

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Os benefícios e a segurança do consumo diário de café

Daniel Arellano Campello

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a. Dra. Elfriede Marianne Bacchi

São Paulo

2020

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
1.1 CAFEEIROS	5
1.2 O CAFÉ HOJE NO MUNDO	6
1.3 O CAFÉ QUE BEBEMOS	8
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
4.1 CAFÉÍNA	13
4.2 ÁCIDOS CLOROGÊNICOS	14
4.3 MELANOIDINAS	16
4.4 DITERPENOS	17
4.5 TROGONELINA	19
4.6 O CONSUMO DIÁRIO DE CAFÉ E SEUS EFEITOS	19
5. CONCLUSÃO	24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

LISTA DE ABREVIATURAS

DC - Doença Cardiovascular(es)

IM - Infarto do Miocárdio

OIC – Organização Internacional do Café

RESUMO

CAMPELLO, D.A. . **Os benefícios e a segurança do consumo diário de café.** 2009. no. 28. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: *coffee, coffee consumption, coffee+chlorogenic acids, coffee+trigonelin.*

INTRODUÇÃO: O café tem registros de seu consumo na humanidade desde o século 15 no lêmên. O cultivo e consumo da bebida se difundiu da região do Oriente Médio para o mundo rapidamente. Nos dias de hoje a popularidade da bebida é tamanha, sendo uma das bebidas mais consumidas no mundo. Com uma produção de cerca de 171 milhões de sacas de 60 kg em 2018/2019 e um consumo estimado de cerca de 2,25 bilhões de xícaras por dia no mundo, precisamos compreender o efeito das diversas substâncias presentes na bebida em nosso organismo quando consumidas diariamente. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão dos estudos dos últimos 20 anos sobre o café e verificar os efeitos que seu consumo pode ocasionar a longo prazo. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Este trabalho foi realizado a partir de uma busca na literatura científica em bases de dados com foco no material publicado, preferencialmente, no intervalo de 2000 até os dias de hoje. O foco da pesquisa foram revisões e estudos realizados sobre o consumo de café, a ação de seus compostos no organismo, e também os efeitos associados ao consumo a longo prazo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Esta revisão baseou-se em três grandes meta-análises entre outros artigos, e foi possível observar e constatar a existência de diversos benefícios associados ao consumo diário do café. A bebida que no início foi bastante castigada pela sua associação única com a cafeína e os efeitos negativos associados, passou a ser objeto de mais estudos e com eles teve seus reais efeitos mais bem compreendidos. Com os registros da presença de substâncias como ácidos clorogênicos, melanoidinas, diterpenos, trigonelina na bebida que é consumida, e com o estudo dos efeitos dessas substâncias podemos desvendar o que o consumo traz para o organismo. Estudos hoje apontam inclusive a cafeína como causadora de benefícios atrelados ao consumo diário. A variedade de efeitos associados ao consumo diário de café se estende de ação anti-inflamatória a proteção contra neurodegeneração. **CONCLUSÃO:** Este trabalho destaca a importância de compreender a relevância de hábitos simples como tomar uma xícara de café. Nesta revisão foi possível avaliar os efeitos positivos do consumo diário do café para o organismo, e também desmistificar alguns efeitos negativos anteriormente associados à bebida.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cafeeiros

Os grãos de café são oriundos de plantas denominadas cafeeiros. Essas plantas são classificadas como Angiospermas, Dicotiledôneas, da família Rubiaceae e do gênero *Coffea*. Nativo (selvagem) da Etiópia, a história do café começa com lendas relacionadas ao consumo do fruto por volta do século 9. Uma das lendas conta que pastores de cabra observaram que os animais demonstravam agitação após comerem o fruto de certa árvore e incorporaram este hábito. Nessa época os grãos eram consumidos crus ou após serem fritos em manteiga. Os primeiros registros sobre o conhecimento do cafeeiro e do consumo da bebida de café são do século 15 nos mosteiros de Sufi, na cidade de Mocca no Iêmen. A história sobre o consumo do café torrado e fervido possui uma lenda que conta sobre um homem, Sheikh Omar, que possuía a habilidade de curar as pessoas com suas orações. Omar foi exilado da cidade de Mocca, permanecendo em uma caverna nos desertos. Passando fome, o homem consumiu frutos desconhecidos que possuíam um sabor amargo. Ele então torrou os grãos, que se tornaram duros e ele teve de fervê-los em água. Obteve um líquido marrom e de aroma agradável. O mais importante é que consumindo tal bebida ele recuperou as forças e pôde caminhar por dias. As histórias sobre sua “bebida milagrosa” chegaram a Mocca e ele foi convocado a retornar e foi feito um santo. Outra abordagem diz que o arcanjo Gabriel deu a Mohammed o conhecimento sobre o café. E desta forma a bebida teria vindo para substituir o álcool, cujo consumo era restrito (WOLF; BRAY; POPKIN; 2008).

Apesar da origem exata do conhecimento não poder ser confirmada, acredita-se que a chegada do café no Iêmen ocorreu por meio das rotas mercantes do Mar Vermelho, originando a produção e consumo local. A capacidade de manter os indivíduos despertos foi apreciada e a bebida adotada pela cultura muçulmana devido ao seu poder de mantê-los acordados durante rituais que duravam a noite inteira. Além disso, acredita-se que as casas de café, nas sociedades muçulmanas, tiveram o mesmo papel das tavernas europeias: eram lugares para se encontrar e conversar. Houve grandes tentativas do império turco-otomano de manter o monopólio do produto. Os grãos exportados eram fervidos para impedir que germinassem. Porém a própria expansão da religião carregou consigo os costumes e os conhecimentos do cultivo do café. Em 1554 o consumo da bebida de café já havia se espalhado do Egito

até Istambul. Logo o consumo alcançou a Europa, aparecendo em 1615 em Veneza, 1644 na França, 1650 na Inglaterra e Viena, e em 1668 chegava à América do Norte. Os europeus começaram a diversificar o consumo adicionando leite e mel as bebidas e também expandiram as formas de prepará-la. Por volta de 1700 a França começou a cultivar café na ilha de Martinica e de lá foi levada à América do Sul. Uma curiosidade interessante é que o café foi importante para colonos americanos que viam no chá inglês um símbolo das injustiças imperiais, e a disponibilidade do café facilitou a substituição do hábito (WOLF; BRAY; POPKIN; 2008).

Atualmente são conhecidas mais de 100 espécies do gênero *Coffea*. Estas são plantas perenes, podem ser arbustos de 2 a 5 metros ou também pequenas árvores de até 10 metros de altura. Seus frutos podem ser ovalados ou redondos, e quando maduros apresentam colorações que variam entre amarelo, vermelho e marrom. Comercialmente as espécies de maior importância mundialmente são *Coffea arabica* L., descrita em 1753 e *Coffea canephora* L., descrita em 1895, sendo que a primeira delas corresponde a 60% da produção mundial (INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION, 2020).

A espécie *C. arabica* foi descrita pela primeira vez no século 18. É um arbusto grande com folhas ovaladas verde-escuras mais adaptado a temperaturas amenas de 15 a 24 °C. Produz frutos ovais, geralmente, com duas sementes (grãos de café) achatadas, com tempo de amadurecimento de 7 a 9 meses. Seus grãos apresentam teor de cafeína entre 0,8 e 1,4%. Esta espécie é cultivada em toda a América Latina, na África Central e Oriental, na Índia e na Indonésia. Já a espécie *C. canephora* foi descrita somente no século 19 e apresenta-se como uma pequena árvore de até 10 metros de altura. Seus frutos são arredondados e com sementes ovaladas, estas com um teor de cafeína de 1,7 a 4,0%. É mais adaptada a climas quentes com temperaturas de 24 a 30 °C. Seu cultivo é realizado na África Ocidental e Central, no Sudoeste da Ásia e no Brasil (INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION, 2020).

