificou o risco cardiovascular.

3.5.2. Metabolismo Lipídico

Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos, que examinou o efeito do consumo de café sobre as concentrações de colesterol sérico, revelou que o consumo de 6 chávenas de café fervido estava associado ao aumento do colesterol total (11,8 mg/dl), do colesterol de baixa densidade (LDL) (6,5 mg/dl) e dos níveis de triglicéridos (5,9 mg / dl), enquanto o consumo de café de filtro resultou apenas num ligeiro aumento nos níveis de colesterol (Jee *et al.*, 2001). Num estudo efetuado com, 44 005 homens e 84 488 mulheres, sem histórico de doença cardiovascular ou cancro, após o consumo de café filtrado, não se

observou alterações séricas sobre o colesterol total, LDL e HDL (Lopez-Garcia *et al*, 2006).

Uma recente meta-análise de Cai *et al* (2012) que apenas inclui o ensaios clínicos randomizados, concluiu que a ingestão de café não filtrado, durante 45 dias, contribui significativamente para o aumento do colesterol total, do colesterol de baixa densidade (LDL) e dos níveis de triglicéridos.

Jansen *et al* (1995) num pequeno estudo, com 319 homens, detetaram um aumento de 8,2% no colesterol total em homens que consumiam duas pequenas chávenas de café turco fervido por dia.

O café aparenta também contribuir para o aumento do nível de colesterol de alta densidade (HDL) (Kempf *et al* 2010), contudo outro estudo não verificou esse aumento (Jee *et al*, 2001).

Alguns autores admitem que os antioxidantes presentes no café protegeriam as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) da oxidação (Cano-Marquina *et al.*, 2013). Num foi usado café não filtrado, durante uma semana, e descreve atividade protetora (Yukawa *et al*, 2004) e o outro que usou café filtrado, durante 3 semanas, não encontra qualquer proteção (Mursu *et al*, 2005).

Outro estudo em que foi analisado o efeito do café nos lípidos, em indivíduos que se privaram de beber café no mês anterior ao estudo, verificou alterações lipídicas (Kempf, *et al*, 2010).

Verificou-se que o efeito das alterações dos lípidos, desapareceu 3 semanas após paragem de consumo de café (Strandhagen & Thelle 2003).

De acordo com Cano-Marquina *et al* (2013) as alterações observadas nos lípidos em circulação após a ingestão de café são atribuídas principalmente a duas razões distintas. A primeira é que o café não filtrado é rico em diterpenos, a segunda é que o café têm antioxidantes que podem reduzir a oxidação lipídica. Isto leva a querer que o aumento do colesterol observado não se deve à cafeína, mas sim, a outro composto do café. O aumento lipídico associado ao café têm sido atribuído aos óleos de café, como o cafestol e o kahweol, que aumentam a síntese de colesterol, diminuindo a excreção de ácidos biliares e os esteróis neutros (Cai *et al.*, 2012).

3.5.3. Pressão Arterial

A natureza precisa da relação entre o café e a pressão arterial é ainda pouco clara. A maioria das evidências sugere que a ingestão regular de café com cafeína não aumenta o risco de hipertensão (Fhara *et al*, 2012). Segundo (Geleijnse, 2008) o efeito do consumo habitual de café sobre a pressão arterial mostrou que alguns estudos descobriram um efeito protetor do café, enquanto outros encontraram uma pequena elevação da pressão arterial (1-2 mmHg), com um consumo de café de cerca de 5 chávenas por dia em comparação com a abstinência ou o consumo de café descafeinado (Tabela 6). Hartley *et al* (2000) verificou um aumento da pressão arterial, sobretudo no grupo hipotenso. Em compensação Cooper *et al* (2002) verificou que apesar de nos consumidores de café haver maior incidência de Hipertensão arterial, esta não era significativa. Winkelmayr, Stampfer, & Curhan (2005) também verificou que não existia nenhuma relação entre consumo de café e incidência de Hipertensão arterial. No entanto verificou uma associação inversa entre a cafeína e a Hipertensão. Uiterwaal *et al* (2007) observou que abstinência de café, mas não o baixo consumo, está associada ao baixo risco de Hipertensão arterial e verificou uma relação inversa entre ingestão de café e risco de Hipertensão em mulheres.

Refêrencia	Tipo de estudo	Efeito sobre a Pressão Arterial
Hartley <i>et al</i> .(2000)	182 H	Aumento
Cooper <i>et al</i> .(2002)	1.017 H - Estudo coorte	Aumento
Winkelmayr <i>et al</i> .(2005)	155.594 M - Estudo coorte	Nenhuma relação entre consumo de café e HAS. Associação inversa entre cafeína e HAS.
Uiterwaal <i>et al</i> .(2007)	2.985 H e 3.383 M Estudo coorte	Baixo risco de HAS. Relação inversa entre ingestão de café e risco de HAS em mulheres
n: número de sujeitos; H: homens; M: mulheres; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCV: doença cardiovascular.		

Tabela 6 – Efeitos do café sobre os níveis de pressão arterial.

Para além dos estudos epidemiológicos anteriores, também várias meta-análises que englobam ensaios clínicos realizados em vários indivíduos, estudaram a relação entre o consumo de café e os níveis de pressão arterial (Tabela 7). Jee *et al* (1999) observaram um aumento da Pressão arterial sobretudo nos jovens. Noordzij *et al* (2005) também verificou que a Pressão aumenta com o consumo de café e cafeína isolada, contudo o efeito da cafeína isolada foi maior. Mesas *et al* (2011) também observou que a Pressão arterial aumenta com o consumo de cafeína. No entanto num estudo apresentado por Steffen *et al* (2012) não foram demonstrados clinicamente os efeitos do café sobre a tensão arterial ou risco de Hipertensão arterial.

Referência	Meta - análise	Efeito sobre a PA
Jee <i>et al.</i> (1999)	522 Indivíduos 11 estudos	Aumenta
Noordzij <i>et al</i> (.2005)	1.010 Indivíduos 16 estudos	Aumenta
Mesas <i>et al</i> (2011)	18 estudos	Aumenta
Steffen <i>et al</i> (2012)	10 estudos caso-control e 5 coorte	Não foram demonstrado efeitos significativos do café sobre a pressão arterial ou risco de HAS
n: número de sujeitos; H: homens; M: mulheres; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCV: doença cardiovascular.		

Tabela 7 - Meta-análises sobre o café e os níveis de pressão arterial sistêmica

A tolerância aos efeitos de aumento de pressão da cafeína, que se verificou em estudos clínicos, pode ser heterogênea e dependem da idiosincrasia de cada sujeito, como mostrado em um estudo controlado por placebo (Farag *et al*, 2005). De acordo com esta conclusão, um estudo recente mostrou que, características genéticas ligadas ao polimorfismo nos recetores de adenosina A2A e nos recetores adrenérgicos pode modificar a resposta em certos indivíduos (Renda *et al*, 2012).

Para além dos efeitos sobre a pressão sanguínea atribuídos a cafeína, outros compostos do café como o ácido clorogénico poderão atenuar ou inverter esse efeito. No caso do

ácido clorogénico, por exemplo, foi-lhe atribuído um efeito antioxidante, que associa a melhoria da função endotelial e uma ação contra a limitação do aumento da pressão do sangue (Zhao et al, 2012).

Vários estudos e meta-análises encontraram um efeito neutro da ingestão crónica de café sobre a pressão arterial na população em geral (Steffen *et al*, 2012), ou em indivíduos hipertensos (Mesas et al, 2011).

3.5.4. Doença Cardíaca Coronária

O consumo de café parece não afetar negativamente indivíduos com Doença Cardíaca Coronária.

Wu *et al* (2009) publicaram uma meta-análise sobre o consumo de café e a doença coronária, que abrangeu 407.806 participantes, durante 12 anos, e sugeriram que o consumo moderado de café pode diminuir o risco de Doença Cardíaca Coronária a longo prazo.

De acordo com Richardson *et al* (2009) o consumo habitual de café deve ser mantido em pacientes com Doença Cardíaca Coronária. O consumo de café foi associado com o aumento de tónus do sistema parassimpático, e não origina arritmia cardíaca. Os autores concluem assim que o consumo de café é seguro e não está associado a resultados adversos cardiovascular em pacientes pós enfarte agudo do miocárdio.

