

Instituto de pesquisa café e saúde: Prevenção de doenças e melhora da qualidade de vida

Research institute of coffee and health: Disease prevention and improved quality of life

Instituto de investigación café y salud: Prevención de enfermedades y mejora de la calidad de vida

Recebido: 18/04/2024 | Revisado: 02/05/2024 | Aceitado: 03/05/2024 | Publicado: 05/05/2024

Rodrigo A. Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2550-6422>
University of Coimbra, Portugal
E-mail: rcunha@fmed.uc.pt

Francieli Rohden

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-7371>
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
E-mail: franrohden@gmail.com

Diogo O. Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0404>
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
E-mail: diogo@ufrgs.br

Resumo

O café é a segunda bebida mais consumida no mundo, depois da água, sendo a segunda ‘commodity’ em volumes de negócio. O Brasil é o maior produtor de café, responsável por 1/3 da produção mundial e o maior exportador de café não processado, gerando uma renda de cerca de 800 milhões de dólares anuais, valor aumentaria com o aumento do consumo de café no país, sensibilizando o consumidor brasileiro dos benefícios do café, refutando cientificamente os seus supostos malefícios. Defender que o café deve ser considerado um *nutracêutico*, seria um esteio desta sensibilização. Este artigo propõe contribuir, a partir de evidências científicas, para a criação, no Brasil, de um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica. Observamos que apesar da importância econômica do agronegócio do café, não existe no mundo um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde. O Brasil está idealmente posicionado para implementar um Instituto pioneiro, pois temos inúmeros grupos de pesquisa com reconhecimento internacional das pesquisas sobre o impacto do café na saúde humana. Este Instituto contribuiria para um aumento do consumo de café no Brasil, contrariando, com evidências científicas, a generalização errônea de que o café é um “excitante”, com potencial de dependência e danos a longo prazo, contribuindo economicamente com a indústria cafeeira no Brasil. Uma Instituição Federal teria a abrangência econômica e organizacional para liderar este Instituto capaz de ampliar, de modo estável e sustentado, a renda associada ao agronegócio do café.

Palavras-chave: Saúde pública; Cafeína; Pesquisa; Agronegócio; Café; Adenosina.

Abstract

Coffee is the second most consumed beverage in the world, after water, and the second commodity in terms of turnover. Brazil is the largest producer of coffee, responsible for 1/3 of global production, and the largest exporter of unprocessed coffee with a yearly turnover of 800 million dollars. This income would increase if coffee consumption increased in Brazil, which requires sensitizing Brazilian consumers with scientific arguments on the benefits of coffee, scientifically rebutting the purported harms of its consumption. Arguing that coffee should be considered a nutraceutical would be a cornerstone of this sensitization. This article proposes to contribute, based on scientific evidence, to the creation, in Brazil, of a Coffee and Health Research Institute. To this end, a bibliographical review was carried out. We observed that, despite the economic importance of the coffee agribusiness, there is no Coffee and Health Research Institute in the world. Brazil is ideally positioned to implement such a pioneering Institute since we have numerous research groups internationally recognized for their studies on the impact of coffee on human health. This Institute would contribute to an increase in coffee consumption in Brazil, contradicting, with scientific evidence, the erroneous generalization that coffee is a "stimulant," with the potential for dependence and causing long-term damage, which would be a major economic contribution to the coffee industry in Brazil. A Federal Institution would have the economic and organizational scope to lead this Institute capable of steadily and sustainably increasing the income associated with coffee agribusiness.

Keywords: Public health; Caffeine; Research; Agribusiness; Coffee; Adenosine.

Resumen

El café es la segunda bebida más consumida en el mundo, después del agua, y el segundo producto natural en términos de volumen de negocio. Brasil es el mayor productor de café, responsable de 1/3 de la producción mundial, y el mayor exportador de café sin procesar del mundo, con un ingreso anual de 800 millones de dólares aproximadamente. Este negocio se podría incrementar si el consumo interno se viese aumentado como consecuencia de una sensibilización de los consumidores, subrayando su beneficio sobre la salud y refutando científicamente los supuestos perjuicios. Argumentar que el café es un nutracéutico sería esencial para sensibilizar a la población brasileña. Se propone contribuir, con base en evidencia científica, a la creación, en Brasil, de un Instituto de Investigación en Café y Salud. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica. Sorprendentemente, a pesar del impacto económico, no existe en el mundo un Instituto de Investigación del Café y Salud. Brasil posee una posición estratégica para crear un instituto pionero de estas características al existir una investigación científica sólida sobre el impacto del café en la salud humana. Este instituto ayudaría a aumentar el consumo de café, refutando con evidencia científica la idea equivocada de que el café es un "psicoestimulante" pernicioso que genera dependencia y causa daños a largo plazo, lo que impacta negativamente a la industria del café en Brasil. Una Institución Federal tendría el alcance económico y organizativo para liderar este instituto y potenciar de manera significativa el negocio del café.

Palabras clave: Salud pública; Cafeína; Investigación; Agroindustria; Café; Adenosina.

1. Introdução

Café – principais constituintes, mitos e fatos

O café é a bebida mais consumida no mundo depois da água: com mais de 2,25 bilhões de xícaras consumidas diariamente, o café é atualmente a segunda 'commodity' em termos de volumes de negócios no mundo (Chan, 2020).

Além de ser prazeroso, o consumo de café é motivado pelo seu impacto na atenuação do cansaço, atenuação de enxaquecas, aumento da concentração e da velocidade de reação (Grosso et al., 2016; Rogers et al., 2005). Coincidentemente, estudos usando imagiologia cerebral de consumidores de café mostrou que a sua ingestão permite uma otimização da organização funcional de circuitos cerebrais (Picó-Pérez et al., 2023), o que foi consubstanciado a nível molecular por modificações epigenéticas, transcriptômicas e metabolômicas (Paiva et al., 2022), que justificam a apetência pelo consumo de café.

Embora com um aroma rico, o gosto do café é amargo e ocre, indicativo da abundância de substâncias químicas presentes, mais de 1.000 tipos diferentes de substâncias voláteis e solúveis (Clarke et al., 2013). O impacto de algumas destas substâncias em sistemas biológicos já foi estudado. Uma das substâncias mais abundantes no café é a cafeína, que atua como antagonista (bloqueador) de receptores para adenosina (Fredholm et al., 1999), integrante de um sistema de comunicação intercelular importante no controle do funcionamento do cérebro, coração, rim e sistema imune-inflamatório, entre outros (Belardinelli et al., 1995). Estes efeitos da cafeína parecem ser compartilhados por outros compostos semelhantes (xantinas), como a teofilina, a teobromina e a paraxantina, todas presentes em menor quantidade no café e formadas no corpo humano como resultado da metabolização da cafeína (Nehlig, 2018). Outro grupo de substâncias abundantes no café são os ácidos clorogênicos, com propriedades antioxidantes e capazes de atenuar danos celulares (Naveed & Kubiłun, 2018; Tajik et al., 2017). Substâncias como a niacina (Morris et al., 2004), trigonelina (Tohda et al., 2005), quercetina (Lee et al., 2016) e eicosanoyl-5-hidroxitriptamida (Basurto-Islas et al., 2014) são menos abundantes no café, mas também já mostraram exercerem efeitos nos seres humanos.

Apesar do seu consumo generalizado no mundo, é surpreendente constatar que o estudo do impacto resultante do consumo de café na saúde humana está ainda na sua infância, sendo que os mitos sobre o café são mais divulgados do que as opiniões baseadas em evidências científicas. Como reflexo disso, observa-se que a percepção mais generalizada é que o café é um excitante e, por isto, é perigoso embora saboroso. Mesmo entre profissionais da área da saúde, esta percepção é predominante, sendo frequente ser recomendada a abstinência de café, junto com a abstinência de tabaco e álcool, a doentes com problemas cardíacos, respiratórios, renais, com problemas inflamatórios ou câncer, com demência, e a indivíduos idosos. Paradoxalmente, como detalharemos abaixo, esta percepção é largamente refutada pelas evidências científicas disponíveis (Van Dam et al., 2020). Apesar da importância econômica do agronegócio do café, não existe no mundo nenhum instituto de pesquisa ligado ao café. O

Brasil está idealmente posicionado para implementar um projeto pioneiro deste tipo, em função do número de grupos no Brasil com reconhecimento internacional da sua competência em pesquisa na área do impacto do café na saúde humana (Figura 1). Um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde, que congregue e avança este potencial, permitiria uma visibilidade mundial, com um custo irrisório face ao previsível retorno econômico. Em paralelo, uma iniciativa deste gênero contribuiria para um aumento do consumo de café no Brasil, contrariando, com evidências científicas, a generalização errônea de que o café é um “excitante”, com potencial de dependência, e que supostamente causa danos a longo prazo. Essa iniciativa ajudaria a desmistificar esse conceito equivocado e contribuir economicamente com a indústria do café no Brasil. Uma instituição federal teria a necessária abrangência econômica e organizacional para liderar uma iniciativa deste gênero, de importância capital para preservar e ampliar, de modo estável e sustentado, a renda associada ao agronegócio do café. Assim, este artigo propõe contribuir, a partir de evidências científicas, para a criação, no Brasil, de um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde.

Figura 1 - Grupos de pesquisa no Brasil que estudam café e seus efeitos na saúde.



Fonte: Autoria própria.

A Figura 1 evidencia que o Brasil possui uma vantagem estratégica para liderar um projeto inovador como esse, devido à sua vasta comunidade de especialistas reconhecidos internacionalmente em pesquisas sobre o impacto do café na saúde humana. Estabelecer um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde, que capitalize esse potencial existente, não apenas elevaria a visibilidade do país a nível global, mas também exigiria investimentos mínimos em comparação com os benefícios econômicos previstos.

2. Metodologia

Foi conduzida uma revisão narrativa de literatura, empregando o método hipotético-dedutivo. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados da plataforma PUBMED. O levantamento bibliográfico foi conduzido por meio da leitura

e análise criteriosa de artigos científicos cuidadosamente selecionados, com ênfase em publicações em inglês, privilegiando sempre a percepção da qualidade e robustez da evidência apresentada. Foram incluídos artigos que abordavam os descritores "coffee", "caffeine", "adenosine" cruzados com cada um dos sistemas e patologias abordados neste estudo (Deslauriers, & Kérisit, 2023; Rother, 2007).