1.2. O café hoje no mundo

Após sua chegada em todos os continentes, a popularidade do café foi aumentando significativamente até os dias atuais, sendo uma das bebidas mais consumidas no mundo. No Brasil a chegada da planta ocorreu em 1727 trazida da Guiana Francesa pelo oficial português Francisco de Mello Palheta e foi cultivada

primeiramente no Pará. Somente em 1781 o café começou a ser cultivado no Rio de Janeiro, daí surgia um novo ciclo econômico no país, após o ciclo do ouro. O cultivo foi se espalhando pelo vale do rio Paraíba e a partir da década de 1880, São Paulo passa a ser o principal produtor do país. A produção de café foi grande responsável pelo surgimento de riquezas e progresso no Império e na Primeira República. Graças aos lucros desta lavoura surgiram estradas de ferro, foram promovidos avanços na urbanização, atração de imigrantes europeus e até mesmo o deslocamento do poder do nordeste para o sudeste do país (ABIC, 2020).

Em 2016/2017 foram produzidos 151,62 milhões de sacas de 60 kg de café, e estima-se que 2,25 bilhões de xícaras de café são consumidas todos os dias mundialmente (NIEBER, 2017). Nos Estados Unidos são consumidos mais de 400 milhões de xícaras por dia. Hoje 2 em cada 3 americanos ingerem café diariamente (SAAD, 2015), tornando o país a nação com maior consumo *per capita* (O'KEEFFE *et al.*, 2013). No Brasil isso não é diferente. O consumo vem aumentando, atingindo 21 milhões de sacas entre nov./2017 e out./2018, colocando o país em segundo na lista de maiores consumidores, em números absolutos (ABIC, 2019).

Com tamanha demanda o crescimento da produção de café mundial não foi diferente. Porém, este mercado foi marcado por períodos de superprodução e queda de preços seguidos de escassez e alta nos valores. Um exemplo destes ciclos são a depressão econômica de 30 e a Segunda Guerra, que reduziram muito os preços devido à falta de demanda, e durante a recuperação deste período a produção mundial não podia atender a demanda, elevando muito os preços do café. Foi neste cenário de ciclos que em 1963 foi fundada a Organização Internacional do Café (OIC), que se estabeleceu após a negociação do Convênio Internacional do Café no ano anterior. O Convênio, definido em 1962, tinha como objetivo estipular um sistema de quotas, para impedir a entrada excessiva de café no mercado e a consequente queda dos preços. Esse trabalho originou-se dos esforços de exportadores e importadores que se reuniram na sede das Nações Unidas, em Nova Iorque (INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION, 2020).

Desde então a OIC vem sendo responsável pelos, convênios e acordos internacionais relacionados ao café. A OIC continuamente compila e divulga assuntos relacionados ao café, e também coleta e divulga dados sobre a produção e o mercado. De acordo com a OIC a produção total de 1990/1991 foi de cerca de 93 milhões de sacas de 60 kg e a produção de 2018/2019 atingiu quase 171 milhões de sacas, ou

seja, em quase 30 anos a produção aumentou cerca de 84%. Um dos grandes responsáveis pelo abastecimento desse enorme mercado é o Brasil, com uma produção de aproximadamente 63 milhões de sacas em 2018/2019, sendo o maior produtor e exportador. Colômbia e Vietnã são outros importantes produtores deste mercado. Do outro lado os maiores importadores do grão são os Estados Unidos e a Alemanha, com números próximos de 29 e 21 milhões de sacas respectivamente (INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION, 2020).

O elevado consumo de café no mundo pode ter efeitos significativos em termos de saúde pública, portanto não nos surpreende que o tema seja de interesse dos pesquisadores. Em maio de 2017 o termo “Coffee” resultava em 12583 correspondências, 998 revisões e 1666 estudos clínicos no PubMed. As discussões ainda são inúmeras, porém há indicativos de que os pontos negativos do café estão sendo aos poucos eliminados (NIEBER, 2017).

1.3. O café que bebemos

O preparo da bebida de café, ou simplesmente, do café é feito a partir de seus grãos. Estes passam por um processo de torração e moagem, formando um pó. O pó quando unido à água próxima da fervura (aproximadamente 90 °C) produz uma bebida escura com sabor singular e aroma marcante.

As substâncias presentes na bebida são várias e a composição final se deve à espécie e variedade da planta, da origem e a todos os processos realizados desde a colheita. A secagem e torração dos grãos transforma substâncias. Exemplo destas mudanças são os ácidos clorogênicos que sofrem isomerizações e hidrólises, produzindo ácido quínico e diversos ácidos cinâmicos. Ácidos clorogênicos com a posição 5 não substituída passam por lactonização formando lactonas clorogênicas, como o 3-cafeoilquínico-1,5-γ-lactona (Figura 1) (CLIFFORD, 2000).

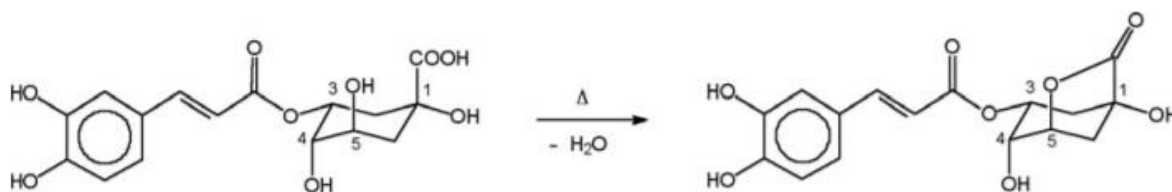


Figura 1. Formação de 3-cafeoilquínico-1,5-γ-lactona (FARAH; DONANGELO; 2006)

E a moagem possibilita uma melhor extração com a água. O método de preparo do café também afeta sua composição final. Apesar de existirem diversas formas de preparo da bebida, podemos dizer que de maneira simplificada existem dois modos de preparar o café: percolação com filtração e infusão. No primeiro deles, independentemente do método, a água entra em contato com o pó e é filtrada em sequência, produzindo uma bebida livre de sobrenadantes e precipitado. Neste modo o filtro, comumente de papel, é responsável por reter algumas substâncias. No segundo modo, a água entra em contato com o pó, mas a separação ocorre por decantação ou pressão aplicada pelo equipamento utilizado, podendo a bebida apresentar pó ao final do processo (ABIC, 2020).

Sendo o café uma bebida tão complexa, composta de mais de 1000 substâncias e muitas delas biologicamente ativas (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018), a associação dos termos café e cafeína no dia-a-dia e também na literatura não é correta, pois não se trata de sinônimos e, portanto, os efeitos biológicos do café não podem ser limitados à cafeína contida nele (O'KEEFFE *et al.*, 2013). Deste modo, é preciso voltar a atenção para os demais componentes presentes no café e também ressaltar que a cafeína vem perdendo os status negativo construído no passado.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão dos estudos dos últimos 20 anos sobre o café e verificar os efeitos que seu consumo pode ocasionar a longo prazo, buscando destacar que o café não se resume a cafeína, e que outras substâncias têm seus efeitos bastante presentes, porém, com mecanismos ainda pouco compreendidos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado a partir de uma busca na literatura científica em bases de dados (PubMed, Scielo, SciFinder) com foco no material publicado, preferencialmente, no intervalo de 2000 até os dias de hoje. Os termos de busca inicialmente utilizados foram *coffee*, *coffee consumption*, *coffee+chlorogenic acids*, *coffee+trigonelin*. O foco da pesquisa foram revisões e estudos realizados sobre o consumo de café, a ação de seus compostos no organismo, e também os efeitos associados ao consumo a longo prazo. As palavras chaves indicadas retornaram

artigos de maior relevância para o tema deste trabalho. Os artigos analisados foram publicados na língua inglesa ou portuguesa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O café desde os primórdios era muito reconhecido pelas propriedades estimulantes associadas ao seu consumo e ficou conhecido em todo o mundo. Séculos depois da sua difusão na humanidade, o grão foi fruto de estudo e teve uma substância isolada. Em 1819, o químico Friedlieb Ferdinand Runge recebeu um grão do poeta alemão Johann Wolfgang von Goethe e foi estimulado a analisar seu conteúdo. Meses depois ele foi capaz de isolar a cafeína. (WEINBERG *et al.*, 2001). A partir deste momento a cafeína foi bastante valorizada e alvo de estudos, e o café passou a ser apenas um coadjuvante na história, sendo a bebida que continha cafeína.