3.5.5. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Não foram observadas associações entre o consumo de café e o AVC, em dois estudos de coorte que incluíram participantes masculinos e femininos (Koning Gans *et al*, 2010; Sugiyama & Kuriyama, 2010) .

O efeito do café sobre o risco de Acidente Vascular Cerebral foi investigado numa recente meta-análise, que incluiu estudos publicados até 2011, e foi concluído que existe uma associação inversa entre o consumo de café e o risco de AVC. O consumo de 3 a 4 chávenas de café por dia leva a uma redução 17% no risco de sofrer um AVC (Larsson & Orsini 2011).

3.5.6. Arritmias e Insuficiência Cardíaca

Conen *et al* (2010) verificaram que o consumo de cafeína não foi associado com um aumento do risco de incidente de fibrilação arterial. Este estudo contou com a participação de 33.638 mulheres, e teve um acompanhamento médio de 14,4 anos. Em média, 81% da cafeína ingerida pelas participantes foi proveniente do café.

Numa recente meta-análise efetuada por Mostofsky *et al* (2012), foi observado que o consumo moderado de café está inversamente relacionado com o risco de insuficiência cardíaca. Não há evidência de que a relação entre o café e o risco de insuficiência cardíaca varie com o sexo ou a diabetes.

3.6. Atividade no Sistema Nervoso Central

3.6.1. Vigília

A ingestão de cafeína parece interferir com a vigília dos seus consumidores.

Drake *et al* (2013) observaram o efeito que o consumo de 400 mg de cafeína provocava sobre o sono em diferentes momentos do dia, e verificaram que o consumo de cafeína até seis horas antes de dormir perturba significativamente o sono. Outro estudo efetuado por Júdice *et al*, (2013) sugeriu também que o consumo de cafeína diminui o tempo de sono em homens fisicamente ativos.

A cafeína pode produzir efeitos negativos sobre o sono subsequente, resultando em sonolência diurna (Snel & Lorist, 2011).

3.6.2. Estado Emocional

O café parece alterar o estado emocional e tendência depressiva dos indivíduos.

Ruusunen *et al* (2010), verificaram que o consumo de 813mg de cafeína por dia (8 copos de café) reduz em 77% o risco de depressão. Este efeito foi apenas observado com café, mas não foi encontrado com cafeína isolada. Outro estudo mais recente, observou o impacto do consumo de café nos sintomas depressivos e os resultados obtidos sugerem que o consumo de duas ou mais chávenas por dia pode oferecer proteção contra a depressão (Pham *et al*, 2013).

Lucas & Mirzaei (2011) efetuaram um estudo em 50.739 mulheres que consumiam cerca de quatro chávenas de café por dia e verificaram que apresentavam entre 15 a 20% menos hipótese de desenvolver depressão, em comparação com quem bebia no máximo uma por semana. Sugerindo assim a possibilidade da cafeína ter um efeito protetor sobre o risco de depressão, já que o consumo de descafeinado não teve qualquer impacto sobre o risco de depressão.

Cropley *et al* (2012) verificaram que o café com cafeína tem um efeito positivo mais intenso sobre os processos de humor e atenção de alto nível do que o café descafeinado. Contudo, os autores descobriram que o café descafeinado, também pode melhorar o humor e a performance. Isto leva a querer que outras substâncias para além da cafeína, como é o caso dos ácidos clorogénicos, também podem influenciar o humor e desempenho.

3.6.3. Estado de Alerta e Atenção

Os efeitos da cafeína sobre a atenção foram comparados em consumidores de cafeína não habituais e habituais.

Brunyé *et al* (2010a) observaram nos consumidores de cafeína não habituais, que os efeitos foram dependentes da dose e os melhores resultados para atenção visual foram obtido com 200 mg de cafeína (o equivalente a cerca de duas chávenas de café). Para consumidores habituais, a quantidade necessária para melhorar tanto a vigília como a atenção visual foi superior, cerca de quatro chávenas de café (aproximadamente 400mg) Brunyé *et al* (2010b).

Em 2011, a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) avaliou uma quantidade substancial de estudos, sobre os efeitos da cafeína no desempenho mental, e concluiu que não há evidências científicas suficientes para sustentar uma relação de causa e efeito para o efeito da cafeína sobre o estado de alerta e a atenção (EFSA,2011).

Uma porção de 75 mg de cafeína (chávena de café normal) tem demonstrado aumentar a atenção (EFSA,2011). Um estudo posterior de Einöther & Giesbrecht (2012) sugere que a cafeína tem efeitos benéficos claros sobre a atenção e que esses efeitos são ainda mais amplos do que anteriormente se pensava.

3.6.4. Desordens Neurodegenerativas

3.6.4.1. Doença de Parkinson (DP)

A monitorização de um grupo de 8.004 indivíduos do sexo masculino, num período de 30 anos, demonstrou a existência de uma correlação inversa entre a incidência de DP e o consumo de café. Aqueles que beberam mais de quatro chávenas de café por dia, têm 5 vezes menos risco de desenvolver DP do que os não-consumidores (Ross *et al*, 2000).

De acordo com os dados de uma meta-análise recente, o café proporciona uma redução de cerca de 33% no risco de desenvolver DP (Noyce *et al*, 2012). O mecanismo para a proteção ainda é desconhecido, embora num estudo, com tecnologia baseada em amplo genoma, se tenha encontrado uma ligação entre o café e o gene recetor de glutamato (GRIN2A) (Hamza *et al*, 2011). Palacios *et al* (2012), verificaram que a terapia hormonal em mulheres em pós-menopausa podem alterar o equilíbrio e converter a cafeína num fator de risco para a doença de Parkinson.

3.6.4.2. Doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, correspondendo a 50-75% do total das demências, e com uma maior proporção nas faixas etárias mais elevadas (Tanna, 2013).

(Gelber, Petrovitch, & Masaki, 2011) investigaram a associação entre o café consumido na meia-idade e a doença de Alzheimer, em 3494 homens, e observaram que nem o café nem a ingestão de cafeína podem ser associados a qualquer forma de degeneração cognitiva. A ingestão de cafeína pode estar relacionada com um menor risco de ter qualquer tipo de lesão. Um estudo posterior verificou que, a maior concentração de cafeína no sangue dos indivíduos, leva a que a progressão para a demência fosse reduzida e haja menos comprometimento cognitivo (Cao *et al*, 2012).

Relativamente ao mecanismo de ação por trás desta proteção, (Tohda *et al*, 2005) verificou em animais que a trigonelina pode ter propriedades neuro-protetoras e melhorar a retenção de memória. Segundo (Cho *et al*, 2005) o ácido ferúlico, um antioxidante presente no café, demonstrou proteção contra os défices cognitivos, principalmente a memória de trabalho e espacial, suprimiu a inflamação e evitou a perda de acetilcolina do

córtex cerebral. Todos os fatores referidos anteriormente são característicos desta doença.

3.7. Atividade no Sistema Ósseo

O papel da cafeína, especialmente a ingerida através do consumo de café, como um fator que contribui para a perda de massa óssea em humanos tem sido alvo de muita atenção.

Segundo, (Heaney, 2002) não há nenhuma evidência de que a cafeína tem qualquer efeito prejudicial no estado ósseo ou sobre a reserva de cálcio em indivíduos que ingerem as doses diárias recomendadas de cálcio.

Estudos mais recentes sugeriram que a ingestão de café, em grandes quantidades e em indivíduos de risco, pode ser associada com a perda óssea (Rapuri *et al*, 2001), menor densidade óssea (Korpelainen *et al*, 2003) ou fratura (Yoshimura *et al*, 2005), (Hallström *et al*, 2006). Outros estudos foram inconclusivos, não identificando o café como um fator de risco (Landin-Wilhelmsen *et al*, 2000; Huopio & Kro, 2000) ou como um determinante de perda óssea em estudos experimentais (Sakamoto *et al.*, 2001).

