



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Consumo de café como fator protetor para carcinoma hepatocelular: Revisão Sistemática de Literatura

Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo

Salvador (Bahia)
Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Figueiredo, Thálisson Gonçalves Tolentino de

Consumo de café como fator protetor para o carcinoma hepatocelular:
Revisão de Literatura / Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo.
(Salvador, Bahia): TGT, Figueiredo, 2017
(42) f.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora orientadora: Helma Pinchemel Cotrim

Palavras chaves: 1. Café. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Proteção. 4. Relação. I. Cotrim, Helma Pinchemel II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Consumo de café como fator protetor para o carcinoma hepatocelular: Revisão Sistemática de Literatura

Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo

Professora orientadora: **Helma Pinchemel Cotrim**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia), 2017

“o professor medíocre conta. O bom professor explica. O professor superior demonstra. O grande professor inspira.” (**Willian Arthur Ward**).

Aos Meus Amados Pais, **Gilson** e
Noemi, por constante estímulo e amor.

Monografia: *Consumo de café como fator protetor para o carcinoma hepatocelular: Revisão Sistemática de Literatura*, de **Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo**.

Professora orientadora: **Helma Pinchemel Cotrim**

COMISSÃO REVISORA:

- **Helma Pinchemel Cotrim**, Lotação: Professora Associada do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Regina Terse Trindade Ramos**, Lotação: Professora Adjunta do Departamento de Pediatria.
- **Maria de Fátima Diz Fernandez**, Lotação: Professora Assistente do Departamento de Medicina Preventiva e Social.
- **Lucas de Castro Quarantini**, Lotação: Professor Adjunto do Departamento de Neurociências e Saúde Mental.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

EQUIPE

- Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: thalissontolentino@gmail.com;
- Helma Pinchemel Cotrim, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ A Deus por me conceder saúde e força para vencer as dificuldades.
- ◆ A esta instituição, seu corpo docente, direção e administração que me propiciaram as condições necessárias para que eu alcançasse meus objetivos.
- ◆ Ao minha orientadora, Helma Pinchemel Cotrim, pelo tempo e suporte dedicados a me ajudar na produção desta atividade.
- ◆ A minha comissão avaliadora, por todo tempo disponibilizado, atenção e colaboração com este trabalho.
- ◆ Aos meus pais, pelo amor incondicional e pela educação que proporcionaram.
- ◆ A minha namorada, por todo o apoio e carinho.
- ◆ E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado!

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA..... | 3 |
| SIGLÁRIO..... | 4 |
| RESUMO..... | 5 |
| OBJETIVOS | 6 |
| Principal | 6 |
| Específicos | 6 |
| FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 7 |
| METODOLOGIA | 9 |
| DESENHO DO ESTUDO | 9 |
| FONTES DE BUSCA | 9 |
| ESTRATÉGIA DE BUSCA | 9 |
| CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 10 |
| CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 10 |
| Seleção dos Artigos e Avaliação Qualitativa | 9 |
| ASPECTOS ÉTICOS..... | 11 |
| RESULTADOS..... | 12 |
| BUSCA NO MEDLINE | 12 |
| BUSCA NO LILACS | 12 |
| BUSCA NO SCIELO | 12 |
| ARTIGOS SELECIONADOS | 132 |
| DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS | 16 |
| DISCUSSÃO | 27 |
| CONCLUSÃO | 31 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 32 |

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA

QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1. Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICO | 8 |
| QUADRO 2. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura | 8 |
| QUADRO 3. Estratégias de busca nas bases de dados SCIELO e LILACS | 9 |
| QUADRO 4. Fluxograma da seleção de artigos | 13 |

TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1. Resultado da pesquisa da literatura orientada pela pergunta de pesquisa usando a base de dados MEDLINE/PubMed | 11 |
| TABELA 2. Artigos selecionados para a revisão sistemática | 14 |
| TABELA 3. Dados Bibliométricos | 23 |

SIGLÁRIO

1. CHC: Carcinoma hepatocelular
2. GGT: Gamaglutamiltranspeptidase
3. ALT: Alanina aminotransferase
4. AST: Aspartato aminotransferase
5. HBV: Vírus B da hepatite
6. HCV: Vírus C da hepatite
7. DHC: Doença hepática crônica

RESUMO

Consumo de café como fator protetor para o carcinoma hepatocelular: Revisão Sistemática de Literatura

Introdução: O café é a bebida mais popular do mundo e a repercussão do seu consumo na saúde pode ser muito significativa, constituindo-se um caso de saúde pública. Pesquisas recentes demonstram que o café possui propriedades benéficas para seus consumidores, inclusive efeitos anticancerígenos. Esses efeitos têm se mostrado mais pronunciados no metabolismo hepático. Assim, avaliar a relação entre o consumo de café e a incidência de uma patologia crônica de alta morbimortalidade, como o carcinoma hepatocelular (CHC), pode ajudar a elucidar os efeitos que essa bebida provoca em todo o mundo. **Objetivos:** Determinar se a ingestão de café é um fator protetor para carcinoma hepatocelular. **Metodologia:** Nessa revisão sistemática de literatura serão considerados apenas estudos de coorte ou caso controle que avaliem a relação entre o consumo de café e a incidência de carcinoma hepatocelular. Serão considerados apenas artigos publicados em inglês, espanhol ou português. **Resultados:** De um total de 152 artigos identificados, 13 foram selecionados para o estudo, sendo oito casos-Controles e cinco coortes prospectivas. Todos os estudos inseridos na revisão apresentaram relação inversa entre consumo de café e risco de carcinoma hepatocelular, mais de 9 deles com resultados estatisticamente significantes. **Discussão e Conclusão:** Os estudos apresentados definem relação inversa entre consumo de café e CHC. Hipotetiza-se que isto se deve as propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes do café, que poderiam proteger o parênquima hepático não só do desenvolvimento dessa neoplasia.

Palavras Chave: 1. Café; 2. Carcinoma hepatocelular; 3. Proteção; 4. Relação.

OBJETIVOS

Principal

Determinar se a ingestão de café é um fator protetor para carcinoma hepatocelular.

Específicos

1. Avaliar se o tipo de café influencia na sua relação com risco de CHC.
2. Quantificar o nível de ingestão de café com o nível de proteção adquirido.
3. Identificar como o café interage com o metabolismo hepático.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O café é uma bebida amplamente consumida por todo o mundo, é utilizado como ferramenta produtiva por diversas classes sociais devido ao seu efeito de potencialização do estado de alerta e atenção prolongada, sendo inclusive parte do patrimônio cultural de muitos países. Assim, devido a esse vasto consumo, qualquer alteração negativa ou positiva gerada pela ingestão de café sobre a saúde dos seus consumidores tem um impacto imenso na saúde pública (1).

Diversos estudos vêm sendo conduzidos nas últimas décadas na tentativa de mensurar esse impacto, até recentemente o consumo de café era associado a efeitos adversos, principalmente problemas cardiovasculares, mas os resultados das pesquisas mais recentes não só demonstram que o consumo de beber café além de não ser prejudicial pode ser benéfico para o organismo (2).

Essa alteração de paradigma sobre os efeitos da ingestão de café ampliou ainda mais o interesse de pesquisadores em compreender os efeitos do mesmo no organismo humano. Enquanto estudos mais antigos sugeriam que o café pudesse ser um fator de risco para desenvolvimento de câncer, estudos recentes rebatem esses achados mostrando exatamente o oposto (3). Nestes estudos evidenciou-se uma relação inversa entre o consumo de café e o risco de câncer colorretal, de mama, de próstata e de doenças hepáticas, contudo um dos estudos sugere uma relação direta com o câncer de bexiga (2).