3. Resultados e Discussão

Café, envelhecimento e mortalidade

Uma série de estudos observacionais realizados nos últimos anos coincidiu em mostrar que o consumo regular de doses moderadas de café está associado a uma maior longevidade e a uma redução da mortalidade (Ding et al., 2015; Doepker et al., 2022; O'Keefe et al., 2018; Poole et al., 2017). Esta conclusão foi primeiramente proposta num estudo realizado durante 13 anos com mais de 50.000 indivíduos incluídos no *National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study*, mostrando uma associação inversa entre o consumo de café e a mortalidade, com um *odds ratio* de 0,88 (intervalo de confiança de 95% entre 0,84 e 0,93) para 2-3 cafés/dia (Freedman et al., 2012). Esta relação foi confirmada em vários estudos independentes efetuados na Europa (Gunter et al., 2017; Happonen et al., 2008; Lof et al., 2015), América (Loftfield et al., 2015; Lopez-Garcia et al., 2008) e Ásia (Saito et al., 2015; Sugiyama et al., 2010). A redução da mortalidade é máxima para um consumo de 2-4 cafés/dia (Crippa et al., 2014; Je & Giovannucci, 2014; Zhao et al., 2015), sendo válida para diversos tipos de cafés com cafeína e descafeínados (Loftfield et al., 2018) e igualmente evidente em homens e mulheres (Freedman et al., 2012; Gunter et al., 2017; Je & Giovannucci, 2014), em diversas etnias (S. Y. Park et al., 2017), independente da variabilidade genética (polimorfismos) de metabolização de cafeína (Je & Giovannucci, 2014; Loftfield et al., 2018) e particularmente evidente após os 50 anos (Nordestgaard & Nordestgaard, 2016). Este benefício robusto e consistente associado ao consumo de café com o envelhecimento sugere que o consumo regular de doses moderadas de café deveria ser parte integrante de uma dieta saudável promotora de boa qualidade de vida com o envelhecimento.

Café e Saúde (Figura 2)

A redução da mortalidade resultante do consumo regular de doses moderadas de café está estreitamente associada à redução das principais causas de doenças relacionadas ao envelhecimento. De fato, o consumo de 2-4 cafés por dia reduz significativamente o risco de doenças cerebrais e cardiovasculares (Chieng & Kistler, 2022; Ding et al., 2015; O'Keefe et al., 2018; Van Dam et al., 2020), incluindo doenças coronárias (Mo et al., 2018; Y. Park et al., 2023; J. N. Wu et al., 2009), acidentes vasculares cerebrais (Larsson & Orsini, 2011; Shao et al., 2021) e insuficiência cardíaca (Chieng & Kistler, 2022), sem modificação ou com ligeiro benefício do risco de arritmias (Caldeira et al., 2013; Surma et al., 2023), diminuindo a incidência de fibrilação auricular (Bodar et al., 2019). Também o risco de morte depois de um infarto do miocárdio é menor em consumidores regulares de café (Brown et al., 2016; Ribeiro et al., 2020; van Dongen et al., 2017). O consumo de café tende a reduzir o risco de hipertensão arterial sistêmica (Haghighatdoost et al., 2023; Shah et al., 2023) e está associado a uma menor incidência de doenças renais crônicas (E. A. Hu et al., 2018; Jhee et al., 2018; Peerapen & Thongboonkerd, 2018) e a uma diminuição da obesidade (Nordestgaard & Nordestgaard, 2016; Pan et al., 2016), embora tenha tendência a aumentar a colesterolemia com modificações inconsistentes do restante perfil lipídico (Cai et al., 2012; Jee et al., 2001; Lu et al., 2023).

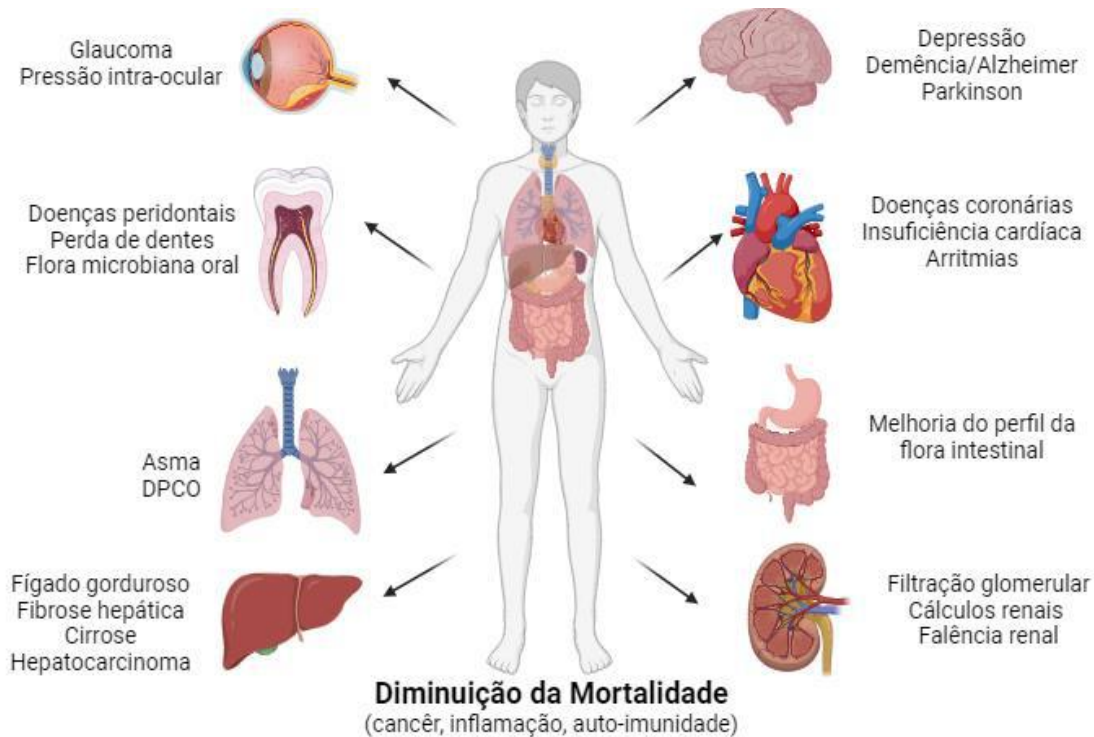
O consumo regular de café está inversamente associado à incidência de diabetes do tipo 2 (Carlstrom & Larsson, 2018; Salazar-Martinez et al., 2004; van Dam & Feskens, 2002), diminuindo a hiperglicemia, sobretudo pós-prandial, de forma dependente da dose consumida; estes efeitos são observados com o consumo de café com cafeína e descafeinado (Carlstrom & Larsson, 2018; van Dam & Feskens, 2002; van Dam & Hu, 2005). Este benefício robusto e reproduzível está associado a um efeito hepatoprotetor do café (Heath et al., 2017), resultando numa diminuição da incidência de fígado gorduroso, fibrose

hepática, cirrose e desenvolvimento de hepatocarcinomas em consumidores regulares de café (F. Liu et al., 2015; Marventano et al., 2016; Saab et al., 2014; Wijarnpreecha et al., 2017), em particular em doentes com hepatite C (Jaruvongvanich et al., 2017; Machado et al., 2014; Wijarnpreecha et al., 2017). Embora os mecanismos moleculares relacionados a esta hepatoproteção ainda não estejam explicados, provavelmente resultam de um efeito combinado de diferentes constituintes do café, especialmente das propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias dos ácidos clorogênicos (Liang & Kitts, 2015; Naveed & Kubiliun, 2018; Tajik et al., 2017), e os efeitos da cafeína na fibrose, angiogênese e inflamação hepática (Alferink et al., 2018; Vaughn et al., 2012), eventualmente complementados pelo impacto benéfico do café no microbioma (Dai et al., 2023; Jaquet et al., 2009; Nehlig, 2022) e na atenuação da inflamação sistêmica (Agudelo-Ochoa et al., 2016; Martini et al., 2016; Zampelas et al., 2004).

Esta normalização da reatividade inflamatória está provavelmente subjacente à capacidade do consumo regular de café diminuir a incidência de gota (Choi et al., 2007; H. Guo et al., 2023; Y. Zhang et al., 2016), apesar de um impacto inconsistente nos níveis plasmáticos de ácido úrico (H. Guo et al., 2023; Jung et al., 2020), assim como um melhor controle da asma (Lin et al., 2022; Welsh et al., 2010) e de outras patologias respiratórias (Alfaro et al., 2018). O impacto do café, e da cafeína, no controle da autoimunidade (Iris et al., 2018; Sharif et al., 2017), é provavelmente associado ao papel chave de um dos principais alvos da cafeína, os receptores A_{2A} da adenosina (Fredholm et al., 1999), como sistema STOP da reatividade imune-inflamatória (Ohta et al., 2006; Ohta & Sitkovsky, 2011). Esses mecanismos podem estar na base dos benefícios do consumo de cafeína em diversos tipos de câncer (Gapstur et al., 2017; Sado et al., 2017), como carcinomas colorretais (Gan et al., 2017; Y. Hu et al., 2018), hepatocarcinomas (Larsson & Wolk, 2007; C. Yu et al., 2016), melanomas (J. Liu et al., 2016; J. Wang et al., 2016) e câncer de mama (Lafranconi et al., 2018; Nehlig et al., 2021). O crescimento do número de estudos indicando uma menor incidência e melhor prognóstico de vários tipos de câncer e ausência de efeitos mensuráveis em outros vários tipos de câncer associados ao consumo de café, levou a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a rever a classificação da cafeína como substância do grupo 3 – “sem evidência de efeitos carcinogênicos” (Loomis et al., 2016).

Outro aspecto importante para a qualidade de vida é a saúde oral. O consumo de café está associado a uma menor incidência de doenças periodontais (Q. Chen et al., 2023; Machida et al., 2014), assim como a uma melhoria do perfil da flora microbiológica oral (Meckelburg et al., 2014) e a uma diminuição da adesividade de *Estafilococcus* (Song et al., 2018), embora a cafeína possa comprometer o processo reparador do osso alveolar depois de uma extração dentária (Daglia et al., 2002; Macedo et al., 2015).

Figura 2 - Os benefícios do café nos diversos órgãos corporais.



Created in **BioRender.com**

Fonte: Autoria própria.

A Figura 2 apresenta de forma clara os diversos benefícios do consumo de café em diferentes órgãos corporais. Desde a proteção cardiovascular até a redução do risco de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, o café demonstra impactos positivos em uma variedade de sistemas orgânicos. Além disso, evidencia-se sua influência no fígado e rins, melhoria na flora oral e intestinal e em doenças coronárias. Essas descobertas ressaltam não apenas a importância do café como uma bebida popular, mas também seu potencial como um aliado na promoção da saúde e na prevenção de doenças em diferentes partes do corpo.