Foi observado que o alto consumo de café parece contribuir para uma redução da densidade mineral óssea do fêmur proximal em homens idosos, mas não em mulheres. A densidade mineral óssea foi menor nos grandes consumidores de café com rápido metabolismo da cafeína, o que sugere que os metabolizadores rápidos de cafeína pode constituir um grupo de risco para a perda óssea induzida pelo café (Hallström *et al.*, 2010).

Foi verificado por Lacerda *et al* (2010) no seu estudo que a ingestão de café ou cafeína provoca efeitos adversos graves sobre o metabolismo do cálcio em ratos, incluindo aumento dos níveis de cálcio na urina e plasma, diminuição da densidade mineral óssea e menor volume de osso, retardando assim o processo de reparação óssea.

O aumento de consumo de café elevaram os níveis de vitamina D em circulação em adolescentes independentemente de atividade física, exposição ao sol, idade, sexo e IMC (Al-Othman *et al.*, 2012).

3.8. Atividade no Sistema Reprodutor

3.8.1. Aborto

O consumo de cafeína durante a gravidez também pode estar relacionado com aborto espontâneo, especialmente no início da gestação. Weng, Odouli, & Li (2008) verificaram que as mulheres que consumiram 200 mg de cafeína por dia ou mais (duas ou mais chávenas de café) são duas vezes mais propensas a ter um aborto, do que as mulheres que consomem café sem cafeína, enquanto as que consumiam menos de 200 mg de cafeína por dia, apresentam 40 por cento de maior risco de sofrer aborto espontâneo.

Greenwood *et al* (2010) também observaram que a maior ingestão de cafeína estava associada com um aumento do aborto espontâneo. Contudo, um estudo de caso-controle de Zhang *et al* (2010) e um pequeno estudo prospectivo de coorte de Pollack *et al* (2010), não encontraram qualquer associação entre o consumo de cafeína e o risco de aborto espontâneo.

3.9. Atividade no Sistema Respiratório

3.9.1. Asma

Uma avaliação de eficácia do café no *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010) verificou que quantidades de 5 miligramas por quilograma de peso corporal de cafeína mostra-se eficaz contra a asma. Os resultados mostraram que a cafeína ajuda os asmáticos a respirar mais facilmente por 2 a 4 horas após a sua ingestão.

VanHaitsma & Mickleborough (2010) verificou que uma elevada dose de cafeína foi tão eficaz como albuterol, no controle dos sintomas de asma em adultos, que sofrem de asma induzida por exercício.

3.10. Atividade no sistema renal

3.10.1. Diurese

Silva & Júdice (2013) investigaram os efeitos da cafeína sobre a água corporal total, a água extracelular, e a água intracelular em 30 homens, não-fumantes, com idades compreendidas entre os 20 e os 39 anos. Esses autores observaram que uma quantidade moderada de cafeína, o equivalente a cinco chávenas de café expresso, não altera a água corporal total e a distribuição de fluidos em homens saudáveis, independentemente da sua composição corporal, da atividade física, ou da ingestão de água diária.

Um estudo posterior avaliou os efeitos do consumo moderado de café, em comparação com o consumo de volumes iguais de água em um grupo de 50 participantes do sexo masculino. Este grupo usou uma variedade de medidas de hidratação bem estabelecidas, que foram, a massa corporal e água corporal total, bem como análises ao sangue e à urina. Os autores do estudo não encontraram diferenças significativas na água corporal total, ou em qualquer das medidas padrão do sangue do estado de hidratação, entre aqueles que beberam café ou aqueles que beberam água, eles não encontraram diferenças no volume de urina de 24 horas ou a urina de concentração entre os dois grupos (Killer, Blannin, & Jeukendrup, 2014).

3.11. Atividade Antitumoral

A relação entre café e cancro tem grande interesse dada a grande variedade de constituintes do café que poderia conferir efeitos protetores através de vários mecanismos biológicos, devido a isso um grande número de estudos epidemiológicos têm investigado a relação entre o consumo de café e a incidência de cancro em vários locais.

3.11.1. Cancro dos Órgãos Sexuais

Várias meta-análises analisaram o efeito do café e seus constituintes sobre o cancro dos ovários (Braem *et al.*, 2012) & (Steevens, 2007) e da mama (Tang *et al.*, 2009) não encontrando qualquer correlação. Já ao nível do cancro do endométrio Bravi *et al.* (2009) verificaram uma diminuição em mulheres bebedoras de café. Sendo no caso do cancro da próstata o resultado inconclusivo, uma vez Park *et al.* (2010) verificaram um aumento do risco de cancro na próstata ou contrário de Yu *et al.*, (2011) que observaram uma diminuição de cancro da próstata.

Tipo de cancro	Meta-análise	Efeito	Referencia
Ovários	16 estudos caso-control e 5 coorte	Neutro	(Steevens, 2007)
	330 849 Mulheres	Neutro	(Braem <i>et al.</i> , 2012)
Endométrio	2 estudos coorte e 7 caso-control	Diminui	(Bravi <i>et al.</i> , 2009)
	10 estudos caso-control e 6 coorte	Diminui	(Je & Giovannucci, 2012)
Mama	9 estudos caso-control e 9 coorte	Neutro	(Tang <i>et al.</i> , 2009)
Próstata	7 estudos caso-control e 4 coorte	Aumenta	(Park <i>et al.</i> , 2010)
	40 estudos coorte	Diminui	(Yu <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 8 - Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro nos órgãos sexuais (ovários, endométrio, mama e próstata)

Estudos mais recentes de Yu *et al* (2011), em relação ao cancro da mama, mostraram que o consumo de café não está ligado ao aumento do risco de contrair cancro de mama, e nenhuma associação entre o consumo de café e a incidência de cancro da mama foi encontrado em mulheres em pós-menopausa. Contudo, em mulheres na pré-menopausa, o consumo de cerca de 4 chávenas de café por dia foi associada com um risco, 38% inferior, de contrair cancro de mama (Arab, 2010). Este efeito parece ser ainda maior em mulheres na pré-menopausa com risco de cancro hereditário (porque carregam a mutação o BRCA1 e BRCA2) que habitualmente bebiam seis ou mais chávenas de café com cafeína / dia, tiveram uma redução estatisticamente significativa de 70% no risco de desenvolver cancro de mama (Nkondjock *et al.*, 2006).

3.11.2. Cancro das Vias Urinárias

Vários estudos analisaram o efeito do café e seus constituintes sobre o cancro da bexiga e os resultados a que chegaram são inconclusivos, uma vez que os estudos coorte incluídos na meta-análise de Zhou *et al* (2012) verificaram que há um efeito neutro entre o consumo de café e a incidência do cancro. Porém Zeegers *et al* (2001) observaram que o café aumenta a probabilidade do desenvolvimento de cancro da bexiga, tal como os 23 caso-control incluídos na meta-análise de Zhou *et al*, (2012).

Tipo de cancro	Meta – análise	Efeito	Referencia
Bexiga	5 estudos coorte	Neutro	(Zhou <i>et al</i> , 2012)
	34 estudos caso-control	Aumenta	(Zeegers <i>et al</i> , 2001)
	23 estudos caso-control	Aumenta	(Zhou <i>et al</i> , 2012)
	40 estudos coorte	Diminui	(Yu <i>et al</i> , 2011)

Tabela 9 – Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro nas vias urinárias (bexiga)

Um estudo têm mostrado que o consumo de café aumenta o risco de desenvolver cancro da bexiga, contudo, a ligação está por esclarecer, porque o risco não tem sido relacionado com a quantidade de café consumido ou por quanto tempo o consumo leva a este risco (Arab, 2010).

3.11.3. Cancro no Trato Digestivo

Várias meta-análises analisaram o efeito do café e seus constituintes sobre o cancro da laringe (Turati *et al*, 2011) e do estômago (Botelho *et al.*, 2006) e não observaram qualquer efeito entre o consumo e a incidência destes cancros. Bravi *et al* (2007), Larsson & Wolk, (2007) & Yu *et al*, (2011) observaram que consumo de café parece diminuir a incidência de cancro no fígado. No caso do cancro do esófago segundo Turati *et al*, (2011) observaram que parece haver um efeito neutro, contudo Yu *et al*, (2011) observaram uma diminuição do risco. Dong, Zou, & Yu (2011) verificou uma diminuição do risco do cancro no pâncreas entretanto Turati *et al* (2012) & Yu *et al* (2011) referiram que o consumo de café não têm qualquer efeito sobre o cancro do pâncreas. Giovannucci, (1998) & Galeone *et al* (2010) constatarem que o consumo de café parece levar a uma diminuição do risco para o desenvolvimento do cancro do colo retal, ao contrário do que foi observado por Je *et al* (2009) e Zhang *et al* (2010) que verificaram que o café não tinha qualquer efeito sobre este cancro. Posto isto, no caso destes três últimos cancros os resultados são inconclusivo, uma vez que os estudos apresentam resultados díspares.

