CAROLINA SANTIAGO AGUILAR

**Frequência da ingestão de café em grupos de hepatopatas
crônicos portadores do vírus da hepatite B e C: O efeito protetor
do café na evolução das hepatopatias crônicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora Prof^a Dra. Suzane Kioko Ono

São Paulo

2016

CAROLINA SANTIAGO AGUILAR

**Frequência da ingestão de café em grupos de hepatopatas
crônicos portadores do vírus da hepatite B e C: O efeito protetor
do café na evolução das hepatopatias crônicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora Prof^a Dra. Suzane Kioko Ono

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aguilar, Carolina Santiago

Frequência da ingestão de café em grupos de hepatopatas crônicos portadores do vírus da hepatite B e C : o efeito protetor do café na evolução das hepatopatias crônicas / Carolina Santiago Aguilar. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Café 2.Cirrose hepática 3.Caféina 4.Hepatite B 5.Hepatite C 6.Polifenóis

USP/FM/DBD-343/16

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar mais este desafio.

À minha família que sempre me ensinou a importância do estudo. Agradeço ao meu noivo Fabio Munarin pela paciência, compreensão e motivação nos anos de duração do mestrado. Ao meu cunhado Gustavo Martins por me apresentar à pesquisa clínica no Hospital das Clínicas e a partir daí ter início minha trajetória pelo mundo científico.

À minha família HC que me acolheu desde a iniciação científica. Obrigada à Helena Scavone Paschoale pela parceria e amizade nos anos que trabalhamos juntas, à Mariana Akemi Nabeshima pela prontidão em ajudar não só a mim, mas também os colegas da salinha e cuja amizade levarei para sempre, à Christiane Satie Cobayashi Omosako, Felipe Pereira de Souza, Julia Gloria Lucatelli Pires, Denise Rodrigues Ferreira, Vera Kim e Rodrigo Martins Abreu, Victor Van Vaisberg e Aline Siqueira Ferreira por ajudarem na execução e finalização deste trabalho. À Claudinha e Dna Fátima pelo auxílio na secretaria.

Ao meu melhor amigo Claudio Vinicius Gonçalves que divide comigo aflições e alegrias, além de ter me ajudado na parte estatística deste trabalho. Sua dedicação e paciência foram essenciais!

À minha orientadora Dra Suzane Kioko Ono por me mostrar o caminho da educação e me orientar em todos os trabalhos desde a iniciação científica até a conclusão do mestrado! Muito obrigada pela dedicação, pelo aprendizado, pela motivação, pelos puxões de orelha, pela paciência e por sempre acreditar em mim.

Missão dada é missão cumprida!

Sumário

1. Introdução	8
1.2 Composição do café.....	9
1.3 Torra e moagem dos grãos de café	11
1.4 Tipos de Preparo.....	12
1.6 Função, metabolismo e ação dos antioxidantes.....	13
1.6.1 Citocromo P450 (CYP1A2).....	14
1.7 Efeitos do café sobre a saúde	16
1.7.1 O Café e a doença cardiovascular	16
1.7.2 O café e a doença hepática.....	17
1.7.3 O café e o diabetes tipo 2.....	20
1.7.4 Café e câncer	21
2. Objetivos	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos Específico	23
3. Métodos	24
3.1 Pacientes	24
3.2 Análise Laboratorial	24
3.4 Análise Estatística.....	26
4. Resultados	27
5. Discussão.....	34
6. Conclusão	42

Tabelas

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes.....	27
Tabela 2 - Características gerais dos pacientes de acordo com a etiologia.....	28
Tabela 3 - Aspectos laboratoriais de acordo com a etiologia	29
Tabela 4 - Aspectos laboratoriais de acordo com a ingestão de café em todos os pacientes.....	30
Tabela 5 - Aspectos laboratoriais de acordo com a ingestão de café em portadores de hepatite crônica B.....	31
Tabela 6 - Aspectos laboratoriais de acordo com ingestão de café em pacientes portadores de hepatite crônica C	32
Tabela 7 - Aspectos laboratoriais de acordo a quantidade de café ingerido	33
Tabela 8 - Estudos que avaliam o impacto do café em pacientes portadores de hepatite crônica B sobre desfechos hepáticos	35
Tabela 9 - Estudos que avaliam o impacto do café em pacientes portadores de hepatite crônica C sobre desfechos hepáticos	36
Tabela 10 - Estudos que avaliam o impacto do café em hepatopatas crônicos e risco de carcinoma hepatocelular (HCC)	37

Resumo

Aguilar CS. Frequência da ingestão de café em grupos de hepatopatas crônicos infectados pelos vírus da hepatite B e C: O efeito protetor do café na evolução das hepatopatias crônicas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2016.

O café uma é das bebidas mais consumidas no mundo e seus efeitos benéficos são objetivo do estudo durante anos. O café, por ser uma bebida antioxidante, pode inibir as enzimas hepáticas diminuindo a lesão de hepatócitos e com isso temos um efeito hepatoprotetor. Esta melhora no fígado é relacionado diretamente à ingestão de café. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do consumo de café em grupos de portadores de hepatite B crônica e de hepatite C crônica supondo que o café pode retardar a progressão da lesão hepática. Métodos: Um total de 1169 pacientes com doenças hepáticas crônicas foram selecionados do banco de dados do ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, sendo 514 (44%) com o vírus da hepatite B (HBV) e 655 (56%) com hepatite C (HCV). Foram consideradas as variáveis como tabagismo, etilismo, consumo de café, exames laboratoriais (ALT, AST, GGT, INR, plaquetas, bilirrubina total, bilirrubina direta e bilirrubina indireta, albumina e creatinina), APRI e FIB4 para avaliar fibrose e o grau de lesão hepática. Resultados: Através da análise descritiva dos dados observamos que 758/1169 (65%) pacientes consumiam café. Pacientes que consomem café apresentam menores índices de AST ($p=0,004$), APRI ($p=0,002$) e FIB4 ($p=0,003$). Ao se analisar por etiologia observou-se que pacientes portadores de hepatite crônica C que consomem café apresentam menores índices de ALT ($p=0,021$), AST ($p=0,005$), APRI ($p=0,013$) e FIB4 ($p=0,013$) e maiores níveis de albumina ($p=0,006$). O mesmo não foi observado para os portadores de hepatite crônica B. Conclusões: A ingestão de café está associada com a redução das enzimas do fígado e parece estar diretamente ligada a diminuição dos valores de APRI e FIB4 em pacientes portadores de hepatite crônica C. O mesmo não é observado para hepatite crônica B.

Descritores: café, cirrose hepática, cafeína, hepatite B, hepatite C, polifenóis.

Abstract

Aguilar CS. Frequency of coffee intake in chronic liver disease groups infected with hepatitis B and C: The coffee protective effect in the evolution of chronic liver diseases [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Coffee is one of the most consumed beverages in the world and its beneficial effects are objective of study for years. Coffee is considered an antioxidant drink and can inhibit injury of hepatocytes decreasing liver enzymes, thus having a hepatoprotective effect. This improvement in the liver is directly related to coffee intake. Therefore, this study aims to evaluate the consumption of coffee in groups of chronic hepatitis B and C patients assuming that coffee can slow the progression of liver damage. **Methods:** 1169 patients with chronic liver disease were consecutively selected in our clinic hepatology database of the Hospital das Clinicas in Sao Paulo. There were 514 (44%) patients with hepatitis B virus (HBV) and 655 (56%) with hepatitis C virus (HCV). Variables such as smoking, alcohol consumption, coffee consumption, laboratory tests (ALT, AST, GGT, INR, platelet, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin, albumin and creatinine), APRI and FIB4 were analyzed to assess fibrosis and degree of liver injury. **Results:** Through descriptive analysis, we found that 758/1169 (65%) patients consumed coffee. Patients who consume coffee have lower levels of AST ($p = 0.004$), APRI ($p = 0.002$) and FIB4 ($p = 0.003$). When analyzed by etiology it was observed that patients with chronic hepatitis C who consume coffee have lower levels of ALT ($p = 0.021$), AST ($p = 0.005$), APRI ($p = 0.013$) and FIB4 ($p = 0.013$) and higher albumin level ($p = 0.006$). The same was not observed for patients with chronic hepatitis B. **Conclusions:** Coffee intake is associated with reduced liver enzymes and appears to be directly linked to the reduction of APRI and FIB4 values in patients with chronic hepatitis C. The same is not observed for chronic hepatitis B.

Descriptors: coffee, liver cirrhosis, caffeine, hepatitis B, hepatitis C, polyphenols.

1. Introdução

O café é uma das bebidas mundialmente consumida pelo seu aroma e sabor e, principalmente por seu efeito estimulante^{(1),(2)}. Possui diversas espécies, porém para a comercialização as mais comuns são arábica e robusta. Muito se tem estudado sobre o café para avaliar o efeito benéfico que esta bebida milenar pode trazer ao nosso organismo. Tanto os grãos quanto a bebida possuem diversos elementos na sua composição. Antioxidantes, açúcares, lipídeos e aminoácidos são alguns componentes presentes e que podem sofrer variações na concentração de acordo com o processamento dos grãos, espécie e tipo de preparação⁽³⁾.

A cafeína e os antioxidantes são os elementos principais presentes nos grãos. A cafeína sofre a ação de enzimas hepáticas e é transformada em teobromina e teofilina que são paraxantinas e vão estar envolvidas no processo de detoxificação hepática. Assim como os compostos bioativos que são antioxidantes e diminuem o estresse oxidativo intracelular^(4, 5). Estudos recentes mostram que o consumo frequente de café está associado a uma diminuição das enzimas hepáticas⁽⁶⁻⁸⁾, diminuição da oxidação celular por meio dos agentes antioxidantes^(9, 10), além da diminuição do risco para carcinoma hepatocelular^(9, 11, 12).

Durante anos o café tem sido objetivo de pesquisa e seus efeitos benéficos são minuciosamente analisados para entendermos com clareza cada mecanismo de ação. No Brasil são poucos estudos que analisam as propriedades desta bebida na função hepática, portanto, este estudo tem como objetivo analisar a progressão da doença hepática na presença ou não do café bem como o perfil do sistema de coagulação dos pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

1.2 Composição do café

O café, da família das *Rubiaceas* é um fruto do gênero *coffea* e possui várias espécies, sendo as mais conhecidas: arábica e robusta (*canephora*). É uma das bebidas mundialmente consumida no dia a dia, sendo a espécie *arábica* a mais característica na Europa, América e sul da Índia. As espécies têm diferentes composições bioquímicas, sendo que a arábica possui mais trigonelina e a robusta mais cafeína⁽¹³⁾. No geral, possuem caráter estimulante, pois contêm cafeína, e taninos e óleos essenciais que proporcionam o aroma característico e marcante da bebida.

O grão de café cru é constituído por casca (exocarpo), polpa (endocarpo), mucilagem (mesocarpo), pergaminho (espermoderma) e semente (endosperma). Ao processar o café obtém-se a polpa que representa cerca de 29% do peso seco do fruto integral; 76% de água, 10% de proteína, 2% de fibras, 8% de cinzas e 4% de extrato livre de nitrogênio, os quais são representados pelos taninos, substâncias pécicas, açúcares redutores e não redutores⁽³⁾, cafeína, ácido clorogênico e ácido cafeico, celulose, hemicelulose, lignina, aminoácidos, minerais como potássio, cálcio, ferro, sódio, magnésio e outros⁵.