Café e saúde do cérebro – depressão, Alzheimer e Parkinson (Figura 3)

Um dos mais promissores benefícios para a saúde decorrentes do consumo regular de café está associado a doenças do cérebro, que representam atualmente o maior custo socioeconômico relacionado à saúde humana nos países ocidentais (Andlin-Sobocki et al., 2005; DiLuca & Olesen, 2014). A proeminência dos efeitos do café na saúde cerebral está provavelmente associada ao fato do cérebro possuir a maior densidade dos alvos moleculares da cafeína – os receptores de adenosina (Fredholm et al., 2005). Foi mostrada uma associação benéfica entre o consumo de café e uma menor incidência da doença de Parkinson (Ascherio et al., 2001; Ross et al., 2000), um efeito mais evidente em homens do que em mulheres (Ascherio et al., 2004), provavelmente devido à interferência de estrógenos nos alvos moleculares da cafeína (Ascherio et al., 2004; I. Y. Kim et al., 2017; Xu et al., 2006). Este efeito protetor do café na doença de Parkinson não é observado para o café descafeinado (Ascherio et al., 2001; Palacios et al., 2012) e varia com características genéticas (polimorfismos) associadas à metabolização da cafeína (citocromo P450) e aos alvos moleculares da cafeína, receptores A_{2A} para adenosina ($A_{2A}R$) (Chuang et al., 2016; Popat et al., 2011), sugerindo um efeito benéfico da cafeína no cérebro. Adicionalmente, o consumo de café atenua alguns sintomas não-motores da doença de Parkinson (depressão/deterioração da memória) (Cho et al., 2018) e diminui a incidência de discinesias (tremores) em doentes parkinsonianos com um *odds ratio* de 0,61 (intervalo de 95% de confiança 0,37-1,01) (Nicoletti & Zappia,

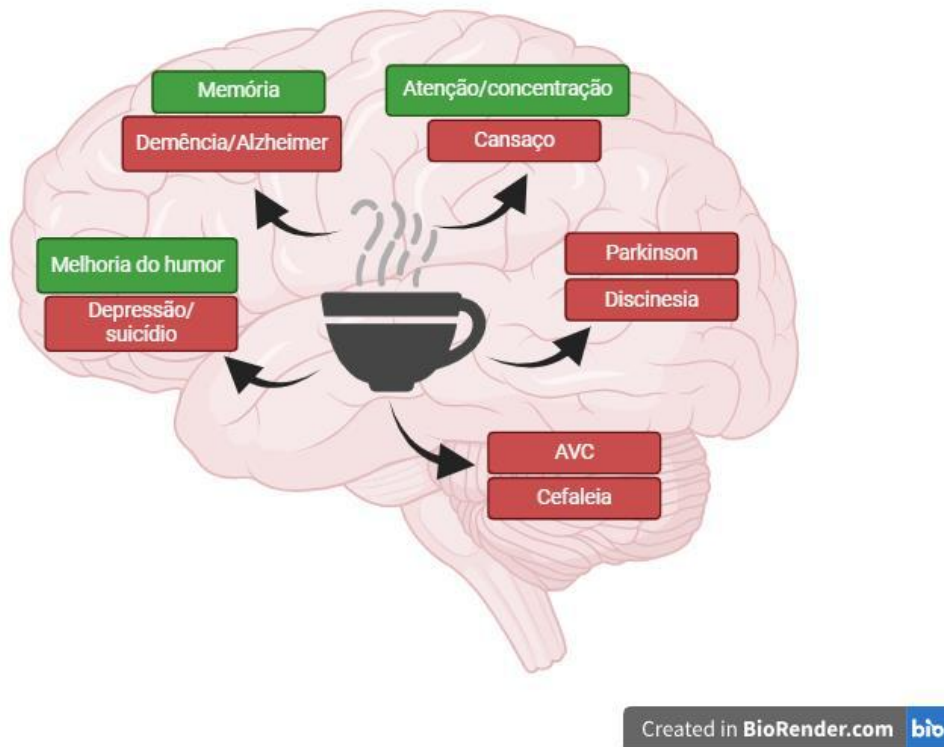
2015; Wills et al., 2013). Estudos em modelos animais da doença de Parkinson indicam que o mecanismo de ação da cafeína nesta doença é o bloqueio dos A_{2A}R (Chen & Cunha, 2020; Schiffmann et al., 2007), provavelmente envolvendo um sistema de ajuste fino da eficiência de processamento de informação em circuitos neuronais (Cunha, 2008, 2016). De acordo com a robustez da prevenção da doença de Parkinson e suas complicações, os A_{2A}R, inibidos pela cafeína, são hoje considerados o alvo molecular não-dopaminérgico mais promissor no tratamento da doença de Parkinson (Chen et al., 2013; Meissner et al., 2011), com impacto também no alívio da distonia (Takahashi, 2023), característica de fases avançadas da doença de Parkinson.

Outra disfunção cerebral em que o consumo de café exerce um efeito benéfico é no controle da deterioração da memória (J. F. Chen, 2014; Cunha & Agostinho, 2010; Dong et al., 2020; Q. P. Liu et al., 2016; L. Wu et al., 2017). Com efeito, vários estudos epidemiológicos, avaliando mais de 90.000 pessoas, coincidiram na conclusão de que o consumo de uma pequena quantidade de café (1-2 xícaras) é suficiente para atenuar a deterioração da memória associada ao envelhecimento (Araujo et al., 2015; Corley et al., 2010; Dong et al., 2020; Hameleers et al., 2000; Nebes et al., 2011; Ritchie et al., 2007; van Boxtel et al., 2003; van Gelder et al., 2007) e a incidência de demência, incluindo a da doença de Alzheimer (Araujo et al., 2015; Cao et al., 2012; Corley et al., 2010; Dong et al., 2020; Driscoll et al., 2016; Eskelinen et al., 2009; Gelber et al., 2011; Haller et al., 2017; Hameleers et al., 2000; Lindsay et al., 2002; Maia & de Mendonca, 2002; Mirza et al., 2014; Nebes et al., 2011; Ritchie et al., 2007; Solfrizzi et al., 2015; Sugiyama et al., 2016; van Boxtel et al., 2003; van Gelder et al., 2007; L. Wu et al., 2017), conferindo também um benefício de atenuação da deterioração cognitiva em outras doenças do cérebro, como alterações cerebrovasculares (Fiscaro et al., 2021; Vercambre et al., 2013), esclerose múltipla (Segala et al., 2016) e HIV (Antwerpes et al., 2020; Braganca et al., 2016). Apesar da cafeína causar alterações epigenômicas, transcriptômicas e metabolômicas, favorecendo o desempenho cognitivo, envolvendo áreas cerebrais relevantes, como o hipocampo (Paiva et al., 2022), o efeito do café é sobretudo neuroprotetor, visto que é mais eficiente em atenuar a deterioração da memória do que em aumentar o desempenho cognitivo em indivíduos normais (Borota et al., 2014; Giles et al., 2013; Jarvis, 1993; Nehlig, 2010; Zhou et al., 2018). Já foi demonstrado que o café cafeinado altera a *Default Mode Network* (rede de modo padrão) de indivíduos saudáveis, de um modo compatível com o aumento da eficiência da função cerebral (Kim et al., 2021; Magalhães et al., 2021; Picó-Pérez et al., 2023). Entretanto, em indivíduos saudáveis, o aumento do desempenho cognitivo associado ao consumo de café é mais evidente em situações de estresse e/ou cansaço (Ryan et al., 2002; Sherman et al., 2016; A. P. Smith, 2009), decorrentes da privação de sono (Lieberman et al., 2002; Rogers et al., 2005) ou após exercício físico (Hogervorst et al., 1999). Estes efeitos não são observados para o café descafeinado (Cropley et al., 2012; Ryan et al., 2002; Sherman et al., 2016), o que está de acordo com a capacidade da cafeína prevenir a deterioração do desempenho em testes de memória de animais idosos (Costa et al., 2008; Leite et al., 2011; Prediger et al., 2005; Sallaberry et al., 2013) ou em modelos experimentais de demência e doença de Alzheimer (Arendash et al., 2006; Chu et al., 2012; Dall'Igna et al., 2007; Han et al., 2013; Laurent et al., 2014). Tal como ocorre na doença de Parkinson, o efeito benéfico do café na doença de Alzheimer também parece ser mediado pela cafeína atuando nos A_{2A}R (Dall'Igna et al., 2007; Faivre et al., 2018; Laurent et al., 2016), cujo aumento de atividade é necessário (Canas et al., 2009; Laurent et al., 2016; Silva et al., 2018; Viana da Silva et al., 2016) e suficiente (Li et al., 2015; Pagnussat et al., 2015; Temido-Ferreira et al., 2018) para a deterioração cognitiva em modelos animais de amiloidose, e cujos polimorfismos estão associados com a doença nos seres humanos (Horgusluoglu-Moloch et al., 2017; Siokas et al., 2022).

O benefício resultante do consumo de café não está restrito a doenças neurológicas, mas também é evidente em doenças tradicionalmente classificadas como psiquiátricas. O exemplo mais evidente é no caso de modificações emocionais associadas à depressão. Assim, o consumo de doses moderadas de café diminui a incidência de depressão em homens (Pham et al., 2014; Ruusunen et al., 2010) e mulheres (Bergin & Kendler, 2012; Kimura et al., 2020; Lucas et al., 2011), efeito observado em estudos com indivíduos na Europa, América e Ásia (X. Guo et al., 2014; Iranpour & Sabour, 2019; Loftfield et al., 2015; Min et al., 2023; Omagari et al., 2014; R. J. Park & Moon, 2015; S.-J. Park et al., 2019). Apesar de alguns estudos não terem conseguido

realçar um impacto do consumo de café na depressão (Kuczmarski et al., 2015; Navarro et al., 2017; Ritchie et al., 2014; Z. M. Yu et al., 2017), a avaliação global em diferentes meta-análises mostra um robusto benefício resultante do consumo de café, na incidência de problemas depressivos (Grosso et al., 2016; Tenore et al., 2015; Torabynasab et al., 2023; L. Wang et al., 2016). A principal causa de morte resultante de depressão maior, o suicídio, é também minorada pelo consumo de doses moderadas de café (Kawachi et al., 1996; Klatsky et al., 1993; Lucas et al., 2014; H. Park et al., 2019; Van Dam et al., 2020), embora o consumo de doses elevadas (> 8 xícaras/dia) (Tanskanen et al., 2000; Yudko & McNiece, 2014), e em indivíduos com patologia bipolar (Baethge et al., 2009; Frigerio et al., 2021), não seja benéfico. Mesmo em indivíduos sem patologia depressiva, o consumo de café também está associado a uma melhoria do humor (Childs & de Wit, 2008; Haskell et al., 2005; A. Smith et al., 2005; Ullrich et al., 2015), indicando que o café pode abolir seletivamente fases mais negativas de humor (Giles et al., 2018; James & Gregg, 2004), diminuindo parâmetros indicativos de stress psicológico (Harris et al., 2007; Papakonstantinou et al., 2016) e promovendo a percepção de bem-estar em indivíduos saudáveis (Qureshi et al., 2022). A regulação do humor decorrente do consumo regular de café parece estar associada à regulação do ritmo circadiano (Jagannath et al., 2021; Trautmann et al., 2020), resultando numa melhora do padrão e qualidade do sono (Clark & Landolt, 2017; Gardiner et al., 2023), embora quantidades elevadas de café diminuam o tempo de sono, como evidenciado em estudos envolvendo adultos brasileiros (Frozi et al., 2018; Martins Teixeira et al., 2023). Todavia, é importante ressaltar que o benefício no humor associado ao consumo de café é evidente no adulto, mas não em crianças ou adolescentes (Jin et al., 2016; Luebbe & Bell, 2009; Marmorstein, 2016; Richards & Smith, 2015). Também é importante frisar que este benefício é essencialmente profilático, visto que o consumo de café por indivíduos com várias patologias psiquiátricas (esquizofrenia, doenças bipolares, obsessivas ou pânico) não está associado às melhorias dos sintomas (Boulenger et al., 1984; Burgalassi et al., 2009; Charney et al., 1985; Lara, 2010). A utilização de modelos animais de stress crônico, como modelos de depressão, tem sido importante para compreender os mecanismos moleculares subjacentes ao benefício do café na normalização do humor, que foi mostrado depender da ação da cafeína nos receptores A_{2A} para adenosina ($A_{2A}R$) (El Yacoubi et al., 2001, 2003; Kaster et al., 2015), tal como nas doenças de Parkinson e Alzheimer. Inclusive, a manipulação destes $A_{2A}R$ com fármacos mais seletivos do que a cafeína revelou uma capacidade de reverter modificações de humor de modo mais eficiente do que a própria cafeína (Kaster et al., 2015; Padilla et al., 2018; Wang et al., 2023; Yamada et al., 2014). Cabe ressaltar que polimorfismos dos $A_{2A}R$ estão associados à incidência de depressão (Oliveira et al., 2019), ansiedade (Childs et al., 2008; Gajewska et al., 2013) e processamento emocional (Domschke et al., 2012; Geiger et al., 2016; Hamilton et al., 2004).

