

ANALISANDO OS BENEFÍCIOS DO CONSUMO DE CAFÉ PARA A SAÚDE HUMANA

Marcos Antônio Gatto¹, João Vinicius Medeiros², Fernando Pinheiro de Souza Neto³

RESUMO

Este artigo tem como objetivo analisar através de pesquisas bibliográficas quais são os benefícios e malefícios do consumo de café (cafeína) para a população, apresentando suas propriedades químicas, farmacológicas e os efeitos colaterais ocasionados pelo consumo excessivo desta bebida. O café é uma das bebidas mais apreciadas no planeta, sua popularidade o torna a segunda bebida mais consumida no mundo, ficando atrás apenas da água potável. Pesquisas tem apontado que o consumo de café está associado a prevenção de vários tipos de doenças crônicas como Diabetes Mellitus tipo 2, Parkinson, hepatopatia crônica, reduz o risco de alguns tipos de câncer por conter substancias antioxidantes, anticarcinogênicas e antiteratogênicas que estão presentes em sua composição ou são constituídas durante a sua produção. No entanto, sua utilização deve ser realizada em horários específicos do dia como também quando apresentar qualquer problema, ou anomalia médica, como problemas gastrointestinais e doenças cardiovasculares, seu consumo deve ser evitado. Após a pesquisa realizada, conclui-se que o consumo de doses recomendadas de café (até 4 xícaras ao dia), apresentam inúmeros benefícios para a saúde dos seres humanos.

Palavras-chave: Benefícios do café, Cafeína, Saúde humana.

ABSTRACT

This article aims to analyze through bibliographic research what are the benefits and harms of coffee consumption (caffeine) for the population, presenting its chemical, pharmacological properties and side effects caused by excessive consumption of this drink. Coffee is one of the most appreciated beverages on the planet, its popularity makes it the second most consumed beverage in the world, second only to drinking water. Research has shown that coffee consumption is associated with the prevention of various types of chronic diseases such as Diabetes Mellitus type 2, Parkinson's disease and chronic liver disease, reduces the risk of some cancers by containing antioxidant, anticarcinogenic, and antiteratogenic substances that are present in their composition or are constituted during their production. However, its use of coffee should be done at specific times of the day as well as when you have any problem, or medical anomaly, such as gastrointestinal problems and cardiovascular disease, its consumption should be avoided. After the research conducted, it is concluded that the consumption of recommended doses of coffee (up to 4 cup of coffee a day), have numerous health benefits to humans.

Keywords: Benefits of Coffee, Caffeine, Human Health.

¹Bacharelado em Farmácia no Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL, Licenciado em Química pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná -UTFPR. ² Bacharelado em Farmácia no Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL, Técnico em Biotecnologia pela instituição Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial – SENAI ³ Graduado em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina- UEL, Doutor em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina – UEL, Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL.

INTRODUÇÃO

Comercializado por suas propriedades estimulantes, ou simplesmente por seu aroma, o café é uma das bebidas mais apreciadas no planeta. Sua popularidade o torna a segunda bebida mais consumida no mundo, ficando atrás apenas da água potável (SOUZA; SANTOS, 2013)

Sem dúvidas, o café é uma paixão por grande parte da população brasileira. Conforme apresenta a Associação Brasileira da Indústria de Café – ABIC, o Brasil é o maior produtor de café do mundo com 58,5 milhões de sacas produzidas em 2018, tendo Minas Gerais como o maior produtor de café entre os estados (ABIC, 2019).

Já o consumo de café no Brasil representa 13% da demanda mundial. Em 2018 o consumo médio de café por capita no Brasil foi de aproximadamente 839 xícaras de café por pessoa, aproximadamente 40 mL de café por dia, mantendo o Brasil como o segundo maior consumidor mundial de café (ROCHA, 2018).

Um dos motivos que justificam os elevados níveis de consumo mundial de café pode ser explicado devido ao seu efeito estimulante ocasionado pela presença da cafeína, que é o seu composto farmacológico mais ativo. Sua popularidade e seus elevados padrões de consumo tem atraído o número de pesquisas sobre os possíveis efeitos dos constituintes do café na saúde da população (ROMEIRO, 2012).