Porém inicialmente o valor da cafeína como estimulante também a tornou vilã. Estudos apontavam a substância como agente no aumento do risco de Doenças Cardiovasculares (DC) e câncer. Em 1990, Klatsky e colegas realizaram um estudo para avaliar a relação de grandes consumidores de café e a ocorrência de Infarto do Miocárdio (IM), e concluíram que grandes quantidades de café aumentavam o risco de IM e que pessoas em risco deveriam limitar seu consumo, colocando a cafeína em destaque com efeito trombogênico (KLATSKY; FRIEDMAN; ARMSTRONG; 1990). Em um outro estudo, Denaro e colegas sugeriram que a cafeína e seus metabólitos em altas doses poderiam ter papel relevante para os efeitos adversos do café e o aumento do risco de DC. (DENARO *et al.*, 1990). No mesmo ano, Slattery e colegas avaliaram a incidência de câncer de cólon e associaram o consumo de cafeína a um maior risco de desenvolver a doença. (SLATTERY *et al.*, 1990).

Não precisamos ir tão longe. Os estudos relatados são de 40 anos atrás e condenavam o café e a cafeína, colocando-os como os vilões para o desenvolvimento de doenças. Mas como poderia uma bebida presente na humanidade há tantos séculos ser tão prejudicial, e não trazer nada de positivo para seus consumidores? O lado bom desta história é que com o passar dos anos o avanço de estudos e do conhecimento acerca da composição da bebida nos faz reavaliar e compreendê-la melhor.

Hoje sabemos que o café é uma bebida complexa, que apresenta mais de 1000 substâncias. Dentre estas inúmeras substâncias estão a cafeína, a trigonelina, as melanoidinas, os diterpenos, os ácidos clorogênicos. O grão de café verde é composto de carboidratos (59–61%), lipídios (11–17%), proteínas (10–16%), fenóis (6–10%), minerais (4%), ácidos graxos (2%), cafeína (1–2%), trigonelina (1%) e aminoácidos livres (<1%) (Figura 1). Durante o processo de torrefação do café sua composição é alterada e assim o grão torrado apresenta: carboidratos (38–42%), proteínas (8–14%), fenóis (3–4%) e os aminoácidos livres são reduzidos; por outro lado, a mudança nos lipídios (11–17%), minerais (5%), ácidos graxos (3%), cafeína (1–2%) e trigonelina (1%) é pequena (Figura 2). Durante a torrefação ocorre a reação de Maillard, que dá origem a diversos complexos de melanoidinas, que correspondem a 29% do peso do café torrado. Dentro do conjunto dos lipídios estão compostos como triacilgliceróis e ésteres de álcoois de diterpenos em sua maioria, mas também existe uma parcela de ésteres esteroidais (Figura 3) (HU *et al.*, 2019).

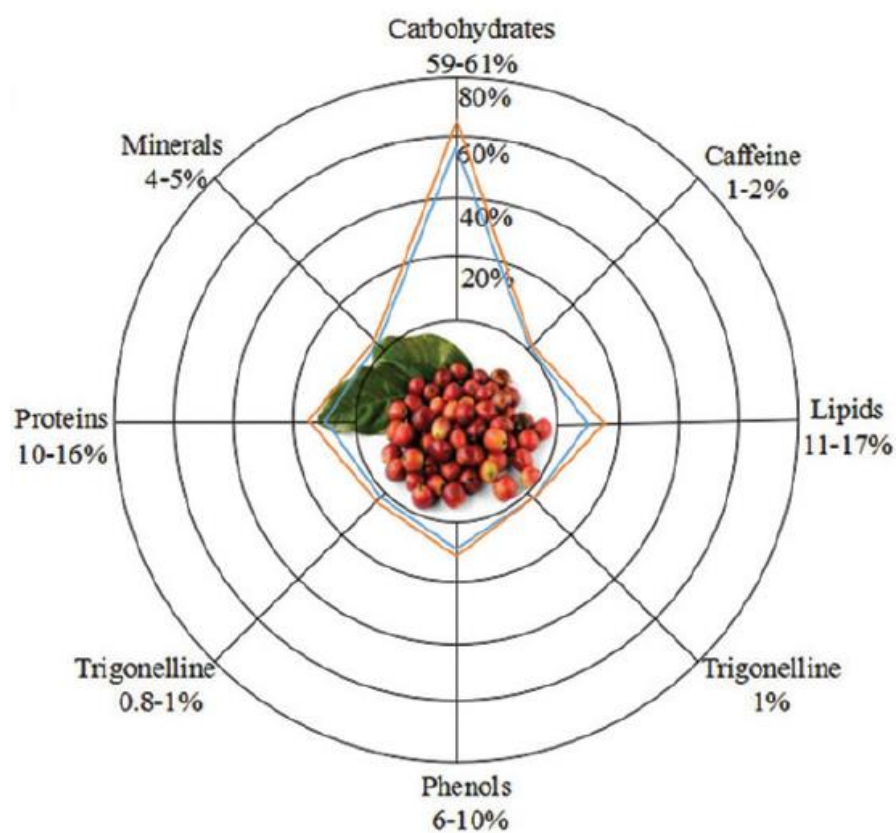


Figura 2. Principais componentes do grão verde de café (HU *et al.*, 2019)

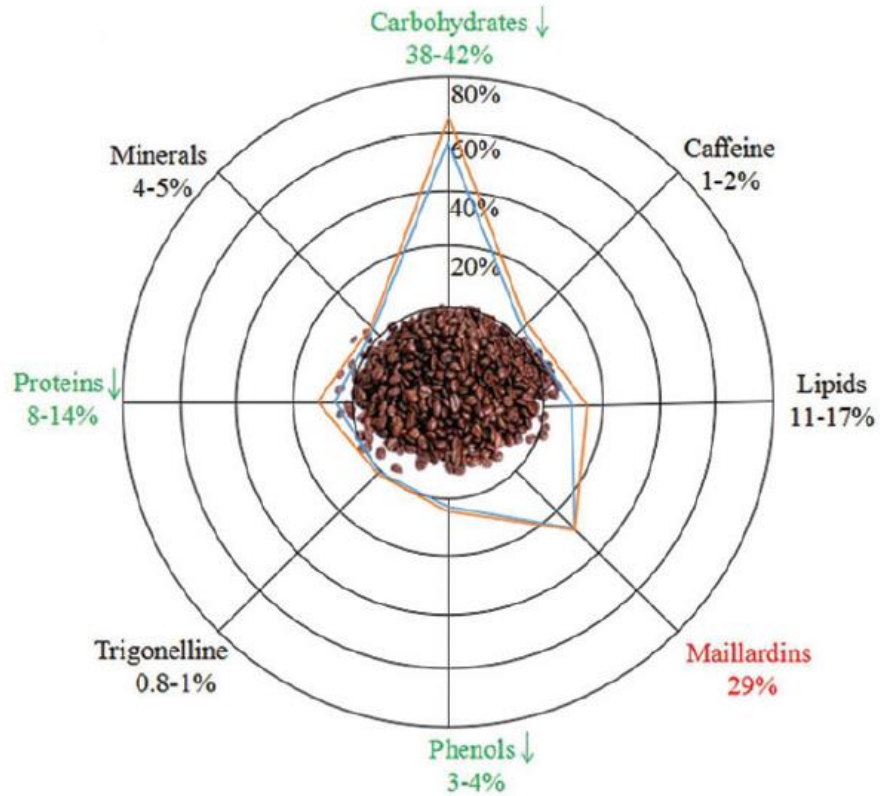


Figura 3. Principais componentes após a torra. Os componentes em verde apresentam redução de participação (HU et al., 2019)