Figura 3 - Benefícios cerebrais do café.



Fonte: Autoria própria.

A Figura 3 ressalta os benefícios cerebrais associados ao consumo de café, destacando sua influência positiva em diversas funções cognitivas. Estudos indicam que o café pode melhorar a concentração, o foco e a vigilância, além de ajudar a reduzir o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. Esses efeitos são atribuídos à presença de compostos antioxidantes e cafeína, que atuam de maneira sinérgica para proteger e promover a saúde cerebral. Assim, o café não apenas desperta os sentidos, mas também oferece benefícios significativos para a saúde e o funcionamento do cérebro.

Café – o nutracêutico mais efetivo?

Os argumentos aqui apresentados poderiam sugerir que o café seria uma poção mágica para prevenir todas as doenças. Para contestar esta sugestão é importante realçar que nenhum estudo mostrou que o consumo do café impedia qualquer doença; ao invés, todos os estudos mostraram que o consumo de café atenua, numa certa percentagem (chamada de *odds ratio* em estudos epidemiológicos), o aparecimento de várias doenças. Visto que quase só foram efetuados estudos observacionais e poucos ensaios clínicos randomizados, ainda não é possível estabelecer uma relação causal entre o consumo de café e a melhoria da saúde, nem saber se há grupos de indivíduos que terão mais benefícios do que outros, o que é esperado, visto que vários polimorfismos formatam o consumo de café (Cornelis et al., 2007; Nikrandt et al., 2022; Rahimi et al., 2023) e o impacto do consumo de café na suscetibilidade a diferentes doenças (Huin et al., 2019; Ohta et al., 2006).

Todavia, estudos observacionais, episodicamente já reforçados por estudos mais detalhados em modelos animais, permitem concluir que o consumo de café representa um estilo de vida com benefícios cardiovasculares, metabólicos, imuno-inflamatórios e cerebrais. Estes benefícios têm de ser ponderados em função de alguns potenciais riscos associados ao consumo de café, como ansiedade, insônia, cefaleias, tremor e palpitações, sintomas que surgem mais frequentemente como consequência de um consumo de doses mais elevadas de café (O’Keefe et al., 2018; Poole et al., 2017) e muitas vezes resultantes de outros fatores associados ao consumo de café (consumo de tabaco, álcool). Também, mulheres gestantes deverão ter em conta o possível

impacto do café no desenvolvimento fetal (Jafari et al., 2022; Williford et al., 2023), nos partos prematuros (L. W. Chen et al., 2016; Greenwood et al., 2014; Z. X. Li et al., 2016; Rhee et al., 2015) e aborto espontâneo (Jafari et al., 2022; Lyngsø et al., 2017), assim como as questões em aberto sobre o impacto do consumo de café na osteoporose e fraturas associadas (Hallstrom et al., 2013; Johansson et al., 1992; Kiel et al., 1990).

Apesar destas ressalvas, as evidências científicas disponíveis refutam claramente a ideia de que o consumo de café é um fator de risco para doenças frequentes, sugerindo inclusive que o consumo de café poderá ser um importante nutracêutico (produto “natural” com benefício para a saúde), sobretudo contribuindo para a melhoria do humor e para a preservação da saúde durante o envelhecimento.

Como atua o café?

Definido em estudos populacionais um benefício genérico do café na saúde humana, a pergunta de como atua o café poderia parecer uma simples particularidade de interesse somente acadêmico. Entretanto, o propósito de conhecer os mecanismos subjacentes aos benefícios do café na saúde humana tem objetivos mais amplos e muito concretos. Com efeito, espera-se que a resposta a esta questão venha permitir selecionar as pessoas que mais poderão se beneficiar com o consumo de café, selecionar o tipo de café que trará maiores benefícios e, inclusive, permitir o desenvolvimento de novos fármacos mais potentes e direcionados aos alvos impactados pelos componentes do café para conferir benefícios à saúde humana. Isto corresponde a uma nova estratégia de epidemiologia molecular, que parte do estudo de estilos de vidas saudáveis para identificar os fatores particulares que conferem benefícios, caracterizam os mecanismos moleculares por eles operados, para servir de base ao desenvolvimento de novas estratégias (ou fármacos) mais potentes e eficazes para prevenir e combater doenças.

No caso das doenças neuropsiquiátricas, os estudos epidemiológicos têm sido notavelmente consistentes em concluir que a cafeína é o componente do café responsável pela atenuação destas doenças. A utilização subsequente de modelos animais destas doenças neuropsiquiátricas permitiu identificar os receptores A_{2A} da adenosina ($A_{2A}R$) como o principal alvo utilizado pela cafeína para modular a deterioração funcional do cérebro (Cunha, 2016). O envolvimento destes $A_{2A}R$ é reforçado pelo fato de existirem, naturalmente, pequenas variações da estrutura deste receptor (polimorfismos), que estão associados a diferentes susceptibilidades de desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas (Nikrandt et al., 2022; Ohta et al., 2006). Este cenário permite antecipar que poderemos avaliar o gene, a quantidade e/ou a localização dos $A_{2A}R$ em diferentes regiões do cérebro como novos biomarcadores de susceptibilidade e/ou evolução de doenças do cérebro (Gessi et al., 2021; Moreira-de-Sá et al., 2021). Deve-se também acelerar a exploração do potencial terapêutico em doenças cerebrais de fármacos atuando seletivamente nos $A_{2A}R$, que já se mostraram serem de utilização segura em mais de 3.000 voluntários e pacientes (J. F. Chen et al., 2013; J.-F. Chen & Cunha, 2020). Excelente exemplo dos frutos destes esforços são os ensaios clínicos em curso, sob coordenação de Michael Sitkovsky, que utilizam antagonistas de $A_{2A}R$ em terapias inovadoras de imunomodulação para tratar carcinomas sólidos (Yuan et al., 2017; Zhang et al., 2023).

Mas, estudos em modelos animais têm levantado a hipótese de que outros componentes do café podem também apresentar benefícios na saúde (Basurto-Islas et al., 2014; Lee et al., 2016; Morris et al., 2004; Naveed & Kubiliun, 2018; Tajik et al., 2017; Tohda et al., 2005). Isto é particularmente notório no caso do impacto do consumo de café na mortalidade, assim como no controle da diabetes, em que ambos os cafés, cafeinado e descafeinado, são igualmente eficazes (Loftfield et al., 2015; Van Dam et al., 2020). Daí emerge a sugestão de existir outro(s) componente(s) para além da cafeína responsável(is) pelo aumento de qualidade de vida com o envelhecimento. Num panorama de envelhecimento acelerado no mundo inteiro, muito mais marcado em países do hemisfério sul, como o Brasil (*World Population Ageing 2020 Highlights*, n.d.), é fácil antecipar os benefícios socioeconômicos resultantes da identificação de fatores e de mecanismos benéficos relacionados ao envelhecimento.

O café no Brasil e no mundo

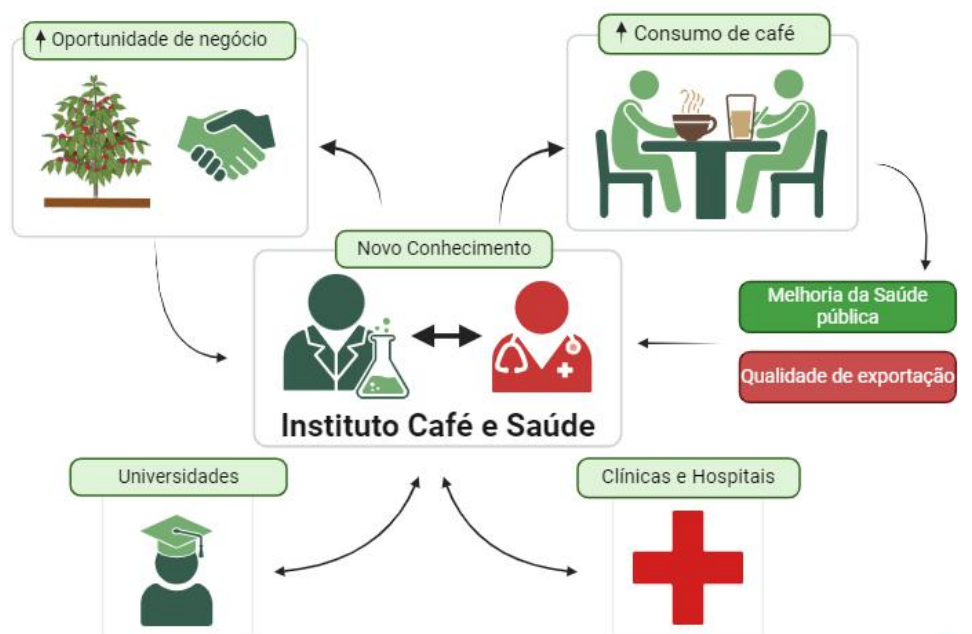
O Brasil é o maior produtor de café, responsável por 1/3 do café produzido no mundo, sendo também o maior exportador de café não processado (em bruto) mundial. Apesar do mercado global de café não ser dominado por empresas brasileiras, a renda anual associada à venda de café no Brasil (7º produto no ranking VBP) é cerca de R\$ 21 bilhões (em 2017), representando até 70% da renda agrícola em estados como Minas Gerais. Paradoxalmente, o consumo interno de café no Brasil (4,2 kg *per capita*) é cerca de metade da média Europeia (5,1-12,0 kg *per capita*). Ou seja, apesar da taxa de crescimento anual do consumo interno de café ser de 3,3% ao ano, fruto dos esforços da Associação Brasileira da Indústria de Café (ABIC), existe uma enorme margem para o crescimento do consumo interno de café no Brasil. Isto, potencialmente, poderia ter dois benefícios:

- 1- Aumentando o consumo interno no Brasil, o café ficaria menos disponível para exportação e, sendo o Brasil o maior produtor mundial de café, isto poderia contribuir para aumento do preço do produto internacional.
- 2- Aumentando o consumo interno no Brasil, devido aos benefícios para a saúde, demonstrados pelas evidências científicas disponíveis que foram apresentadas anteriormente, isto poderia contribuir para diminuir gastos com saúde pública no Brasil.