Devido ao caráter observacional da maioria dos estudos conduzidos nessa área, os meios pelos quais o café protege a saúde do organismo permanecem incertos, sendo provável que o café interfira nos mecanismos etiológicos do câncer de diversas maneiras, com propriedades benéficas ao metabolismo geral do organismo (4). O mecanismo mais elucidado é através dos polifenóis, substâncias antioxidantes que protegem o organismo do estresse oxidativo e danam as moléculas de DNA; a exemplo o ácido clorogênico, que diminui a absorção de glicose pela mucosa intestinal e auxilia na sensibilidade a insulina pelo organismo, evitando meios cancerígenos como hiperglicemia crônica e resistência à insulina (5).

Os estudos que avaliam a relação entre consumo de café e o fígado sugerem uma proteção hepática escalonada, partindo de uma alteração no metabolismo enzimático, proteção contra o desenvolvimento de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Essa proteção se daria através dos componentes antioxidantes do café, onde os mesmos influenciariam numa menor atividade enzimática hepática, a exemplo da gamaglutamiltranspeptidase (GGT) e da alanina aminotransferase (ALT) séricas que se mostraram menores em bebedores de café em alguns estudos realizados. A GGT e a ALT são marcadores que sugerem lesão hepática, assim, níveis menores das mesmas

sugerem menor progressão para fibrose e cirrose nas patologias hepáticas, diminuindo assim a frequência de desfechos mais crônicos como CHC (6,7).

O carcinoma hepatocelular é o câncer primário de fígado mais prevalente, correspondendo a cerca de 80% das neoplasias hepáticas primárias; apresenta uma morbimortalidade altíssima em todo o mundo, representando o sexto tipo de câncer mais comum e o terceiro em mortalidade no mundo (8). Entre os principais fatores de risco para o CHC estão a infecção pelo vírus C da hepatite, vírus B da hepatite, doença alcoólica do fígado e principalmente doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA/NASH); todos esses fatores contribuem para o desenvolvimento de cirrose, o fator de risco mais frequente para o CHC, estando presente em mais de 70% dos casos diagnosticados (9). A agressão hepática com formação de fibrose, cirrose é a via carcinogênica mais descrita para CHC; dentre os fatores de risco expostos o que aparenta ter uma via um pouco diferente desta é a infecção pelo HVB, que é a etiologia que apresenta o maior número de casos de hepatocarcinoma sem cirrose (10).

A análise das vias hepatocarcinogênicas dos fatores de risco de CHC demonstram que os mecanismos moleculares que geram agressão hepática e alterações conformacionais e metabólicas dos hepatócitos provém, principalmente, de estresse oxidativo; o acúmulo de diversos metabólitos oxidativos agridem diretamente as moléculas de DNA ou inviabilizam o funcionamento geral da célula gerando apoptose. Com isso, observa-se que os mecanismos protetores de substâncias presentes no café antagonizam as vias carcinogênicas hepáticas, o que teoricamente suporta os achados do consumo de café para proteção hepática.

Mesmo com o acúmulo de evidências a favor do consumo de café, a sua prescrição dietética permanece controversa. Parte disso pode ser explicado por essa alteração de paradigma relativamente recente; 36% dos profissionais de saúde ainda acreditam que o consumo de café aumenta o risco de câncer (4). Com isso, pesquisas que reforcem os benefícios do café ainda são necessárias para diminuir esse embate, principalmente quando os desfechos são mais impactantes e crônicos, como a incidência de carcinoma hepatocelular.

Diante dessas evidências consideramos que uma revisão sistemática poderá contribuir para melhor compreendermos a relação entre o consumo de café e a proteção contra o desenvolvimento de CHC em pacientes com doença crônica de fígado.

METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Revisão Sistemática de Literatura

FONTES DE BUSCA

O levantamento bibliográfico dos estudos foi realizado através de três mecanismos:

- Pesquisa nos bancos de dados eletrônicos: MEDLINE, LILACS e SCIELO;
- Sugestão de artigos por especialistas da área;
- Busca ativa na lista de referências de artigos selecionados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a identificação dos artigos foi utilizado uma estratégia de busca que contemplasse artigos sobre o assunto abordado. A busca foi organizada de acordo com a pergunta clínica, elaborada segundo a estratégia de elaboração da pergunta de pesquisa PICO, utilizando os termos, seus sinônimos, e operadores booleanos para a pesquisa. A estratégia de elaboração da pergunta de pesquisa e os termos utilizados estão esquematizados nos quadros abaixo.

| Quadro 1. Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICO | | |
|--|------------|-------------------------|
| Descrição | Abreviação | Componentes da pergunta |
| População | P | População geral |
| Intervenção | I | Ingestão de café |
| Comparação | C | Sem comparação |
| Desfecho | O | Carcinoma hepatocelular |
| Pergunta de pesquisa: O consumo de café pode ser um fator protetor para o surgimento de carcinoma hepatocelular? | | |

| Quadro 2. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura | | |
|--|-------------------|--|
| Descritores | Operador booleano | Descritores |
| Coffee | AND | Carcinomas, Hepatocellular OR Hepatocellular Carcinomas OR Liver Cell Carcinoma, Adult OR Liver Cancer, Adult OR Adult Liver Cancer OR Adult Liver Cancers OR Cancer, Adult Liver OR Cancers, Adult Liver OR Liver Cancers, Adult OR Liver Cell Carcinoma OR Carcinoma, Liver Cell OR Carcinomas, Liver Cell OR Cell Carcinoma, Liver OR Cell Carcinomas, Liver OR Liver Cell Carcinomas OR Hepatocellular Carcinoma OR Hepatoma |
| Número de Artigos encontrados juntando os descritores: 79 | | |

| Quadro 3 – Estratégias de busca nas bases de dados SCIELO e LILACS | | |
|--|---|-------------------|
| Banco de dados | Sintaxe | Número de artigos |
| SCIELO | (coffee) AND (hepatocellular carcinoma) | 1 |
| LILACS | (tw:(coffee)) AND (tw:(hepatocellular carcinoma)) | 72 |

A seleção dos estudos ocorreu por meio de três triagens: Triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos na revisão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos artigos de coorte ou caso controle que avaliam a ingestão de café associando-a a fatores epidemiológicos e etiológicos do carcinoma hepatocelular e que usaram critérios bem definidos para diagnóstico de CHC. Serão considerados apenas artigos publicados em inglês, português ou espanhol nos últimos 15 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Artigos duplicados;
2. Revisões de literatura e editoriais
3. Relatos de Caso
4. *Abstracts*
5. Artigos em línguas que não sejam Inglês/Português/Espanhol

Seleção dos Artigos e Avaliação Qualitativa

Foi realizada uma seleção dos estudos encontrados na base de dados MEDLINE/PubMed por dois revisores (pesquisador e orientador científico) por uma avaliação de títulos, resumo, leitura do artigo integral quando identificados como potencialmente elegíveis.

As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados cujos itens são:

1. Autoria;
2. Ano;
3. Origem;
4. Revista onde foi publicado;

5. Desenho do Estudo;
6. Número de casos/controles;
7. Idade dos pacientes;
8. Consumo de café;
9. Critério diagnóstico de carcinoma hepatocelular;

ASPECTOS ÉTICOS

Todos os artigos incluídos na revisão foram aprovados pelos respectivos comitês de ética dos locais de coleta de dados. Para este presente estudo, em acordo com a Resolução CNS - MS, número 466 de 2012, não é necessária a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

A última pesquisa foi realizada no dia de 14 de março de 2017.