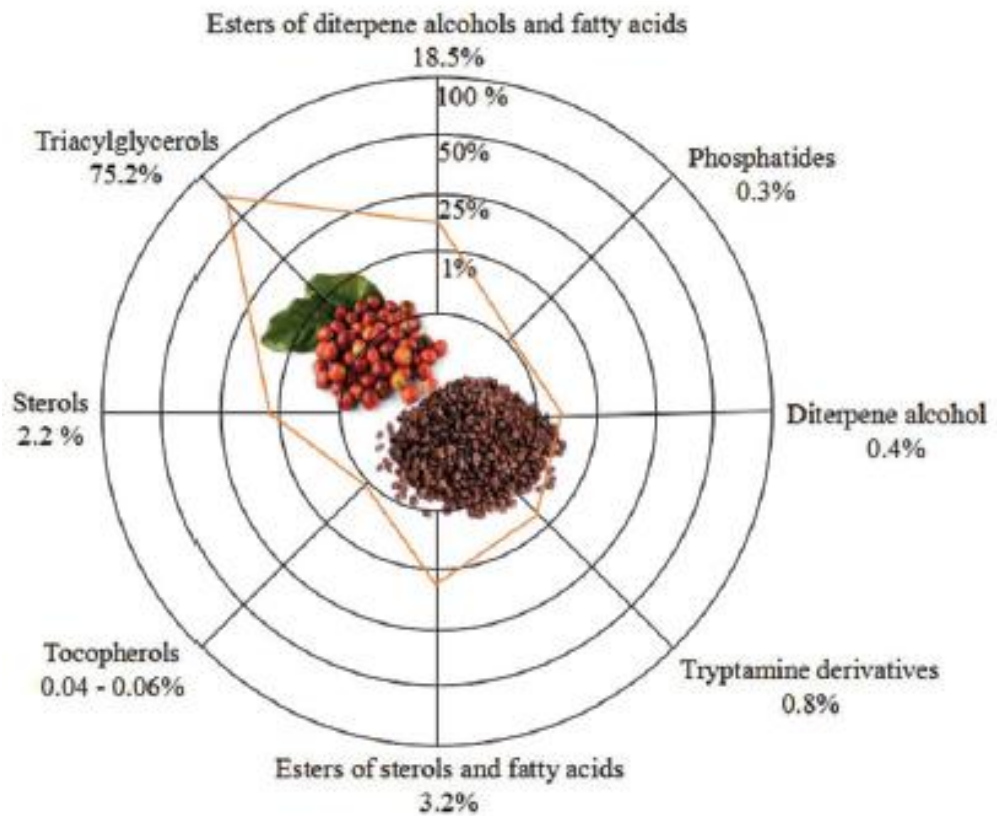


Figura 4. Distribuição dos compostos lipídicos do café (HU et al., 2019)

Com uma composição tão complexa para uma bebida amplamente consumida, é necessário compreender os efeitos destas substâncias para poder compreender no que o consumo diário da bebida pode impactar na saúde dos indivíduos.

4.1. Cafeína

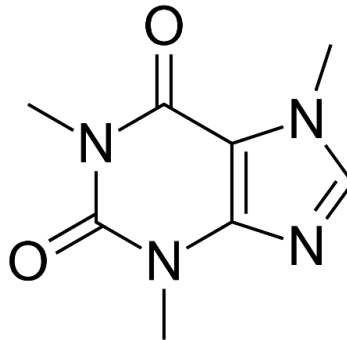


Figura 5. Cafeína

A cafeína é uma trimetilxantina derivada de nucleotídeos de purina. Sua absorção ocorre no estômago e intestino, e se distribui por todo o organismo. Dentro do organismo tem ação de inibidora de receptores de adenosina, desempenhando diversos papéis inclusive modulando respostas do sistema nervoso. Os receptores de adenosina estão distribuídos em todo o organismo e são subdivididos nos tipos A1, A2A, A2B e A3.

Como um inibidor destes receptores, a cafeína pode alterar a expressão dos diferentes subtipos de receptores e potencializar ou atenuar os seus efeitos biológicos, tendo maior afinidade pelos receptores do subtipo A1 e A2. (HU *et al.*, 2019) Estes receptores estão envolvidos na regulação do ritmo cardíaco, circulação, lipólise, sistema imune, sono, angiogênese, doenças inflamatórias, isquemias e doenças neurodegenerativas (CHEN; ELTZSCHIG; FREDHOLM; 2013).

Estudos a longo prazo têm mostrado os efeitos da inibição do subtipo A1, demonstrando melhora de quadro hipertensivo, aprimoramento da função cognitiva, atenuação da doença de Alzheimer, alívio de ansiedade, sendo também auxiliar no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. Experimento desenvolvido em modelo animal demonstrou que a inibição de receptores A1 e A2A pela cafeína foi capaz de reduzir processos inflamatórios mediados pela micrógliia, e auxiliando a prevenir doenças neurodegenerativas (MADEIRA *et al.*, 2017).

Em estudo realizado na Califórnia foi observada uma redução na aparição de arritmias em pessoas que tinham o hábito de consumir café. Uma hipótese para explicar esta relação se deve à inibição dos receptores de adenosina no coração pela cafeína presente, atenuando os efeitos negativos da adenosina endógena (KLATSKY *et al.*, 2013).

A ingestão de café cafeinado apresentou relação dose-dependente na redução no risco de depressão e suicídio em um grupo de 208 mil pessoas durante 16 anos. A ingestão diária de 4 ou mais copos (~237 mL) de café reduziu em cerca de 50% o risco de suicídio em homens e mulheres (LUCAS *et al.*, 2014).

Outros estudos avaliaram o efeito da cafeína na atenuação da fibrose hepática, e os resultados demonstraram que a inibição do receptor de adenosina A2 impedem a ativação das células estreladas hepáticas e favorecem a angiogênese e a hemodinâmica hepática. Há evidências observadas em estudos com roedores de que a cafeína bloqueia a fibrose hepática induzida por toxina (dimetilnitrosamina, tetracloreto de carbono ou tioacetamina). Uma outra hipótese é de que a cafeína inibe a expressão de TGF- β nos hepatócitos, sendo esta uma citocina muito abundante em modelos de fibrose hepática (DRANOFF *et al.*, 2014).

4.2 Ácidos clorogênicos

Os ácidos clorogênicos são produzidos a partir da D-glicose. Dentre uma série de transformações até sua obtenção, um dos precursores que se destaca é o ácido quínico, que é utilizado como substrato nas reações, e o ácido chiquímico, precursor da fenilalanina que, por sua vez, dá origem aos ácidos cafeico e hidroxicinâmico. Estes dois últimos, juntamente com o ácido quínico vão dar origem aos ácidos clorogênicos.

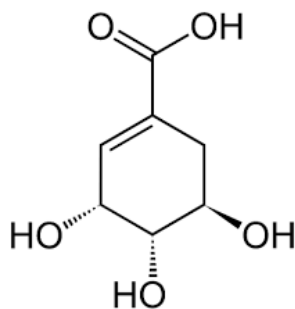


Figura 6. Ácido quínico

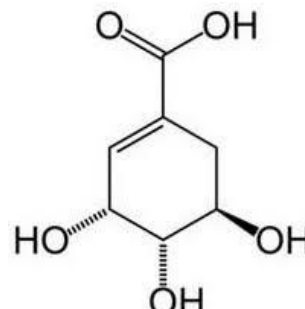


Figura 7. Ácido chiquímico

Os ácidos clorogênicos possuem atividades biológicas já descobertas como: prevenção a doenças causadas por danos de radicais livres, controle de respostas inflamatórias pela inibição de mediadores, estímulo do metabolismo de glicose por diversas vias, estímulo do metabolismo de lipídios e prevenção de doenças cardiovasculares e obesidade, redução da pressão sanguínea (HU *et al.*, 2019).