Conforme apresenta a pesquisa de Almeida et al (2003), a ingestão de café e da cafeína não devem ser consideradas como um gatilho para doenças cardiovasculares, câncer de bexiga, intestino e pâncreas. Sua pesquisa apontou que o consumo de café reduz o risco de alguns tipos de câncer por conter substâncias antioxidantes, anticarcinogênicas e antiteratogênicas que estão presentes em sua composição ou são constituídas durante a sua produção (ALMEIDA et. al, 2003).

Fato que corrobora com isto, é um estudo de 2012 em que fez um acompanhamento, de 1995 a 2008, com mais de 5 milhões de pessoas e notou uma relação inversa da quantidade de ingestão de café com a redução do índice de mortalidade Esta redução acompanha homens e mulheres, e está

relacionado com o café com cafeína e não o descafeinado (SINHA, R., et.al 2012).

Pesquisas também tem apontado que o consumo de café está associado a prevenção de vários tipos de doenças crônicas como Diabetes Mellitus tipo 2, Parkinson e hepatopatia crônica (SOUZA; SANTOS, 2013, ALVES et. al, 2009, CESAR; MORETTI; MIOTO, 2013). Estudos apontaram também a relação inversa do consumo de café com os biomarcadores sorológicos inflamatórios e com a resistência à insulina (BARZI F, et al. 2009; SINHA, R., et.al 2012).

Além de prevenir doenças, ingerir quantidades moderadas de média a quatro xícaras por dia (até 500 mg/dia) estimula o cérebro em suas atividades intelectuais, memória, concentração, diminuindo a empatia/depressão (ARRUDA et. al., 2009).

No entanto, o seu consumo em quantidades elevadas pode ocasionar alguns efeitos adversos como no caso da insônia. Por conter cafeína, o café tem ação estimulante ao sistema nervoso, deste modo a recomendação de sua ingestão deve ser em pequenas doses no período noturno, ou em caso de sensibilidade, seu consumo deve ser suspenso (ARRUDA et. al., 2009).

Neste sentido, tendo em vista a importância do consumo desta importante bebida na vida da população e também o conhecimento de seus componentes nutricionais, esse trabalho tem como objetivo analisar através de pesquisas bibliográficas quais são os benefícios e malefícios do consumo de café (cafeína) para a população, apresentando suas propriedades químicas, farmacológicas e os efeitos colaterais ocasionados pelo consumo excessivo desta bebida.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica realizada sobre os benefícios do café na saúde humana tem caráter qualitativo, exploratório e descritivo. Foi baseada em livros, revistas, monografias e artigos.

Os resultados desta pesquisa serão apresentados a seguir, mostrando inicialmente um breve histórico da origem desta importante bebida para os seres humanos.

UM BREVE HISTÓRICO DO CAFÉ

O consumo de café na humanidade começou por volta do ano 600 da nossa Era, quando um pastor árabe conhecido por Kaldi observou que algumas cabras que consumiam pequenos frutos vermelhos se comportavam mais excitadas, correndo intensamente pelas colinas, comparadas as outras. Algo que Kaldi, não conseguia entender (LIMA, 2003).

Quando o pastor consumiu os frutos desta planta, o resultado foi impressionante. O pastor de ovelhas se apresentava alegre, bem-humorado e atento. Os benefícios desta planta foram passados para os amigos de Kaldi e muitos passaram a consumi-la. A medida que os frutos secavam ao serem transportados, resolveram fazer uma bebida com seus frutos, colocando-os em água quente para prevenir do intenso frio da madrugada. Deste modo, surgiu a bebida conhecida por café, que recebeu o nome de *Kahwah* ou *cahue*, no qual essas palavras significam “força”. O profeta Maomé, também utilizava os benefícios do café para ficarem em oração durante a noite (LIMA, 2003).