Figura 1 – Composição do grão do café cru em corte transversal⁽¹⁴⁾

O grão de café possui 0,9 a 2,4% de cafeína na sua composição^{(15),(16)} e a quantidade pode variar de acordo com a espécie⁽²⁾. A cafeína é uma xantina alcalóide, tem rápida absorção no intestino, sendo quase 100% biodisponível, e distribuída aos tecidos. Após a ingestão, a concentração plasmática da cafeína, pode ser observada de 30 a 60 minutos após administração oral. A cafeína pode ser encontrada como princípio ativo em plantas como chá mate, café, cacau, guaraná, chocolate, refrigerantes e bebidas energéticas e é consumida na forma de infusão⁽¹⁷⁾.

O grão de café possui aproximadamente sessenta componentes bioativos, os que chamamos de ácidos clorogênicos (ACGs) e compostos derivados⁽¹⁸⁾ onde ácidos cafeoilquínicos, dicafeoilquínicos, feruloilquínicos, p-cumaroilquínicos e ésteres mistos dos ácidos cafeico, ferúlico e ácido quínico são encontrados nos principais grupos de ácido clorogênico com pelo menos três isômeros em cada grupo. Estão presentes em maior quantidade nos grãos e possuem característica antioxidante^{(15),(19),(20)}. A composição química do grão cru do tipo arábica possui $1,2\text{g}/100\text{g}^{-1}$ de cafeína, $1,0\text{g}/100\text{g}^{-1}$ de trigonelina, $6,5\text{g}/100\text{g}^{-1}$ de ácidos clorogênicos e $16\text{g}/100\text{g}^{-1}$ de lipídeos; já o tipo robusta $2,2\text{g}/100\text{g}^{-1}$, $0,7\text{g}/100\text{g}^{-1}$, $10\text{g}/100\text{g}^{-1}$ g e $10\text{g}/100\text{g}^{-1}$ respectivamente⁽¹⁶⁾.

Os grãos de café, crus ou torrados, possuem elementos gordurosos presentes no endosperma e são constituídos por triacilglicerois (81,1%), ácidos graxos (1,6%) e uma fração de diterpenos (17,3%) chamados de cafestol e kahweol⁽²¹⁾. Esses compostos são descritos na literatura por apresentar efeito biológico anti-carcinogênico^{(22),(23)} e ter efeito hepatoprotetor contra o efeito genotóxico da aflotoxina B1 nos hepatócitos de animais e humanos⁽²⁴⁾. Nas preparações onde o café é filtrado por um filtro de papel há uma redução da concentração desses lipídios, pois a maior parte fica retido no papel e uma pequena parte remanescente na bebida que pode elevar discretamente os níveis de colesterol total e LDL-colesterol sem um risco significativo. Esse risco aumenta em preparações onde o café não é filtrado, como no expresso, mas ainda são necessários mais estudos para uma comprovação mais clara⁽²⁵⁾.

A cafeína é o componente mais estável, pois não sofre uma degradação significativa⁽²⁶⁾, e mantém-se praticamente nas mesmas quantidades antes e depois da torra⁽²⁷⁾. A moagem do grão também interfere na qualidade da bebida, pois quanto maior o grau de moagem mais tempo levará para que a água passe pelo pó e maior será a extração dos compostos.

A produção de café descafeinado se dá por extração química⁽²⁾, mas a cafeína não é retirada totalmente, um valor residual de 0,1% é encontrado nos grãos, que é aceito pela legislação brasileira⁽¹⁵⁾ o que corresponde a aproximadamente 3mg por xícara⁽²⁸⁾, porém como a cafeína é termoestável e difícil de ser retirada, com a extração, muitos compostos bioativos acabam sendo perdidos neste processo⁽²⁹⁾.

1.3 Torra e moagem dos grãos de café

A qualidade do café é definida pelas características físicas dos grãos e sensoriais da bebida. A torrefação, em alta temperatura, pode degradar de forma crescente os compostos bioativos, chamados também de polifenóis, presente nos grãos e comprometer o efeito antioxidante, pois a alta temperatura faz com que haja o aparecimento de radicais livres^{(30),(31)}. A intensidade da temperatura e o tempo de torra faz com que os ácidos clorogênicos presentes nos grão de café sofram degradação⁽³²⁾, formando assim, outros compostos, como por exemplo, o ácido nicotínico e podendo haver perda de até 90% dos AGCs^{(16),(33)} por isso é importante uma temperatura e tempo ideais para manter suas qualidades sensoriais⁽³⁴⁾.

Um estudo feito com grãos de café do tipo *Coffea Arabica* verificou a qualidade sensorial do café torrado em três tempos diferentes T1, T2 e T3 (7, 9 e 11min respectivamente), na mesma temperatura (95-98°C). Após a torra, o café foi preparado por filtragem para análise de sabor, aroma e acidez. O autor descreve que a melhor qualidade sensorial do café foi no tempo T2 e que essas características podem estar intimamente ligadas aos ácidos clorogênicos e à degradação da trigonelina⁽³⁵⁾.

A moagem dos grãos também interfere na quantidade de antioxidantes extraídos durante o preparo da bebida. Quando mais fina a moagem menos radicais livres estão presentes, isto porque o processo de liofilização do café moído fino faz com que esses radicais sejam extraídos em boa parte neste processo⁽³⁰⁾.

1.4 Tipos de Preparo

Existem diferentes formas de preparo do café, e em cada uma delas a quantidade de polifenóis pode ser diferente. De acordo com o Sindicato da Indústria de Café do Estado de Minas Gerais a classificação do preparo é feita da seguinte forma: bebida fraca (70g de pó), média (70g a 90g de pó) e forte (100g de pó) para 100ml de água⁽³⁶⁾. Para o preparo do café, algumas regras básicas são utilizadas para manter as características sensoriais. A extração dos substratos deve ser feita com água quente na temperatura de 90-100°C sem levantar fervura. Este processo é denominado de infusão, e pode ocorrer por filtragem, percolação, prensagem ou pressão⁽³⁷⁾. O tipo de preparo do café influencia na quantidade dos compostos. Na percolação os níveis dos produtos provenientes da degradação da trigonelina são maiores⁽¹⁹⁾, já na filtragem do café, a porosidade do papel, o tempo e temperatura de extração e a degradação dos compostos na torra podem interferir nestas quantidades⁽²⁵⁾.

Segundo o site da ABIC, as definições dos tipos de preparo estão listadas abaixo:

Na filtragem o pó é adicionado em um filtro de papel ou de pano e adiciona-se a água quente não fervente por cima. Este método é utilizado na cultura brasileira em coadores caseiros e cafeteiras elétricas.

Na percolação o pó e a água são colocados dentro de uma cafeteira do tipo *moka* e colocada diretamente no fogão. A água ao entrar em ebulição pressiona o café líquido para o recipiente de cima. É a forma mais utilizada para o consumo de café na Europa.

Na prensagem o pó é colocado em um recipiente de vidro juntamente com a água não fervente e em seguida introduz-se um filtro que é pressionado por um êmbolo que tem a finalidade de separar o pó do café já pronto. Esse método também é conhecido como prensa francesa e é muito utilizado pelos norte-americanos.

Na pressão ou como é mais conhecido, expresso, o café é moído na hora e acondicionado em um filtro que sofre uma pressão de água a 90°C e 9Kg de pressão durante 30 segundos em média, gerando uma bebida cremosa e aromática. Criado pelos franceses, o café expresso é considerado o método mais apropriado para apreciação de todas as nuances desta bebida⁽³⁷⁾.

1.6 Função, metabolismo e ação dos antioxidantes

Espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) são produtos do metabolismo celular e possuem efeitos benéficos em concentrações baixas e moderadas que defendem os organismos contra agentes infecciosos. O excesso desses produtos é chamado de radicais livres que causam danos biológicos chamados de estresse oxidativo e estresse nitrogenado. Alguns hábitos são determinantes para o aparecimento de EROs como dieta, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, obesidade e outros estressores^(38, 39).

Radicais livres podem ser definidos como moléculas ou fragmentos moleculares que contém um ou mais elétrons na órbita atômica ou molecular que desencadeiam processos metabólicos ao se ligarem com uma molécula de oxigênio formando um radical ânion superóxido (O_2^-) e óxido nítrico (NO) que interagem com outras moléculas gerando outras espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio. A exposição a esses radicais livres faz com que o organismo desenvolva mecanismos de defesa para prevenir e reparar possíveis danos às células denominados antioxidantes que podem ser enzimáticos (superóxido desmutase, glutathione peroxidase e catalase) e não-enzimáticos (ácido ascórbico, beta-tocoferol, glutathione, carotenoides, flavonoides entre outros). As ERO's são responsáveis também por desencadear o processo carcinogênico por induzir o DNA de células

normais transformando-as em células tumorais. Testes experimentais indicam que o café pode interferir em diferentes estágios do câncer⁽³⁹⁾. Xantinas oxidase é um exemplo de enzima catalisadora que forma EROs e está presente no metabolismo das purinas oxidando as xantinas em ácido úrico⁽⁴⁰⁾.

A biotransformação de proteção contra hidrocarbonetos aromáticos, que ocorre principalmente no fígado e no estômago, é realizada por uma série de enzimas denominadas citocromo P450 monoxigenase/oxi-redutase, pois absorvem raios UV a 450nm. Estas enzimas reduzem os hidrocarbonetos aromáticos a monóxidos, pois têm a função de realizar oxidações e detoxificações e possuem características remanescentes usando o mesmo mecanismo básico, apesar de cada enzima se adaptar a um grupo químico estrutural. Essas detoxificações transformam compostos farmacológicos ativos em inativos para serem excretados na urina, porém também participa de ativação metabólica fazendo com que compostos pouco reativos sejam transformados em compostos tóxicos^(41, 42).

1.6.1 Citocromo P450 (CYP1A2)

A enzima citocromo P450 (CYP) além de catalizar reações participa do metabolismo de substratos exógenos como drogas, pró carcinógenos, solventes orgânicos entre outros, e endógenos como colesterol, ácidos biliares e ácidos graxos, funciona também como um importante mecanismo de defesa contra moléculas desconhecidas e está presente em diferentes tecidos, porém é mais ativa no fígado^(41, 42). A CYP1A2 representa 13% do total dessas enzimas no fígado podendo inibir ou induzir reações. Na inibição a enzima diminui sua atividade e há um acúmulo de xenobióticos ou concentração de drogas intensificando sua ação⁽⁴³⁾. A indução da CYP faz com que haja uma menor exposição à xenobióticos acelerando a eliminação de metabólitos ou a eliminação mais rápida de medicamentos reduzindo assim a concentração da droga in vivo.

A cafeína, por exemplo, inibe a expressão do fator de crescimento de tecido conjuntivo do hepatócito pela elevação da concentração da adenosina monofosfato

cíclico (AMPc) que leva ao aumento da degradação do fator de crescimento tumoral (TGF-beta) que interfere diretamente nas enzimas Smad2 e Smad3^(44, 45).