Alguns destes compostos mais abundantes no café são ácidos cafeoilquínico, feruloilquínico e dicafeoilquínico (NIEBER, 2017).

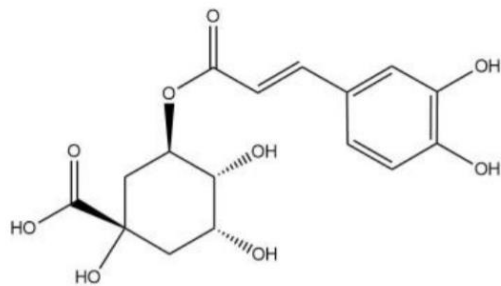


Figura 8. Ácido cafeoilquínico

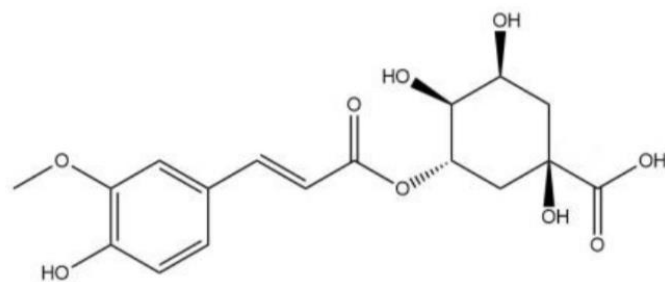


Figura 9. Ácido ferruloilquínico

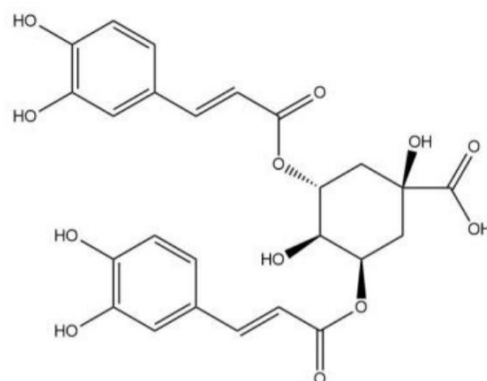


Figura 10. Ácido dicafeoilquínico

Hoje já compreendemos como estes compostos agem em nosso organismo e de onde se originam os efeitos observados. O ácido cafeoilquínico e seu derivado ácido cafeico, por exemplo, têm ação inibitória para a secreção de interleucina 8 (IL-8). Este processo ocorre durante a absorção intestinal e impede a ocorrência de processo inflamatório mediado por IL-8, que por sua vez está associado ao

desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais (ZHAO *et al.*, 2008). Outras atividades já relatadas destes compostos são: modulação dos metabolismos de glicose e lipídios via aumento da expressão de mRNA de receptores específicos; inibição da enzima glicose-6-fosfatase, indução da transcrição do Nrf2 (PEREIRA *et.al*, 2020).

4.3 Melanoidinas

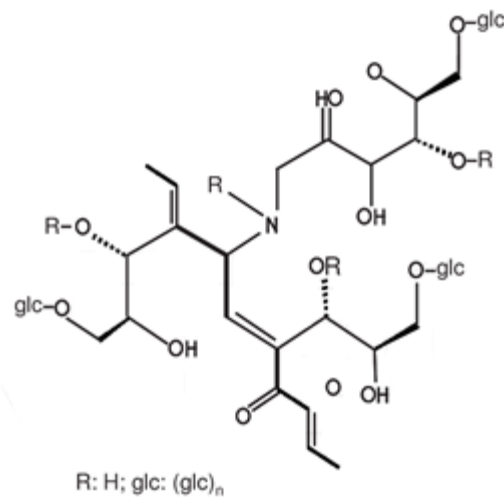


Figura 11. Estrutura básica das melanoidinas

As melanoidinas são compostos formados a partir de açúcares e aminoácidos durante o processo conhecido como Reação de Maillard. São genericamente chamadas de compostos castanhos de alto peso molecular. Estas substâncias estão associadas ao sabor e a coloração dos produtos submetidos a temperaturas maiores de 100 °C. Nos grãos de café o processo de torrefação é o responsável pela ocorrência da Reação de Maillard que dá origem às melanoidinas que são encontradas nos grãos torrados e nas bebidas feitas com estes.

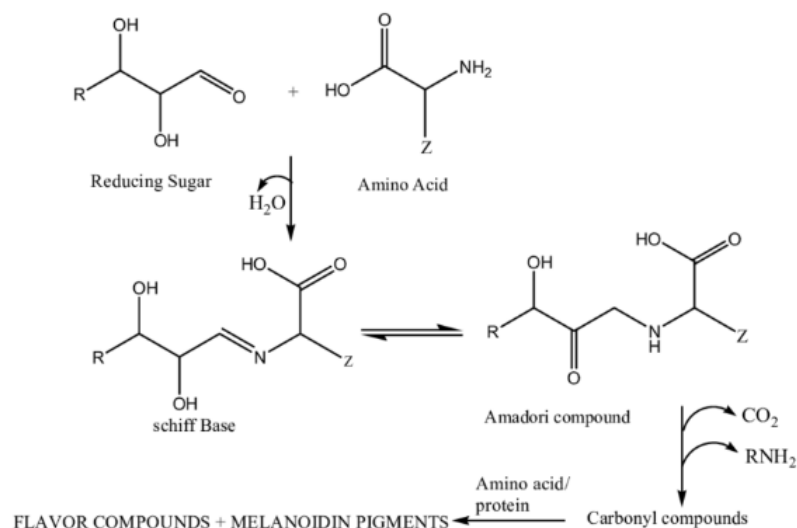


Figura 12. Reação de Maillard genérica

Apesar de os mecanismos de formação destes compostos não serem completamente claros, seus efeitos vêm sendo estudados. Experimentos em modelos animais observaram que estes compostos possuem uma grande capacidade antioxidante. Os mecanismos se devem a capacidade de capturar radicais livres e de quelar metais. Tais capacidades fazem destes compostos bons para a prevenção de doenças causadas pela ação de radicais livres como doenças hepáticas, aterosclerose, e câncer de cólon. A quelação destas substâncias com íons de metais pode conferir atividade antimicrobiana a estes compostos. Algumas das melanoidinas presentes no café demonstraram ação de inibição da ECA. (HU *et al.*, 2019).

Além de sua atividade isolada, já foram observados efeitos antioxidantes devido à copolimerização destes compostos com substâncias fenólicas, como os ácidos clorogênicos (DAGLIA *et al.*, 2008).

4.4 Diterpenos

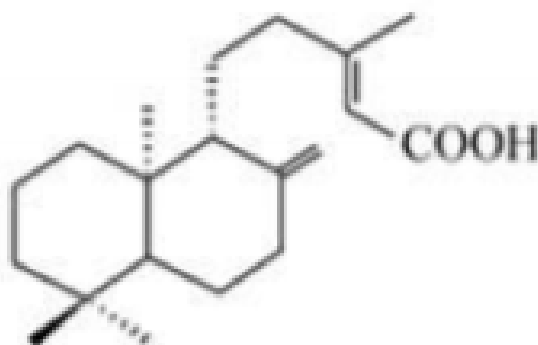


Figura 13. Diterpeno

Os diterpenos são substâncias derivadas dos terpenos, possuem 20 átomos de carbono e correspondem a 4 unidades de isopreno. Dentre as atividades destas substâncias, já foram relatadas as anticarcinogênica, antioxidante, anti-inflamatória e hipercolesterolêmica. Com outras atividades em estudo estas substâncias têm grande potencial para auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos como material de partida.

Alvos de estudo há algum tempo, cerca de 100 estruturas diferentes de diterpenos foram encontradas no café. Eles são subdivididos nos seguintes tipos: oxidados, rearranjados, tipo tetra-hidrofurano, pirolisados, tipo γ -lactona, tipo $\Delta^{4,18}$, degradados, tipo Villanova (Figura 9) (HU *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que as concentrações de diterpenos no café são diretamente afetadas pelo preparo. Os diterpenos são extraídos pelo contato com água quente, e bebidas preparadas com filtros reduzem o tempo de contato e também retêm estes compostos no meio do processo (O'KEEFFE *et al.*, 2013).