Já nos anos 900 da nossa Era, o café era descrito nos livros de medicina árabe para quase todos os tipos de enfermidades, como apatia sexual, sarampo e febres em geral.

Apesar de seus benefícios, o café enfrentou um longo preconceito na história, desde cunho religioso por ser consumido como estimulante pelos exércitos pagãos na idade média, como também preconceitos político-econômicos por serem consumidos exageradamente em países islâmicos.

Durante muito tempo acreditava-se que o café poderia trazer malefícios a saúde, carregando uma crença que a cafeína era sua única constituinte e que causava dependência e diversos efeitos colaterais, como anomalias cardíacas, úlceras gástricas e duodenais (EMBRAPA, 2011).

No entanto, nas últimas décadas diversas pesquisas tem demonstrado que o café é uma excelente fonte nutricional, com variadas propriedades químicas e farmacêuticas, tornando-se um importante nutriente para a vida das pessoas.

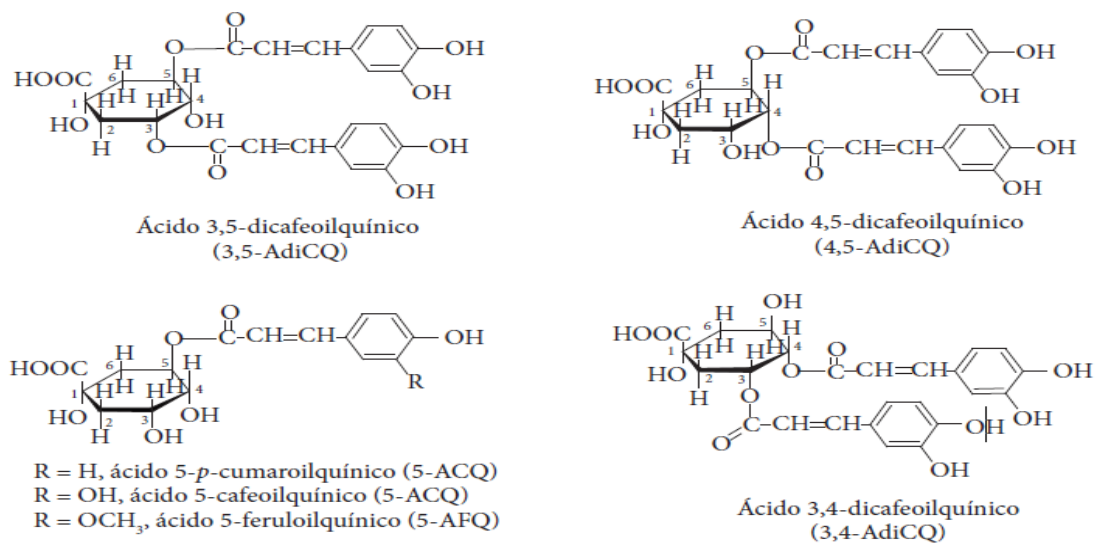
COMPONENTES QUÍMICOS DO CAFÉ

As pessoas acreditam que o café possui apenas cafeína em sua composição. No entanto, o mesmo contém apenas 1 a 2,5 % de cafeína, que faz parte dos grupos das xantinas, além de diversas outras substâncias em maior quantidade com funções nutricionais, com destaque não apenas para a cafeína em sua composição, mas por sua alta concentração de polifenóis que são ricos em vitaminas do complexo B, nutrientes esses tão importantes comparados a cafeína (EMBRAPA, 2011)

Podemos encontrar em um grão de café minerais como: potássio (K), magnésio (Mg), cálcio (Ca), sódio (Na), ferro (Fe), manganês (Mn), rubídio (Rb), zinco (Zn), Cobre (Cu), estrôncio (Sr), cromo (Cr), vanádio (V), bário (Ba), níquel (Ni), cobalto (Co), chumbo (Pb), molibdênio (Mo), titânio (Ti) e cádmio (Cd); aminoácidos como alanina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina, valina; lipídeos como triglicerídeos e ácidos graxos livres, açúcares como sucrose, glicose, frutose, arabinose, galactose, maltose e polissacarídeos (LIMA, 2007).