BUSCA NO MEDLINE

Seguindo a metodologia de busca descrita no Quadro 2 e utilizando a home page <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, os artigos encontrados ao final de cada passo da pesquisa estão expostos na **Tabela 1**.

| Tabela 1. Resultado da pesquisa da literatura orientada pela pergunta de pesquisa usando a base de dados MEDLINE/PubMed | | | |
|---|---|--|-------------------|
| | PASSOS DA PESQUISA | SINTAXE | NÚMERO DE ARTIGOS |
| #1 | Selecionar artigos que se referem a carcinoma hepatocelular | (Carcinomas, Hepatocellular OR Hepatocellular Carcinomas OR Liver Cell Carcinoma, Adult OR Liver Cancer, Adult OR Adult Liver Cancer OR Adult Liver Cancers OR Cancer, Adult Liver OR Cancers, Adult Liver OR Liver Cancers, Adult OR Liver Cell Carcinoma OR Carcinoma, Liver Cell OR Carcinomas, Liver Cell OR Cell Carcinoma, Liver OR Cell Carcinomas, Liver OR Liver Cell Carcinomas OR Hepatocellular Carcinoma OR Hepatoma) | 88780 |
| #2 | Selecionar artigos que se referem a café | (Coffee) | 12077 |
| #3 | Combina os itens do passo 1 e 2 | #1 AND #2 | 79 |
| #4 | Retira os artigos de revisão. | NOT (Review [ptyp]) | 50 |
| #5 | Adiciona filtro para artigos sobre humanos. | AND "humans"[MeSH Terms] | 40 |

Dos 40 artigos resultantes da pesquisa, 13 foram selecionados após leitura de título e resumos.

A ferramenta “*Medical Subject Headings*” (MeSH) da base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada. Segue a definição dos termos selecionados:

- *Hepatocellular cacinoma*

“A primary malignant neoplasm of epithelial liver cells. It ranges from a well-differentiated tumor with EPITHELIAL CELLS indistinguishable from normal HEPATOCYTES to a poorly differentiated neoplasm. The cells may be uniform or markedly pleomorphic, or form GIANT CELLS. Several classification schemes have been suggested.”

- *Coffee*

“A beverage made from ground COFFEA beans (SEEDS) infused in hot water. It generally contains CAFFEINE and THEOPHYLLINE unless it is decaffeinated.”

BUSCA NO LILACS

De acordo com a metodologia de busca descrita preconizada no Quadro 3 e utilizando a home page <http://lilacs.bvsalud.org/> foram encontrados 72 artigos. Através da leitura de títulos e resumos (abstracts) foram selecionados 12 artigos relativos ao tema nesta plataforma.

BUSCA NO SCIELO

Seguindo a metodologia descrita no Quadro 3 e utilizando a home page <http://www.scielo.org/php/index.php>, foi encontrado 1 artigo. O artigo em questão não avaliava o consumo de café relacionado a fatores epidemiológicos e etiológicos do carcinoma hepatocelular, não preenchendo os critérios de inclusão. Nesta plataforma não houveram artigos selecionados.

ARTIGOS SELECIONADOS

Através das buscas nas bases de dados (MEDLINE, LILACS e SCIELO) foram encontrados um total de 152 artigos. Com a leitura dos títulos e resumos (abstracts) e aplicando os critérios de exclusão e inclusão foram então selecionados 25 artigos, destes, 12 foram excluídos por serem duplicados, restando 13 artigos. Foram então incluídos na revisão sistemática 13 artigos. (Quadro 4 - Fluxograma de seleção dos artigos)

Quadro 4 – Fluxograma da seleção de artigos

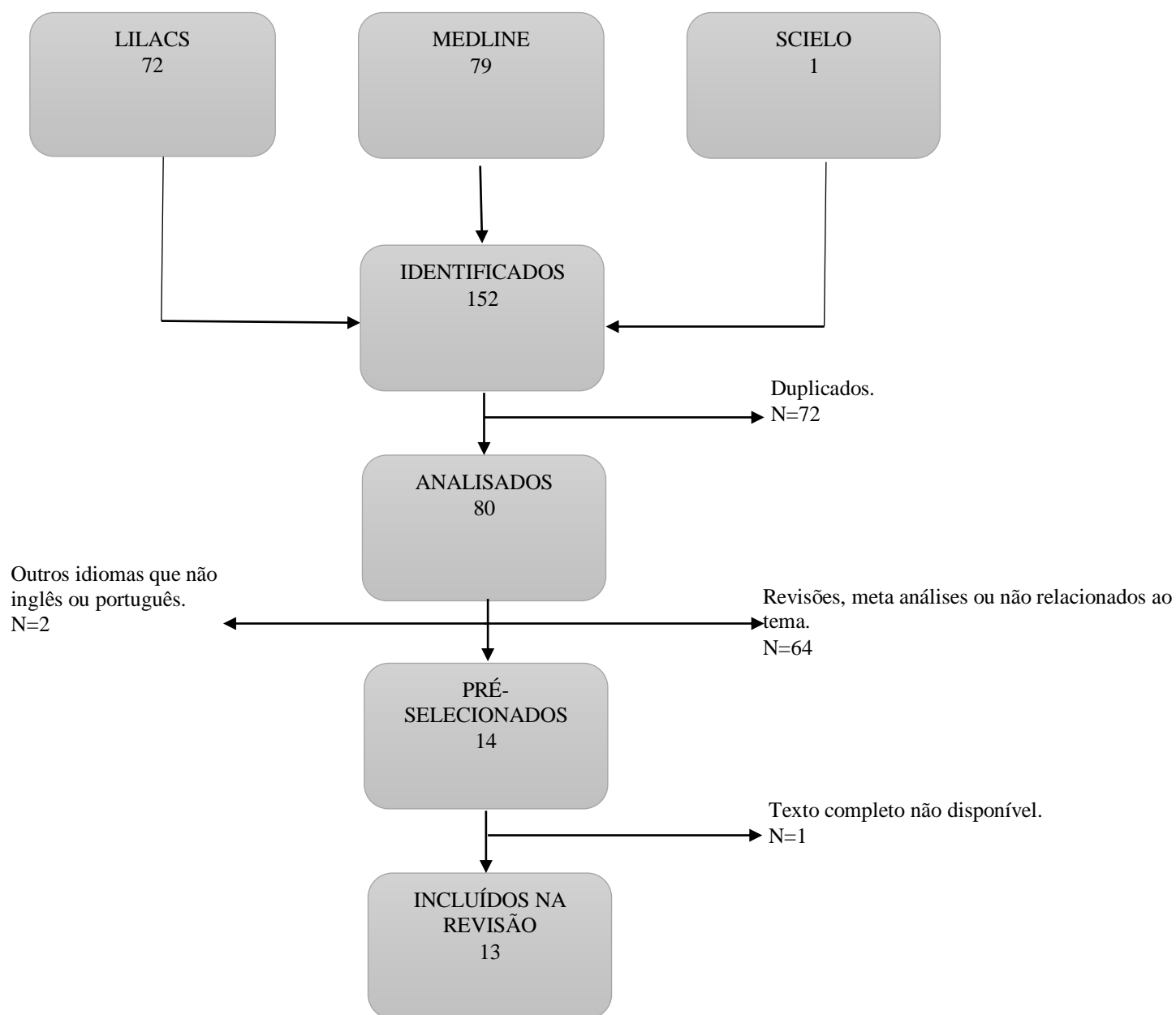


Tabela 2 – Artigos selecionados para revisão sistemática

| Autor | Título | Ano de publicação |
|-------------------------|---|--------------------------|
| Gallus S <i>et al</i> | Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? | 2002 |
| Inoue M <i>et al</i> | Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. | 2005 |
| Gelatti U <i>et al</i> | Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. | 2005 |
| Kurozawa Y <i>et al</i> | Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. | 2005 |
| Ohfuji S <i>et al</i> | Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. | 2006 |
| Montella M <i>et al</i> | Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. | 2007 |
| Tanaka K <i>et al</i> | Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. | 2007 |
| Leung WW <i>et al</i> | Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers: a case-control study. | 2010 |
| Johnson S <i>et al</i> | Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. | 2011 |
| Jang ES <i>et al</i> | The effect of coffee consumption on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus | 2013 |

| | endemic area. | |
|-----------------------------|--|------|
| Bamia C <i>et al</i> | Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: multicentre, prospective cohort study. | 2015 |
| Petrack JL <i>et al</i> | Coffee Consumption and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Sex: The Liver Cancer Pooling Project. | 2015 |
| Aleksandrova K <i>et al</i> | The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. | 2015 |

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

ESTUDO 1

Gallus e colaboradores reanalisaram dois estudos de caso controle realizados nos anos de 1984 a 1997 na Itália e em 1995 a 1998 na Grécia. O primeiro estudo, realizado na Itália, constaram com a participação de 501 casos de CHC, com diagnóstico histológico, e 1552 controles da mesma região dos casos e admitido nos mesmo hospitais. O segundo estudo, realizado na Grécia, inseriram 333 pacientes com CHC ao grupo de casos e 360 pacientes, admitidos nos mesmos hospitais que os casos, para o grupo controle. Assim, o estudo atual contou com um total de 834 casos e 1912 controles para análises. Apesar de os estudos em separado constarem com questionários diferentes para preenchimento, ambos abordaram características sócio-demográficas como educação, ocupação, hábitos dietéticos entre outros. O consumo de café foi quantificado através da discriminação do consumo em copos de café por dia, no estudo italiano, ou por semana, no estudo grego.