Tipo de cancro	Meta – análise	Referencia	Efeito
Laringe	3 estudos observacionais	(Turati <i>et al</i> , 2011)	Neutro
Esófago	7 estudos observacionais	(Turati <i>et al</i> , 2011)	Neutro
	40 estudos coorte	(Yu <i>et al</i> , 2011)	Diminui
Estômago	23 estudos	(Botelho <i>et al.</i> , 2006)	Neutro
Fígado	6 caso-control e 4 coorte	(Bravi <i>et al.</i> , 2007)	Diminui
	5 caso-control e 4 coorte	(Larsson & Wolk, 2007)	Diminui
	40 estudos coorte	(Yu <i>et al</i> , 2011)	Diminui
Pâncreas	670080 Indivíduos	(Dong <i>et al.</i> , 2011)	Diminui
	37 casos control e 17 coorte	(Turati <i>et al.</i> , 2012)	Neutro
	40 estudos coorte	(Yu <i>et al</i> , 2011)	Neutro
Colo retal	12 caso- control e 5 coorte	(Giovannucci, 1998)	Diminui
	12 estudos coorte	(Je <i>et al</i> , 2009)	Neutro
	13 estudos coorte	(Zhang <i>et al.</i> , 2010)	Neutro
	13 estudos coorte	(Galeone <i>et al</i> , 2010)	Diminui

Tabela 10 - Efeito do consumo de café sobre a incidência do cancro no trato digestivo (língua, laringe, esófago, estômago, fígado, pâncreas, colo retal)

Um dos grupos de maior risco de desenvolver cancro no fígado são os portadores do vírus da hepatite B crónica, Leung *et al* (2011) observaram que os consumidores de café moderados parecem ter um risco menor de cerca de 59% de desenvolver cancro no fígado do que aqueles que não bebem café. O consumo de café também parece reduzir em 22% por chávena de café consumida por dia, o risco da Hepatite C evoluir para cancro do fígado, e reduzir a progressão da doença em 62%, quando consumidas pelo menos três chávenas de café por dia (Freedman *et al* 2009).

3.11.4. Outros Cancros

Pulmão

Um estudo de Baker *et al* (2005), investigou o efeito do consumo de café sobre o risco de cancro de pulmão entre 993 fumantes e 986 antigos fumadores com incidente primário de cancro de pulmão. Os resultados indicaram que existe risco elevado de desenvolver

cancro de pulmão para os participantes que consumiram 2-3 chávenas de café diária ou 4 ou mais chávenas de café diárias. Em contrapartida, o consumo de café descafeinado foi associado à diminuição do risco de cancro de pulmão, tanto para os participantes que consumiram 1 chávena por dia e aqueles que consumiram 2 ou mais chávenas por dia. Estes resultados sugerem que os efeitos quimioprotetores de fitoquímicos no café podem ser ofuscado pelo elevado risco associado com a cafeína desta bebida.

A relação entre o cancro de pulmão e o consumo de café em indivíduos que consumiam entre 5-7 chávenas de café por dia, apresentavam um risco 27% superior de desenvolver cancro de pulmão. Já os que consumiam 2 chávenas de café por dia, tinham um aumento de 14% na possibilidade de desenvolver cancro de pulmão. No entanto, mais uma prova é necessária para esclarecer esta associação, devido aos potenciais efeitos de confusão do tabagismo e outros fatores (Tang *et al*, 2010).

Pele

Lu *et al* (2008), num estudo com ratos verificaram que a cafeína adicionada à água potável, ou colocado diretamente sobre a pele, induziu a morte de células danificadas pela radiação UVB. Em 2009, o mesmo trabalho realizado em culturas de células da pele humana mostrou que a cafeína aumentou a mortalidade das células danificadas por UVBs, diminuindo assim o risco de cancro. O mecanismo molecular subjacente é semelhante em ambas as espécies, o que levou os autores a hipótese de que a cafeína, ou uma substância com um modo de ação semelhante, poderia proteger a pele humana contra a ação deletéria dos UVBs quando aplicada topicamente (Heffernan *et al*, 2009).

4. Conclusão

O café é consumido sobretudo pelo seu efeito estimulante e pelas propriedades organoléticas características, possui uma composição química bastante diversificada e complexa. Alguns dos seus componentes são responsáveis por variadas ações fisiológicas, muitas ainda não totalmente conhecidas e/ou compreendidas.

Não há evidência de que o consumo moderado de café, por indivíduos saudáveis, seja prejudicial. Existem, no entanto, alguns subgrupos da população que são mais sensíveis aos efeitos, pelo que, nestes casos, o consumo desta bebida cafeínada será de evitar.

Segundo o que se pode observar o consumo de café poderá diminuir a risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2. A nível do peso corporal tanto o extrato de café verde com a cafeína se ingeridos regularmente como parte de uma dieta saudável e regime de exercício podem fornecer benefícios para o controlo de peso.

Vários autores observaram que doentes com doença hepática que bebiam mais café tendiam a ter uma fibrose menos grave ou uma progressão mais lenta da mesma. O mesmo foi observado em doentes que tinham fibrose hepática e Hepatite C.

A nível da DRGE e das úlceras pépticas o café parece não apresentar qualquer efeito, já ao nível do intestino verifica-se um aumento da motilidade intestinal.

Existe um impacto significativo no sistema cardiovascular com a maioria dos estudos a mostrar um ligeiro aumento da pressão arterial. Contudo aparenta não aumentar o risco de AVC, doença cardíaca coronária e incidente de fibrilhação arterial. Já ao nível da insuficiência cardíaca parece haver um efeito benéfico entre o consumo de café e a insuficiente cardíaca.

O café segundo alguns estudos diminui o sono, aparenta diminuir a hipótese de desenvolver depressão, aumenta a atenção e melhora a memória imediata. Parece também fornecer proteção na doença de Parkinson e na doença de Alzheimer.

A nível ósseo o consumo de café não parece ser muito benéfico, porque aparenta estar relacionado com perda de massa óssea, menor densidade óssea e aumento do risco de fraturas.

As mulheres que ingerem cafeína sobretudo em início de gestação, tem maior hipótese de sofrerem aborto espontâneo.

Conclusão

Segundo certos estudos a cafeína facilita a atividade respiratória durante duas a quatro horas após a sua ingestão.

A nível diurético não foi encontrada qualquer relação sobre o efeito do café a esse nível.

O efeito antitumoral do café varia com o órgão em causa. Parece reduzir maioritariamente o risco de cancro no endométrio e do fígado. O café aparenta aumentar o risco de desenvolvimento do cancro de pulmão. A nível do cancro do ovário, mama, rins, estômago e laringe o café aparenta não demonstrar qualquer efeito. No caso do efeito do café ao nível do cancro de próstata, bexiga, esófago, pâncreas, colo retal os resultados são inconclusivos.