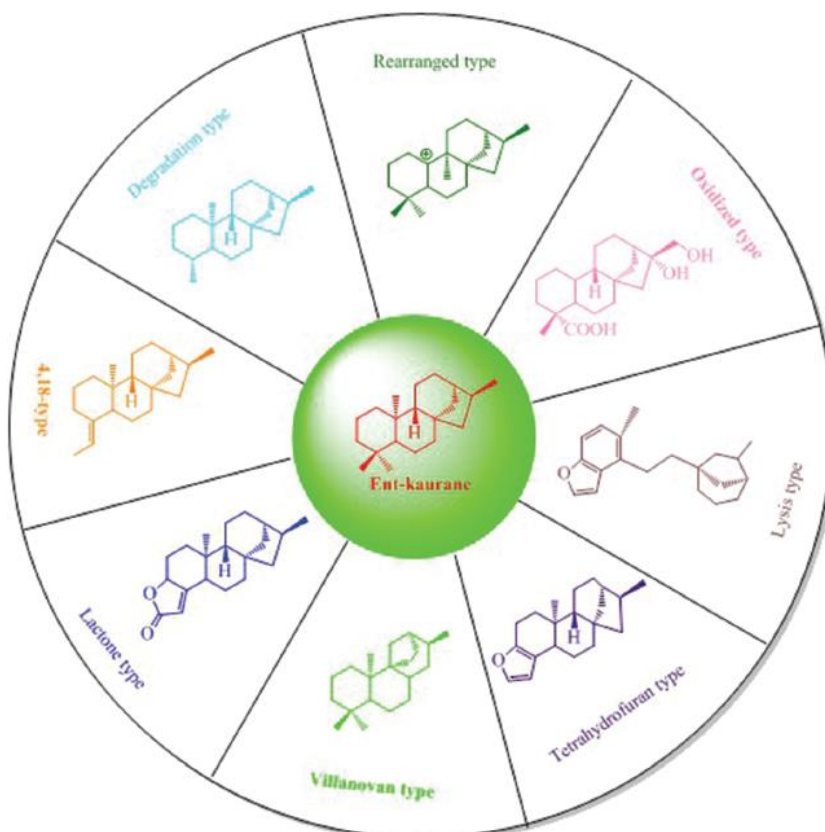


Figura 14. Diterpenos encontrados no café. Derivados do esqueleto de kaurano (HU *et al.*, 2019)

4.5 Trigonelina

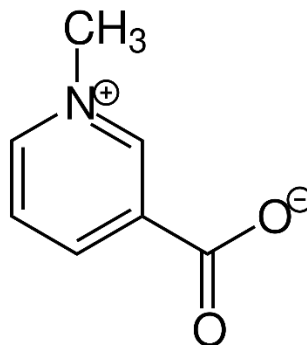


Figura 15. Trigonelina

A trigonelina é um alcaloide, precursor da vitamina B3. Sintetizada no pericarpo em maior quantidade que nos grãos, porém a substância acaba sendo transportada para o grão ao final do processo.

Os estudos sobre sua atividade no organismo focam em sua capacidade para prevenção de DCs, neuroproteção e anticarcinogênese. Esta substância é capaz de regular enzimas que participam do metabolismo de glicose e de lipídios. Também possui propriedades para prevenir a invasão celular e regula a expressão da transcrição do fator Nfr2 (HU *et al.*, 2019).

4.6 O consumo diário de café e seus efeitos

Conhecendo e compreendendo os compostos presentes no café, a questão que resta é: como seu consumo diário afeta os indivíduos?

O café e a cafeína que já foram associados amplamente com as DCs, mas hoje têm estudos que demonstram o contrário. De acordo com o The Nurses' Health Study, que acompanhou mulheres a partir de 1976, o consumo diário de até 6 xícaras de café não foi associado ao aumento do risco de hipertensão (WINKELMAYER *et al.*, 2005). Existem estudos que demonstram que a cafeína exibe efeito hipertensivo em indivíduos que não possuem uma ingestão habitual em sua dieta, em relação à substância, porém o efeito é insignificante em consumidores habituais de café (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018). Em uma revisão de 2017, Karen Nieber relata duas meta-análises realizadas. A primeira de 2014 concluiu que o consumo moderado de café (3-5 xícaras/dia) estava relacionado a um menor risco para DCs. E ainda uma outra meta análise demonstrou que um consumo elevado de café (mais de 6 xícaras/dia) não estava associado ao risco de mortalidade por DC (NIEBER, 2017).

Um levantamento realizado por HU e colegas investigou as relações do consumo de café com as DCs. O que eles relatam é que os estudos de acompanhamento avaliados não indicam o café como um causador. E pelo contrário, que o consumo moderado de café pode reduzir a pressão sanguínea, prevenir infartos e outros problemas cardiovasculares. Destacam também estudos realizados com ratos hipertensos que receberam extratos de café ou ácidos clorogênicos e têm sua condição melhorada (HU *et al.*, 2019).

Poole e colegas avaliaram mais de 200 estudos, buscando evidências dos efeitos do consumo de café observadas até então, e concluíram que a ingestão de 3-4 xícaras de café diariamente pode oferecer o máximo de benefícios propostos, como a redução significativa no risco de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, doenças cardiovasculares. Também relataram que entre os consumidores de café, aqueles que ingerem mais da bebida possuem um risco 18% menor de desenvolver algum câncer (POOLE, 2017).

O EPIC, outro grande estudo recente, realizado em 10 países da Europa, durante 16 anos, com mais de 500 mil participantes, concluiu que os consumidores de café possuem um risco de 7 a 12% menor de morrer prematuramente quando comparados a indivíduos que não bebem café. E o consumo de ao menos 3 xícaras de café diariamente está associado a um menor risco de mortalidade por todas as causas. Além disso, os participantes que consumiam pelo menos 2 xícaras por dia estavam menos suscetíveis a morrer devido a suicídio, doenças nos sistemas circulatório e digestivo (GUNTER *et al.*, 2017).

Em outros relatos investigados por O'Keefe e colegas, destaca-se um estudo realizado em Harvard, que acompanhou mais de 200 mil profissionais da saúde ao longo de 25 anos, para avaliar os efeitos do café (cafeinado e descafeinado) na longevidade. Este estudo reportou uma relação inversa entre o consumo de café e a mortalidade total, sendo que o consumo do café descafeinado promove efeitos similares ao café cafeinado, o que demonstra o potencial de outras substâncias além da cafeína. E ainda houve uma relação inversa também entre consumo do café e a mortalidade cardiovascular e da mortalidade devido a doença neurológica (DING *et al.*, 2015). O grupo de O'Keefe ainda encontrou evidências sobre o consumo diário de café e a redução do risco para doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE; 2018).

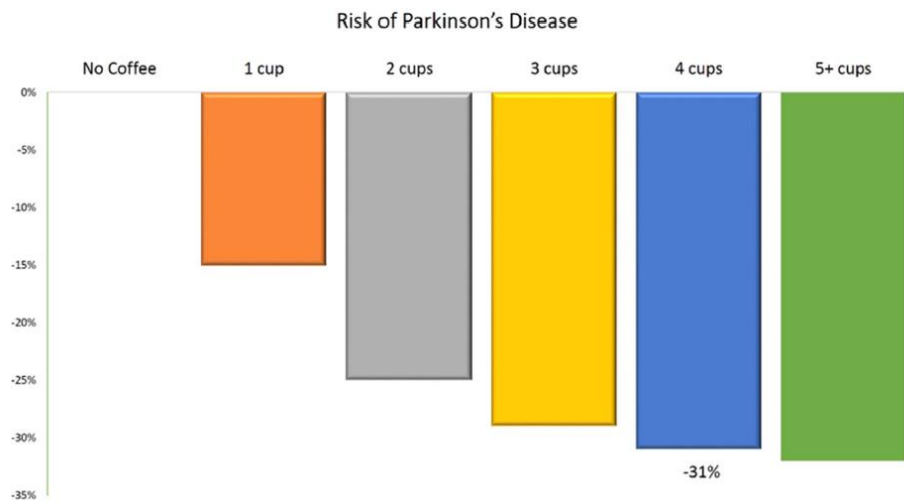


Figura 16. Meta-análise de 26 estudos demonstrou que a ingestão de cerca de 3 xícaras de café/dia reduz em 25% o risco de desenvolvimento de Parkinson (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018).