Nas análises realizadas o grupo dos casos mostraram nível educacional menor e maior consumo de álcool em relação aos controles. Quanto a análise particularizada para o consumo de café, após correção de possíveis confundidores, os resultados demonstraram uma menor chance de desenvolver CHC entre os bebedores de café quando comparados aos não bebedores (OR de 0,8), esse fator protetor evidenciou-se ainda mais quando categorizado quantitativamente, os bebedores de pelo

menos três copos de café ao dia apresentaram OR de 0,6. Mesmo após a inserção de possíveis confundidores na análise, o grupo dos consumidores de pelo menos 3 copos de café ao dia permaneceram apresentando fator protetor estatisticamente significativo (OR 0,7). O tempo de consumo de café não demonstrou ser um fator relevante na prevenção de CHC nos estudos em questão.

ESTUDO 2

Inoue e colaboradores realizaram uma coorte prospectiva com 116686 japoneses para avaliar a influência do consumo de café no risco de carcinoma hepatocelular. Os integrantes do estudo responderam a um questionário constando itens de diversas categorias, entre eles a análise do consumo de café. Essa análise avaliou a quantidade e a frequência de consumo, tendo os participantes sendo divididos nas seguintes categorias: quase nunca consome, um ou dois dias na semana, 3 ou 4 dias por semana, e diariamente; os que responderam diariamente foram subclassificados em um ou dois copos por dia, três ou quatro copos por dia e mais de cinco copos por dia. Os diagnósticos de carcinoma hepatocelular seguiram a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição (ICD-O-3).

Segundo a análise dos dados, aproximadamente 37% da amostra consomem café todos os dias. O consumo de café não variou substancialmente entre os sexos, é mais frequente entre os tabagistas de ambos sexos e etilistas mulheres e menos frequente em etilistas homens. Quanto a relação do consumo de risco de CHC, o café mostrou-se um fator protetor hepático, com 51% menos risco de desenvolver a neoplasia pelos consumidores diários em comparação com os que nunca beberam. Notou-se também, uma relação inversa entre o consumo e a incidência dessa neoplasia, um ou dois copos por dia (HR=0.52), três ou quatro copos por dia (HR=0.48) e mais de cinco copos por dia (HR=0.24)

ESTUDO 3

Gellati e colaboradores contaram com a participação de 750 indivíduos para desenvolver um estudo de caso controle, sendo 250 casos de CHC, diagnosticados por exames histológicos, de imagem e/ou séricos, e 500 controles, com o intuito de avaliar a relação entre o consumo de café e a incidência de carcinoma hepatocelular. Casos e controles foram avaliados quando ao consumo de café tanto qualitativo (descafeinado, com leite, entre outros) quanto quantitativamente, definido através da categorização em seis grupos de 0 até mais que 4 copos de café consumidos ao dia. Outros dados dietéticos e informações diversas foram colhidas através de questionários previamente validados.

Os resultados trouxeram como fatores de risco para CHC variáveis já conhecidas como sexo masculino, idade avançada, sorologias positivas para infecção pelos vírus B e C da hepatite, entre outros. Quanto ao consumo de café, o consumo de até 2 copos de café ao dia apresentou redução do risco de CHC mas não foi um valor estatisticamente significativo, consumos maiores que isso apresentaram um risco ainda menor para hepatocarcinogênese com resultados estatisticamente significantes. Uma associação quantitativa também pôde ser realizada, o risco de CHC relacionava-se inversamente ao nível de consumo de café, bebedores de mais de 5 copos de café ao dia apresentaram uma chance mais que três vezes menor de desenvolver neoplasia primária de fígado.

ESTUDO 4

Kurozawa e colaboradores desenvolveram um estudo de coorte prospectiva do ano de 1988 a 1999 para avaliar o impacto do consumo de café sobre a mortalidade por CHC em um total de 110792 membros. O diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi definido através do Código Internacional de Doenças, décima edição (ICD-10). As informações de consumo de café, bem como diversas outros dados de história familiar, hábitos de vida, ocupação, entre outros, foram obtidas através de um questionário auto aplicado pelos participantes da pesquisa. Quanto aos questionamentos sobre nível de consumo de café as possíveis respostas foram: quase todos os dias, três a quatro copos por semana, um a dois copos por mês e raramente consumia, sendo que os que respondiam quase todos os dias quantificavam quantos copos de café consumidos por dia.

Os resultados apresentaram um perfil de consumidores de café relacionado a maior nível educacional, associação com consumo de álcool e tabagistas. Nas análises da mortalidade por CHC, os consumidores de menos de um copo de café por dia apresentaram menor risco de morte por CHC, e esse risco apresentou-se ainda menor nos consumidores de pelo menos um copo de café por dia, mostrando uma associação quantitativa entre consumo e mortalidade por carcinoma hepatocelular. Nos indivíduos que relataram história de doença hepática o consumo de café apresentou um fator protetor ainda mais proeminente quando comparado com não bebedores ou bebedores sem história de doença hepática.

ESTUDO 5

Ohfuji e colaboradores recrutaram 419 pessoas com sorologia positiva para infecção pelo HCV para um estudo de caso controle, sendo 86 casos, diagnosticados com carcinoma hepatocelular, e 333 controles para avaliar o consumo de café em paciente infectados pelos vírus C da hepatite. Os indivíduos inseridos no estudo responderam um questionário enviado ao endereço seu eletrônico, esse questionário avaliava diversos aspectos, dentre eles os hábitos dietéticos, a exemplo do consumo de café. O consumo de café foi categorizado em oito grupos, desde nunca ingeriu até pelo menos três

copos de café ao dia. O diagnóstico de CHC dos indivíduos do estudo foram prévios ao recrutamento para o estudo, seguindo os critérios diagnósticos dos hospitais de origem dos mesmos.

Dos 419 participantes do estudo apenas 345 foram inseridos na análise devido a diversos fatores como recusa em permanecer no estudo, sorologia para infecção por HCV negativou, entre outras. Nas análises realizadas a relação entre consumo de café e risco de carcinoma hepatocelular se mostraram inversas, tanto para aqueles consumidores severos de café pré diagnóstico de doença hepática como para os pós diagnóstico de doença hepática, neste sendo ainda mais significativos com Odds Ratio ainda menores. Também foi observado no estudo uma relação quantitativa, maior consumo de café exprimiu riscos menores de desenvolvimento de neoplasia hepática.

ESTUDO 6

Montella e colaboradores realizaram entre os anos de 1999 e 2002 um estudo caso controle para avaliar a relação entre o consumo de café e o carcinoma hepatocelular. Os casos constaram com um total de 185 indivíduos com CHC, diagnosticados através de biópsia, em 78,2%, ou exames de imagem com ultrassom e tomografia ou exames laboratoriais com níveis elevados de alfafetoproteína. O grupo de controle utilizado para análise constou de 462 participantes, amostras de sangue foram obtidas de 431 desses participantes e 412 disponibilizaram hábitos dietéticos importantes para o estudo, dentre eles os níveis de consumo de café (os abstêmios, menos de quatorze xícaras por semana, entre quatorze e vinte, entre vinte e uma e vinte e sete, mais que vinte e oito).