Além disso, o café também possui diversos compostos bioativos como niacina, quinídeos e ácidos clorogênicos conforme mostra a Figura 1, na proporção de 7 a 10%, isto é, 3 a 5 vezes mais que a cafeína. (ABIC, 2019)

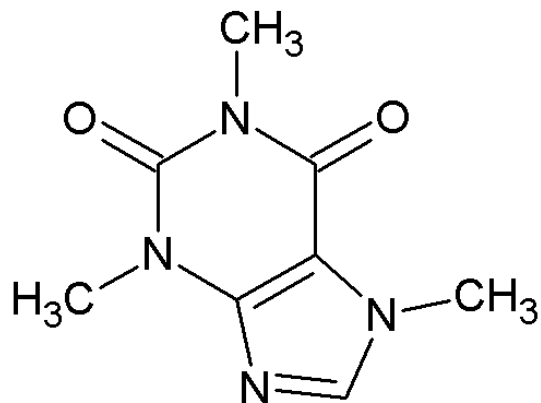
Figura 1. Principais compostos bioativos do café: ácidos clorogênicos.



Fonte: ALVES (2009).

Porém, o principal componente do café é a cafeína, também conhecida 1,3,7-trimetilxantina. A cafeína é um alcaloide que pode ser encontrado em cerca de mais de 60 tipos de plantas. Em sua molécula, possuem xantinas trimetiladas conforme apresenta a Figura 2, que são semelhantes a teobromina e a teofilina presentes no cacau e chá conseqüentemente.

Figura 2. Estruturas química da cafeína (1,3,7-trimetilxantina)



Fonte: ALVES (2009).

CAFEÍNA E MECANISMO DE AÇÃO

Sua estrutura química é muito semelhante as xantinas, ácido úrico e as purinas, metabólitos imprescindíveis ao corpo humano. As principais fontes de cafeína são o café, chocolate, e bebidas derivadas da planta cola. Podemos encontrar aproximadamente 47 a 134 mg de cafeína em uma xícara de café (DALY, 2007).

No âmbito medicinal, a cafeína é amplamente utilizada principalmente pela sua atuação no sistema nervoso central, sendo comercializada em conjunto com outros anti-inflamatórios e analgésicos para o tratamento de cefaleia (TAVARES; SAKATA, 2012).

Em relação a sua farmacologia, após sua administração por via oral, seu pico plasmático ocorre de 30 minutos a 2 horas, potencializando seu efeito através da ingestão de alimentos. Sua absorção ocorre no trato intestinal, de forma completa, com grande biodisponibilidade e elevada solubilidade em água. Sua principal ligação com proteínas plasmáticas acontece com a albumina, de 10 a 35 % com um volume de distribuição de aproximadamente 0,6 a 0,07 L.kg⁻¹(TAVARES; SAKATA, 2012).

As metilxantinas, como a cafeína, agem de maneira antagônica ao receptor de adenosina. A adenosina afeta muitas células e tecidos, incluindo o músculo liso e as células nervosas. Ela não é um transmissor convencional, mas pode ser importante como um hormônio local e “modulador homeostático” - Locais de ação importantes incluem o coração e os pulmões. A adenosina atua através de receptores A1, A2A, A2B e A3 acoplados à proteína G, vinculados à inibição ou estimulação da adenilato ciclas. A adenosina tem ação muito curta, sendo às vezes usada pelos seus efeitos antiarrítmicos (Rang&Dale 8ed. 2016)

Por sua facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e placentária, a cafeína atinge grandes concentrações em todo corpo, especificamente no encéfalo (JULIANO; GRIFFITHS, 2004). Seus efeitos biológicos são resultantes da sua ação em variados sítios de ligação: Receptores de adenosina, fosfodiesterases, canais de cálcio, receptores de GABA_A entre outros (TAVARES; SAKATA, 2012).