Uma nova estratégia para alcançar este objetivo de aumento do consumo interno baseia-se na valorização do conceito do café como um nutracêutico, *i.e.* o consumo de café como um estilo de vida saudável. Esta estratégia parece particularmente bem adequada e eficiente no Brasil, face à potencial receptividade dos brasileiros a hábitos de vida com benefícios para a saúde,

Assim, este estudo propõe contribuir para criar uma rede colaborativa e, futuramente, um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde, focado no benefício do café brasileiro para a saúde populacional. Seria o primeiro Instituto de Pesquisa de Café e Saúde no mundo, aproveitando a múltipla e elevada competência científica sobre o tema já existente nos centros de pesquisa (como a Embrapa Café) e universidades brasileiras, vindo a contribuir para a liderança do Brasil nesta área do conhecimento, com enorme retorno socioeconômico para o país (Figura 4). De fato, o relativamente pequeno custo da implementação desta iniciativa seria completamente compensado pelo aumento da renda, fruto do maior consumo de café e, conseqüentemente, pela diminuição dos gastos com atendimento em saúde pública.

Figura 4 - Panorama multidisciplinar embasando as relações que podem ser estabelecidas a partir do Instituto de Pesquisa de Café e Saúde.



Fonte: Autoria própria.

Created in BioRender.com

A Figura 4 que apresenta o Panorama Multidisciplinar reflete a amplitude das relações que podem ser estabelecidas a partir da criação do Instituto de Pesquisa de Café e Saúde. Essa visão integrada destaca a interconexão entre diversas disciplinas, como agronomia, medicina, nutrição, bioquímica e economia. Ao reunir especialistas de diferentes áreas em torno do estudo dos benefícios do café para a saúde, o instituto poderia promover uma abordagem holística e abrangente. Essa sinergia entre conhecimentos multidisciplinares não apenas enriqueceria as pesquisas realizadas, mas também potencializaria os impactos positivos na sociedade, desde melhorias na produção agrícola até avanços na promoção da saúde pública e no desenvolvimento econômico. Assim, a figura destaca não apenas as possibilidades científicas, mas também as oportunidades de colaboração e progresso que um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde pode proporcionar em diversos campos do conhecimento e da sociedade.

4. Conclusão

Considerando a importância do café na economia brasileira e os potenciais benefícios associados ao aumento do consumo interno, este estudo destaca a necessidade de explorar estratégias inovadoras para promover o café como um nutracêutico e um estilo de vida saudável. Uma sugestão promissora é a criação de um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde, que aproveite a expertise científica já existente em instituições como a Embrapa Café e universidades brasileiras. Este instituto teria como objetivo investigar os benefícios do café para a saúde e promover campanhas educativas para aumentar o consumo interno, alavancando não apenas a economia do país, mas também a saúde da população. Além disso, uma abordagem colaborativa entre instituições de pesquisa, empresas do setor e órgãos governamentais pode potencializar os resultados e garantir a sustentabilidade do projeto a longo prazo. Investimentos nesse sentido não apenas reforçariam a liderança do Brasil no mercado de café, mas também contribuiriam significativamente para a melhoria da saúde pública e a redução dos gastos associados ao tratamento de doenças relacionadas ao estilo de vida. Assim, a implementação de um Instituto de Pesquisa de Café e Saúde representa uma oportunidade única para o país, com benefícios socioeconômicos substanciais e impactos positivos na qualidade de vida da população.

Referências

- Agudelo-Ochoa, G. M., Pulgarin-Zapata, I. C., Velasquez-Rodriguez, C. M., Duque-Ramirez, M., Naranjo-Cano, M., Quintero-Ortiz, M. M., Lara-Guzman, O. J., & Munoz-Durango, K. (2016). Coffee Consumption Increases the Antioxidant Capacity of Plasma and Has No Effect on the Lipid Profile or Vascular Function in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*, *146*(3), 524–531. <https://doi.org/jn.115.224774> [pii] 10.3945/jn.115.224774
- Alfaro, T. M., Monteiro, R. A., Cunha, R. A., & Cordeiro, C. R. (2018). Chronic coffee consumption and respiratory disease: A systematic review. *Clin Respir J*, *12*(3), 1283–1294. <https://doi.org/10.1111/crj.12662>
- Alferink, L. J. M., Kieft-de Jong, J. C., & Darwish Murad, S. (2018). Potential Mechanisms Underlying the Role of Coffee in Liver Health. *Semin Liver Dis*, *38*(3), 193–214. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666869>
- Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*, *12 Suppl 1*, 1–27. <https://doi.org/ENE1202> [pii] 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
- Antwerpes, S., Protopopescu, C., Morlat, P., Marcellin, F., Wittkop, L., Di Beo, V., Salmon-Céron, D., Sogni, P., Michel, L., Carrieri, M., & the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. (2020). Coffee Intake and Neurocognitive Performance in HIV/HCV Coinfected Patients (ANRS CO13 HEPAVIH). *Nutrients*, *12*(9), 2532. <https://doi.org/10.3390/nu12092532>
- Araujo, L. F., Giatti, L., Reis, R. C., Goulart, A. C., Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Ikram, M. A., & Barreto, S. M. (2015). Inconsistency of Association between Coffee Consumption and Cognitive Function in Adults and Elderly in a Cross-Sectional Study (ELSA-Brasil). *Nutrients*, *7*(11), 9590–9601. <https://doi.org/nu7115487> [pii] 10.3390/nu7115487
- Arendash, G. W., Schleif, W., Rezaei-Zadeh, K., Jackson, E. K., Zacharia, L. C., Cracchiolo, J. R., Shippy, D., & Tan, J. (2006). Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*, *142*(4), 941–952. [https://doi.org/S0306-4522\(06\)00937-7](https://doi.org/S0306-4522(06)00937-7) [pii] 10.1016/j.neuroscience.2006.07.021
- Ascherio, A., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., Calle, E. E., Rodriguez, C., & Thun, M. J. (2004). Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: The modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol*, *160*(10), 977–984. <https://doi.org/160/10/977> [pii] 10.1093/aje/kwh312
- Ascherio, A., Zhang, S. M., Hernan, M. A., Kawachi, I., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Willett, W. C. (2001). Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*, *50*(1), 56–63.

- Baethge, C., Tondo, L., Lepri, B., & Baldessarini, R. J. (2009). Coffee and cigarette use: Association with suicidal acts in 352 Sardinian bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*, *11*(5), 494–503. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00727.x> [pii] 10.1111/j.1399-5618.2009.00727.x
- Basurto-Islas, G., Blanchard, J., Tung, Y. C., Fernandez, J. R., Voronkov, M., Stock, M., Zhang, S., Stock, J. B., & Iqbal, K. (2014). Therapeutic benefits of a component of coffee in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *35*(12), 2701–2712. [https://doi.org/S0197-4580\(14\)00431-X](https://doi.org/S0197-4580(14)00431-X) [pii] 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.012
- Belardinelli, L., Shryock, J. C., Zhang, Y., Scammells, P. J., Olsson, R., Dennis, D., Milner, P., Pfister, J., & Baker, S. P. (1995). 1,3-Dipropyl-8-[2-(5,6-epoxy)norbornyl]xanthine, a potent, specific and selective A1 adenosine receptor antagonist in the guinea pig heart and brain and in DDT1MF-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther*, *275*(3), 1167–1176.
- Bergin, J. E., & Kendler, K. S. (2012). Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: An examination of shared genetic and environmental effects. *Twin Res Hum Genet*, *15*(4), 473–482. <https://doi.org/S1832427412000254> [pii] 10.1017/thg.2012.25
- Bodar, V., Chen, J., Gaziano, J. M., Albert, C., & Djoussé, L. (2019). Coffee Consumption and Risk of Atrial Fibrillation in the Physicians' Health Study. *Journal of the American Heart Association*, *8*(15), e011346. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011346>
- Borota, D., Murray, E., Keceli, G., Chang, A., Watabe, J. M., Ly, M., Toscano, J. P., & Yassa, M. A. (2014). Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat Neurosci*, *17*(2), 201–203. <https://doi.org/nn.3623> [pii] 10.1038/nn.3623
- Boulenger, J. P., Uhde, T. W., Wolff, E. A., & Post, R. M. (1984). Increased sensitivity to caffeine in patients with panic disorders. Preliminary evidence. *Arch Gen Psychiatry*, *41*(11), 1067–1071.
- Braganca, M., Marinho, M., Marques, J., Moreira, R., Palha, A., Marques-Teixeira, J., & Esteves, M. (2016). The influence of espresso coffee on neurocognitive function in HIV-infected patients. *AIDS Care*, *28*(9), 1149–1153. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1153589>
- Brown, O. I., Allgar, V., & Wong, K. Y. (2016). Coffee reduces the risk of death after acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Coron Artery Dis*, *27*(7), 566–572. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000397>
- Burgalassi, A., Ramacciotti, C. E., Bianchi, M., Coli, E., Polese, L., Bondi, E., Massimetti, G., & Dell'osso, L. (2009). Caffeine consumption among eating disorder patients: Epidemiology, motivations, and potential of abuse. *Eat Weight Disord*, *14*(4), e212-8. <https://doi.org/6847> [pii]
- Cai, L., Ma, D., Zhang, Y., Liu, Z., & Wang, P. (2012). The effect of coffee consumption on serum lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, *66*(8), 872–877. <https://doi.org/ejcn201268> [pii] 10.1038/ejcn.2012.68
- Caldeira, D., Martins, C., Alves, L. B., Pereira, H., Ferreira, J. J., & Costa, J. (2013). Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*, *99*(19), 1383–1389. <https://doi.org/heartjnl-2013-303950> [pii] 10.1136/heartjnl-2013-303950
- Canas, P. M., Porciuncula, L. O., Cunha, G. M., Silva, C. G., Machado, N. J., Oliveira, J. M., Oliveira, C. R., & Cunha, R. A. (2009). Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci*, *29*(47), 14741–14751. <https://doi.org/29/47/14741> [pii] 10.1523/JNEUROSCI.3728-09.2009
- Cao, C., Loewenstein, D. A., Lin, X., Zhang, C., Wang, L., Duara, R., Wu, Y., Giannini, A., Bai, G., Cai, J., Greig, M., Schofield, E., Ashok, R., Small, B., Potter, H., & Arendash, G. W. (2012). High Blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *J Alzheimers Dis*, *30*(3), 559–572. <https://doi.org/PMU5K751J5RXPX257> [pii] 10.3233/JAD-2012-111781
- Carlstrom, M., & Larsson, S. C. (2018). Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev*, *76*(6), 395–417. <https://doi.org/4954186> [pii] 10.1093/nutrit/nuy014
- Chan, J. (2020). *What Are Commodities And What Are The Top 10 Most Traded Commodities In The World?* <https://www.bllnr.asia/leadership/what-are-commodities-and-what-are-the-top-10-most-traded-commodities-in-the-world>
- Charney, D. S., Heninger, G. R., & Jatlow, P. I. (1985). Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *42*(3), 233–243.
- Chen, J. F. (2014). Adenosine receptor control of cognition in normal and disease. *Int Rev Neurobiol*, *119*, 257–307. <https://doi.org/B978-0-12-801022-8.00012-X> [pii] 10.1016/B978-0-12-801022-8.00012-X
- Chen, J. F., Eltzschig, H. K., & Fredholm, B. B. (2013). Adenosine receptors as drug targets—What are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*, *12*(4), 265–286. <https://doi.org/nrd3955> [pii] 10.1038/nrd3955
- Chen, J.-F., & Cunha, R. A. (2020). The belated US FDA approval of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline for treatment of Parkinson's disease. *Purinergic Signalling*, *16*(2), 167–174. <https://doi.org/10.1007/s11302-020-09694-2>
- Chen, L. W., Wu, Y., Neelakantan, N., Chong, M. F., Pan, A., & van Dam, R. M. (2016). Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: A categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr*, *19*(7), 1233–1244. <https://doi.org/S1368980015002463> [pii] 10.1017/S1368980015002463
- Chen, Q., Ge, R., Wu, Y., Wu, Y., Yang, H., Yu, Y., Deng, Q., Qiu, Y., He, B., Yan, F., Li, Y., & Chen, F. (2023). The associations of coffee consumption, coffee types, and caffeine metabolites with periodontitis: Results from NHANES 2009–2014. *Journal of Periodontology*, *JPER.23-0322*. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0322>
- Chiang, D., & Kistler, P. M. (2022). Coffee and tea on cardiovascular disease (CVD) prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*, *32*(7), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.08.004>
- Childs, E., & de Wit, H. (2008). Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Exp Clin Psychopharmacol*, *16*(1), 13–21. <https://doi.org/2008-01365-002> [pii] 10.1037/1064-1297.16.1.13