A cafeína e os ácidos presentes no café, quando ingeridos, exercem a função de antioxidante e, com isso, são usados como biomarcadores para avaliar a redução do risco de alguma doença, como por exemplo, o diabetes melittus tipo 2. Esses biomarcadores apresentam, cada um deles, um tempo de meia vida diferentes, podendo variar entre 30 – 480 minutos, porém verifica-se a presença dos mesmos tanto na corrente sanguínea quanto na urina mesmo após 8h da ingestão da infusão. O pico de concentração da cafeína e do ácido cafeico após a ingestão ocorre aproximadamente em 60min, e portanto, são considerados de rápida absorção, contudo uma ingestão moderada frequente da bebida mantém esses níveis sempre constantes e reforça a ideia de que ocorre uma detoxificação das células e a indução da atividade de enzimas de expressão fase II^(4, 19).

Embora alguns estudos não especifiquem a quantidade em ml de café ingerido, Higdon (2006) diz que um copo de café possui 85-100mg de cafeína e segundo Abraham (1997) o consumo ideal de café, considerado como moderado, é de 2-3 copos por dia⁽¹⁾. O uso exacerbado (5-6 xícaras por dia) pode acarretar toxicidade, principalmente pelo excesso de teobromina que é o principal metabólito ativo na cafeína⁽⁴⁶⁾. Segundo o European Food Information Council (EUFIC), o teor médio de cafeína por 150 ml (uma xícara) de café tostado moído é cerca de 85 mg, de café instantâneo é 60 mg, café descafeinado é 3 mg, o chá em folhas ou sachê apresenta 30 mg, o chá instantâneo 20 mg e o cacau ou chocolate quente é 4 mg. Um copo (200 ml) de refrigerante com cafeína tem entre 20 a 60 mg desta^(8, 47).

Um estudo feito por Yen *et al* (2005) mostrou que quanto maior a quantidade de resíduos presentes no café torrado, maior será sua ação antioxidante. Neste estudo, as amostras de café foram diluídas em etanol e água fervente. A extração de resíduos de café torrado com os solventes mostrou que o rendimento com a água foi de 6,58% e o etanol 1,38% e, com isso, foi possível observar que o café pode ser usado como um potente antioxidante natural⁽³²⁾.

1.7 Efeitos do café sobre a saúde

Apesar do efeito antioxidante, uma ingestão exacerbada de polifenóis pode causar alguns efeitos adversos, como por exemplo, ter efeitos carcinogênicos/genotóxicos causado por altas doses ou concentrações adicionadas à dieta, interferir na biossíntese de hormônios da tireóide na inibição da tireóide peroxidase por alguns flavonóides, efeito antinutricional na inibição da absorção de ferro não-heme resultando num aumento da depleção de ferro e a interação com certos agentes farmacológicos onde ocorre a inibição de CYP3A4⁽⁴⁸⁾.

Segundo Abraham (1997) a cafeína pode diminuir o risco de vários tipos de câncer, e tem efeito estimulante sobre o coração, sistema nervoso e rins, além de estimular o peristaltismo intestinal e ser usado contra a desidratação⁽⁴⁹⁾ no caso de diarreia, porém é contra-indicada em crianças, pois exacerba a atividade do sistema nervoso⁽¹⁾. A bebida pode reduzir o colesterol, ácidos biliares e servir como antioxidante⁽⁵⁰⁾ além de ser benéfica na redução do risco de doenças diversas como as doenças cardiovasculares e cânceres⁽⁵¹⁾.

Cano-Marquina (2013) em sua metanálise identificou o impacto do café na saúde. Seu levantamento desde 1990 até 2012 mostrou que o café tem efeito benéfico não só para o fígado, mas na diminuição dos riscos para diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doença de Parkinson e outros distúrbios neurológicos, além de diminuir o risco de câncer dependendo do tecido afetado. Apesar de muito se ter falado sobre o café e o risco de osteoporose, ainda são necessários mais estudos que comprovem essa interação⁽⁸⁾.

1.7.1 O Café e a doença cardiovascular

Sobre o risco de doenças cardiovascular e o consumo de café uma metanálise mostrou que até a década de 60 estudos apontavam para um aumento de arritmia ao consumo associado ao café. Até os anos 2000 essa associação

mudou de figura mostrando que o risco é diretamente proporcional ao consumo exacerbado da bebida, assim como o tabagismo. O consumo moderado de café em pacientes com risco para doença cardiovascular mostrou que o risco é baixo para estes casos⁽⁵²⁾.

A relação da ingestão de café com o risco de hipertensão arterial feito por Uiterwaal (2007) avaliou que o consumo de café e hipertensão arterial. Esse estudo mostrou que nos pacientes estudados somente apresentaram baixo risco os que não consumiam café, as mulheres e os que tomavam uma quantidade excessiva de café (>6 copos/dia). A análise foi feita através de questionário onde constavam quantos copos de café cada indivíduo tomava por dia, qual o tipo de café (normal, descafeinado, outros) e se adicionavam outros componentes no café como leite, açúcar ou outros. A elaboração estatística comparou indivíduos com e sem hipertensão e chegou à conclusão de que o maior número de indivíduos sem hipertensão era observado nos que consumiam mais de 6 copos de café por dia nos homens, e de 3-6 copos por dia em mulheres. O menor número de indivíduos com hipertensão encontrava-se em mulheres que consumiam de 3-6 copos de café por dia⁽⁵³⁾.

1.7.2 O café e a doença hepática

É sabido que o consumo de bebida alcoólica altera a enzima GGT no fígado, entretanto um estudo realizado na Finlândia⁽⁷⁾ mostrou que o consumo de 5 xícaras de café ou mais por dia, em indivíduos que consomem 280g de etanol por semana, diminui os níveis da enzima em 50% dos homens e mulheres em comparação aos que não tomam café. No consumo de 3-4 xícaras por dia a diminuição dos níveis é menor, mas, ainda sim significativa. Essa associação ocorre, porque no alto consumo de bebidas alcoólicas não há a síntese de glutathione e consequentemente o aumento do estresse oxidativo leva à hepatotoxicidade.

Outros autores mostram que a progressão da necroinflamação juntamente com o uso abusivo de álcool e tabaco não tem relação quando há ingestão de

caféina, a necroinflamação pode diminuir independente desses fatores externos. Essa relação só é positiva quando comparado o abuso do álcool juntamente com o abuso do cigarro, nesta comparação a progressão da fibrose hepática é maior^(54, 55). Entretanto, o consumo de bebida alcoólica pode atrapalhar a ação dos compostos bioativos e com isto, o efeito protetor hepático ser nulo⁽⁵⁶⁾.

Na cirrose hepática, alcoólica ou não alcoólica, um efeito protetor pode ser observado, pois os níveis de gama glutamiltransferase, alanina aminotransferase (ALT) e asparato aminotransferase (AST) foram diminuídos com a ingestão de 1 copo de café por dia resultando numa redução significativa do risco de carcinoma hepato celular comparado com os que não bebem^(6, 57). Outro estudo mostra que o café também pode proteger o fígado contra os efeitos da hepatite C, porém alguns pacientes podem ter o consumo de café diminuído devido ao metabolismo prejudicado da cafeína ou aconselhamento médico⁽⁵⁸⁾. Em pacientes com hepatite C sem tratamento, a ingestão de cafeína pode reduzir a necroinflamação hepática e diminuir a progressão da fibrose⁽⁵⁴⁾.

A fibrose hepática foi estudada em células hepáticas humanas e de ratos e mostrou que a ingestão de café pode reduzir essa progressão. Foi feita uma cultura de células humanas *in vitro* com 1mmol, 5mmol e 10mmol de cafeína no tempo de 24h e 48h; e teste em 21 ratos cirróticos que foram divididos em 3 grupos e acompanhados durante 8 semanas. Este estudo, desenvolvido por Shim *et al* (2013), mostrou o efeito direto nas células hepáticas. Houve uma diminuição da progressão da fibrose num maior tempo de exposição das células hepáticas humanas a cafeína, entretanto a dose de cafeína para o efeito antifibrótico não foi bem definida⁽⁵⁹⁾.

O efeito dos componentes presentes no café pode ser observado no estudo de Arauz (2013) que avaliou as propriedades antifibróticas do café com e sem cafeína em células hepáticas de ratos induzidos a cirrose e também observou os níveis enzimáticos ALT, GGT e Fosfatase Alcalina que diminuiriam significativamente na presença do café sendo ele com ou sem cafeína. A necrose do tecido hepático foi atenuada na presença do café independente da presença da cafeína e o autor concluiu que a cafeína não teve relação com o efeito benéfico⁽⁶⁰⁾.

Outro estudo em ratos mostrou que a paraxantina (1,7-dimetilxantina), proveniente da cafeína, é um potente inibidor do fator tumoral TGF- β e que seu efeito se dá também pela presença de cafeína (1,3,7-trimetilxantina) na progressão da fibrose hepática crônica⁽⁴⁵⁾. É o que mostra Modi *et al* (2010) em pacientes portadores do HCV que consumiram mais de 308mg de cafeína diariamente e tiveram uma redução na atividade fibrogênica comparado com não consumidores de café⁽⁶¹⁾.

Em pacientes portadores de cirrose hepática e hepatites virais, a taxa de liberação de cafeína é menor e com isso pode-se avaliar o grau de disfunção hepática, pois a cafeína é sugerida para teste de disfunções hepáticas pela sua relativa falta de toxicidade, rápida absorção, completa biotransformação pela citocromo P450-dependente monooxigenase hepática. Um estudo avaliou 26 pacientes com cirrose hepática, 37 com hepatite crônica junto com 20 voluntários saudáveis que receberam doses orais de 300mg de cafeína dissolvida em água. Exames de sangue foram colhidos após 4, 8, 12 horas. Observou-se que a excreção de cafeína foi menor, cerca de 60%, em pacientes cirróticos comparado com os voluntários saudáveis⁽⁶²⁾. No câncer hepático de causa viral ocorre uma menor ingestão alcoólica e uma maior ingestão de café, portanto os níveis de ALT são menores e a progressão da doença apresenta uma melhora⁽⁶³⁻⁶⁶⁾.

Nas hepatites virais, os estudos têm sugerido que o café pode inibir a replicação viral tanto no modelo *in vitro* quanto no *in vivo*⁽⁵⁶⁾. Poucos são os estudos sobre Hepatite B a maioria envolve o vírus C, mas sabe-se que os compostos do café (especialmente o ácido cafeico) podem inibir a propagação do vírus mesmo na presença de antivirais como o Peginterferon ou Ribavirina⁽⁶⁷⁾, pois mesmo que os pacientes em uso de antivirais não respondam ao tratamento, ainda sim há uma associação inversa com a ingestão de café e a progressão da doença hepática⁽⁶⁸⁾.

Na hepatite B, o efeito do café ainda não foi claramente estabelecido. A ingestão alcoólica é evidente nesta população e diretamente proporcional a ingestão de café⁽⁶⁹⁾, porém o álcool atrapalha a ação do café e piora o quadro de fibrose e cirrose.