Os resultados do estudo ratificaram os conhecidos fatores de risco para CHC como sexo masculino, idade avançada, infecção pelo vírus C e/ou B da hepatite, consumo de álcool, entre outros. Quanto ao consumo de café, as análises estatísticas mostraram resultado estatisticamente significativo para maior risco de carcinoma hepatocelular em não consumidores de café ou em bebedores de menos de 14 copos de café por semana. Quando realizada uma análise entre nível de consumo e diminuição do risco de CHC, apesar dos dados mostrarem diminuição de risco com o aumento do consumo esses valores não foram estatisticamente significantes.

ESTUDO 7

Tanaka e colaboradores realizaram um estudo de caso controle no Japão e contaram com um total de 2173 integrantes no estudo. O estudo contou com 4 grupos, 209 casos de CHC, 1308 controles da comunidade, 275 controles de hospitais e 381 pacientes com doença hepática crônica. Com exceção do grupo de controle da comunidade, todos os integrantes foram submetidos a uma entrevista para resposta de um questionário que dentre diversos fatores constavam o nível de consumo de álcool,

cigarro e café (o grupo de controle da comunidade respondeu ao mesmo questionário via endereço eletrônico). O consumo de café foi quantificado e os bebedores divididos em 3 grupos inicialmente, os que nunca beberam, os bebedores ocasionais e os bebedores diários.

Comparado com pelo menos um dos três grupos controle, os casos de CHC mostraram uma prevalência expressivamente superior de indivíduos do sexo masculino, de idade mais avançada, infectados pelo HBV ou HCV, etilistas e tabagistas; mas apresentaram um número significativamente menor de consumidores de café que qualquer outro grupo controle. Essa relação observada não permaneceu em todas as instâncias da análise estatísticas, consumidores de mais de três xícaras por dia nos últimos 2 anos não apresentaram uma redução de risco para CHC estável quando corrigidos para HBsAg e anti-HCV.

ESTUDO 8

Leung e colaboradores recrutaram um total de 234 pacientes infectados pelos vírus B da hepatite, sendo 109 casos e 125 controles, o diagnóstico de infecção por HBV foi definido pela presença sérica do antígeno de superfície da hepatite B, CHC foi definido pelo código internacional de doenças (ICD-O-3) e o diagnóstico estipulado pela análise de biópsias hepáticas ou segundo os critérios de Barcelona. Possíveis confundidores da análise da relação entre o consumo de café e risco de CHC foram avaliados para futuros correções em análises estatísticas. O consumo de café foi categorizado desde de não bebedores de café à bebedores moderados e análise quantitativa crescente entre os bebedores mais frequentes.

Os resultados demonstraram que uma análise univariada entre o consumo de café e o risco de carcinoma hepatocelular não apresentam relação estatisticamente significativa; quando se utiliza uma análise multivariada, integrando possíveis confundidores, como consumo de álcool, cigarro e outros, o consumo de café mostra-se como um fator protetor hepático importante, além de apresentar uma relação dose dependente, onde a partir do consumo moderado já se exprime uma proteção consideravelmente maior que os bebedores ocasionais de café.

ESTUDO 9

Johnson e colaboradores analisaram um total de 63257 chineses acima de meia idade durante aproximadamente cinco anos, entre 1993 e 1998. A mensuração do consumo de café se deu através de entrevistas e análise de registros dietéticos obtidos através de um questionário previamente validado. Essa mensuração se escalonou pela frequência de consumo, entre nunca consumiu, 1 a 3 vezes no mês até mais de 6 vezes ao dia. Ao final de abril de 2008, o estudo continha 61321

indivíduos após a exclusão dos que emigraram do local de pesquisa e dos que apresentaram cânceres metastáticos de outra etiologia que não a hepática. Desta amostra 362 pessoas desenvolveram CHC diagnosticado histologicamente.

Os resultados demonstraram que dos 61321 indivíduos presentes no estudo 18,5% não consumiam café, 11,1% eram consumidores leves e bebiam menos de 1 copo por dia, 36% de consumidores medianos e bebiam entre 1 e 2 copos por dia e 34,4% eram consumidores pesados e bebiam mais que dois copos de café ao dia. Dos 362 pacientes diagnosticados com CHC a idade média foi de 67,7 anos. Foi constatada uma relação inversa entre consumo de café e risco de CHC, sendo menor o risco para cada aumento no número de copos de café bebidos (p for trend = 0,05). Comparado a não bebedores de café os consumidores pesados tinham um risco 44% menor de hepatocarcinoma após ajuste para possíveis confundidores.

ESTUDO 10

Jang e colaboradores acompanharam um total de 1364 pacientes em um estudo de caso controle desenvolvido numa região endêmica para vírus B da hepatite. Os grupos foram divididos da seguinte forma: 480 indivíduos sem doenças hepáticas para grupo controle 1, 626 indivíduos com doenças hepáticas crônicas que não neoplásicas para grupo controle 2 e 258 indivíduos portadores de carcinoma hepatocelular para o grupo de casos. Foram coletadas informações demográficas, de históricos médicos, achados de exame físico e resultados de exames laboratoriais de todos os integrantes da pesquisa, ao recrutamento foram aplicados questionários por uma equipe qualificada, o questionário, dentre outras coisas, estimava o consumo de álcool, cigarro e café. A categorização do consumo de café se deu em três grupos, os que nunca consumiram, que não consomem mais e consumidores; os consumidores foram quantificados em menos que uma xícara por dia, entre uma e duas xícaras por dia e pelo menos 3 xícaras por dia.

Após ajuste para possíveis fatores confundidores (idade, sexo, obesidade e outros fatores de risco para CHC), os resultados obtidos através de análises estatísticas demonstraram que há uma relação inversa entre o consumo de café e o risco de neoplasia primária do fígado, mas que esse efeito protetor do café é atenuado em caso de infecção pelo vírus B da hepatite. O grupo controle 1 apresentava uma porcentagem de consumidores de café maior que dos outros grupos, 88,5% do grupo controle 1 para 71,9% do grupo controle 2 e 64,7% do grupo de casos. Os consumidores mais severos, pelo menos três xícaras de café por dia, foram muito menos prevalentes no grupo de casos que no de controles, 12,8% para 24% no grupo controle 1 e 22,2% no grupo controle 2. Entre os pacientes não infectados pelo HBV o risco de CHC diminuiu em 53% para os consumidores severos de café, fato não observado entre os pacientes infectados pelo vírus B da hepatite já que após

correção de confundidores o consumo de café não apresentou proteção para carcinoma hepatocelular estatisticamente significativa.

ESTUDO 11

Bamia e colaboradores estudaram mais de 521000 indivíduos quanto a esfera biológica, dietética e de hábitos de vida entre os anos de 1992 e 2000 em 10 países europeus para buscar fatores etiológicos de cânceres e outras doenças crônicas. Os dados da dieta, inclusive ingestão de café, foram obtidos através de questionários previamente validados. O consumo de café foi mensurado através de uma categorização entre 5 grupos, divididos por percentagem e sexo. O diagnóstico de CHC seguiu os parâmetros estabelecidos no International Classification of Diseases-Oncology-2.

Após 11 anos de seguimento do estudo, 133 homens e 68 mulheres foram diagnosticados com CHC, os resultados mostraram um consumo médio de 354ml por dia de café entre homens e 290ml de café por dia entre mulheres, 7% dos participantes não bebiam café. A associação entre consumo de café e risco de CHC se deu de maneira inversa, o consumo de café mostrou-se um fator protetor hepático em todos os grupos, sendo menor o risco de carcinogênese hepática quanto maior a ingestão de café, resultados estatisticamente significantes e analisados através do hazard ratio com intervalos de confiança bem definidos.