- Childs, E., Hohoff, C., Deckert, J., Xu, K., Badner, J., & De Wit, H. (2008). Association between ADORA2A and DRD2 Polymorphisms and Caffeine-Induced Anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 33(12), 2791–2800. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.17>
- Cho, B. H., Choi, S. M., Kim, J. T., & Kim, B. C. (2018). Association of coffee consumption and non-motor symptoms in drug-naive, early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 50, 42–47. [https://doi.org/S1353-8020\(18\)30052-X](https://doi.org/S1353-8020(18)30052-X) [pii] 10.1016/j.parkreidis.2018.02.016
- Choi, H. K., Willett, W., & Curhan, G. (2007). Coffee consumption and risk of incident gout in men: A prospective study. *Arthritis Rheum*, 56(6), 2049–2055. <https://doi.org/10.1002/art.22712>
- Chu, Y. F., Chang, W. H., Black, R. M., Liu, J. R., Sompol, P., Chen, Y., Wei, H., Zhao, Q., & Cheng, I. H. (2012). Crude caffeine reduces memory impairment and amyloid beta(1-42) levels in an Alzheimer's mouse model. *Food Chem*, 135(3), 2095–2102. [https://doi.org/S0308-8146\(12\)01014-X](https://doi.org/S0308-8146(12)01014-X) [pii] 10.1016/j.foodchem.2012.04.148
- Chuang, Y. H., Lill, C. M., Lee, P. C., Hansen, J., Lassen, C. F., Bertram, L., Greene, N., Sinsheimer, J. S., & Ritz, B. (2016). Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. *Neuroepidemiology*, 47(3–4), 192–200. <https://doi.org/000450855> [pii] 10.1159/000450855
- Clark, I., & Landolt, H. P. (2017). Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.01.006>
- Clarke, R. J., Catauro, M., Rasmussen, H. H., & Apell, H. J. (2013). Quantitative calculation of the role of the Na(+),K(+)-ATPase in thermogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1827(10), 1205–1212. [https://doi.org/S0005-2728\(13\)00118-7](https://doi.org/S0005-2728(13)00118-7) [pii] 10.1016/j.bbabi.2013.06.010
- Corley, J., Jia, X., Kyle, J. A., Gow, A. J., Brett, C. E., Starr, J. M., McNeill, G., & Deary, I. J. (2010). Caffeine consumption and cognitive function at age 70: The Lothian Birth Cohort 1936 study. *Psychosom Med*, 72(2), 206–214. <https://doi.org/PSY.0b013e3181c92a9c> [pii] 10.1097/PSY.0b013e3181c92a9c
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., & Campos, H. (2007). Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(1), 240–244. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.240>
- Costa, M. S., Botton, P. H., Mioranza, S., Souza, D. O., & Porciuncula, L. O. (2008). Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience*, 153(4), 1071–1078. [https://doi.org/S0306-4522\(08\)00466-1](https://doi.org/S0306-4522(08)00466-1) [pii] 10.1016/j.neuroscience.2008.03.038
- Crippa, A., Discacciati, A., Larsson, S. C., Wolk, A., & Orsini, N. (2014). Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: A dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 180(8), 763–775. <https://doi.org/kwu194> [pii] 10.1093/aje/kwu194
- Cropley, V., Croft, R., Silber, B., Neale, C., Scholey, A., Stough, C., & Schmitt, J. (2012). Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(3), 737–749. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2395-0>
- Cunha, R. A. (2008). Different cellular sources and different roles of adenosine: A1 receptor-mediated inhibition through astrocytic-driven volume transmission and synapse-restricted A2A receptor-mediated facilitation of plasticity. *Neurochem Int*, 52(1–2), 65–72. [https://doi.org/S0197-0186\(07\)00169-6](https://doi.org/S0197-0186(07)00169-6) [pii] 10.1016/j.neuint.2007.06.026
- Cunha, R. A. (2016). How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration? *J Neurochem*, 139(6), 1019–1055. <https://doi.org/10.1111/jnc.13724>
- Cunha, R. A., & Agostinho, P. M. (2010). Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis*, 20 Suppl 1, S95–116. <https://doi.org/K3133175764267P5> [pii] 10.3233/JAD-2010-1408
- Daglia, M., Tarsi, R., Papetti, A., Grisoli, P., Dacarro, C., Pruzzo, C., & Gazzani, G. (2002). Antiadhesive effect of green and roasted coffee on Streptococcus mutans' adhesive properties on saliva-coated hydroxyapatite beads. *J Agric Food Chem*, 50(5), 1225–1229. <https://doi.org/jf010958t> [pii]
- Dai, A., Hoffman, K., Xu, A. A., Gurwara, S., White, D. L., Kanwal, F., Jang, A., El-Serag, H. B., Petrosino, J. F., & Jiao, L. (2023). The Association between Caffeine Intake and the Colonic Mucosa-Associated Gut Microbiota in Humans—A Preliminary Investigation. *Nutrients*, 15(7), 1747. <https://doi.org/10.3390/nu15071747>
- Dall'Igna, O. P., Fett, P., Gomes, M. W., Souza, D. O., Cunha, R. A., & Lara, D. R. (2007). Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol*, 203(1), 241–245. DOI:10.1016/j.expneurol.2006.08.008
- Deslauriers, J. P., & Kérisit, M. (2023). O delineamento de pesquisa qualitativa. *O Delineamento de Pesquisa Qualitativa*. <http://bds.unb.br/handle/123456789/1256>
- DiLuca, M., & Olesen, J. (2014). The cost of brain diseases: A burden or a challenge? *Neuron*, 82(6), 1205–1208. [https://doi.org/S0896-6273\(14\)00488-7](https://doi.org/S0896-6273(14)00488-7).
- Ding, M., Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Hu, Y., Sun, Q., Han, J., Lopez-Garcia, E., Willett, W., van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2015). Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. *Circulation*, 132(24), 2305–2315. <https://doi.org/CIRCULATIONAHA.115.017341>
- Doepker, C., Movva, N., Cohen, S. S., & Wikoff, D. S. (2022). Benefit-risk of coffee consumption and all-cause mortality: A systematic review and disability adjusted life year analysis. *Food and Chemical Toxicology*, 170, 113472. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113472>
- Domschke, K., Gajewska, A., Winter, B., Herrmann, M. J., Warrings, B., Mühlberger, A., Wosnitza, K., Glotzbach, E., Conzelmann, A., Dlugos, A., Fobker, M., Jacob, C., Arolt, V., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P., & Deckert, J. (2012). ADORA2A Gene Variation, Caffeine, and Emotional Processing: A Multi-level Interaction on Startle Reflex. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 759–769. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.253>