Wang (2009) mostrou em cultura de células hepáticas HepG2 que a replicação pelo vírus da hepatite B (HBV) pode ser inibida pelos ácidos clorogênicos presentes no café com ou sem cafeína. As células foram tratadas com ácidos clorogênicos (AGCs) presentes no café, especificamente o ácido quínico e cafeico. O DNA foi extraído e depois quantificadas pelo método PCR. O tratamento com antivirais foi usado como teste positivo. Os resultados mostraram que os AGCs tiveram efeito inibidor sobre a replicação viral do HBV e os níveis de DNA no citoplasma também diminuíram⁽⁷⁰⁾.

1.7.3 O café e o diabetes tipo 2

Estudos apontam sobre a ingestão de café e a diminuição do risco para diabetes tipo II. Em ratos diabéticos, com síndrome metabólica, que receberam doses diárias de café durante 30 dias, houve uma diminuição nos níveis de glicose, triglicérides, colesterol total e frações, creatina, ácido úrico e atividade enzimática hepática⁽⁷¹⁾. Em um estudo clínico randomizado com 33 pacientes, sendo 16 eutróficos e 17 obesos/sobrepesos, que receberam 200ml café instantâneo (3 a 6mg/kg) ou água após uma refeição verificou-se que os níveis de insulina e glicose aumentaram em 30 minutos após a refeição, após esse período os níveis retornaram aos valores normais. Nos pacientes com sobrepeso/obesidade esses níveis foram significativamente maiores comparado aos eutróficos, porém o pico de insulina pode ser observado em 30min em pacientes que receberam água ou 3mg de café e 60 minutos os que receberam 6mg, o que resulta no adiamento da queda da concentração de glicose subsequentemente⁽⁷²⁾. Pacientes com diabetes tipo II e fibrose hepática que apresentam esteatose não alcoólica severa têm uma relação inversa com o consumo de café, pois uma menor resistência à insulina tem menor risco de avançar a fibrose, e o consumo de café com um alto índice do HOMA-IR não mostra efeito protetor na fibrose avançada⁽⁷³⁾.

A ingestão de café e diabetes tipo II é maior em mulheres, não fumantes e em indivíduos com IMC normal (<25kg/m²). A incidência de diabetes tipo II diminui 12% a cada 2 xícaras ao dia, 11% a cada 2 xícaras de café descafeinado e 14% a cada

200mg de cafeína ingerida por dia⁽⁷⁴⁾. Um estudo feito com homens, adultos jovens, saudáveis mostrou que o café tanto o descafeinado quanto o contendo cafeína atenuam a resistência a insulina hepática e mesmo com uma maior carga de suplementação de glicose não ocorre aumento de lipídios intra-hepático⁽⁸⁾.

1.7.4 Café e câncer

Uma metanálise feita em 2014 para verificar a associação do consumo de café com alguns tipos de câncer, como o de mama, próstata, colo, fígado e reto. Verificou que no caso de câncer de mama muitos estudos ainda são necessários, pois verificou-se uma relação inversa na ingestão de café e o menor risco de câncer na pós menopausa e não houve relação no consumo de uma xícara de café. No carcinoma hepatocelular, a relação com o café é inversamente significativa para o consumo elevado da bebida, mas o levantamento mostra que os estudos de carcinoma hepatocelular são feitos na Ásia onde o consumo de café não é comum⁽³⁹⁾.

Certos autores publicaram sobre os efeitos do café sobre a saúde. De acordo com Bravi *et al* (2007) alguns compostos do café podem atuar bloqueando os agentes via modulação de multiplicação enzimática envolvidos na detoxificação carcinogênica. Podem também modificar o metabolismo xenótico via indução da glutathione-S-transferase e inibição da *N*-acetiltransferase. Nesse estudo, pacientes cirróticos e portadores do vírus da hepatite B e C no sul da Europa e Japão, foram divididos em 3 grupos distintos divididos pela quantidade de café ingerido. Os resultados mostraram que em pacientes que tomavam mais de 3 copos por dia os riscos de carcinoma hepatocelular diminuíram em comparação com os que nunca tomavam café. Uma metanálise feita pelo mesmo autor sobre câncer hepático mostrou que os compostos do café agem nas enzimas que indicam doença grave do fígado (ALT), sendo o café, portanto, inversamente associado às doença. Em casos de carcinoma hepatocelular diversos estudos relacionam o efeito benéfico do consumo de café e concluem que há um risco 40% menor comparado com quem não toma café. Esse efeito pode ser observado, pois sabe-se que o café age nas enzimas hepáticas e no desenvolvimento da cirrose⁽⁷⁵⁾.

Estudos mostram também a influência do café na diminuição da evolução de doenças hepáticas como cirrose alcoólica, hepatite C e carcinoma hepatocelular. Segundo Inoue (2005) homens e mulheres que consomem café diariamente têm menor risco de CHC do que os que não bebem. Os autores especulam que isso ocorre devido à ação do café inibindo a atividade da gama glutamiltransferase (GGT) e assim o fígado estaria protegido contra os danos celulares devido ao álcool⁽⁵⁷⁾.

Considerando que o café em nosso meio é uma bebida de consumo importante, especula-se que as substâncias em seu conteúdo possam afetar o metabolismo hepático e com isso modificar a evolução da história natural dos hepatopatas crônicos, com tudo, o objetivo deste trabalho é revisar o conhecimento atual sobre o efeito do café em hepatopatias e avaliar o consumo de café em grupos de hepatopatas crônicos com ou sem cirrose hepática na hipótese de que o consumo deste possa ter efeito protetor por inibir a atividade enzimática no fígado.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a ingestão de café em grupos de hepatopatas crônicos portadores do vírus da hepatite B e C na hipótese de que o consumo deste possa ter efeito hepatoprotetor.

2.2 Objetivos Específico

Analisar os níveis de enzimas hepatocelulares, plaquetas, índice FIB4 e APRI em pacientes que consomem ou não café de acordo com etiologia da hepatopatia (HBV ou HCV).

3. Métodos

Estudo prospectivo observacional, transversal, epidemiológico, que visa analisar a ingestão de café em pacientes hepatopatas crônicos portadores do vírus da hepatite B e C que frequentaram o Ambulatório de Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e que responderam um questionário com questões relacionadas aos hábitos como tabagismo, etilismo, uso de medicamentos e volume ingerido de café. Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases PubMed e Embase dos últimos 10 anos sobre os efeitos do café na saúde hepática e seus achados foram comparados às análises deste estudo.

3.1 Pacientes

Os pacientes foram consecutivamente selecionados através do banco de dados do ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas FMUSP usando como critério de inclusão: maiores de 18 anos, ambos os sexos, pacientes portadores do vírus da hepatite B (AgHBs +) ou hepatite C (Anti-HCV + e PCR +), cirróticos e não cirróticos e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de outras doenças hepáticas, HIV positivo, coinfectados pelos vírus da hepatite B e C, pacientes com dados nos questionários ou com exames laboratoriais incompletos.

3.2 Análise Laboratorial

Para análise da função e lesão hepática, Alanina Aminotransferase (ALT), Asparato Aminotransferase (AST), Gama-Glutamiltransferase (GGT), Fosfatase Alcalina (FA), Tempo de Trombina e INR (TP-INR), Plaquetas (PLAQ), Bilirrubina total (BT), Bilirrubina direta (BD), Bilirrubina Indireta (BI), Albumina (ALB) e Creatinina (CRE) foram coletados através do Sistema de Infirmação e Gestão

Hospitalar - SIGH do Hospital das Clínicas de São Paulo utilizando apenas a primeira coleta de sangue realizada pelo hospital.

Para o diagnóstico de cirrose hepática foram utilizados os cálculos de "AST-to-platelet ratio index" (APRI) e "Fibrosis-4 (FIB-4)"⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ como instrumento de avaliação não invasivo.

3.3 Questionários

A ingestão de café foi avaliada por meio de questionário no qual os pacientes responderam sobre o hábito (não tomam ou tomam café) e o volume de café ingerido por dia (0, 50, 100, 150, 180 ou mais que 180mL) e posteriormente este volume foi estratificado em não bebem café, bebem <100ml e ≥100ml . Outras informações sobre outros alimentos e bebidas que contém cafeína (energético, chá, refrigerante, chocolate, extrato de guaraná e café com leite) e café descafeinado não foram consideradas, assim como as marcas e tipos (coado, expresso, curto) de cafés consumidos.

Outros hábitos também estão descritos no questionário como hábitos etílicos e tabagismo. Foram considerados para este estudo pacientes que responderam sim ou não às perguntas relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas e tabaco, os que responderam "ex-etilista" ou "ex-tabagista" não foram considerados nas análises. Não foi analisada a quantidade de bebida ingerida ou a quantidade de cigarros por dia. O mesmo foi feito para as medicações, não foi estabelecido que tipo de medicamento antiviral foi administrado e nem o tempo de tratamento, somente se houve tratamento ou não com antivirais.

Os questionários e o banco de dados advém do projeto de pesquisa "Frequência de Alelo UGT1A1*28 em pacientes portadores de hepatopatias crônicas e em controles sadios" CAPPesq 056/06, sessão de 23.02.06. Todos os questionários foram aplicados após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 Análise Estatística

Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (Q1 – Q3) para variáveis quantitativas e como frequência absoluta e porcentagem para variáveis qualitativas. Para verificar associações entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste de qui-quadrado com correção de Yates para as tabelas 2 X 2 e o teste de qui-quadrado quando uma das variáveis apresentava mais de duas categorias. Para comparar médias entre dois grupos independentes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney; para comparar médias entre três ou mais grupos independentes foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido de Tamhane como *post-hoc*. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas com auxílio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 13.0 para Windows (Chicago, IL, Estados Unidos).

4. Resultados

A Tabela 1 mostra as características demográficas dos pacientes selecionados para o estudo. Foram incluídos no trabalho 1.169 pacientes com média de idade de 58 ± 14 anos, dentre eles, 588 do gênero masculino (50%) e 581 do gênero feminino (50%). A porcentagem de tabagistas e a ingestão de bebida alcoólica foram maiores no gênero masculino ($p < 0,001$). Para a etiologia, do total de pacientes, a maioria foi diagnosticada com o vírus da hepatite C (56%). A análise entre gêneros mostrou que as mulheres apresentam uma maior porcentagem deste vírus (348/581, 60%) enquanto que o gênero masculino a porcentagem foi maior para o vírus da hepatite B (281/ 588, 48%), mas as diferenças não foram significantes ($p = 0,10$).

Menos da metade do total de pacientes tratam ou trataram as doenças com antivirais (45%), e 65% deles referem consumir café.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes

	Total		Homens		Mulheres		
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	p
	1169	(100%)	588	(50%)	581	(50%)	
Idade (anos + DP)	58 ± 14		58 ± 14		60 ± 14		0,004
Tabagistas	212	(18%)	123/588	(21%)	89/581	(15%)	< 0,001
Ingestão de álcool	182	(16%)	101/588	(17%)	81/581	(14%)	< 0,001
Etiologia							
HBV	514	(44%)	281/588	(48%)	233/581	(40%)	0,10
HCV	655	(56%)	307/588	(52%)	348/581	(60%)	
Uso de antivirais	528	(45%)	271/588	(46%)	257/581	(44%)	0,563
Ingestão de café	758	(65%)	394/588	(67%)	364/581	(63%)	0,134

Ao analisarmos as características dos 1.169 pacientes de acordo com a etiologia (Tabela 2) podemos observar que a ingestão de álcool foi maior em portadores de Hepatite B sendo estatisticamente significativa ($n = 96$, 19%, $p = 0,029$). A ingestão de café também foi maior neste grupo, porém não apresentou relevância estatística. O número de pacientes em uso de antivirais foi maior no vírus C (Tabela 2).