ESTUDO 12

Petrick e colaboradores analisaram um total de 1212893 indivíduos provenientes de 9 estudos de coorte agrupados, os dados de consumo de café e histologia de câncer hepático foram disponibilizados para análise, a incidência de câncer hepático primário foi definida através da *International Classification of Diseases, 10th edition* [ICD-10] sob apuração de prontuários, registro de câncer do Estado e relatos próprios do indivíduo do estudo. Os casos com dados de histologia insuficientes foram excluídos do estudo (n = 832), foram incluídos 860 casos de CHC e 1211773 indivíduos de histologia hepáticas não cancerígena. O consumo de café foi mensurado por um intervalo de 0 a mais que 3 copos de café por dia pelos últimos 12 meses.

Os resultados mostraram que idade avançada, sexo masculino, asiáticos, obesidade ou sobrepeso, tabagismo, etilismo e diabetes são fatores de risco para carcinoma hepatocelular. Ao se analisar o consumo de café, após ajuste dos fatores de risco descritos como possíveis confundidores, obteve-se que o grupo que consumia pelo menos 3 copos de café ao dia tinha 27% menos chance de desenvolver CHC comparado com os não bebedores de café, no sexo feminino esse risco demonstrou-se ainda menor apresentando 54% menos chance de carcinoma hepatocelular.

ESTUDO 13

Aleksandrova e colaboradores analisaram os dados obtidos pela European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) em um estudo realizado entre os anos de 1992 a 2000 em mais de 520000 pacientes que visou identificar fatores de risco nutricionais, metabólicos, genéticos e de hábitos de vida para cânceres. Essas análises proviam estabelecer uma relação entre a proteção proveniente do consumo de café para risco de CHC, já descrita pelo estudo, e marcadores séricos de inflamação. Do total de pacientes identificados com CHC, n=125, foi estabelecido o grupo de casos; o grupo de controles foi montado através de uma seleção randomizada entre o restante da população do estudo e contou com um n de duas vezes o grupo de casos, 250 pacientes. O consumo de café foi categorizado através do preenchimento de questionários validados em centros específicos e os grupos foram divididos em consumo de café por determinados valores em mLs. Os diagnósticos de CHC seguiram as recomendações da décima edição do Código Internacional de Doenças (ICD-10).

Os resultados das análises demonstraram que o grupo controle tendia a um consumo maior de frutas e vegetais enquanto o de casos a serem maior consumidores de álcool, mais frequentemente tabagistas, diabéticos e/ou infectados pelos vírus B ou C da hepatite. Na análise sérica os pacientes com CHC apresentaram valor significativamente maior dos marcadores investigados, com exceção da albumina que foi significativamente menor e transferrina que não teve associação significativa. Quanto ao consumo de café, os resultados mostraram uma associação inversa entre isto e o desenvolvimento de CHC, os 20% mais consumidores de café apresentaram aproximadamente 70% menos chance de CHC. A análise conjugada dos marcadores séricos e o consumo de café demonstraram uma redução estatisticamente significativa de todos os marcadores de inflamação hepática (IL-6, GLDH, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e alfafetoproteína); todos esses marcadores foram diretamente associados para maior risco de carcinoma hepatocelular.

Tabela 3 - **Dados bibliométricos**

| Autoria / Ano | Título | Revista (impacto) | Desenho do Estudo | Número de indivíduos estudados | Critério de diagnóstico de CHC | Categorização do consumo de café |
|---------------------------|---|--|---|---------------------------------------|---|---|
| Gallus S et al./ 2002 | Does coffe protect agains hepatocellular carcinoma? | British Journal of Cancer | Estudo observacional analítico caso-controle | 2746 | Diagnóstico histológico | Número de copos de café por dia/semana |
| Inoue M et al./ 2005 | Influence of coffe drinking on subsequente risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan | Journal of the National Cancer Institute | Estudo observacional analítico coorte prospectivo | 116686 | International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition [ICD-O-3] | Quase nunca consome, um ou dois dias na semana, 3 ou 4 dias por semana, e diariamente; os que responderam diariamente foram subclassificados 1-2, 3-4 ou >5 copos por dia |
| Gellati U et al./ 2005 | Coffe consumption reduces risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study | Journal of Hepatology | Estudo observacional analítico caso-controle | 750 | Baseado em histologia, citologia, níveis séricos de alfa-fetoproteína >500 ng/mL ou ultrasonografia e/ou tomografia computadorizada | 0, 1, 2, 3, 4 ou >4 copos de café por dia |

| | | | | | | |
|-------------------------|---|---------------------------------|---|--------|--|---|
| Kurozawa Y et al./ 2005 | Coffe and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan | British Journal of Cancer | Estudo observacional analítico coorte prospectivo | 110792 | International Classification of Diseases, 10th edition [ICD-10] | Consome quase todos os dias, 3-4 copos por semana, 1-2 copos por mês e raramente, sendo que os que respondiam quase todos os dias quantificavam quantos copos de café consumidos por dia. |
| Ohfuji S et al./ 2006 | Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study | Hepatology Research | Estudo observacional analítico caso-controle | 419 | Paciente recrutado já com diagnóstico efetuado por hospital de origem | Oito grupos, desde nunca ingeriu até pelo menos três copos de café ao dia |
| Montella M et al./ 2007 | Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy | Internacional Journal of Cancer | Estudo observacional analítico caso-controle | 647 | Diagnóstico histológico em 78% dos estudados, restante através de associação entre exames de imagem e aumento de alfafetoproteína sérica | Abstêmios, <14, 14-20, 21-27 ou >28 xícaras por semana |
| Tanaka K et al./ 2007 | Blackwell Publishing Asia Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in | Japanese Cancer Association | Estudo observacional analítico caso-controle | 2173 | Não discriminado no artigo | 3 grupos: nunca beberam, bebedores ocasionais (<1 copo por dia) e bebedores diários |

| | | | | | | |
|------------------------|--|--|---|---------|---|--|
| | Japan | | | | | |
| Leung WW et al./ 2011 | Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers: a case-control study | Journal of Epidemiology and Community Health | Estudo observacional analítico caso-control | 234 | International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition [ICD-O-3] | Não bebedores (<1 vez por semana), bebedores ocasionais (1-3 vezes por semana), bebedores moderados (pelo menos 4 vezes na semana) |
| Johnson S et al./ 2011 | Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study | National Institutes of Health | Estudo observacional analítico coorte prospectivo | 61321 | Histológico, confirmado pela revisão dos relatórios patológicos por uma equipe médica qualificada | Nunca ou quase nunca, 1 a 3 vezes no mês, uma vez na semana, 2 a 3 vezes na semana, 4 a 6 vezes na semana, 1 vez ao dia, 2 a 3 vezes ao dia, 4 a 5 vezes ao dia e 6 ou mais vezes ao dia |
| Jang ES et al./ 2013 | The effect of coffee consumption on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area | Liver International | Estudo observacional analítico caso-control | 1364 | Recomendação da American Association for the Study of Liver Diseases | <1, 1-2 ou ≥3 copos de café por dia |
| Bamia C et al. / 2014 | Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: Multicentre, prospective cohort study | International Journal of Cancer | Estudo observacional analítico coorte | ≈521000 | International Classification of Diseases- Oncology- 2 | Quintis específicos por sexo (Q1 – Q5) |

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|--|---|---------|--|---|
| | | | prospectivo | | | |
| Petrick JL et al./ 2015 | Coffee Consumption and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Sex: The Liver Cancer Pooling Project | American Association for Cancer Research | Estudo observacional analítico coorte prospectivo | 1212893 | International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition [ICD-O-3] | 0, >0<1, 1<2, 2-3, e >3 copos/dia |
| Aleksandrova K et al./ 2015 | The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition | The American Journal of Clinical Nutrition | Estudo observacional analítico prospectivo de caso-controle aninhados | 375 | International Classification of Diseases, 10th edition [ICD-10] | Identificado frequência e volume de consumo para categorizar em mLs |