Relataram ainda um estudo com mais de 200.000 participantes, que encontrou uma relação entre o consumo diário de café cafeinado e uma redução de 50% no risco de suicídio em homens e mulheres (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018).

O grupo de Hu também avaliou a proteção neurológica do café e suas substâncias e também concluíram que a bebida é eficiente na prevenção de doenças neurodegenerativas. O grupo aponta a cafeína como principal composto para esta atividade devido a sua ação como bloqueador de receptores de adenosina tipo A2. Esta ação promove a liberação de dopamina e aprimora as funções do sistema dopaminérgico. Outra substância destacada é a eicosanoil-5-hidroxitriptamida (EHT). O EHT é um ácido graxo presente no café e associado a atividade enzimática que desativa uma proteína relacionada a neurodegeneração (HU *et al.*, 2019).

Uma outra propriedade do consumo do café, que vem ganhando destaque nas discussões, e mais que isso, vem ganhando evidências é a ação antidiabética.

Nieber relata em sua análise que o consumo de 6 xícaras de café diariamente está associado a redução de 33% no risco de Diabetes tipo 2. Observou ainda que o consumo do café descafeinado também proporcionava o benefício (NIEBER, 2017). Dados semelhantes foram encontrados por O'Keefe que observaram que o aumento no consumo de uma xícara ou mais diariamente promove uma redução de 11% no risco de desenvolver diabetes tipo 2. E ainda que a redução no consumo de uma xícara diária pode aumentar o risco em 17% (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE,

2018). Fato interessante também encontrado é de que a adição de açúcar e adoçantes pode diminuir os benefícios potenciais pois o consumo açúcar e bebidas adoçadas está associado a um maior risco no desenvolvimento do diabetes tipo 2 (O'KEEFE *et al.*, 2015).

Para esta propriedade o grupo de Hu confere os efeitos à cafeína, trigonelina e ácidos clorogênicos. Foram encontradas evidências de que ocorre um aumento da secreção e também da sensibilidade à insulina devido ao consumo de café. Os ácidos clorogênicos podem aumentar a resposta insulinêmica do organismo e auxiliar a normalizar os níveis glicêmicos. A inibição da glicose-6-fosfatase também foi observada com a utilização de extratos de café, o que reduz a produção de glicose hepática via gliconeogênese e proporciona efeitos antidiabéticos. Também é relatada a inibição da atividade da acetilcolinesterase, o que preveniria a peroxidação de lipídios, aumentaria a memória e reduziria a ansiedade, sendo um mecanismo preventivo para diabetes induzidas por transtornos cerebrais. A capacidade de regulação do metabolismo de glicose e lipídios da trigonelina também é destacada por um estudo que utilizou a substância em ratos diabéticos, e registrou uma diminuição significativa nos níveis sanguíneos de glicose, colesterol e triglicérides (HU *et al.*, 2019).

Seguindo as investigações, outra característica bastante interessante são as propriedades anticarcinogênicas encontradas em algumas das substâncias presentes no café.

A revisão dos pesquisadores liderados por Hu encontrou estudos que relataram o papel do café na prevenção de câncer de colón, do reto, de mama, de próstata e hepatocelulares. Cafeína, melanoidinas, ácidos clorogênicos, diterpenos (principalmente cafestol e kahweol, também conhecidos como C&K) e trigonelina foram as principais substâncias com tais propriedades, identificadas pelo grupo. As atividades e vias encontradas são diversas, porém podemos citar algumas como: ácidos clorogênicos que induzem morte seletiva para células de pulmão cancerígenas pela indução de topoisomerasas, as células cancerígenas se mostraram mais suscetíveis a ação citotóxica produzida (BURGOS-MORÓN, 2012); a trigonelina aumenta a sensibilidade de células pancreáticas e do colón aos fármacos anticâncer pela inibição da atividade de Nfr2 (observado em ratos); kahweol pode induzir a apoptose de células cancerígenas colorretais pela ativação do fator de transcrição 3;

C&K aumentam a expressão da glutathione transferase, o que promove a ação de enzimas detoxificantes e antioxidantes (HU *et al.*, 2019).

A pesquisa de Nieber ainda obteve dados sobre a relação da ingestão de café e os benefícios que o consumo traz para o fígado. O primeiro ponto interessante observado foi que o consumo de mais de 2 xícaras de café diárias está relacionado a menor incidência de fibrose, cirrose e câncer de fígado em pacientes com doenças hepáticas pré-existentes. Isso provavelmente está relacionado à observação de outro estudo analisado por ela que relatou uma redução de 44% no risco de níveis elevados de ALT em pessoas com consumo de mais de 2 xícaras/dia. A cafeína foi alvo de estudos voltados ao fígado e se mostrou grande aliada a proteção e manutenção deste órgão devido a sua ação bloqueadora da ocorrência de fibrose e cirrose induzidas por toxinas. Além disso, também constataram a eficácia do consumo mesmo com café descafeinado, demonstrando a importância de outras substâncias presentes no café (NIEBER, 2017).

Além de todos os benefícios já citados, os pesquisadores também relataram que o consumo habitual de café está relacionado a redução do risco de obesidade em indivíduos geneticamente predispostos e a IMCs menores; a redução em 42% da ocorrência de disfunção erétil (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018); apresenta efeito protetor ao desenvolvimento de colites ulcerativas; não está associado ao risco de dispepsia, refluxo gastroesofágico e gastrites; tem propriedades anti-inflamatórias relevantes; além de ser uma bebida rica em vitamina B3, magnésio e potássio (NIEBER, 2017).

Sobre a reposição de magnésio, vale ressaltar que a deficiência deste mineral está associada a indução do diabetes tipo 2. Isso ocorre, pois, o magnésio é um mineral extremamente importante no organismo sendo cofator para diversas enzimas envolvidas no metabolismo da glicose. Sendo o café rico neste mineral, sua ingestão colabora para a manutenção da glicose no organismo e aumenta a sensibilidade à insulina também (PEREIRA *et al.*, 2020).

Desta maneira, o que conclui o grupo de O'Keefe é que o aumento dos estudos sobre o café traz dados que demonstram uma relação dose-dependente com a redução da mortalidade total e por DC. As reduções dos riscos de diabetes tipo 2, doenças hepáticas, Parkinson, depressão e suicídio também são significantes, de modo que apontam que o consumo de 2-5 xícaras por dia de café, um consumo de

aproximadamente 400 mg de cafeína, se mostra seguro e traz efeitos benéficos associados e já observados (O'KEEFFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018).

Nieber, no mesmo tom, indica que o consumo de até 4 xícaras, considerando a mesma dose estimada de cafeína do grupo anterior, pode ser incluído em uma dieta saudável. Ela ainda aponta para a necessidade de que estudos deem maior atenção ao café, para que possam ser obtidos dados cada vez melhores e colocar fim aos dados controversos que existem na literatura (NIEBER, 2017).

O grupo de Hu diz ainda que o consumo de diterpenos, antes limitados, devido à hipercolesterolemia promovida, já não é mais um problema. A limitação de consumo de 300 mg diárias de colesterol foi removida do US Dietary Guidelines (2015-2020), demonstrando que o colesterol por si só não é um nutriente problemático, e indicando que não é o consumo de café que irá contribuir para problemas cardiovasculares. O grupo também conclui que o consumo de café se mostra positivo para a saúde humana, apesar de um pequeno número de estudos contrários. Eles também defendem que estudos devem ser realizados para que possamos ter maior compreensão dos efeitos do café nas diferentes populações e também devido às diferentes origens dos grãos (HU *et al.*, 2019).