Tabela 2 - Características gerais dos pacientes de acordo com a etiologia

	Total		Hepatite B		Hepatite C		<i>p</i>
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	
	1169	(100%)	514	(44%)	655	(56%)	
Idade (anos $\pm$ DP)	50 $\pm$ 14		55 $\pm$ 14		61 $\pm$ 13		< 0,001
Tabagistas	212	(18%)	84	(16%)	128	(20%)	0,217
Ingestão de álcool	182	(16%)	96	(19%)	86	(13%)	0,029
Uso de antivirais	528	(45%)	201	(39%)	327	(50%)	< 0,001
Ingestão de café	758	(65%)	343	(67%)	415	(63%)	0,256

A Tabela 3 apresenta o perfil laboratorial dos total de pacientes separados por etiologia. Foi observado uma significância estatística nas enzimas hepáticas ALT, AST, GGT para o vírus B que tiveram valores de mediana menores que o vírus C. AST e GGT também foram menores no vírus B quando comparados ao total de pacientes ($p < 0,001$ para todas as comparações).

As plaquetas mostraram um melhor nível nos pacientes portadores do vírus B se comparado ao grupo de portadores do HCV (Média $179,9 \pm 83,7$ vs $154,3 \pm 85 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0,001$). Isso se refletiu também na avaliação dos índices APRI e FIB4, que apresentaram níveis menores estatisticamente significantes no grupo da hepatite B em comparação com o vírus C ($p < 0,001$ para ambas as comparações).

Tabela 3 - Aspectos laboratoriais de acordo com a etiologia

	Total n= 1169 (100%)					Hepatite B n= 514 (44%)					Hepatite C n= 655(56%)					<i>p</i>	
	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%		
ALT (UI/L)	72,5	± 191,1	26,0	42,0	75,0	74,5	± 273,0	20,0	31,0	57,8	70,9	± 82,6	33,0	53,0	83,0	<0,001	
AST (UI/L)	67,7	± 155,5	26,0	40,0	68,0	66,9	± 203,6	22,0	30,0	50,0	68,3	± 103,2	32,0	49,0	76,0	<0,001	
FA (UI/L)	98,2	± 54,2	65,5	83,0	113,0	96,5	± 52,4	65,0	81,0	107,8	99,6	± 55,6	67,0	84,0	114,0	0,108	
GGT (UI/L)	90,1	± 110,9	26,0	52,0	103,0	76,8	± 105,5	21,0	40,0	80,0	100,5	± 113,8	34,0	60,0	124,5	<0,001	
PLAQ (mil/mm ³)	170,3	± 87,7	97,0	170,0	228,0	179,9	± 83,7	124,3	183,0	232,0	162,8	± 90,11	90,0	153,0	221,5	<0,001	
TP-INR	1,1	± 0,3	1,0	1,1	1,2	1,1	± 0,2	1,0	1,1	1,2	1,1	± 0,2	1,0	1,1	1,2	0,496	
ALB (g/dL)	4,2	± 0,6	3,9	4,3	4,6	4,2	± 0,6	4,0	4,4	4,6	4,2	± 0,6	3,9	4,3	4,5	0,002	
BT (mg/dL)	1,3	± 2,5	0,6	0,8	1,2	1,4	± 3,4	0,5	0,7	1,1	1,1	± 1,3	0,6	0,8	1,2	0,028	
BD (mg/dL)	0,5	± 1,7	0,2	0,3	0,4	0,7	± 2,4	0,2	0,2	0,4	0,5	± 0,6	0,2	0,3	0,5	<0,001	
BI (mg/dL)	0,7	± 1,0	0,4	0,5	0,8	0,8	± 1,2	0,4	0,5	0,8	0,7	± 0,8	0,4	0,5	0,8	0,227	
CRE (g/dL)	1,3	± 6,4	0,7	0,8	1,0	1,0	± 0,8	0,7	0,8	1,0	1,6	± 8,6	0,7	0,8	1,0	0,579	
APRI	2,2	± 6,4	0,4	0,8	2,0	1,8	± 4,7	0,3	0,6	1,4	2,5	± 7,43	0,5	1,0	2,3	<0,001	
FIB4	3,9	± 8,4	1,1	1,9	4,3	2,8	± 3,8	0,9	1,5	2,9	4,7	± 10,6	1,3	2,3	5,2	<0,001	

Na Tabelas 4 está o perfil hepático do total de pacientes de acordo com a ingestão ou não de café. No grupo que toma café ($n= 758$) observamos uma melhora no perfil hepático e na progressão da cirrose, pois houve uma diminuição dos níveis de AST ($p = 0,004$) e bilirrubina total ($p = 0,034$) e os níveis de plaquetas e albumina aumentaram ($p = 0,0054$). A relação TP-INR não apresentou relevância estatística.

No entanto, ao comparar os cálculos de APRI e FIB4 podemos ver que o grupo que toma café apresenta índices melhores do que os que não bebem ($p = 0,002$ e $p = 0,003$, respectivamente).

Tabela 4 - Aspectos laboratoriais de acordo com a ingestão de café em todos os pacientes

Variável	Não tomam café n= 411 (35%)					Tomam café n= 758 (65 %)					p
	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	
ALT (UI/L)	75,3	± 133,1	27	44	82	71,0	± 216,3	25	42	71	0,87
AST (UI/L)	77,2	± 166,4	27	44	74	63,0	± 149,1	26	38	64	0,004
FA (UI/L)	103,2	± 60,6	66,	85	119	95,6	± 50,2	65	82,5	107	0,071
GGT (UI/L)	93,9	± 120,3	26	53	111	88,0	± 105,4	27	52	99,5	0,897
PLAQ (mil/mm ³)	163,5	± 87,1	91	161	228	174,0	± 87,9	103,75	174	228,0	0,054
TP-INR	1,1	± 0,3	1	1,1	1,2	1,1	± 0,2	1	1,1	1,2	0,082
ALB (g/dL)	4,1	± 0,6	3,8	4,2	4,6	4,2	± 0,6	4	4,3	4,6	0,013
BT (mg/dL)	1,4	± 3,1	0,6	0,8	1,2	1,2	± 2,1	0,5	0,7	1,2	0,034
BD (mg/dL)	0,6	± 2,0	0,2	0,3	0,5	0,5	± 1,4	0,2	0,3	0,4	0,068
BI (mg/dL)	0,8	± 1,3	0,4	0,5	0,8	0,7	± 0,9	0,4	0,5	0,8	0,093
CRE (g/dL)	1,6	± 9,3	0,7	0,8	1	1,2	± 4,1	0,7	0,8	1	0,435
APRI	2,8	± 9,2	0,5	1	2,3	1,9	± 4,1	0,4	0,7	1,8	0,002
FIB4	4,8	± 12,4	1,2	2,1	5,3	3,4	± 4,9	1,1	1,7	3,9	0,003

As Tabelas 5 e 6 apresentam o perfil hepático separados pelo tipo do vírus da hepatite no consumo ou não de café. Para os portadores do vírus B que consomem café (Tabela 5), os níveis das enzimas hepáticas não tiveram diferença estatística quando comparadas àqueles que não consomem café, ou seja, para este grupo a ingestão de café não teve efeito hepatoprotetor.

Tabela 5 - Aspectos laboratoriais de acordo com a ingestão de café em portadores de hepatite crônica B

Variável	Não tomam café n= 171 (33 %)					Tomam café n= 343 (67 %)					p
	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	
ALT (UI/L)	63,9	± 157,2	21	32	53	79,8	± 315,3	19	31	63	0,894
AST (UI/L)	65,9	± 176,7	23	31	54	67,4	± 216	22	30	48,5	0,294
FA (UI/L)	96,3	± 47	66	83	118	96,7	± 55	63,5	80	104	0,381
GGT (UI/L)	79	± 119,3	21	36	80,5	75,7	± 98,1	21	42	79	0,511
PLAQ (mil/mm³)	171,5	± 82,4	108	177	223	184,1	± 84,1	126	187	235	0,099
TP-INR	1,2	± 0,3	1	1,1	1,2	1,1	± 0,2	1	1,1	1,2	0,411
ALB (g/dL)	4,2	± 0,7	4	4,3	4,6	4,2	± 0,6	4	4,4	4,6	0,516
BT (mg/dL)	1,6	± 4,4	0,6	0,8	1,2	1,3	± 2,8	0,5	0,7	1,1	0,231
BD (mg/dL)	0,7	± 2,9	0,1	0,2	0,4	0,6	± 2,1	0,2	0,2	0,4	0,497
BI (mg/dL)	0,9	± 1,5	0,4	0,5	0,9	0,7	± 1	0,3	0,5	0,7	0,155
CRE (g/dL)	0,9	± 0,5	0,7	0,8	1	1,0	± 0,9	0,7	0,8	1	0,857
APRI	1,7	± 3,3	0,3	0,7	1,8	1,8	± 5,3	0,3	0,6	1,2	0,137
FIB4	3,1	± 4,2	0,9	1,6	3,7	2,6	± 3,6	0,9	1,4	2,6	0,179

Na Tabela 6, os pacientes portadores do vírus C apresentaram diferenças nos níveis enzimáticos se compararmos com o grupo dos pacientes portadores do vírus B. As enzimas ALT e AST tiveram seus níveis mais baixos para quem consome café ($p = 0,021$ e $p = 0,005$, respectivamente). Os cálculos de APRI e FIB4 foram menores e também apresentaram significância estatística para o grupo que toma café ($p = 0,013$ para ambas as comparações).

Os níveis de albumina aumentaram significativamente ao passo que os demais resultados laboratoriais também apresentaram redução (BD, Creatinina, GGT, FA), porém não foram estatisticamente significativos.