A adenosina atua na oposição da ação da adrenalina, diminuindo a frequência cardíaca como também a velocidade com que os impulsos fluem entre os músculos do coração e sua contração, além de ter ação antiplaquetária. (TAVARES; SAKATA, 2012).

Segundo Tavares e Sakata (2012) a ação da cafeína inibe os receptores de adenosina A1, A2a e A2b. Seu efeito antinociceptivo acontece pela inibição dos receptores A2a e A2b. A cafeína também inibe a fosfodiesterase com um elevado efeito de prolongamento da ação do AMPc (3,5-adenosina-monofosfato-cíclico) intracelular, potencializando o efeito das catecolaminas, neurotransmissores importantes do sistema nervoso central (TAVARES; SAKATA, 2012).

Em relação aos canais de cálcio, a cafeína parece ser a mais seletiva e potente xantina capaz de ativar os canais de cálcio sensíveis a rianodina (CUNHA, 2013).

Já nos receptores de GABA_A, a cafeína e a teofilina interagem com esse receptor bloqueando os receptores de GABA_A, tendo um efeito antagonista ou agonista inverso no mesmo sítio alostérico em que atuam os benzodiazepínicos, que são agonistas dos receptores gaba, apresentando um efeito ansiolítico. Na literatura já foram encontrados 25 metabolitos da cafeína,

em que seu metabolismo acontece no fígado através da desmetilação realizada pela CYP1A2 (SAWYNOK, 2011).

A cafeína é metabolizada por desmetilação pela ação enzimática da CYP1A2, uma subfamília do citocromo P 450. Seus metabolitos se transformam em paraxantina (85%), teobromina (10%) e teofilina (5%). O restante da cafeína é metabolizado em monoxantinas, que são substratos da xantino-oxidase 6. A variação do metabolismo ocorre de acordo com cada indivíduo, levando em conta fatores como: hepatopatia no indivíduo, polimorfismo genéticos, sexo e peso, indução e inibição do metabolismo do citocromo P450 (SAWYNOK, 2011).

A excreção da cafeína acontece após o seu metabolismo para compostos mais polares (paraxantina e teofilina). A Teofilina é um medicamento utilizado para ASMA com atividades biológicas semelhantes a cafeína. Cerca de apenas 1 a 2% das doses ingeridas de cafeína são excretadas na urina, no qual o tempo de meia vida de eliminação da cafeína em adultos é de 3 a 5 horas e seus metabolitos excretados na urina (DALY,2007).

Quando ingeridos em doses adequadas (de até 4 xícaras de café por dia) pode ocasionar inúmeros benefícios para a saúde da população (EMBRAPA, 2011).

OS BENEFÍCIOS DO CONSUMO DE CAFÉ NA SAÚDE

O café também pode ajudar a proteger contra o câncer no estágio inicial, observou-se que a cafeína pode inibir a mitose e, desse modo, interferir em importantes passos na síntese do DNA e na divisão celular (ALVES, 2009). A cafeína induz a diferenciação celular, podendo tornar a célula menos suscetível à carcinogênese (LIMA, 2001).

Segundo Bohn et. al (2013) o consumo de café tem um impacto positivo sobre o câncer de próstata avançado, câncer de mama pós-menopausa e a reincidência do câncer devido aos compostos como antioxidantes, interferindo também em mecanismos de reparos do DNA e nos efeitos anti-inflamatórios (BOHN ET. AL., 2013).

Lima (2001) aponta que estudos sobre a afinidade e interações dos ácidos clorogênicos com neuroceptores específicos do cérebro humano, bem como o efeito antioxidante e neuroprotetor dos ácidos clorogênicos, vêm ampliando a hipótese de sua possível ação na prevenção da demência, incluindo a Doença-de-Alzheimer e o Mal-de-Parkinson.

O Quadro 1 a seguir apresenta algumas contribuições da cafeína na prevenção a doenças:

Quadro 1: Efeitos da cafeína e bioativos do café na prevenção de doenças.