Bibliografia

- Abrahão, S. A., Gualberto, R., Alvarenga, F., & Lima, A. R. (2008). Compostos bioativos em café integral e descafeinado e qualidade sensorial da bebida. *Pesq. Agropec. Bras*, 43(1), 1799–1804.
- Aldoori, W. H., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., & Rimm, E. B. (1997). A Prospective Study of Alcohol , Smoking , Caffeine , and the Risk of Duodenal Ulcer in Men. *Epidemiology*, 8(4), 420–424.
- Alonso-Salces, R. M., Serra, F., Reniero, F., & Héberger, K. (2009). Botanical and geographical characterization of green coffee (*Coffea arabica* and *Coffea canephora*): Chemometric evaluation of phenolic and methylxanthine contents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 4224–4235.
- Al-Othman, A., Al-Musharaf, S., Al-Daghri, N. M., Yakout, S., Alkharfy, K. M., Al-Saleh, Y., Chrousos, G. P. (2012). Tea and coffee consumption in relation to vitamin D and calcium levels in Saudi adolescents. *Nutrition Journal*, 11(1), 56.
- Alves, R. C., Casal, S., & Oliveira, B. (2009). BENEFÍCIOS DO CAFÉ NA SAÚDE: MITO OU REALIDADE? *Quimica Nova*, 32(8), 2169–2180.
- Arab, L. (2010). Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutrition and Cancer*, 62(3), 271–83.
- Arabbi, P., Genovese, M., & Lajolo, F. (2004). Flavonoids in vegetable foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazilian population. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1124–1131.
- Armitage, J. M., Bowman, L., Clarke, R. J., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., Collins, R. (2010). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 303(24), 2486–94.
- Arya, M. & Rao, L. J. M. (2007). An impression of coffee carbohydrates. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47, 51–67.

Bibliografia

- Augsburg, K., Thorand, B., Kolb, H., Baumert, J., Koenig, W., Chambless, L., Herder, C. (2005). Elevated Levels of Interleukin-18 Predict the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 54(October), 2932–2938.
- Baker, J. a, McCann, S. E., Reid, M. E., Nowell, S., Beehler, G. P., & Moysich, K. B. (2005). Associations between black tea and coffee consumption and risk of lung cancer among current and former smokers. *Nutrition and Cancer*, 52(1), 15–21.
- Banks, M., McFadden, C., & Atkinson, C. (2000). *Manual Enciclopédico do Café*. Lisboa: Editorial Estampa.
- Beans, C., Allred, K. F., Yackley, K. M., Vanamala, J., & Allred, C. D. (2009). Trigonelline Is a Novel Phytoestrogen in coffe beans. *The Journal of Nutrition* 1833–1838.
- Bekedam, E., & Loots, M. (2008). Roasting effects on formation mechanisms of coffee brew melanoidins. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 56, 7138–7145.
- Belitz, H. -D., Grosch, W., & Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry*, (4th ed.) Heidelberg springer: (capítulo 21).
- Bicho, Natalia da Conceição Cavaco; Oliveira, José Filipe Santos; Lindon, Fernando José Cebola; Ramalho, José Cochicho; Leitão, A. E. (2011). *O Café-Origens, Produção, Processamento e Definição de Qualidade* (1º Edição.). Escolar Editora.
- Birerdinc, a, Stepanova, M., Pawloski, L., & Younossi, Z. M. (2012). Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(1), 76–82.
- Bisht, S., & Sisodia, S. (2010). Coffea arabica: A wonder gift to medical science. *Journal of Natural Pharmaceuticals*, 1(1), 58.
- Botelho, F., Lunet, N., & Barros, H. (2006). Coffee and gastric cancer : systematic review and meta-analysis Café e câncer gástrico : revisão sistemática e meta-análise, 22(5), 889–900.
- Braem, M. G. M., Onland-Moret, N. C., Schouten, L. J., Tjønneland, A., Hansen, L., Dahm, C. C., Peeters, P. H. M. (2012). Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1172–81.

- Bravi, F., Bosetti, C., Tavani, A., Bagnardi, V., Gallus, S., Negri, E., La Vecchia, C. (2007). Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(2), 430–5.
- Bravi, F., Scotti, L., Bosetti, C., Gallus, S., Negri, E., La Vecchia, C., & Tavani, A. (2009). Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(2), 130–5.
- Brenelli, S. C. (2003). A EXTRAÇÃO DE CAFEÍNA EM BEBIDAS ESTIMULANTES – UMA NOVA ABORDAGEM PARA UM EXPERIMENTO CLÁSSICO EM QUÍMICA ORGÂNICA. *Qimica Nova*, 26(1), 136–138.
- Brunyé, T. T., Mahoney, C. R., Lieberman, H. R., Giles, G. E., & Taylor, H. a. (2010a). Acute caffeine consumption enhances the executive control of visual attention in habitual consumers. *Brain and Cognition*, 74(3), 186–92.
- Brunyé, T. T., Mahoney, C. R., Lieberman, H. R., & Taylor, H. a. (2010b). Caffeine modulates attention network function. *Brain and Cognition*, 72(2), 181–8.
- Butt, M. S., & Sultan, M. T. (2011). Coffee and its consumption: benefits and risks. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(4), 363–73.
- Cai, L., Ma, D., Zhang, Y., Liu, Z., & Wang, P. (2012). The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), 872–7.
- Cano-Marquina, a, Tarín, J. J., & Cano, a. (2013). The impact of coffee on health. *Maturitas*, 75(1), 7–21.
- Cao, C., Wang, L., Lin, X., & Arendash, G. (2011). Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 323–35.
- Castillo, M. del, Ames, J., & Gordon, M. (2002). Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 3698–3703.
- Cho, J.-Y., Kim, H.-S., Kim, D.-H., Yan, J.-J., Suh, H.-W., & Song, D.-K. (2005). Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on astrocyte activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(6), 901–7.

Bibliografia

- Christensen, B., Mosdol, a, Retterstol, L., Landaas, S., & Thelle, D. S. (2001). Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol--a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(3), 302–7.
- Clifford, M. N. (1999). Review Chlorogenic acids and other cinnamates – nature , occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture* , 79, 362–372.
- Clifford, M. N. (2000). Review Chlorogenic acids and other cinnamates – nature , occurrence , dietary burden , absorption and metabolism, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80, 1033–1043.
- Conen, D., Chiuve, S. E., Everett, B. M., Zhang, S. M., Buring, J. E., & Albert, C. M. (2010). Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(3), 509–14.
- Cooper, L. A., Liang, K., Young, J. H., Ford, D. E., & Klang, M. (2002). Coffee Intake and Risk of Hypertension. *American Medical Association*, 162, 657-662
- Cropley, V., Croft, R., Silber, B., Neale, C., Scholey, A., Stough, C., & Schmitt, J. (2012). Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. *Psychopharmacology*, 219(3), 737–49.
- Crozier, T. W. M., Stalmach, A., Lean, M. E. J., & Crozier, A. (2012). Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food & Function*, 3(1), 30–3.
- Cunha, A. P. (2010). *Farmacognosia e Fitoquímica* (3th ed.). Fundação Calouste Gulbenkian.
- Daglia, M., Racchi, M., & Papetti, A. (2004). In vitro and ex vivo antihydroxyl radical activity of green and roasted coffee. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1700–1704.
- De Koning Gans, J. M., Uiterwaal, C. S. P. M., van der Schouw, Y. T., Boer, J. M. a, Grobbee, D. E., Verschuren, W. M. M., & Beulens, J. W. J. (2010). Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(8), 1665–71.

Decreto-Lei n.º 53/1989 de 22 de Fevereiro (1989). *Diário da República* n.º 111- 1.ª série. Ministério do Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do território. Lisboa

Decreto-Lei n.º 124/2001 de 17 de Junho (2001). *Diário da República* n.º 90- 1.ª série. Ministério do Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do território. Lisboa

Decreto-Lei n.º 78/2013 de 11 de Junho (2013). *Diário da República* n.º 111- 1.ª série. Ministério do Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do território. Lisboa

Del Rio, D., Stalmach, A., Calani, L., & Crozier, A. (2010). Bioavailability of coffee chlorogenic acids and green tea flavan-3-ols. *Nutrients*, 2(8), 820–33.

Devasagayam, T., & Kamat, J. (1996). Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1282, 63–70.

Díaz-Rubio, M., & Saura-Calixto, F. (2007). Dietary fiber in brewed coffee. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 1999–2003.

Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2014). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care*, 37(2), 569–86.

Dong, J., Zou, J., & Yu, X.-F. (2011). Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 17(9), 1204–10.

Drake, C., Roehrs, T., Shambroom, J., & Roth, T. (2013). Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(11).

Duarte, G. S., Pereira, A. a., & Farah, A. (2010). Chlorogenic acids and other relevant compounds in Brazilian coffees processed by semi-dry and wet post-harvesting methods. *Food Chemistry*, 118(3), 851–855.