Tabela 6 - Aspectos laboratoriais de acordo com ingestão de café em pacientes portadores de hepatite crônica C

Variáveis	Não tomam café n= 240 (37 %)					Tomam café n= 415 (63 %)					p
	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	
ALT (UI/L)	83,6	± 112,7	34,0	60,0	94,5	63,7	± 57,7	32,0	51,0	77,0	0,021
AST (UI/L)	85,2	± 158,6	35,0	52,0	83,3	58,6	± 45,3	30,0	46,0	72,0	0,005
FA (UI/L)	108,1	± 68,4	67,0	85,0	123,0	94,7	± 46,0	67,0	84,0	108,0	0,105
GGT (UI/L)	104,5	± 120,1	34,0	66,0	122,5	98,2	± 110,2	34,0	59,0	127,0	0,653
PLAQ (mil/mm ³)	157,7	± 89,9	84,8	147,0	231,5	165,7	± 90,2	90,5	159,0	217,5	0,272
TP-INR	1,1	± 0,2	1,0	1,1	1,2	1,1	± 0,3	1,0	1,1	1,2	0,123
ALB (g/dL)	4,1	± 0,6	3,8	4,2	4,5	4,2	± 0,5	4,0	4,3	4,5	0,006
BT (mg/dL)	1,2	± 1,7	0,6	0,8	1,2	1,1	± 1,1	0,6	0,8	1,2	0,115
BD (mg/dL)	0,5	± 0,9	0,2	0,3	0,5	0,4	± 0,5	0,2	0,3	0,4	0,112
BI (mg/dL)	0,8	± 1,0	0,4	0,6	0,8	0,7	± 0,7	0,4	0,5	0,8	0,413
CRE (g/dL)	2,0	± 12,2	0,7	0,8	1,0	1,3	± 5,6	0,7	0,8	1,0	0,228
APRI	3,6	± 11,6	0,6	1,2	3,2	1,9	± 2,9	0,5	0,9	2,2	0,013
FIB4	6,0	± 15,8	1,4	2,5	6,4	3,9	± 5,7	1,2	2,2	4,6	0,013

A tabela 7 expõem os dados laboratoriais de acordo com a ingestão diária de café separada por de acordo com a quantidade ingerida de café: 0 ml, <100ml e ≥100ml). Podemos observar que não há diferença estatística para os grupos quando comparados de acordo com quantidade ingerida..

Tabela 7 - Aspectos laboratoriais de acordo a quantidade de café ingerido

Variável	Não tomam café n= 411 (35%)					Tomam café <100 mL n= 455 (39%)					Tomam café ≥100 mL n= 303 (26%)					p
	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	média	DP	25%	Mediana	75%	
ALT (UI/L)	75,3	± 133,1	27	44	82	79,5	± 274,6	25,0	44,0	7530	58,1	± 60,6	24,0	39,0	69,0	0,341
AST (UI/L)	77,2	± 166,4	27	44	74	70,8	± 189,0	26,0	39,0	65,0	50,3	± 41,3	25,0	36,0	60,0	0,327
FA (UI/L)	103,2	± 60,6	66,	85	119	94,9	± 50,8	65,0	82,0	105,0	96,6	± 49,4	67,0	84,0	107,0	0,297
GGT (UI/L)	93,9	± 120,3	26	53	111	85,0	± 101,7	27,0	53,0	98,0	92,6	± 110,8	26,0	52,0	106,0	0,929
PLAQ (mil/mm ³)	163,5	± 87,1	91	161	228	171,7	± 87,7	98,0	170,0	228,0	177,5	± 88,3	116,0	179,0	225,0	0,427
TP-INR	1,1	± 0,3	1	1,1	1,2	1,1	± 0,3	1,0	1,1	1,2	1,1	± 0,2	1,0	1,1	1,2	0,453
ALB (g/dL)	4,1	± 0,6	3,8	4,2	4,6	4,2	± 0,6	4,0	4,3	4,6	4,2	± 0,5	4,0	4,3	4,6	0,832
BT (mg/dL)	1,4	± 3,1	0,6	0,8	1,2	1,3	± 2,2	0,5	0,8	1,2	1,1	± 1,8	0,5	0,7	1,1	0,227
BD (mg/dL)	0,6	± 2,0	0,2	0,3	0,5	0,5	± 1,6	0,2	0,3	0,4	0,4	± 1,1	0,2	0,2	0,4	0,179
BI (mg/dL)	0,8	± 1,3	0,4	0,5	0,8	0,7	± 0,8	0,4	0,5	0,8	0,7	± 0,9	0,3	0,5	0,7	0,270
CRE (g/dL)	1,6	± 9,3	0,7	0,8	1	1,3	± 5,3	0,7	0,8	1,0	1,0	± 0,8	0,7	0,8	1,0	0,793
APRI	2,8	± 9,2	0,5	1	2,3	2,1	± 5,1	0,4	0,8	2,0	1,4	± 1,9	0,4	0,7	1,6	0,223
FIB4	4,8	± 12,4	1,2	2,1	5,3	3,7	± 5,7	1,1	1,8	4,2	2,9	± 3,3	1,0	1,7	3,2	0,155

5. Discussão

Nos últimos 10 anos, muitos estudos analisaram o efeito do café na progressão da doença hepática. Diversas metanálises^(10, 52, 80) concluíram que quanto maior a quantidade de café ingerido maior é o benefício para o fígado. Entre os benefícios, o café tem um efeito importante na melhora da progressão da fibrose hepática, mortalidade por cirrose ou risco de carcinoma hepatocelular. As tabelas 8, 9 e 10 listam alguns estudos sobre os feitos do café na hepatite B, hepatite C e no carcinoma hepatocelular, respectivamente. A literatura mostra que o café pode melhorar a progressão da doença hepática e melhorar o quadro de fibrose⁽⁸¹⁾.

Nosso estudo avaliou, através de questionário sobre a ingestão de café, o benefício que esta bebida pode trazer para os portadores de hepatite B e C. De maneira geral observamos que quase 65% do total dos pacientes tomam café e, se considerarmos o gênero, as mulheres são as que mais consomem a bebida (Tabela 1). Vimos também que possivelmente a bebida tem um efeito hepatoprotetor por diminuir os níveis de AST e melhorar o nível de plaquetas no vírus C.

Mesmo a biópsia hepática percutânea sendo considerada "padrão ouro" para avaliação e análise evolutiva das hepatopatias crônicas, o uso de marcadores não-invasivos para determinar o grau de fibrose hepática é uma alternativa recente muito utilizada nos últimos anos. Destaca-se neste grupo o "AST-to-platelet ratio index" (APRI) e Fibrosis-4 (FIB-4)^(77, 82, 83). Neste estudo, por se tratar de um estudo retrospectivo, muitos pacientes não apresentavam dados sobre biópsia na data de coleta dos exames laboratoriais, portanto foram utilizados métodos não invasivos e que estavam disponíveis para o diagnóstico. Os cálculos de APRI e FIB4 também confirmam estes resultados sugerindo que em hepatopatas crônicos o café apresentou um efeito hepatoprotetor principalmente com relação aos marcadores de fibrogênese (Tabela 4) independente do tipo de vírus.

Tabela 8 - Estudos que avaliam o impacto do café em pacientes portadores de hepatite crônica B sobre desfechos hepáticos

Referência	Ano	Desenho	Grupo	n	País	Achado
Corrao <i>et al</i> (84)	2001	Caso-Controle	Casos	36	Itália	O café pode evitar o aparecimento de cirrose alcoólica e não alcoólica
			Controle	13		
Goh <i>et al</i> (85)	2014	Coorte Prospectivo		63 275	Singapura	Café demonstra efeito protetor sobre a mortalidade por cirrose relacionada a hepatite não viral. Porém o consumo de café não estava relacionado a mortalidade por cirrose pelo HBV.
Inoue <i>et al</i> (63)	2009	Coorte Prospectivo II	HBV	1499	Japão	O consumo de café pode reduzir o risco de câncer hepático independente do vírus B ou C
Ong <i>et al</i> (69)	2011	Transversal		1045	China	A cafeína não foi associada com a diminuição da fibrose em pacientes infectados pelo vírus B
Jang <i>et al</i> (11)	2013	Caso-Controle	HCE	408	Coréia	O alto consumo de café foi associado negativamente com o desenvolvimento do HCC, porém em pacientes HBV, esta exposição é reduzida no HCC pelo papel dominante da replicação viral
			CLD	626		
			HCC	258		
Leung <i>et al</i> (86)	2011	Caso-Controle	Casos	109	Hong Kong	O consumo moderado de café em portadores do vírus da hepatite B reduz o risco de HCC
			Controles	125		

Fonte: Adaptado de Saab *et al*, 2014⁽⁸¹⁾

Tabela 9 - Estudos que avaliam o impacto do café em pacientes portadores de hepatite crônica C sobre desfechos hepáticos

Referência	Ano	Desenho	Grupo	n	País	Achado
Corrao <i>et al</i> (84)	2001	Caso-Controle	Casos	128	Itália	O café pode evitar o aparecimento de cirrose alcoólica e não alcoólica
			Controle	24		
Inoue <i>et al</i> (63)	2009	Coorte Prospectivo II	HCV	1058	Japão	O consumo de café pode reduzir o risco de câncer hepático independente do vírus B ou C
Freedman <i>et al</i> (68)	2009	Coorte Retrospectivo		766	USA	Café reduz a progressão do HCV
Freedman <i>et al</i> (87)	2011	Coorte Retrospectivo		885	USA	Café é um melhor preditor de resposta virológica para PegInterferon mais Ribavirina em pacientes com HCV
Modi <i>et al</i> (61)	2010	Coorte Retrospectivo		177	USA	O consumo de café foi associado a uma diminuição da fibrose em pacientes com HCV
Costentin <i>et al</i> (54)	2011	Transversal		238	França	O consumo de cafeína maior que 3 xícaras por dia é associado com a diminuição da atividade histológica
Carrieri <i>et al</i> (88)	2012	Coorte retrospectivo		601	França	O consumo de café reduz o risco de resistência insulínica em pacientes co-infectados HIV/HCV
Carrieri <i>et al</i> (89)	2012	Coorte retrospectivo		106	França	O consumo de café alivia os efeitos adversos do Interferon peguilado e Ribavirina
Khalaf <i>et al</i> (90)	2015	Estudo Transversal	Casos HCV (F3/F4-F4)	342	USA	O consumo modesto de café pode proteger contra o avanço da fibrose em homens com HCV
			Controles HCV (F0-F3)	568		
Cardin <i>et al</i> (91)	2013	Estudo Randomizado	Com café	37	Itália	O consumo de café reduz o estresse oxidativo, aumenta a apoptose, reduz o risco de progressão da doença e evolução para o HCC
			Sem café			
Machado <i>et al</i> (92)	2014	Coorte	Casos	64	Brasil	O maior consumo de cafeína foi associado com a redução de fibrose hepática. O estudo sustenta que o café tem efeito hepatoprotetor nos pacientes portadores de HCV
			Controles	136		
Wakai <i>et al</i> (58)	2007	Caso-Controle	Casos	96	Japão	Café está associado a diminuição do risco de morte por HCC em pacientes portadores do vírus da hepatite C
			Controles (HCV+)	420		
			Controles (HCV-)	3024		

Fonte: Adaptado de Saab *et al*, 2014⁽⁸¹⁾

Tabela 10 - Estudos que avaliam o impacto do café em hepatopatas crônicos e risco de carcinoma hepatocelular (HCC)