DISCUSSÃO

A revisão incluiu 13 estudos, sendo que 12 deles objetivaram relacionar o consumo de café diretamente com o risco de carcinoma hepatocelular; Aleksandrova K *et al*, além de analisarem este aspecto, já partiram do pressuposto de uma relação inversa significativa e ampliaram a análise para correlacionar alterações séricas de marcadores hepáticos provenientes da ingestão de café. (11) Somete um estudo e avaliou a alteração na mortalidade por essa neoplasia hepática primária em bebedores de café. (12)

Observa-se que as populações inseridas nos estudos foram bastante diversificadas, desde características geográficas, étnicas e sociais até restrições por características clínicas, como aqueles infectados por HCV (13) e HBV (14). Com exceção de um estudo (13), todos as análises com desenho caso-controle contaram com uma população maior do sexo masculino, com razão de pelo menos 2:1, e de idade relativamente avançada, média maior que 60 anos. Esses achados são compatíveis com as características epidemiológicas do carcinoma hepatocelular e podem ser explicados pelo fato de o grupo de controles possuir população de características semelhantes ao grupo de casos e estes, em sua maior parte, apresentam população epidemiologicamente semelhante ao da patologia em questão. Assim, idade avançada e sexo masculino, fatores de risco para CHC, naturalmente são mais encontrados nas populações destes estudos (15). Ohfuji *et al*, apresentaram em seu estudo população com idade avançada, média de aproximadamente 68 anos, mas não teve diferença estatisticamente significativa de gênero. Esse fato pode ser associado a restrição do estudo a pacientes com infecção pelo vírus C da hepatite, já que esta infecção não apresenta perfil epidemiológico distinto para sexo (13, 16).

Os estudos com desenho coorte, apresentaram populações com perfil análogo as da área de origem, sem apresentar perfil epidemiológico compatível com portadores de CHC, mas quando analisado separadamente os casos identificados desta neoplasia, os parâmetros identificados são compatíveis com os descritos na literatura (15).

Uma preocupação unânime entre os estudos foi identificar possíveis fatores confundidores na análise do risco de CHC por bebedores de café. Tabagismo, etilismo e outros hábitos de vida já descritos como fatores de risco para neoplasia primária de fígado, foram correlacionados ao consumo de café para identificar possíveis atenuações, exacerbações ou mesmo falsas conclusões do efeito hepático do café. Três estudos (11, 17, 18) fortificam a literatura demonstrando álcool e tabaco como fatores de risco para CHC, dois estudos (19, 20) consolidam a ação prejudicial hepática do álcool (21). Maior prevalência de tabagismo, etilismo e maior escolaridade entre os consumidores de café foram

observadas em três estudos (11, 12, 22), em um estudo apenas para tabagismo e etilismo no grupo de bebedores mais ávidos(18) e em outro para tabagismo em ambos os sexos e etilismo apenas no gênero feminino (23). Corrigindo esses fatores na análise o efeito do café sobre a etiologia de carcinoma hepatocelular foi melhor descrito, esses hábitos de vida não alteram esta relação (23).

No que se refere a análise direta do consumo de café sobre o risco de carcinoma hepatocelular, dos 12 estudos que analisaram esse aspecto, nove encontraram associação inversa estatisticamente significativa, $p < 0,05$, entre consumo de café e risco de CHC. Os outros 3 (13, 18, 20) ao analisarem esse parâmetro, apesar de seus resultados não serem estatisticamente significante também encontraram associação inversa; a falta de significância estatística foi justificada por eles como amostra insuficiente. Assim, o café evidencia-se como um fator protetor hepático fortemente descrito. Um possível viés para essa apresentação dos resultados que foi descrito em todos os estudos é a possível causalidade reversa; após diagnóstico de neoplasia hepática, por instrução profissional ou efeito gastrointestinal adverso, o paciente diminui ou cessa o consumo de café, isso poderia diminuir a prevalência de consumo entre o grupo afetado e amplificar ou apresentar falsa relação inversa entre o consumo e o desfecho (24). Vários cuidados foram implementados para reduzir esse possível efeito e análises mais prospectivas foram estabelecidas para evitar esse viés.

Através da categorização quantitativa do consumo de café essa relação inversa foi estabelecida em diferentes grupos, os estudos definiram o nível de consumo por frequência, partindo de não bebedor até quantidade de xícaras consumidas ao dia, apenas um dos artigos avaliou a exposição ao café por tempo de vida. (25) Todos os estudos apontaram para uma proteção hepática dose dependente de café, o aumento da frequência de consumo mostrou diminuição nos valores do *Odds Ratio* (OD), *Hazard Ratio* (HR) e Risco Relativo (RR), com significância estatística, $p \text{ trend} < 0,05$. Estudos realizados em animais fortalecem o efeito inibitório do café sobre o CHC (26, 27).

Kurozawa et al., encontraram que o consumo de café é protetor do risco de morte por carcinoma hepatocelular, HR 0,50 (IC 95% 0,31 – 0,79), o que sugere uma proteção hepática para além da via carcinogênica (12). Essa hipótese foi ratificada por mais dois estudos (27, 28) ao analisarem o consumo de café para risco de doença hepática crônica e demonstrar uma relação inversa com relevância estatística. Alguns estudos caso-controle também reforçam essa suspeita pois demonstraram uma menor incidência de cirrose em consumidores de café com uma tendência dependente do tempo de consumo e frequência (19, 29, 30, 31).

Etiologicamente, o carcinoma hepatocelular tem uma via bem definida, como produto de uma história de inflamação crônica do fígado; através do mecanismo de agressão hepática por inflamação, fibrose, cirrose à CHC (32). Como descrito no parágrafo anterior, o consumo de café protege o

desenvolvimento de doença hepática crônica, o que sugere uma possível proteção do café contra o CHC por esse meio. Essa inflamação ocorre principalmente proveniente da lesão por agentes oxidantes (33). Sendo o café um agente antioxidante, pode atuar de maneira protetora e anticarcinogênica (26, 34, 35).

Apesar dos estudos demonstrarem que a ação protetora do café independe dos hábitos de vida tidos como fatores de risco, como tabagismo e etilismo, Petrick *et al.*, demonstraram que quando categorizado alguns fatores de risco e avaliado a ação do café, o fator protetor diminuía nos grupos em que a ação lesiva se dava por via oxidante (etilismo, tabagismo, diabetes, obesidade) (17, 36). Isso reforça a idéia da ação antioxidante do café já que quando mecanismos oxidantes são superpostos sua ação protetora diminui (37).

Na busca de elucidar como ocorre essa possível ação antioxidante protetora do café, alguns estudos destrincharam seus componentes para avaliar suas ações isoladamente, dentre diversos outros componentes antioxidantes, o ácido clorogênico demonstrou o maior potencial na limpeza de componentes oxidantes, sendo, provavelmente, o principal agente protetor (38). Outro componente que se especula proteger o fígado é a cafeína, ela aumenta a taxa metabólica basal do indivíduo e a energia gasta pelo mesmo, podendo evitar o aumento de peso e possível desenvolvimento de síndrome metabólica, dois fatores que aumentam o metabolismo oxidativo geral (39).

Dos estudos que avaliaram mais de um tipo de café (17, 20, 22), apesar de apresentarem o café comum como protetor hepático, quando avaliaram os consumidores de café descafeinado, essa proteção não apresentou relevância estatística. Isso corrobora para ação positiva da cafeína na proteção do fígado. Contrastando essa hipótese, alguns estudos que avaliaram a ação hepática do chá verde, que contém cafeína, não apresentaram nenhuma relação do mesmo sobre hepatopatias, inclusive sobre risco de CHC (40). Além disso, chá verde também possui ação antioxidante, sugerindo que componentes específicos do café sejam responsáveis por sua proteção para DHC (18). Com isso, a associação da cafeína com produtos específicos do café devem ser os responsáveis por resguardar o parênquima hepático.