Dubray, B. (2013). Priority Medicines for Europe and the World " A Public Health Approach to Innovation" Alzheimer Disease and other Dementias.

Einöther, S. J. L., & Giesbrecht, T. (2012). Caffeine as an attention enhancer: reviewing existing assumptions. *Psychopharmacology*, 225(2), 251–274.

Esquivel, P., & Jiménez, V. M. (2012). Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International*, 46(2), 488–495.

Bibliografia

- Farag, N. H., Vincent, A. S., McKey, B. S., Whitsett, T. L., & Lovallo, W. R. (2005). Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. *The American Journal of Cardiology*, 95(11), 1389–92.
- Farah, A., & Donangelo, C. M. (2006). Phenolic compounds in coffee. *Braz. J. Plant Physio*, 18(1), 23–36.
- Farris, P. (2007). Idebenone, green tea, and Coffeeberry® extract: new and innovative antioxidants. *Dermatologic Therapy*, 20(13), 322–329.
- Fhara. et al (2012). *Coffee: emerging health effects and disease prevention*. EUA, Wiley - Blackwell.
- Flanagan, J., Bily, A., Rolland, Y., & Roller, M. (2013). Lipolytic Activity of Svetol®, a Decaffeinated Green Coffee Bean Extract. Wiley Online Library, (August), 15–17.
- Fogliano, V., & Morales, F. J. (2011). Estimation of dietary intake of melanoidins from coffee and bread. *Food & Function*, 2(2), 117–23.
- Galeone, C., Turati, F., La Vecchia, C., & Tavani, A. (2010). Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control: CCC*, 21(11), 1949–59.
- Gelber, R., Petrovitch, H., & Masaki, K. (2011). Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 23(4), 607–615.
- Geleijnse, J. M. (2008). Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. *Vascular Health and Risk Management*, 4(5), 963–70.
- Giovannucci, E. (1998). Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 147(11), 1043-1052.
- Godos, J., Pluchinotta, F. R., Marventano, S., Buscemi, S., Li Volti, G., Galvano, F., & Grosso, G. (2014). Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 7486, 1–12.
- Goldstein, J., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Ryan, R. E., & Lipton, R. B. (2006). Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute

Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. *Blackwell Publishing*, 46, 444–453.

González-Ríos, O., Suárez-Quiroz, M. L., Boulanger, R., Barel, M., Guyot, B., Guiraud, J.-P., & Al., E. (2007). Impact of “ecological” post-harvest processing on the volatile fraction of coffee beans: I. Green coffee. *Journal of Food Composition of Analysis*, 20, 289–296.

Gotteland, M., & Saturnino, D. P. (2007). ALGUNAS VERDADES SOBRE EL CAFÉ SOME TRUES CONCERNING THE COFFEE . *Revista Chilena de Nutrición*, 34, 105–115.

Greenwood, D. C., Alwan, N., Boylan, S., Cade, J. E., Charvill, J., Chipps, K. C., ... Wild, C. P. (2010). Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *European Journal of Epidemiology*, 25(4), 275–80.

Gressner, O. (2009). About coffee, cappuccino and connective tissue growth factor-Or how to protect your liver!?. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28(1), 1–10.

Gressner, O. a, Lahme, B., Siluschek, M., & Gressner, A. M. (2009). Identification of paraxanthine as the most potent caffeine-derived inhibitor of connective tissue growth factor expression in liver parenchymal cells. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 29(6), 886–97.

Grubben, M. J., Boers, G. H., Blom, H. J., Broekhuizen, R., de Jong, R., van Rijt, L., Katan, M. B. (2000). Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 480–4.

Gutiérrez-Grobe, Y., Chávez-Tapia, N., Sánchez-Valle, V., Gavilanes-Espinar, J. G., Ponciano-Rodríguez, G., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2012). High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Annals of Hepatology*, 11(3), 350–5.

Hallström, H., Melhus, H., Glynn, A., Lind, L., Syvänen, A.-C., & Michaëlsson, K. (2010). Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women: a cohort study. *Nutrition & Metabolism*, 7, 12.

Bibliografia

- Hallström, H., Wolk, a, Glynn, a, & Michaëlsson, K. (2006). Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation*, 17(7), 1055–64.
- Halvorsen, B., & Carlsen, M. (2006). Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95–135.
- Hamza, T. H., Chen, H., Hill-Burns, E. M., Rhodes, S. L., Montimurro, J., Kay, D. M., Payami, H. *et al* (2011). Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genetics*, 7(8), e1002237.
- Hartley, T. R., Sung, B. H., Pincomb, G. A., Whitsett, T. L., Michael, F., Lovallo, W. R., & Wilson, M. F. (2000). Hypertension Risk Status and Effect of Caffeine on Blood Pressure. *Hypertension*, 36,137–141.
- Heaney, R. . (2002). Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food and Chemical Toxicology*, 40(9), 1263–1270.
- Heckman, M. a, Weil, J., & Gonzalez de Mejia, E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of Food Science*, 75(3), 77–87.
- Heffernan, T. P., Kawasumi, M., Blasina, A., Anderes, K., Conney, A. H., & Nghiem, P. (2009). ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(7), 1805–15.
- Hofmann, F. B., Board, E., Beavo, J. A., Barrett, J. E., Ganten, D., Geppetti, P., Rosenthal, W. (2011). *Handbook of Experimental Pharmacology*. USA: Springer.
- Homocysteine Studies, C. (2002). Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA*, 288(16), 2015–22.
- Huopio, J., & Kro, H. (2000). International Original Article Risk Factors for Perimenopausal Fractures : A Prospective Study. *Osteoporos Int*, 11, 219–227.

- Huxley, R., Man, C., Lee, Y., Barzi, F., & Timmermeister, L. (2009). Coffee, Decaffeinated Coffee, and Tea Consumption in Relation to Incident Type 2 Diabetes Mellitus *American Medical Association*, 169(22), 2053–2063.
- ICO. (2014a). International Coffee Organization. [Consultado Setembro de 2014] Disponível em: http://www.ico.org/pt/coffee_storyp.asp?section=Sobre_ns
- ICO. (2014b). International Coffee Organization. *World coffee trade (1963 – 2013): A review of the markets, challenges and opportunities facing the sector*. [Consultado em Setembro de 2014] Disponível em: <http://dev.ico.org/documents/cy2013-14/icc-111-5-r1p-world-coffee-outlook.pdf>
- ICO (2014c). International Coffee Organization. [Consultado Setembro de 2014] Disponível em: http://www.ico.org/pt/botanical_p.asp
- Illy (2014) [Consultado Setembro de 2014] Disponível em: <http://www.illy.com/wps/wcm/connect/pt/coffee/cafe-mundo>
- Investigators. (2006). [Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease]. *N Engl J Med*, 46(5), 1567–1577.
- Jang, E. S., Jeong, S.-H., Hwang, S. H., Kim, H. Y., Ahn, S. Y., Lee, J., Lee, D. H. *et al* (2012). Effects of coffee, smoking, and alcohol on liver function tests: a comprehensive cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, 12(1), 145.
- Je, Y., & Giovannucci, E. (2012). Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 131(7), 1700–10.
- Je, Y., Liu, W., & Giovannucci, E. (2009). Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(7), 1662–8.
- Jee, S. H., He, J., Appel, L. J., Whelton, P. K., Suh, I., & Klag, M. J. (2001). Coffee Consumption and Serum Lipids : A Meta-Analysis of Randomized, 153(4), 353–362.
- Jiang, X., Zhang, D., & Jiang, W. (2014). Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Nutrition*, 53(1), 25–38.