Referência	Ano	Desenho	Grupo	n	País	Achado
La Vecchia <i>et al</i> (93)	1989	Caso-Controlle	Casos	151	Itália	Nenhuma associação entre o café e câncer de fígado
			Controles	1944		
Ohfuji <i>et al</i> (94)	2006	Caso-Controlle	Casos (HCV)	73	Japão	Associação inversa entre a ingestão de café e a incidência de câncer hepático
			Controles	253		
Ohishi <i>et al</i> (95)	2008	Caso-Controlle	Casos	224	Japão	O consumo diário foi associado à diminuição do risco para HCC
			Controles	644		
Gelatti <i>et al</i> (66)	2005	Caso-Controlle	Casos	250	Itália	Associação inversa entre café e a incidência de HCC
			Controles	500		
Gallus <i>et al</i> (65)	2002	Caso-Controlle	Casos	501	Itália	Associação inversa entre café e a incidência de HCC
			Controles	1552		
Johnson <i>et al</i> (12)	2011	Coorte Retrospectivo		61 321	China	Café pode reduzir o risco para HCC
Kuper <i>et al</i> (96)	2000	Caso-Controlle	Casos	333	Grécia	Café não foi associado positivamente com a incidência de HCC
			Controles	360		
Shimazu <i>et al</i> (97)	2005	Coorte Prospectivo I		22 204	Japão	Associação inversa (dose-dependente) entre o café e a incidência de HCC
		Coorte Prospectivo II		38 703		
Montella <i>et al</i> (98)	2007	Caso-Controlle	Casos	185	Itália	Associação inversa entre o café com cafeína e HCC
			Controles	412		
Tanaka <i>et al</i> (64)	2007	Caso-Controlle	Casos	209	Japão	Associação inversa (dose-dependente) entre o uso de café particularmente entre comunidade e controles CLD
			Controles	1308		
			Comunidade	275		
			Hospital CLD	381		
Hu <i>et al</i> (99)	2008	Coorte Prospectivo		60 323	Finlândia	Associação inversa dose-dependente entre o café e o risco de HCC

Inoue <i>et al</i> (63)	2009	Coorte Prospectivo		18 815	Japão	O consumo de café pode reduzir o risco de câncer de fígado, independentemente do tipo de vírus da hepatite (HBV ou HCV)
Aleksandrova <i>et al</i> (100)	2015	Caso-Controle	Casos	125	Cidades da Europa	Associação inversa da ingestão de café e o risco de HCC
			Controles	250		
Lai <i>et al</i> (101)	2013	Coorte Prospectivo		27 037	Finlândia	A ingestão de café foi inversamente associado com a incidência de câncer de fígado e mortalidade por doença hepática crônica
Bamia <i>et al</i> (102)	2015	Caso-Controle	Casos	125	Países da Europa	Associação inversa entre a ingestão de café e o risco de HCC
			Controles	250		
Petrick <i>et al</i> (103)	2015	Coorte	HCC	860	EUA	O consumo de grande quantidade de café foi associado ao menor risco de HCC
			ICC	260		

Fonte: Adaptado de Saab *et al*, 2014⁽⁸¹⁾

Para hepatite crônica C, Lin *et al* ⁽⁸³⁾ realizaram uma grande metanálise que sugere que o índice APRI para estadiamento de fibrose apresenta moderado grau de acurácia. Xiao *et al* (104) também em revisão e metanálise concluíram que APRI e FIB-4 para hepatite B podem identificar fibrose com grau moderado de sensibilidade e acurácia. Entretanto, em outra metanálise para hepatite crônica B, Jin *et al* ⁽⁷⁷⁾ sugerem que o índice APRI para estadiamento de fibrose apresentam limitações neste grupo de pacientes. Em nosso estudo os cálculos de APRI e FIB4 mostraram uma redução no grupo geral de pacientes e hepatite C, sugerindo que o café também tem efeito benéfico neste grupo de pacientes, porém mais estudos envolvendo cirróticos seriam necessários para esclarecer estes resultados.

No nosso estudo as medianas das enzimas hepáticas ALT ($p < 0,001$), AST ($p < 0,001$) e GGT ($p < 0,001$) e medianas de APRI ($p < 0,001$) e FIB4 ($p < 0,001$) têm valores menores para os portadores de hepatite crônica pelo HBV quando comparados ao vírus C, sugerindo grupos com estágio de doença diverso, sendo o grupo de pacientes com hepatite C portadores de doença em estágio mais avançado. Ao se avaliar o consumo de álcool entre os pacientes observamos que pacientes do sexo masculino tem maior consumo de álcool ($p < 0,001$) do que mulheres (Tabela 1), e a frequência do etilismo é maior entre pacientes portadores de hepatite crônica B ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Ao avaliar outros hábitos, como o tabagismo, por exemplo, percebe-se que 18% do total de pacientes são fumantes. O tabaco pode diminuir o efeito do café na doença hepática⁽⁵⁵⁾ possivelmente por induzir a enzima CYP a excretar os compostos bioativos, contudo mais estudos são necessários para entender essa relação.

Com relação as plaquetas, vimos que para os consumidores de café os níveis foram maiores. Albumina também apresentou um aumento em quem consome café, mas somente o grupo de vírus C apresentou dados estatisticamente significantes. Para o grupo portador do vírus da Hepatite B não houve relevância estatística para as enzimas hepáticas, somente para os marcadores de lesão que foram menores em quem consome café. Já no grupo portador da Hepatite C foi observado que tanto

as enzimas quanto os marcadores de lesão tiveram uma redução na ingestão de café e a ingestão de álcool também foi menor.

O número de estudos envolvendo portadores do vírus da hepatite B ainda é escasso, mostrando apenas o efeito protetor do café para o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular mas não evidenciando menor mortalidade por cirrose relacionada ao HBV ⁽⁸⁵⁾ (Tabela 8). Desta forma, embora o papel do café esteja bem definido para o grupo de pacientes portadores de hepatite C (Tabela 9) e sobre o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Tabela 10), ainda não está claro o seu papel sobre a fibrogênese na hepatite B com publicações com resultados conflitantes (Tabela 8). Nosso estudo confirmou que para pacientes portadores de hepatite crônica B, o consumo de café não apresentou efeito benéfico sobre as transaminases ou fibrogênese avaliado por APRI ou FIB4 (Tabela 5).

No geral, observou-se que para os consumidores de café a bebida teve um efeito hepatoprotetor por diminuir os níveis das enzimas hepáticas. Os cálculos de APRI e FIB4 também confirmam estes resultados, inclusive para o consumo nos dois tipos de vírus. Portanto podemos concluir que nestes grupos de hepatopatas o café apresentou um efeito hepatoprotetor e uma melhora na progressão da doença. Na relação TP-INR não houve relevância estatística nas análises.

Podemos observar um aumento discreto nos valores de plaquetas o que poderia indicar uma melhora do quadro inflamatório da doença hepática, porém, uma análise mais profunda sobre o volume ingerido deve ser feita para elucidar o volume ideal de café para potencializar seu efeito benéfico.

Na hepatite B, as enzimas hepáticas têm valores menores tanto para quem toma quanto para os que não tomam café comparados ao vírus C, porém os dados foram estatisticamente significantes para as enzimas no grupo de pacientes portadores do vírus C. Goh *et al* (85) descreveram que o consumo de álcool tem uma forte associação positiva entre a quantidade consumida de álcool e risco de mortalidade por cirrose. Para o grupo portador do vírus da Hepatite B não houve relevância estatística para as enzimas hepáticas, somente para os marcadores de lesão que foram menores em quem consome café. Em nosso estudo, é possível que

a ingestão de álcool possa atrapalhar a ação dos polifenóis presentes no café, já que o consumo de álcool no grupo de pacientes portadores de hepatite B foi maior que no grupo de hepatite C. Já no grupo portador da Hepatite C, foi observado que tanto as enzimas quanto os marcadores de fibrose (APRI e FIB-4) tiveram uma redução na ingestão de café e para este grupo a ingestão de álcool também foi menor.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, apenas exames laboratoriais foram avaliados. Principalmente para hepatite B, seria interessante relacionar outros exames para avaliação de fibrose, como biópsia hepática, exames de imagem ou elastometria hepática. Segundo, não foram realizadas análises considerando o efeito do álcool e tratamento antiviral, que sabidamente pioram e melhoram a progressão da doença hepática respectivamente. Terceiro, também não foram realizadas análises avaliando-se o tabagismo. Os pontos positivos são que é o primeiro trabalho com número expressivo de pacientes portadores de hepatite crônica B e C que avalia o consumo de café e efeito sobre enzimas hepáticas e os índices APRI e FIB4. Para hepatite crônica C este é o primeiro trabalho que avalia os índices APRI e FIB4 e consumo de café.

6. Conclusões

Entre os pacientes portadores de doença hepática crônica pelo HBV e HCV 758/1.169 (65%) dos pacientes são consumidores de café.

Os pacientes portadores de hepatite crônica C que consomem café apresentam menores índices de ALT ($p=0,021$), AST ($p=0,005$), APRI ($p=0,013$) e FIB4 ($p=0,013$) e maiores níveis de albumina ($p=0,006$). O mesmo não foi observado para os portadores de hepatite crônica B.

A ingestão de café está associada com a redução das enzimas do fígado e parece estar diretamente ligada a diminuição dos valores de APRI e FIB4 em pacientes portadores de hepatite crônica C. O mesmo não é observado para hepatite crônica B.

7. Referências Bibliográficas

1. Antia FP, Abraham P. Clinical Dietetics and Nutrition. 4^a ed. England: Oxford University Press; 1997. 524 p.
2. Fox GP, Wu A, Yiran L, Force L. Variation in caffeine concentration in single coffee beans. *J Agric Food Chem*. 2013;61(45):10772-8.
3. Simões J, Nunes FM, Domingues MR, Coimbra MA. Extractability and structure of spent coffee ground polysaccharides by roasting pre-treatments. *Carbohydr Polym*. 2013;97(1):81-9.
4. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
5. Doo T, Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, Maskarinec G. Coffee intake and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Public Health Nutr*. 2013:1-9.
6. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):1-8.
7. Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä O. Dose- and gender-dependent interactions between coffee consumption and serum GGT activity in alcohol consumers. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(3):303-7.
8. Cano-Marquina A, Tarín JJ, Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas*. 2013;75(1):7-21.
9. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(4):363-73.
10. Sang LX, Chang B, Li XH, Jiang M. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:34.
11. Jang ES, Jeong SH, Lee SH, Hwang SH, Ahn SY, Lee J, et al. The effect of coffee consumption on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area. *Liver Int*. 2013;33(7):1092-9.
12. Johnson S, Koh WP, Wang R, Govindarajan S, Yu MC, Yuan JM. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(3):503-10.

13. Cagliani LR, Pellegrino G, Giugno G, Consonni R. Quantification of *Coffea arabica* and *Coffea canephora* var. *robusta* in roasted and ground coffee blends. *Talanta*. 2013;106:169-73.
14. Vilela DM. Seleção in vitro de culturas iniciadoras para fermentação de frutos de café (*coffea arabica*L.) processados via seca e semi-seca. Lavras: Universidade Federal de Lavras; 2011.
15. Toci A, Farah A, Trugo LC. Efeito do processo de descafeinação com diclorometano sobre a composição química dos cafés arábica e robusta antes e após a torração2006; 29:[965-71 pp.].
16. Monteiro MC, Trugo LC. Determinação de compostos bioativos em amostras comerciais de café torrado2005; 28:[637-41 pp.].
17. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006;46(2):101-23.
18. Kaiser N, Birkholz D, Colomban S, Navarini L, Engelhardt UH. A new method for the preparative isolation of chlorogenic acid lactones from coffee and model roasts of 5-caffeoylquinic acid. *J Agric Food Chem*. 2013;61(28):6937-41.
19. Lang R, Yagar EF, Wahl A, Beusch A, Dunkel A, Dieminger N, et al. Quantitative studies on roast kinetics for bioactives in coffee. *J Agric Food Chem*. 2013;61(49):12123-8.
20. Park JB. Isolation and quantification of major chlorogenic acids in three major instant coffee brands and their potential effects on H₂O₂-induced mitochondrial membrane depolarization and apoptosis in PC-12 cells. *Food Funct*. 2013;4(11):1632-8.
21. D'Amelio N, De Angelis E, Navarini L, Schievano E, Mammi S. Green coffee oil analysis by high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Talanta*. 2013;110:118-27.
22. Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(8):1155-63.
23. Lee KJ, Choi JH, Jeong HG. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(11):2118-25.