BENEFÍCIOS DO CAFÉ NA SAÚDE HUMANA	
DIABETES TIPO II	O consumo de ácidos clorogênicos e produtos de sua degradação durante a torra do café provocam uma diminuição da concentração de glucose e um aumento da sensibilidade à insulina, respectivamente;
ASMA	A cafeína parece melhorar a função pulmonar em asmáticos, provavelmente por aumentar o efeito dos broncodilatadores;
CIRROSE ALCOÓLICA	Com o consumo de café temos a diminuição dos níveis da enzima hepática gama glutamiltransferase e uma redução da actividade alanina aminotransferase sérica, dois marcadores de doença hepática;
DETERMINADOS TIPOS DE CANCRO	Os diterpenos cafestol e kawheol, presentes na fracção lipídica do café, possuem ainda actividade quimioprotectora e anticarcinogénica;
DOENÇA DE PARKINSON E ALZHEIMER	A cafeína tem um efeito neuroprotetor, e os demais compostos antioxidantes ajudam a retardar o stress oxidativo celular;
OUTROS EFEITOS	A cafeína promove efeito antidepressivo, ansiolítico, neuroprotetor e melhora a função cognitiva;

Fonte: Adaptado de ALVES (2009).

Como foi apresentada, a ingestão apropriada de café pode auxiliar na prevenção de inúmeras doenças. Além disso, a ingestão de doses baixas e não muito elevadas de cafeína proporciona uma melhoria no desempenho cognitivo e psicomotor do consumidor (alerta, energia, capacidade de concentração, desempenho, vigilância auditiva, tempo de retenção visual, diminuição da sonolência e cansaço) (NEHLIG, 2004).

Outra contribuição da cafeína é no combate a depressão, pois se sabe que doses moderadas influenciam positivamente na disposição, humor, e

também no desempenho cognitivo devido a seu efeito estimulante (ALVES, 2009). Foi revelado que o ácido cafeico possui ação ansiolítica e antidepressiva quando testado em estados de stress em animais, proporcionando-nos mesmos bem estar (EMBRAPA, 2011).

Também foi demonstrado que a ingestão de café diminui os riscos de desenvolvimento de cálculos renais em aproximadamente 10%, induzindo a perda de peso por aumentar a termogênese (ALVES; CASAL; OLIVEIRA, 2009).

Segundo Lima et. al. (2010) o café é uma das maiores fontes de antioxidantes da dieta. Ele é rico em ácidos clorogênicos (cafeoilquínicos, dicafeoilquínicos, feruloilquínicos e p-cumaroilquínicos) que possuem atividades anticancerígena e propriedades antioxidantes, possui cafeína que é um estimulante do sistema nervoso central e do músculo cardíaco, além de conter diterpenos cafestol que estão relacionados ao metabolismo lipídico (LIMA et. al.,2010).

Um dos contratempos, principalmente a cafeína, é que pode ocasionar insônia a seus consumidores quando ingerido em doses elevadas no período da noite (EMBRAPA, 2011).

Após a ingestão de café, a azia é o sintoma gastrointestinal mais descritos. Esse efeito pode ser relacionado a irritação direta da mucosa esofágica, estimulando também a secreção ácida (ARRUDA, 2009).

Não é descrito na literatura nenhuma relação entre o consumo de café e o aparecimento de úlceras peptídicas, no entanto, portadores deste quadro devem ter hábitos alterados de consumo. A ação do café no trato gastrointestinal é atribuída as 5-hidroxitriptamidas (ALVES; OLIVEIRA, 2009).

Mas para a felicidade dos consumidores, na Alemanha já é comercializado os chamados stomach-friendly coffees para consumidores sensíveis aos efeitos gástricos (ALVES; OLIVEIRA, 2009).

Por ter estruturas semelhantes, a cafeína compete com os receptores de adenosina, estimulando o SNC, tendo como consequência um aumento agudo da pressão arterial, velocidade metabólica e diurese (LIMA et. al.,2010).