Bibliografia

- Júdice, P. B., Magalhães, J. P., Santos, D. A., Matias, C. N., Carita, A. I., Armada-da-silva, P. A. S., ... Silva, A. M. (2013). A moderate dose of caffeine ingestion does not change energy expenditure but decreases sleep time in physically active males : a double-blind randomized controlled trial, *Appl. Physiol. Nutr. Metab*, 56, 49–56.
- Kempf, K., Herder, C., Erlund, I., Kolb, H., Martin, S., Carstensen, M., ... Tuomilehto, J. (2010). Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 950–7.
- Killer, S. C., Blannin, A. K., & Jeukendrup, A. E. (2014). No evidence of dehydration with moderate daily coffee intake: a counterbalanced cross-over study in a free-living population. *PloS One*, 9(1), e84154. d
- Kim, J., Oh, S.-W., Myung, S.-K., Kwon, H., Lee, C., Yun, J. M., & Lee, H. K. (2014). Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E*, 27(4), 311–7.
- Kishida, K., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2012). Molecular Mechanisms of Diabetes and Atherosclerosis: Role of Adiponectin. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12(2), 118–131.
- Korpelainen, R., Korpelainen, J., Heikkinen, J., Väänänen, K., & Keinänen-Kiukaanniemi, S. (2003). Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporosis International*. 14(1), 34–43.
- Koshiro, Y., Zheng, X.-Q., Wang, M.-L., Nagai, C., & Ashihara, H. (2006). Changes in content and biosynthetic activity of caffeine and trigonelline during growth and ripening of *Coffea arabica* and *Coffea canephora* fruits. *Plant Science*, 171(2), 242–250.
- Krebs, J. D., Parry-Strong, A., Weatherall, M., Carroll, R. W., & Downie, M. (2012). A cross-over study of the acute effects of espresso coffee on glucose tolerance and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(9), 1231–7.
- Lacerda, S. A., Matuoka, R. I., Macedo, R. M., Petenusci, S. O., Campos, A. A., & Brentegani, L. G. (2010). Bone quality associated with daily intake of coffee: a

biochemical, radiographic and histometric study. *Brazilian Dental Journal*, 21(3), 199–204.

Landin-Wilhelmsen, K., Johansson, S., Rosengren, A., Dotevall, A., Lappas, G., Bengtsson, B.A. & Wilhelmsen, L. (2000). Calcaneal ultrasound measurements are determined by age and physical activity. Studies in two Swedish random population samples. *Journal of Internal Medicine*, 247(2), 269–278.

Lane, James D;Hwang, Allen L;Feinglos, Mark N;Surwit, R. S. (2007). Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology*. 13(3):239-43.

Larsson, S. C., & Orsini, N. (2011). Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 174(9), 993–1001.

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 132(5), 1740–5.

Lima, Fabiana Accioly de; Sant'ana, Antônio Euzébio Goulart; Ataíde, Terezinha da Rocha; Omena, Cristhiane Maria Bazílio de; Menezes, Maria Emília da Silva; Vasconcelos, Sandra Mary Lima. (2010). Café e saúde humana: um enfoque nas substâncias presentes na bebida relacionadas às doenças, *Revista de Nutrição* 23(6), 1063–1073.

Loopstra-Masters, R. C., Liese, a D., Haffner, S. M., Wagenknecht, L. E., & Hanley, a J. (2011). Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*, 54(2), 320–8.

Lopez-Garcia, E., van Dam, R. M., Willett, W. C., Rimm, E. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., ... Hu, F. B. (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*, 113(17), 2045–53.

Lozano, R.,; García, Y.; Tafalla, D.;Albaladejo, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19(3), 225–238.

Bibliografia

- Lu, Y.-P., Lou, Y.-R., Peng, Q.-Y., Xie, J.-G., Nghiem, P., & Conney, A. H. (2008). Effect of caffeine on the ATR/Chk1 pathway in the epidermis of UVB-irradiated mice. *Cancer Research*, 68(7), 2523–9.
- Lucas, M. ; Mirzaei, F.; Okerek, O.; Willet, W.; O'Reilly, E.; Koenen , K. & Ascherio, a. (2011). Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *American Medical Association*, 171(17), 1571–1578.
- Ludwig, I. a, Clifford, M. N., Lean, M. E. J., Ashihara, H., & Crozier, A. (2014). Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food & Function*, 5(8), 1695–717.
- Machado, S. R., Parise, E. R., & Carvalho, L. De. (2013). Coffee has hepatoprotective benefits in Brazilian patients with chronic hepatitis C even in lower daily consumption than in American and European populations. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 18(2), 170–6. 1
- MacKenzie, T., Comi, R., Sluss, P., Keisari, R., Manwar, S., Kim, J., ... Baron, J. a. (2007). Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56(12), 1694–8.
- Martins, A. S. (2003.). *Micotoxinas Contaminantes Do Café*. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.
- Masterton, G. S., & Hayes, P. C. (2010). Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(11), 1277–83.
- Mazzafera, P., & Silvarolla, M. B. (2010). Caffeine content variation in single green Arabica coffee seeds. *Seed Science Research*, 20, 163–167.
- Mejia, E. G. De, & Ramirez-Mares, M. V. (2014). Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2–5.
- Melo;, S. (2011). BIOLOGY OF REPRODUCTION *Coffea arábica* . L . e *Coffea canephora* Pierre. *REVISTA VERDE DE AGROECOLOGIA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL*, 1–7.
- Mesas, A. E., Leon-Muñoz, L. M., Rodriguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2011). 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*, 94(4), 1113–26.

Milne, G. L., Yin, H., Hardy, K. D., Davies, S. S., & Roberts, L. J. (2011). Isoprostane generation and function. *Chemical Reviews*, 111(10), 5973–96.

Modi, A., Feld, J., Park, Y., Kleiner, D., Everhart, J., & Liang, J. (2011). Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* .. *Hepatology*, 51(1), 201–209.

Molloy, J. W., Calcagno, C. J., Williams, C. D., Jones, F. J., Torres, D. M., & Harrison, S. a. (2012). Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(2), 429–36.

Morales, F. J.;Somoza, V. & Fogliano, V. (2012). Physiological relevance of dietary melanoidins, *Amino Acids*, 42, 1097–1109.

Moreira, A. S. P., Nunes, F. M., Domingues, M. R., & Coimbra, M. a. (2012). Coffee melanoidins: structures, mechanisms of formation and potential health impacts. *Food & Function*, 3(9), 903–15.

Mursu, J., Voutilainen, S., Nurmi, T., Alfthan, G., Virtanen, J. K., Rissanen, T. H., ... Salonen, J. T. (2005). The effects of coffee consumption on lipid peroxidation and plasma total homocysteine concentrations: a clinical trial. *Free Radical Biology & Medicine*, 38(4), 527–34.

Naidoo N, Chen C, Rebello SA,. Cholesterol-raising diterpenes in types of coffee commonly consumed in Singapore. Indonesia and India and associations with blood lipids: a survey and cross sectional study. *Nutrition Journal* 2011;10:48.

Nakanishi, N., Nakamura, K., Nakajima, K., Suzuki, K., & Tatara, K. (2000). Coffee consumption and decreased serum c -glutamyltransferase : a study of middle-aged Japanese men. *European Journal of Epidemiology*, 16, 419–423.

NCA (2014a). National Coffee Association. [Consultado Setembro de 2014] Disponível em: <http://www.ncausa.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=68>

NCA (2014b). National Coffee Association. [Consultado Setembro de 2014] Disponível em: <http://www.ncausa.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=67>

Bibliografia

- Nkondjock, A., Ghadirian, P., Kotsopoulos, J., Lubinski, J., Lynch, H., Kim-Sing, C., ... Narod, S. a. (2006). Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 118(1), 103–7. d
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 72(6), 893–901.
- O’Keefe, J. H., Bhatti, S. K., Patil, H. R., DiNicolantonio, J. J., Lucan, S. C., & Lavie, C. J. (2013). Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(12), 1043–51.
- Olthof, M. R., Hollman, P. C., Zock, P. L., & Katan, M. B. (2001). Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(3), 532–8.
- Palacios, N., Gao, X., McCullough, M. L., Schwarzschild, M. a, Shah, R., Gapstur, S., & Ascherio, A. (2012). Caffeine and risk of Parkinson’s disease in a large cohort of men and women. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(10), 1276–82.
- Pandeya, N., Green, a C., & Whiteman, D. C. (2011). Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. *Diseases of the Esophagus : Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E.*, 25(7), 573–83.
- Park, C.-H., Myung, S.-K., Kim, T.-Y., Seo, H. G., Jeon, Y.-J., & Kim, Y. (2010). Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *BJU International*, 106(6), 762–9.
- Pellegrini, N., Serafini, M., Colombi, B., Del Rio, D., Salvatore, S., Bianchi, M. & Brighenti, F. (2003). Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *The Journal of Nutrition*, 2812–2819.