24. Cavin C, Mace K, Offord EA, Schilter B. Protective effects of coffee diterpenes against aflatoxin B1-induced genotoxicity: mechanisms in rat and human cells. *Food Chem Toxicol.* 2001;39(6):549-56.
25. Corrêa TA, Rogero MM, Mito BM, Tarasoutchi D, Tuda VL, César LA, et al. Paper-filtered coffee increases cholesterol and inflammation biomarkers independent of roasting degree: a clinical trial. *Nutrition.* 2013;29(7-8):977-81.
26. Rodarte MP, Abrahão SA, Pereira RGFA, Malta MR. **COMPOSTOS NÃO VOLÁTEIS EM CAFÉS DA REGIÃO SUL DE MINASSUBMETIDOS A DIFERENTES PONTOS DE TORRAÇÃO** 2009; vol.33:[1366-71 pp.].
27. Crozier TW, Stalmach A, Lean ME, Crozier A. Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food Funct.* 2012;3(1):30-3.
28. Organization I-IC. About Coffee England [
29. Abrahão SA, Pereira RGFA, Lima AR, Ferreira EB, Malta MR. **Compostos bioativos em café integral e descafeinado e qualidade sensorial da bebida.** In: Pereira RGFA, Lima AR, Ferreira EB, Malta MR, editors. Brasília: Pesquisa Agropecuária Brasileira; 2008. p. 1799-804.
30. Krakowian D, Skiba D, Kudelski A, Pilawa B, Ramos P, Adamczyk J, et al. Application of EPR spectroscopy to the examination of pro-oxidant activity of coffee. *Food Chem.* 2014;151:110-9.
31. Lang R, Fromme T, Beusch A, Wahl A, Klingenspor M, Hofmann T. 2-O- β -D-Glucopyranosyl-carboxyatractyligenin from *Coffea* L. inhibits adenine nucleotide translocase in isolated mitochondria but is quantitatively degraded during coffee roasting. *Phytochemistry.* 2013;93:124-35.
32. Yen WJ, Wang BS, Chang LW, Duh PD. Antioxidant properties of roasted coffee residues. *J Agric Food Chem.* 2005;53(7):2658-63.
33. Lang R, Dieminger N, Beusch A, Lee YM, Dunkel A, Suess B, et al. Bioappearance and pharmacokinetics of bioactives upon coffee consumption. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(26):8487-503.
34. Masi C, Dinnella C, Barnabà M, Navarini L, Monteleone E. Sensory properties of under-roasted coffee beverages. *J Food Sci.* 2013;78(8):S1290-300.
35. Bicho NC, Leitão AE, Ramalho JC, de Alvarenga NB, Lidon FC. Impact of roasting time on the sensory profile of arabica and robusta coffee. *Ecol Food Nutr.* 2013;52(2):163-77.

36. SINDICAFÉ - Sindicato das Indústrias de Café do Estado de São Paulo. Dicas de Preparo [2016]
37. ABIC - Associação Brasileira de Indústrias de Café. Consumidor Rio de Janeiro [2016]
38. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
39. Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(5):915-30.
40. Borges F, Fernandes E, Roleira F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2002;9(2):195-217.
41. Coleman MD. Human Drug Metabolism: Na Introduction. England 2005.
42. Orellana M, Guajardo V. [Cytochrome P450 activity and its alteration in different diseases]. *Rev Med Chil.* 2004;132(1):85-94.
43. Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(3):125-34.
44. Gressner OA. Less Smad2 is good for you! A scientific update on coffee's liver benefits. *Hepatology.* 2009;50(3):970-8.
45. Klemmer I, Yagi S, Gressner OA. Oral application of 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine) attenuates the formation of experimental cholestatic liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2011;41(11):1094-109.
46. Eteng MU, Eyong EU, Akpanyung EO, Agiang MA, Aremu CY. Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 1997;51(3):231-43.
47. EUFIC - The European Food Information Council. Caffeine and Energy Drinks [2016]
48. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1 Suppl):215S-7S.
49. Killer SC, Blannin AK, Jeukendrup AE. No evidence of dehydration with moderate daily coffee intake: a counterbalanced cross-over study in a free-living population. *PLoS One.* 2014;9(1):e84154.

50. Daglia M, Tarsi R, Papetti A, Grisoli P, Dacarro C, Pruzzo C, et al. Antiadhesive effect of green and roasted coffee on *Streptococcus mutans*' adhesive properties on saliva-coated hydroxyapatite beads. *J Agric Food Chem*. 2002;50(5):1225-9.
51. Malerba S, Turati F, Galeone C, Pelucchi C, Verga F, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(7):527-39.
52. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;129(6):643-59.
53. Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké M, Geleijnse JM, Boshuizen HC, et al. Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):718-23.
54. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011;54(6):1123-9.
55. Aubin HJ, Laureaux C, Zerah F, Tilikete S, Vernier F, Vallat B, et al. Joint influence of alcohol, tobacco, and coffee on biological markers of heavy drinking in alcoholics. *Biol Psychiatry*. 1998;44(7):638-43.
56. Wadhawan M, Anand AC. Coffee and Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(1):40-6.
57. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, Group JS. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):293-300.
58. Wakai K, Kurozawa Y, Shibata A, Fujita Y, Kotani K, Ogimoto I, et al. Liver cancer risk, coffee, and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan. *Br J Cancer*. 2007;97(3):426-8.
59. Shim SG, Jun DW, Kim EK, Saeed WK, Lee KN, Lee HL, et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(12):1877-84.
60. Arauz J, Moreno MG, Cortés-Reynosa P, Salazar EP, Muriel P. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage. *J Appl Toxicol*. 2013;33(9):970-9.

61. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010;51(1):201-9.
62. Jodynis-Liebert J, Flieger J, Matuszewska A, Juszczak J. Serum metabolite/caffeine ratios as a test for liver function. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(4):338-47.
63. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Shimazu T, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Effect of coffee and green tea consumption on the risk of liver cancer: cohort analysis by hepatitis virus infection status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1746-53.
64. 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. *Cancer Sci*. 2007;98(2):214-8.
65. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer*. 2002;87(9):956-9.
66. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*. 2005;42(4):528-34.
67. Tanida I, Shirasago Y, Suzuki R, Abe R, Wakita T, Hanada K, et al. Inhibitory Effects of Caffeic Acid, a Coffee-Related Organic Acid, on the Propagation of Hepatitis C Virus. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(4):268-75.
68. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(5):1360-9.
69. Ong A, Wong VW, Wong GL, Chan HL. The effect of caffeine and alcohol consumption on liver fibrosis - a study of 1045 Asian hepatitis B patients using transient elastography. *Liver Int*. 2011;31(7):1047-53.
70. Wang GF, Shi LP, Ren YD, Liu QF, Liu HF, Zhang RJ, et al. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antiviral Res*. 2009;83(2):186-90.
71. Abrahão SA, Pereira RG, de Sousa RV, Lima AR, Crema GP, Barros BS. Influence of coffee brew in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013;68(2):184-9.

72. Gavrieli A, Fragopoulou E, Mantzoros CS, Yannakoulia M. Gender and body mass index modify the effect of increasing amounts of caffeinated coffee on postprandial glucose and insulin concentrations; a randomized, controlled, clinical trial. *Metabolism*. 2013;62(8):1099-106.
73. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int*. 2013.
74. Jiang X, Zhang D, Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):25-38.
75. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1413-21.e1.
76. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
77. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:14.
78. Yosry A, Fouad R, Alem SA, Elsharkawy A, El-Sayed M, Asem N, et al. FibroScan, APRI, FIB4, and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(2):78-83.
79. Zeng DW, Dong J, Liu YR, Jiang JJ, Zhu YY. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(29):6663-72.
80. Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):620-9.
81. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*. 2014;34(4):495-504.

82. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
83. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
84. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A, Group CS. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*. 2001;11(7):458-65.
85. Goh GB, Chow WC, Wang R, Yuan JM, Koh WP. Coffee, alcohol and other beverages in relation to cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Hepatology*. 2014;60(2):661-9.
86. Leung WW, Ho SC, Chan HL, Wong V, Yeo W, Mok TS. Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers: a case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(6):556-8.
87. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE, et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1961-9.
88. Carrieri MP, Sogni P, Cohen J, Loko MA, Winnock M, Spire B. Elevated coffee consumption and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV coinfecting patients (HEPAVIH ANRS CO-13). *Hepatology*. 2012;56(5):2010.
89. Carrieri MP, Cohen J, Salmon-Ceron D, Winnock M. Coffee consumption and reduced self-reported side effects in HIV-HCV co-infected patients during PEG-IFN and ribavirin treatment: results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol*. 2012;56(3):745-7.
90. Khalaf N, White D, Kanwal F, Ramsey D, Mittal S, Tavakoli-Tabasi S, et al. Coffee and Caffeine Are Associated With Decreased Risk of Advanced Hepatic Fibrosis Among Patients With Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1521-31.e3.
91. Cardin R, Piciocchi M, Martines D, Scribano L, Petracco M, Farinati F. Effects of coffee consumption in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2013;45(6):499-504.

92. Machado SR, Parise ER, de Carvalho L. Coffee has hepatoprotective benefits in Brazilian patients with chronic hepatitis C even in lower daily consumption than in American and European populations. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(2):170-6.
93. La Vecchia C, Ferraroni M, Negri E, D'Avanzo B, Decarli A, Levi F, et al. Coffee consumption and digestive tract cancers. *Cancer Res.* 1989;49(4):1049-51.
94. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res.* 2006;36(3):201-8.
95. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4):846-54.
96. 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(4):498-502.
97. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, Ohmori K, Koizumi Y, Nishino Y, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer.* 2005;116(1):150-4.
98. Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer.* 2007;120(7):1555-9.
99. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, Hakulinen T, Antikainen R, Vartiainen E, et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology.* 2008;48(1):129-36.
100. 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. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1498-508.
101. Lai GY, Weinstein SJ, Albanes D, Taylor PR, McGlynn KA, Virtamo J, et al. The association of coffee intake with liver cancer incidence and chronic liver disease mortality in male smokers. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1344-51.
102. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, et al. Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a

European population: multicentre, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(8):1899-908.

103. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabudhe VV, Lai GY, Alavanja MC, et al. Coffee Consumption and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Sex: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(9):1398-406.

104. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302.