Deste modo, a utilização do café deve ser realizada em horários específicos do dia como também quando apresentar qualquer problema, ou anomalia médica, como problemas gastrointestinais e doenças

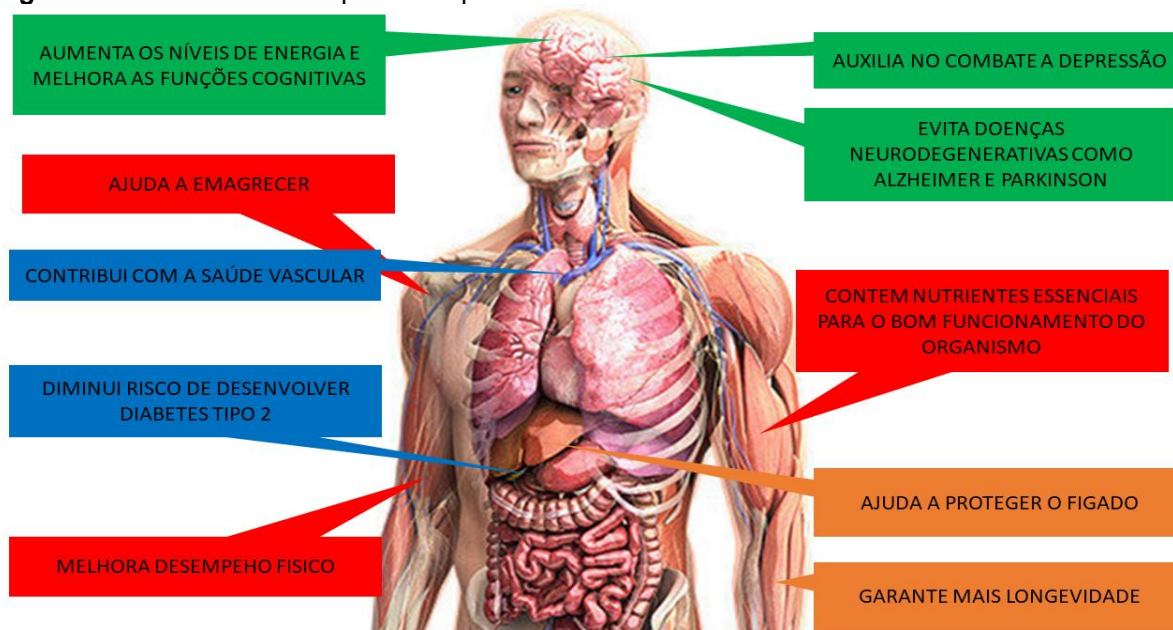
cardiovasculares, seu consumo deve ser evitado devido ao aumento da acidez no estômago e de mudança na frequência cardíaca respectivamente (ARRUDA, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme foi descrito no presente trabalho, o consumo de doses recomendadas de café (até 4 xícaras ao dia), apresentam não só na cafeína, mas em todos os seus compostos bioativos inúmeros benefícios para a saúde dos seres humanos, colaborando na prevenção de doenças como a diabetes tipo II, cirrose alcoólica, determinados tipos de câncer, Doença de Parkinson e Alzheimer.

Com o objetivo de apresentar os benefícios deste importante nutriente para a população, elaboramos a Figura 3 que apresenta de forma sucinta os principais benefícios do consumo de café para o corpo humano.

Figura 3: Benefícios do café para o corpo humano.



Fonte: Autoria própria

Devemos ressaltar que o consumo de café e seus constituintes devem ser utilizados com cautela em pacientes que possuem úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico, comprometimentos dos rins ou pâncreas, como também em portadores de doenças cardiovasculares.