- Pham, N. M., Nanri, A., Kurotani, K., Kuwahara, K., Kume, A., Sato, M., ... Mizoue, T. (2013). Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutrition*, 17(3), 625–33.
- Pollack, A. Z., Buck Louis, G. M., Sundaram, R., & Lum, K. J. (2010). Caffeine consumption and miscarriage: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*, 93(1), 304–6.
- Pulido, R., Hernández-García, M., & Saura-Calixto, F. (2003). Contribution of beverages to the intake of lipophilic and hydrophilic antioxidants in the Spanish diet. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(10), 1275–82.
- Rapuri, P.; Gallagher, J.; Kinyamu, K. & Ryschon, L. (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, (1), 694–700.
- Renda, G., Zimarino, M., Antonucci, I., Tatasciore, A., Ruggieri, B., Bucciarelli, T., ... Caterina, R. De. (2012). Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4(4), 241–248.
- Ribeiro, J. a, & Sebastião, A. M. (2010). Caffeine and adenosine. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 20 Suppl 1, S3–15.
- Richardson, T., Baker, J., Thomas, P. W., Meckes, C., Rozkovec, A., & Kerr, D. (2009). Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, *Q J Med*, 102, 555–561.
- Rodrigues, N. P., & Bragagnolo, N. (2013). Identification and quantification of bioactive compounds in coffee brews by HPLC–DAD–MSn. *Journal of Food Composition and Analysis*, 32(2), 105–115.
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Morens, D. M., Grandinetti, a, Tung, K. H., ... White, L. R. (2000). Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 283(20), 2674–9.
- Ruhl, C. E., & Everhart, J. E. (2005). Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*, 128(1), 24–32.

Bibliografia

- Ruusunen, A., Lehto, S. M., Tolmunen, T., Mursu, J., Kaplan, G. a, & Voutilainen, S. (2010). Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutrition*, 13(8), 1215–20.
- Sakamoto, W., Nishihira, J., Fujie, K., Iizuka, T., Handa, H., Ozaki, M., & Yukawa, S. (2001). Effect of coffee consumption on bone metabolism. *Bone*, 28(3), 332–336.
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Sc, M., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., ... Tin, W. (2006). Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, *The new england journal of medicine*, 2112–2121.
- Shimamoto, T., Yamamichi, N., Kodashima, S., Takahashi, Y., Fujishiro, M., Oka, M., ... Koike, K. (2013). No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PloS One*, 8(6), e65996.
- Silva, A.; Júdice, P.; Matias, c.; Santos, D., Sardinha, L. (2013). Total body water and its compartments are not affected by ingesting a moderate dose of caffeine in healthy young adult males. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 38: 626–632
- Silva, D., Nascimento, M., & Moreira, A. (2007). Verificação da presença de compostos fenólicos com propriedades antioxidantes em amostras de café. *Nutrire* ,32, 41–58.
- Snel, J., & Lorist, M. M. (2011). In Effects of caffeine on sleep and cognition. *Progress in brain research* (1st ed., Vol. 190, pp. 105–17). Elsevier B.V.
- Soares, S. E. (2002). Ácidos fenólicos como antioxidantes, *Rev. Nutr.*,15(1), 71–81.
- Sousa, C. M. D. M., Rocha, H., Vieira-jr, G. M., Ayres, M. C. C., Costa, L. S., Araújo, D. S., ... Moore, M. H. E. (2007). FENÓIS TOTAIS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE CINCO PLANTAS MEDICINAIS. *Quimica Nova*, 30(2), 351–355.
- Speer, K., & Kölling-Speer, I. (2006). The lipid fraction of the coffee bean. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 18(1965), 201–216.
- Steevens, J., Schouten, L. J., Verhage, B. a J., Goldbohm, R. a, & van den Brandt, P. a. (2007). Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 97(9), 1291–4.

- Strandhagen, E., & Thelle, D. S. (2003). Filtered coffee raises serum cholesterol: results from a controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(9), 1164–8.
- Stroffolini, T., Cotticelli, G., Medda, E., Niosi, M., Del Vecchio-Blanco, C., Addolorato, G., ... Loguercio, C. (2010). Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 30(6), 867–70.
- Sugiyama, K., Kuriyama, S., Akhter, M., Kakizaki, M. Tsuji, I. (2010). Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *The Journal of Nutrition*, 1007–1013.
- Svilaas, A., Sakhi, A. K., Andersen, L. F., Svilaas, T., Stro, E. C., Jacobs, D. R., ... Blomhoff, R. (2004). Human Nutrition and Metabolism Intakes of Antioxidants in Coffee, Wine, and Vegetables Are Correlated with Plasma Carotenoids in Humans, *The Journal of Nutrition*, 562–567.
- Tang, N., Wu, Y., Ma, J., Wang, B., & Yu, R. (2010). Coffee consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 67(1), 17–22.
- Tang, N., Zhou, B., Wang, B., & Yu, R. (2009). Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(3), 290.e1–9.
- Dubray, B. (2013). Priority Medicines for Europe and the World " A Public Health Approach to Innovation" Alzheimer Disease and other Dementias.
- Tavares, C., & Sakata, R. K. (2012). Cafeína para o Tratamento de Dor. *Rev Bras Anesthesiol*, 62(3), 387-401.
- Tohda, C., Kuboyama, T., & Komatsu, K. (2005). Search for natural products related to regeneration of the neuronal network. *Neuro-Signals*, 14(1-2), 34–45.
- Turati, F., Galeone, C., Edefonti, V., Ferraroni, M., Lagiou, P., La Vecchia, C., & Tavani, a. (2012). A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23(2), 311–8.
- Turati, F., Galeone, C., La Vecchia, C., Garavello, W., & Tavani, a. (2011). Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational

- studies. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 22(3), 536–44.
- Uiterwaal, C. S. P. M., Verschuren, W. M. M., Bueno-de-mesquita, H. B., Ocké, M., & Geleijnse, J. M. (2007). Coffee intake and incidence of hypertension 1 – 3, (2), 718–723.
- Urgert, R., van Vliet, T., Zock, P. L., & Katan, M. B. (2000). Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1107–10.
- VanHaitsma, T.,; Mickleborough, T.; Stager, J.; Koceja, D.; Lindley, M. & Chapman R. (2010). Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med*,
- Wang, G.-F., Shi, L.-P., Ren, Y.-D., Liu, Q.-F., Liu, H.-F., Zhang, R.-J., ... Zuo, J.-P. (2009). Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antiviral Research*, 83(2), 186–90.
- Wang, H., Qian, H., & Yao, W. (2011). Melanoidins produced by the Maillard reaction : Structure and biological activity. *Food Chemistry*, 128(3), 573–584.
- Wedick, N. M., Brennan, A. M., Sun, Q., Hu, F. B., Mantzoros, C. S., & van Dam, R. M. (2011). Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 10(1), 93.
- Weng, X., Odouli, R., & Li, D.-K. (2008). Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(3), 279.e1–8.
- Winkelmayer, W. C., Stampfer, M. J., Curhan, G. C. & Willett W.C. (2005). Habitual Caffeine Intake and the Risk of Hypertension in Women, *American Medical Association*, 294(18), 2330-2335.
- Wu, J., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W., Chen, W., Wang, C., & Chen, Y. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases : A meta-analysis of 21 prospective cohort studies ☆. *International Journal of Cardiology*, 137(3), 216–225.
- Yoshimura, N., Suzuki, T., Hosoi, T., & Orimo, H. (2005). Epidemiology of hip fracture in Japan: incidence and risk factors. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 23(S1), 78–80.

Yu, X., Bao, Z., Zou, J., & Dong, J. (2011). Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*, 11(1), 96.

Yukawa, G. S., Mune, M., Otani, H., Tone, Y., Liang, X.-M., Iwahashi, H., & Sakamoto, W. (2004). Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. *Biochemistry. Biokhimiia*, 69(1), 70–4.

Zeegers, M. P., Tan, F. E., Goldbohm, R. a, & van den Brandt, P. a. (2001). Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 30(2), 353–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369742>

Zhang, B.-Y., Wei, Y.-S., Niu, J.-M., Li, Y., Miao, Z.-L., & Wang, Z.-N. (2010). Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 108(2), 135–8.