- Dong, X., Li, S., Sun, J., Li, Y., & Zhang, D. (2020). Association of Coffee, Decaffeinated Coffee and Caffeine Intake from Coffee with Cognitive Performance in Older Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014. *Nutrients*, *12*(3), 840. <https://doi.org/10.3390/nu12030840>
- Driscoll, I., Shumaker, S. A., Snively, B. M., Margolis, K. L., Manson, J. E., Vitolins, M. Z., Rossom, R. C., & Espeland, M. A. (2016). Relationships Between Caffeine Intake and Risk for Probable Dementia or Global Cognitive Impairment: The Women's Health Initiative Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *71*(12), 1596–1602. <https://doi.org/glw078> [pii] 10.1093/gerona/glw078
- El Yacoubi, M., Costentin, J., & Vaugeois, J. M. (2003). Adenosine A2A receptors and depression. *Neurology*, *61*(11 Suppl 6), S82-7.
- El Yacoubi, M., Ledent, C., Parmentier, M., Costentin, J., & Vaugeois, J. M. (2001). Adenosine A2A receptor knockout mice are partially protected against drug-induced catalepsy. *Neuroreport*, *12*(5), 983–986.
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*, *16*(1), 85–91. <https://doi.org/D885346618Q57103> [pii] 10.3233/JAD-2009-0920
- Faivre, E., Coelho, J. E., Zornbach, K., Malik, E., Baqi, Y., Schneider, M., Cellai, L., Carvalho, K., Sebda, S., Figeac, M., Eddarkaoui, S., Caillierez, R., Chern, Y., Heneka, M., Sergeant, N., Muller, C. E., Halle, A., Buee, L., Lopes, L. V., & Blum, D. (2018). Beneficial Effect of a Selective Adenosine A2A Receptor Antagonist in the APPsw/PS1dE9 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci*, *11*, 235. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00235>.
- Fisicaro, F., Lanza, G., Pennisi, M., Vagli, C., Cantone, M., Pennisi, G., Ferri, R., & Bella, R. (2021). Moderate Mocha Coffee Consumption Is Associated with Higher Cognitive and Mood Status in a Non-Demented Elderly Population with Subcortical Ischemic Vascular Disease. *Nutrients*, *13*(2), 536. <https://doi.org/10.3390/nu13020536>
- Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, *51*(1), 83–133.
- Fredholm, B. B., Chen, J.-F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., & Vaugeois, J.-M. (2005). Adenosine and Brain Function. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 63, pp. 191–270). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)63007-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)63007-3)
- Freedman, N. D., Park, Y., Abnet, C. C., Hollenbeck, A. R., & Sinha, R. (2012). Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*, *366*(20), 1891–1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa112010>
- Frigerio, S., Strawbridge, R., & Young, A. H. (2021). The impact of caffeine consumption on clinical symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders*, *23*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1111/bdi.12990>
- Frozi, J., De Carvalho, H. W., Ottoni, G. L., Cunha, R. A., & Lara, D. R. (2018). Distinct sensitivity to caffeine-induced insomnia related to age. *Journal of Psychopharmacology*, *32*(1), 89–95. <https://doi.org/10.1177/0269881117722997>
- Gajewska, A., Blumenthal, T. D., Winter, B., Herrmann, M. J., Conzelmann, A., Mühlberger, A., Warrings, B., Jacob, C., Arolt, V., Reif, A., Zwanzger, P., Pauli, P., Deckert, J., & Domschke, K. (2013). Effects of ADORA2A gene variation and caffeine on prepulse inhibition: A multi-level risk model of anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *40*, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.008>
- Gan, Y., Wu, J., Zhang, S., Li, L., Cao, S., Mkandawire, N., Ji, K., Herath, C., Gao, C., Xu, H., Zhou, Y., Song, X., Chen, S., Chen, Y., Yang, T., Li, J., Qiao, Y., Hu, S., Yin, X., & Lu, Z. (2017). Association of coffee consumption with risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, *8*(12), 18699–18711. <https://doi.org/8627> [pii] 10.18632/oncotarget.8627
- Gapstur, S. M., Anderson, R. L., Campbell, P. T., Jacobs, E. J., Hartman, T. J., Hildebrand, J. S., Wang, Y., & McCullough, M. L. (2017). Associations of Coffee Drinking and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *26*(10), 1477–1486. <https://doi.org/1055-9965.EPI-17-0353> [pii] 10.1158/1055-9965.EPI-17-0353
- Gardiner, C., Weakley, J., Burke, L. M., Roach, G. D., Sargent, C., Maniar, N., Townshend, A., & Halson, S. L. (2023). The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *69*, 101764. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101764>
- Geiger, M. J., Domschke, K., Homola, G. A., Schulz, S. M., Nowak, J., Akhrif, A., Pauli, P., Deckert, J., & Neufang, S. (2016). ADORA2A genotype modulates interoceptive and exteroceptive processing in a fronto-insular network. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(8), 1274–1285. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.007>
- Gelber, R. P., Petrovitch, H., Masaki, K. H., Ross, G. W., & White, L. R. (2011). Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis*, *23*(4), 607–615. <https://doi.org/B60QW5314U770643> [pii] 10.3233/JAD-2010-101428
- Gessi, S., Poloni, T. E., Negro, G., Varani, K., Pasquini, S., Vincenzi, F., Borea, P. A., & Merighi, S. (2021). A2A Adenosine Receptor as a Potential Biomarker and a Possible Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Cells*, *10*(9), 2344. <https://doi.org/10.3390/cells10092344>
- Giles, G. E., Mahoney, C. R., Brunye, T. T., Taylor, H. A., & Kanarek, R. B. (2013). Caffeine promotes global spatial processing in habitual and non-habitual caffeine consumers. *Front Hum Neurosci*, *7*, 694. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00694>
- Giles, G. E., Spring, A. M., Urry, H. L., Moran, J. M., Mahoney, C. R., & Kanarek, R. B. (2018). Caffeine alters emotion and emotional responses in low habitual caffeine consumers. *Can J Physiol Pharmacol*, *96*(2), 191–199. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0224>
- Greenwood, D. C., Thatcher, N. J., Ye, J., Garrard, L., Keogh, G., King, L. G., & Cade, J. E. (2014). Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, *29*(10), 725–734. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9944-x>
- Grosso, G., Micek, A., Castellano, S., Pajak, A., & Galvano, F. (2016). Coffee, tea, caffeine and risk of depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol Nutr Food Res*, *60*(1), 223–234. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500620>
- Gunter, M. J., Murphy, N., Cross, A. J., Dossus, L., Dartois, L., Fagherazzi, G., Kaaks, R., Kuhn, T., Boeing, H., Aleksandrova, K., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Larsen, S. C., Redondo Cornejo, M. L., Agudo, A., Sanchez Perez, M. J., Altzibar, J. M., Navarro, C., ... Riboli, E. (2017). Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Ann Intern Med*, *167*(4), 236–247. <https://doi.org/2643435> [pii] 10.7326/M16-2945

- Guo, H., Wang, S., Peng, H., Wang, M., Li, L., Huang, J., & Wu, T. (2023). Dose–response relationships of tea and coffee consumption with gout: A prospective cohort study in the UK Biobank. *Rheumatology*, *62*(9), 3043–3050. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead019>
- Guo, X., Park, Y., Freedman, N. D., Sinha, R., Hollenbeck, A. R., Blair, A., & Chen, H. (2014). Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One*, *9*(4), e94715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094715> PONE-D-14-03777 [pii]
- Haghighatdoost, F., Hajhashemi, P., De Sousa Romeiro, A. M., Mohammadifard, N., Sarrafzadegan, N., De Oliveira, C., & Silveira, E. A. (2023). Coffee Consumption and Risk of Hypertension in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *15*(13), 3060. <https://doi.org/10.3390/nu15133060>
- Haller, S., Montandon, M. L., Rodriguez, C., Moser, D., Toma, S., Hofmeister, J., & Giannakopoulos, P. (2017). Caffeine impact on working memory-related network activation patterns in early stages of cognitive decline. *Neuroradiology*, *59*(4), 387–395. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1803-5>
- Hallstrom, H., Byberg, L., Glynn, A., Lemming, E. W., Wolk, A., & Michaelsson, K. (2013). Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol*, *178*(6), 898–909. <https://doi.org/kwt062> [pii] 10.1093/aje/kwt062
- Hameleers, P. A., Van Boxtel, M. P., Hogervorst, E., Riedel, W. J., Houx, P. J., Buntinx, F., & Jolles, J. (2000). Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Hum Psychopharmacol*, *15*(8), 573–581. <https://doi.org/10.1002/hup.218>
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., De Leon, A. B., Heiman, G. A., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J., & Knowles, J. A. (2004). Evidence for Genetic Linkage Between a Polymorphism in the Adenosine 2A Receptor and Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *29*(3), 558–565. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300311>
- Han, K., Jia, N., Li, J., Yang, L., & Min, L. Q. (2013). Chronic caffeine treatment reverses memory impairment and the expression of brain BDNF and TrkB in the PS1/APP double transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Mol Med Rep*, *8*(3), 737–740. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1601>
- Happonen, P., Laara, E., Hiltunen, L., & Luukinen, H. (2008). Coffee consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *Br J Nutr*, *99*(6), 1354–1361. <https://doi.org/S0007114507871650>
- Harris, A., Ursin, H., Murison, R., & Eriksen, H. R. (2007). Coffee, stress and cortisol in nursing staff. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(4), 322–330. [https://doi.org/S0306-4530\(07\)00012-1](https://doi.org/S0306-4530(07)00012-1)
- Haskell, C. F., Kennedy, D. O., Wesnes, K. A., & Scholey, A. B. (2005). Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, *179*(4), 813–825. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2104-3>
- Heath, R. D., Brahmabhatt, M., Tahan, A. C., Ibdah, J. A., & Tahan, V. (2017). Coffee: The magical bean for liver diseases. *World J Hepatol*, *9*(15), 689–696. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i15.689>
- Hogervorst, E., Riedel, W. J., Kovacs, E., Brouns, F., & Jolles, J. (1999). Caffeine improves cognitive performance after strenuous physical exercise. *Int J Sports Med*, *20*(6), 354–361. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971144>
- Horgusluoglu-Moloch, E., Nho, K., Risacher, S. L., Kim, S., Foroud, T., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Jack, C. R., Lovestone, S., Simmons, A., Weiner, M. W., & Saykin, A. J. (2017). Targeted neurogenesis pathway-based gene analysis identifies ADORA2A associated with hippocampal volume in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*, *60*, 92–103. [https://doi.org/S0197-4580\(17\)30265-8](https://doi.org/S0197-4580(17)30265-8)
- Hu, E. A., Selvin, E., Grams, M. E., Steffen, L. M., Coresh, J., & Rebholz, C. M. (2018). Coffee Consumption and Incident Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*, *72*(2), 214–222. [https://doi.org/S0272-6386\(18\)30109-4](https://doi.org/S0272-6386(18)30109-4)
- Hu, Y., Ding, M., Yuan, C., Wu, K., Smith-Warner, S. A., Hu, F. B., Chan, A. T., Meyerhardt, J. A., Ogino, S., Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., & Song, M. (2018). Association Between Coffee Intake After Diagnosis of Colorectal Cancer and Reduced Mortality. *Gastroenterology*, *154*(4), 916-926 e9. [https://doi.org/S0016-5085\(17\)36368-0](https://doi.org/S0016-5085(17)36368-0) [pii] 10.1053/j.gastro.2017.11.010.
- Huin, V., Dhaenens, C.-M., Homa, M., Carvalho, K., Buée, L., & Sablonnière, B. (2019). Neurogenetics of the Human Adenosine Receptor Genes: Genetic Structures and Involvement in Brain Diseases. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, *9*(3), 73–88. <https://doi.org/10.1089/caff.2019.0011>
- Iranpour, S., & Sabour, S. (2019). Inverse association between caffeine intake and depressive symptoms in US adults: Data from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *Psychiatry Research*, *271*, 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.004>
- Iris, M., Tsou, P. S., & Sawalha, A. H. (2018). Caffeine inhibits STAT1 signaling and downregulates inflammatory pathways involved in autoimmunity. *Clin Immunol*, *192*, 68–77. [https://doi.org/S1521-6616\(18\)30216-X](https://doi.org/S1521-6616(18)30216-X) [pii] 10.1016/j.clim.2018.04.008.
- Jafari, A., Naghshi, S., Shahinfar, H., Salehi, S. O., Kiany, F., Askari, M., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2022). Relationship between maternal caffeine and coffee intake and pregnancy loss: A grading of recommendations assessment, development, and evaluation-assessed, dose-response meta-analysis of observational studies. *Frontiers in Nutrition*, *9*, 886224. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886224>
- Jagannath, A., Varga, N., Dallmann, R., Rando, G., Gosselin, P., Ebrahimjee, F., Taylor, L., Mosneagu, D., Stefaniak, J., Walsh, S., Palumaa, T., Di Pretoro, S., Sanghani, H., Wakaf, Z., Churchill, G. C., Galione, A., Peirson, S. N., Boison, D., Brown, S. A., ... Vasudevan, S. R. (2021). Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nature Communications*, *12*(1), 2113. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22179-z>
- James, J. E., & Gregg, M. E. (2004). Effects of dietary caffeine on mood when rested and sleep restricted. *Hum Psychopharmacol*, *19*(5), 333–341. <https://doi.org/10.1002/hup.589>
- Jaquet, M., Rochat, I., Moulin, J., Cavin, C., & Bibiloni, R. (2009). Impact of coffee consumption on the gut microbiota: A human volunteer study. *Int J Food Microbiol*, *130*(2), 117–121. [https://doi.org/S0168-1605\(09\)00016-6](https://doi.org/S0168-1605(09)00016-6) [pii] 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.01.011