Os grupos de estudo que estratificaram parte da sua população de estudo em grupos de pacientes infectados pelo vírus B da hepatite e vírus C da hepatite isoladamente (23, 26), quando analisado o efeito do consumo de café nesses grupos apenas os infectados pelo HCV apresentaram proteção para risco de carcinoma hepatocelular. Ohfuji *et al.*, ratificam esses resultados já que a população do seu estudo era restrita a infectados por HCV e essa proteção também foi descrita, mesmo que sem relevância estatística devido a restrição da amostra (13). Leung *et al* contrastam esses dados em seu estudo que contém apenas infectados pelo HBV. Apesar de força estatística pequena, algumas das

análises entre ingestão de café e risco de CHC demonstraram relação inversa (14). Assim tem-se que a proteção hepática proveniente do consumo de café em portadores de HBV é inconclusiva ou menos evidente que nos outros grupos, inclusive portadores de HCV. Isso sugere que as diferenças nos mecanismos etiológicos do CHC por esses vírus decorrem de fatores que interagem variavelmente com os componentes do café.

O vírus C da hepatite propicia o desenvolvimento de CHC através da exacerbação das lesões inflamatórias, evoluindo para fibrose, cirrose à neoplasia hepática (41). Enquanto o vírus B da hepatite atua através de mutações oncogênicas em células hepáticas, que inclusive podem acarretar em neoplasia sem necessidade de transcorrer por essa via inflamatória (42). Jang *et al* retratam isso através da maior prevalência de HBV em pacientes portadores de CHC que no grupo de pacientes com doença hepática crônica (26).

O estudo mais recente incluído nesta revisão associa uma nova perspectiva ao fator protetor do consumo de café para CHC. Ao analisar níveis séricos de marcadores inflamatórios hepáticos em bebedores de café, obteve diminuição estatisticamente significativa em quase todos os marcadores avaliados, IL-6, GLDH, ALT (marcador específico para lesão hepática), AST, GGT (marcador hepático para risco de cirrose), fosfatase alcalina, bilirrubina total e alfafetoproteína (11, 43, 44). Todos esses marcadores associaram-se diretamente com risco de carcinoma hepatocelular. (11) Esses dados reforçam a hipótese de a proteção hepática pelo consumo de café ser proveniente de uma ação anti-inflamatória.

CONCLUSÃO

- Esta revisão de literatura sugere que o consumo de café é fator protetor contra desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Essa proteção foi bem estabelecida, a relação inversa entre o consumo de café e risco de CHC foi unânime entre os estudos, sendo aproximadamente 70% deles com resultados estatisticamente significantes.
 - Alguns estudos demonstraram que o café comum apresentou ação protetora mais forte do que o café descafeinado mas que a cafeína provavelmente não é o único elemento atuante na proteção.
 - Todos os estudos inseridos nessa revisão descreveram o aumento da ingestão de café reduzindo ainda mais o risco de carcinoma hepatocelular quando comparados a grupos menos bebedores. O valor de tendência foi estatisticamente significativo em todos os artigos.
 - O mecanismo pelo qual ocorre a proteção hepática não pôde ser elucidado pelos estudos em questão. O fator protetor ser escrito em portadores de doença hepática crônica e relação inversa entre ingestão de café e marcadores inflamatórios hepáticos sugerem que esse mecanismo se dê por ação antioxidante, anti-inflamatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gleis M, Kirmse A, Habermann N, Persin C, Pool-Zobel BL. Bread enriched with green coffee extract has chemoprotective and antigenotoxic activities in human cells. *Nutr Cancer*. 2006;56:182-92.
2. Wierzejska R. Coffee consumption vs . Cancer risk - a review of scientific data. 2015;66(4):293–8.
3. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutr Cancer*. 2010; 62(3): 271-283.
4. Bohn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58: 915-930.
5. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2011; 11: 96.
6. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438–443.
7. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2005 Jan;128(1):24-32.
8. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, Vecchia CLA. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier, Inc; 2013;11(11):1413–1421.
9. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997;39:165-70.
10. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30:2212-9.
11. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury : data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition 1 – 3 Study population. 2015;12–5.
12. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. 2005;9:607–10.
13. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease : A case – control study. 2006;36:201–8.
14. Leung WW, Ho SC, Chan HLY, Wong V, Yeo W, Mok TSK. Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers : a case e control study. 2011;2009–11.

15. Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27: 80–92.
16. Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect.* 2016 Dec 22:1-13
17. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabudhe V V, Lai GY, Alavanja MC, et al. Coffee Consumption and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Sex : The Liver Cancer Pooling Project. 2015;24(September):1398–407.
18. Johnson S, Wang R. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma : findings from the Singapore Chinese Health Study. 2012;22(3):503–10.
19. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, Bosetti C, Negri E, Vecchia C La, et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma ? 2002;(June):956–9.
20. Montella M, Polesel J, Vecchia C La, Maso LD, Crispo A, Crovatto M, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. 2007;1559:1555–9.
21. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85:498–502.
22. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, et al. carcinoma in a European population : Multicentre , prospective cohort study. 2015;1908(May 2014):1899–908.
23. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma : A Prospective Study in Japan. 2005;97(4).
24. Je Y, Giovannucci E. Systematic Review with Meta-analysis Coffee consumption and total mortality : a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. 2017;(2014):1162–73.
25. Jang ES, Jeong S, Lee SH, Hwang SH, Ahn SY, Lee J. The effect of coffee consumption on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area. 2013;(7):1–8.
26. Tanaka T, Nishikawa A, Shima H, Sugie S, Shinoda T, Yoshimi N, et al. Inhibitory effects of chlorogenic acid, reserpine, polyphenolic acid (E-5166), or coffee on hepatocarcinogenesis in rats and hamsters. *Basic Life Sci* 1990; 52: 429–40.
27. Stalder R, Bexter A, Wurznner HP, Luginbuhl H. A carcinogenicity study of instant coffee in Swiss mice. *Food Chem Toxicol* 1990; 28: 829–37.
28. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. 2007;98(2).
29. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol.* 1992 Nov 15;136(10):1248-57.

30. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol*. 1993 Jul;3(4):375-81.
31. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*. 2001 Oct;11(7):458-65.
32. Ruiz I, Féray C. [Current management of hepatocellular carcinoma]. *Cancer Radiother*. 2015 Oct;19(6-7):410-5.
33. Wang Z, Li Z, Ye Y, Xie L, Li W. Oxidative Stress and Liver Cancer: Etiology and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2016.
34. Lee KJ, Choi JH, Jeong HG. Hepatoprotective and antioxidante effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2118–25.
35. Hasegawa R, Ogiso T, Imaida K, Shirai T, Ito N. Analysis of the potential carcinogenicity of coffee and its related compounds in a medium-term liver bioassay of rats. *Food Chem Toxic* 1995 ; 33 : 15 – 20.
36. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003;96:711–29.
37. Ludwig IA, Clifford MN, Lean ME, Ashihara H, Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct* 2014;5:1695–717.
38. Feng R, et al. Inhibition of activator protein-1, NF-kappaB, and MAPKs and induction of phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid. *J Biol Chem*. 2005; 280(30):27888-95.
39. Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia* 2010;81:297–305.
40. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Suzuki H, Sakata R, et al. Dietary Habits and Risk of Death due to Hepatocellular Carcinoma in a Large Scale Cohort Study in Japan . Univariate Analysis of JACC Study Data. 2004;
41. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology* 2011; 81(Suppl. 1): 11–7.
42. Fung J, Lai CL, Yuen MF. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 964–70.
43. Gross G, Jaccaud E, Huggett AC. Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol*. 1997; 35(6):547–554.
44. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology*. 2005; 129(6):1928–1936.