Por fim destacamos que a maior contribuição deste trabalho é informar a população acerca dos benefícios do café, desmistificando o café como um vilão para a saúde. Deste modo este trabalho visa contribuir para um melhor esclarecimento sobre o café e seu principal constituinte, a cafeína, nós embasando na verdade científica, sobre este produto consumido e apreciado em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. A. P. **Café e saúde: três décadas de estudos**. Revista Brasileira de Armazenamento, edição especial, n. 7, p. 56-63, 2003

ALVES, R. C.; CASAL, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? **Quim. Nova**, v. 32, n. 8, p.2169-2180, 2009

ARRUDA, A. C.; MINIM, V. P. R.; FERREIRA, M. A. M.; MININ, L. A.; SILVA, N. M.; SOARES, C. F. Justificativas e motivações do consumo e não consumo de café. **Rev. Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v.29, n°4, p.754-763, 2009.

ABIC. Indicadores da indústria de café 2018. **Associação Brasileira Da Indústria De Café**. Disponível em:< <http://www.abic.com.br/estatisticas.html>>. Acesso em: agosto de 2019.

ABIC. Sabor do café: história do café. **Associação Brasileira Da Indústria De Café**. Disponível em: <http://www.abic.com.br/scafe_historia.html>. Acesso em: agosto de 2019.

BØHN, S. K.; BLOMHOFF, R.; PAUR, I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. **Mol Nutr Food Res**, p.915-930, 2013.

CÉSAR, L. A. M.; MORETTI, M. A.; MIOTO, B. M. Pesquisas comprovam benefícios do café à saúde humana. *Visão agrícola*, nº12 , p. 112-114, 2013

DALY J. W. Caffeine analogs: biomedical impact. **Cell Mol Life Sci**,p.2153-2169, 2007.

EMBRAPA. **Café e saúde humana (2011)**. Disponível em:< <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/92424/1/cafe-doc-01.pdf>>. Acesso: agosto de 2019.

FREEDMAN, N. D., PARK, Y., ABNET, C. C., HOLLENBECK, A. R., SINHA, R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. **New England Journal of Medicine**, 366(20), 1891-1904. (2012).

HUXLEY R, LEE CM, BARZI F, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. **Arch Intern Med** 2009;169: 2053-63.

JULIANO, L. M.; GRIFFITHS R. R. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. **Psychopharmacology**, p.1-29, 2004.

KONO, Y.; SHIBATA, H.; KODAMA, Y.; SAWA, Y. The suppression of the Nnitrosating reaction by chlorogenic acid. **Biochem. Journal, London**, v. 312, n. 3, p.947-953, 1995.

LIMA, D. R. **História da Medicina**. Rio de Janeiro: Medsi Ed. Científica, 2003. 324 p.

LIMA, D. R. Café e composição química. **Café Point**. Disponível em: >>>><https://www.cafepoint.com.br/noticias/giro-de-noticias/cafe-e-composicao-quimica-38703n.aspx>. Acessado em :04/09/2019.

LIMA, F. A.; SANT'ANA A. E. G.; ATAÍDE, T. R.; OMENA C. M. B.; MENEZES M. E. S.; VASCONCELOS S. M. L. Café e saúde humana: um enfoque nas substâncias presentes na bebida relacionadas às doenças cardiovasculares. **Rev. Nutr.**, n.23, v.6, p. 1063-1073, 2010.

NEHLIG, A. Em Coffee, Tea, Chocolate, and the Brain; Nehlig, A., ed.; **CRC Press LLC**: Boca Raton, 2004.

ROCHA, A. A. Consumo de café no Brasil cresceu até 3,5% em 2018, diz Euromonitor. **Associação Brasileira da Indústria de Café**. >>>>>>Disponível em: <http://abic.com.br/consumo-de-cafe-no-brasil-cresceu-ate-35-em-2018-diz-euromonitor/>. Acessado em 04/09/19.

SAWYNOK, J. Methylxanthines and pain. **Handb Exp Pharmacol**, p.311-329, 2011.

SOUZA, J. D. P.; SANTOS, F. J. L. **Consumo de café: Riscos e benefícios**. 2013. 63f. Tese de Mestrado– Universidade de Coimbra, Portugal. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/47914>. Acessado em: agosto de 2019.

TAVARES, C.; SAKATA R. K. Cafeína para o Tratamento de Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, nº. 3, 2012.