5. CONCLUSÃO

Esta revisão foi baseada principalmente nos trabalhos realizados por O'Keefe, Nieber e Hu. De maneira geral todos convergem para o fato de que o consumo de café e seus efeitos foram muito mal compreendidos por muito tempo. Os estudos e o foco único na ação da cafeína isolada podem ter criado um cenário negativo em torno desta bebida.

Mas como já falado neste trabalho, como poderia uma bebida presente na humanidade há tanto tempo ser tão prejudicial e ter ganhado uma popularidade enorme e não estar gerando problemas de saúde pública?

Felizmente, com mais estudos e maior compreensão sobre os componentes e suas atividades hoje podemos entender melhor o impacto que traz o consumo diário de café para nossas vidas.

Então, podemos inferir que o consumo de café diariamente pode ser um hábito saudável que traz benefícios para o ser humano sadio a curto e longo prazo. Vemos

também que a cafeína hoje possui uma quantidade diária de consumo considerada benéfica, o que vai contra aquilo que foi defendido no passado.

Além disso, acredito que estes dados mostram a importância de compreendermos as coisas habituais que fazemos, por mais simples que sejam, como tomar uma xícara de café. Pois isso pode estar associado a uma gama de benefícios, como pudemos discutir nesta revisão.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIC - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DO CAFÉ. **A Expansão do café no Brasil**. Disponível em: <https://www.abic.com.br/o-caffe/historia/a-expansao-do-caffe-no-brasil/>. Acesso em: 31 mai. 2020.

ABIC - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CAFÉ. **Consumo de café cresce no Brasil**. Disponível em: <http://abic.com.br/consumo-de-caffe-cresce-no-brasil/>. Acesso em: 29 ago. 2019.

ABIC - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CAFÉ. **Métodos de preparo**. Disponível em: <https://www.abic.com.br/o-caffe/dicas-do-caffe/metodos-de-preparo/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BURGOS-MORÓN, E. et al. The Coffee Constituent Chlorogenic Acid Induces Cellular DNA Damage and Formation of Topoisomerase I- And II-DNA Complexes in Cells. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, Epub, v. 60, n. 30, p. 7384-7391, ago./2012.

CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, Epub, v. 80, n. 7, p. 1033-1043, mai./2000.

CHEN, J., ELTZSCHIG, H. ; FREDHOLM, B. Adenosine receptors as drug targets — what are the challenges? **Nat Rev Drug Discov** v. 12, p. 265–286, 2013.

DAGLIA, M. *et al.* Isolation of high molecular weight components and contribution to the protective activity of coffee against lipid peroxidation in a rat liver microsome system, **J. Agric. Food Chem.**, v. 56, p. 11653–11660, 2008

DENARO, C. P. *et al.* Dose-dependency of caffeine metabolism with repeated dosing. **CLIN PHARMACOL THER**, San Francisco, CA, v. 48, n. 1, p. 277-285, jun./1990.

DING, M. *et al.* Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. **Circulation**, Epub, v. 132, n. 24, p. 2305-2315, dez./2015.

DRANOFF, J. A. *et al.* How does coffee prevent liver fibrosis? Biological plausibility for recent epidemiological observations. **Hepatology**, Epub, v. 60, n. 2, p. 464-7, 2014.

FARAH, A.; DONANGELO, C. M. Phenolic compounds in coffee. **Braz. J. Plant Physiol.**, Londrina, v. 18, n. 1, p. 23-36, jan./2006.

GUNTER, M. J. *et al.* Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, Epub, v. 167, n. 4, p. 236-247, jul./2017.

HU, G. L. *et al.* The sources and mechanisms of bioactive ingredients in coffee. **Food Function**, Epub, v. 10, n. 1, p. 3113-3126, mai./2019.

INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION. **Aspectos Botânicos**. Disponível em: http://www.ico.org/pt/botanical_p.asp. Acesso em: 6 jan. 2020.

INTERNATIONAL COFFEE ORGANIZATION. **Historical Data on the Global Coffee Trade**. Disponível em: http://www.ico.org/new_historical.asp. Acesso em: 6 jan. 2020.

INTERNACIONAL COFFEE ORGANIZATION. **History**. Disponível em: http://www.ico.org/pt/history_p.asp. Acesso em: 31 mai. 2020.

KLATSKY, L. A. *et al.* Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. **The Permanent Journal**; v.15, n. 3, p. 19–25. 2011.

KLATSKY, L. A. ; FRIEDMAN, G. D.; ARMSTRONG, A. M. A. Coffee use prior to myocardial infarction restudied: heavier intake may increase the risk. **American Journal of Epidemiology**, Estados Unidos, v. 132, n. 3, p. 479-488, 1990.

LUCAS, M. *et al.* Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: results from three prospective cohorts of American adults. **World J Biol Psychiatry**. v. 15: p. 377-386, 2014

MADEIRA, M. H. *et al.* Having a Coffee Break: The impact of caffeine consumption on microglia-mediated inflammation in neurodegenerative diseases, **Mediators Inflammation**, Epub, 2017.

NIEBER, K. The Impact of Coffee on Health. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 83, n. 16, p. 1256-1263, jul./2017.

O'KEEFE, E. L. *et al.* Lifestyle Choices Fuel Epidemics of Diabetes and Cardiovascular Disease Among Asian Indians. **Progress in Cardiovascular Disease**, Epub, v. 58, n. 5, p. 505-513, ago./2015.

O'KEEFE, J. H. ; DINICOLANTONIO, J. J. ; LAVIE, C. J. Coffee for Cardioprotection and Longevity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Epub, v. 61, n. 1, p. 38-42, jun./2018.

O'KEEFE, J. H. *et al.* Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. **Journal of the American College of Cardiology**, Epub, v. 62, n. 12, p. 1043-1051, set./2013.

PEREIRA, G. V. D. M. *et al.* Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products. **Advances in Food and Nutrition Research**, Epub, v. 91, n. 1, p. 65-96, jan./2020.

POOLE, R. *et al.* Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. **BMJ**, Epub, v. 359, n. 5024, p. 1, nov./2017.

SAAD, L. (2015). Gallup. **Americans' Coffee Consumption Is Steady, Few Want to Cut Back**. Disponível em: <https://news.gallup.com/poll/184388/americans-coffee-consumption-steady-few-cut-back.aspx>. Acesso em: 29 ago. 2019.

SLATTERY, M. L. *et al.* Tobacco, Alcohol, Coffee and Caffeine as Risk Factor for Colon Cancer in a Low-risk population. **Epidemiology**, Utah, EUA, v. 1, n. 2, p. 141-145, mar./1990.

WEINBERG, B. A. *et al.* **The World of Caffeine: The Science and Culture of the World's Most Popular Drug**. Estados Unidos da América: Routledge, 2001.

WINKELMAYER, W. C. *et al.* Habitual Caffeine Intake and the Risk of Hypertension in Women. **JAMA**, Epub, v. 294, n. 18, p. 2330-2335, nov./2005.

WOLF, A.; BRAY, G. A.; POPKIN, B. M. A short history of beverages and how our body treats them. **Obesity Reviews**, Epub, v. 9, n. 2, p. 151-164, jun./2008.

ZHAO, Z. *et al.* 5-Caffeoylquinic Acid and Caffeic Acid Down-Regulate the Oxidative Stress- and TNF- α -Induced Secretion of Interleukin-8 from Caco-2 Cells. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, Epub, v. 56, n. 1, p. 3863-3868, abr./2008.

Daniel A. Campello

Aluno: Daniel Arellano Campello

Data: ___/___/2020

Elfriede Bacchi

Orientadora: Profª Dr. Elfriede M. Bacchi

Data: ___/___/2020