- Jaruvongvanich, V., Sanguankeo, A., Klomjit, N., & Upala, S. (2017). Effects of caffeine consumption in patients with chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 41(1), 46–55. [https://doi.org/S2210-7401\(16\)30089-4](https://doi.org/S2210-7401(16)30089-4) [pii] 10.1016/j.clinre.2016.05.012
- Jarvis, M. J. (1993). Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology (Berl)*, 110(1–2), 45–52.
- Je, Y., & Giovannucci, E. (2014). Coffee consumption and total mortality: A meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr*, 111(7), 1162–1173. <https://doi.org/S0007114513003814> [pii] 10.1017/S0007114513003814
- Jee, S. H., He, J., Appel, L. J., Whelton, P. K., Suh, I., & Klag, M. J. (2001). Coffee consumption and serum lipids: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*, 153(4), 353–362.
- Jhee, J. H., Nam, K. H., An, S. Y., Cha, M. U., Lee, M., Park, S., Kim, H., Yun, H. R., Kee, Y. K., Park, J. T., Chang, T. I., Kang, E. W., Yoo, T. H., Kang, S. W., & Han, S. H. (2018). Effects of Coffee Intake on Incident Chronic Kidney Disease: A Community-Based Prospective Cohort Study. *Am J Med*. [https://doi.org/S0002-9343\(18\)30510-2](https://doi.org/S0002-9343(18)30510-2) [pii] 10.1016/j.amjmed.2018.05.021
- Jin, M. J., Yoon, C. H., Ko, H. J., Kim, H. M., Kim, A. S., Moon, H. N., & Jung, S. P. (2016). The Relationship of Caffeine Intake with Depression, Anxiety, Stress, and Sleep in Korean Adolescents. *Korean J Fam Med*, 37(2), 111–116. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.2.111>
- Johansson, C., Mellstrom, D., Lerner, U., & Osterberg, T. (1992). Coffee drinking: A minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing*, 21(1), 20–26.
- Jung, J. H., Seok, H., Choi, S. J., Kim, C., Bang, C. H., & Song, G. G. (2020). Relationship between coffee consumption and serum uric acid level in the general Korean population: A nationwide cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23(3), 420–427. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13753>
- Kaster, M. P., Machado, N. J., Silva, H. B., Nunes, A., Ardais, A. P., Santana, M., Baqi, Y., Muller, C. E., Rodrigues, A. L., Porciuncula, L. O., Chen, J. F., Tome, A. R., Agostinho, P., Canas, P. M., & Cunha, R. A. (2015). Caffeine acts through neuronal adenosine A2A receptors to prevent mood and memory dysfunction triggered by chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(25), 7833–7838. <https://doi.org/1423088112> [pii] 10.1073/pnas.1423088112
- Kawachi, I., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Speizer, F. E. (1996). A prospective study of coffee drinking and suicide in women. *Arch Intern Med*, 156(5), 521–525.
- Kiel, D. P., Felson, D. T., Hannan, M. T., Anderson, J. J., & Wilson, P. W. (1990). Caffeine and the risk of hip fracture: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 132(4), 675–684.
- Kim, H., Kang, S. H., Kim, S. H., Kim, S. H., Hwang, J., Kim, J.-G., Han, K., & Kim, J. B. (2021). Drinking coffee enhances neurocognitive function by reorganizing brain functional connectivity. *Scientific Reports*, 11(1), 14381. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93849-7>
- Kim, I. Y., O'Reilly, E. J., Hughes, K. C., Gao, X., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2017). Differences in Parkinson's Disease Risk with Caffeine Intake and Postmenopausal Hormone Use. *J Parkinsons Dis*, 7(4), 677–684. <https://doi.org/JPD171175> [pii] 10.3233/JPD-171175
- Kimura, Y., Suga, H., Kobayashi, S., Sasaki, S., & the Three-Generation Study of Women on Diets and Health Study Group. (2020). Intake of Coffee Associated With Decreased Depressive Symptoms Among Elderly Japanese Women: A Multi-Center Cross-Sectional Study. *Journal of Epidemiology*, 30(8), 338–344. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190010>
- Klatsky, A. L., Armstrong, M. A., & Friedman, G. D. (1993). Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol*, 3(4), 375–381. [https://doi.org/1047-2797\(93\)90064-B](https://doi.org/1047-2797(93)90064-B).
- Kuczmariski, A. V., Cotugna, N., Mason, M. A., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2015). Depression and Cognitive Impairment Are Associated with Low Education and Literacy Status and Smoking but Not Caffeine Consumption in Urban African Americans and White Adults. *J Caffeine Res*, 5(1), 31–41. <https://doi.org/10.1089/jcr.2014.0019> 10.1089/jcr.2014.0019 [pii]
- Lafranconi, A., Micek, A., De Paoli, P., Bimonte, S., Rossi, P., Quagliariello, V., & Berretta, M. (2018). Coffee Intake Decreases Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis on Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 10(2). <https://doi.org/nu10020112> [pii] 10.3390/nu10020112
- Lara, D. R. (2010). Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *J Alzheimers Dis*, 20 Suppl 1, S239–48. <https://doi.org/54X2N5075X170P62> [pii] 10.3233/JAD-2010-1378
- Larsson, S. C., & Orsini, N. (2011). Coffee consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*, 174(9), 993–1001. <https://doi.org/kwr226> [pii] 10.1093/aje/kwr226
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Coffee consumption and risk of liver cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 132(5), 1740–1745. [https://doi.org/S0016-5085\(07\)00568-9](https://doi.org/S0016-5085(07)00568-9) [pii] 10.1053/j.gastro.2007.03.044
- Laurent, C., Burnouf, S., Ferry, B., Batalha, V. L., Coelho, J. E., Baqi, Y., Malik, E., Marciniak, E., Parrot, S., Van der Jeugd, A., Faivre, E., Flaten, V., Ledent, C., D'Hooge, R., Sergeant, N., Hamdane, M., Humez, S., Muller, C. E., Lopes, L. V., ... Blum, D. (2016). A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Mol Psychiatry*, 21(1), 149. <https://doi.org/mp2015115> [pii] 10.1038/mp.2015.115
- Laurent, C., Eddarkaoui, S., Derisbourg, M., Leboucher, A., Demeyer, D., Carrier, S., Schneider, M., Hamdane, M., Muller, C. E., Buee, L., & Blum, D. (2014). Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiol Aging*, 35(9), 2079–2090. [https://doi.org/S0197-4580\(14\)00284-X](https://doi.org/S0197-4580(14)00284-X) [pii] 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027
- Lee, M., McGeer, E. G., & McGeer, P. L. (2016). Quercetin, not caffeine, is a major neuroprotective component in coffee. *Neurobiol Aging*, 46, 113–123. [https://doi.org/S0197-4580\(16\)30115-4](https://doi.org/S0197-4580(16)30115-4) [pii] 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.015
- Leite, M. R., Wilhelm, E. A., Jesse, C. R., Brandao, R., & Nogueira, C. W. (2011). Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. *Exp Gerontol*, 46(4), 309–315. [https://doi.org/S0531-5565\(10\)00444-4](https://doi.org/S0531-5565(10)00444-4) [pii] 10.1016/j.exger.2010.11.034

- Li, P., Rial, D., Canas, P. M., Yoo, J. H., Li, W., Zhou, X., Wang, Y., van Westen, G. J., Payen, M. P., Augusto, E., Goncalves, N., Tome, A. R., Li, Z., Wu, Z., Hou, X., Zhou, Y., P. IJzerman A, Boyden, E. S., Cunha, R. A., ... Chen, J. F. (2015). Optogenetic activation of intracellular adenosine A2A receptor signaling in the hippocampus is sufficient to trigger CREB phosphorylation and impair memory. *Mol Psychiatry*, 20(11), 1481. <https://doi.org/mp201543> [pii] 10.1038/mp.2015.43
- Li, Z. X., Gao, Z. L., Wang, J. N., & Guo, Q. H. (2016). Maternal Coffee Consumption During Pregnancy and Neural Tube Defects in Offspring: A Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*, 35(1), 1–9. <https://doi.org/10.3109/15513815.2015.1122121>
- Liang, N., & Kitts, D. D. (2015). Role of Chlorogenic Acids in Controlling Oxidative and Inflammatory Stress Conditions. *Nutrients*, 8(1). <https://doi.org/nu8010016> [pii] 10.3390/nu8010016
- Lieberman, H. R., Tharion, W. J., Shukitt-Hale, B., Speckman, K. L., & Tulley, R. (2002). Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. Sea-Air-Land. *Psychopharmacology (Berl)*, 164(3), 250–261. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1217-9>
- Lin, F., Zhu, Y., Liang, H., Li, D., Jing, D., Liu, H., Pan, P., & Zhang, Y. (2022). Association of Coffee and Tea Consumption with the Risk of Asthma: A Prospective Cohort Study from the UK Biobank. *Nutrients*, 14(19), 4039. <https://doi.org/10.3390/nu14194039>
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156(5), 445–453.
- Liu, F., Wang, X., Wu, G., Chen, L., Hu, P., Ren, H., & Hu, H. (2015). Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(11), e0142457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142457> PONE-D-15-28061 [pii]
- Liu, J., Shen, B., Shi, M., & Cai, J. (2016). Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study. *PLoS One*, 11(1), e0147056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147056> PONE-D-15-41529 [pii]
- Liu, Q. P., Wu, Y. F., Cheng, H. Y., Xia, T., Ding, H., Wang, H., Wang, Z. M., & Xu, Y. (2016). Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition*, 32(6), 628–636. [https://doi.org/S0899-9007\(15\)00538-9](https://doi.org/S0899-9007(15)00538-9) [pii] 10.1016/j.nut.2015.11.015
- Lof, M., Sandin, S., Yin, L., Adami, H. O., & Weiderpass, E. (2015). Prospective study of coffee consumption and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality in Swedish women. *Eur J Epidemiol*, 30(9), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0052-3> 10.1007/s10654-015-0052-3 [pii]
- Loftfield, E., Cornelis, M. C., Caporaso, N., Yu, K., Sinha, R., & Freedman, N. (2018). Association of Coffee Drinking With Mortality by Genetic Variation in Caffeine Metabolism: Findings From the UK Biobank. *JAMA Intern Med*, 178(8), 1086–1097. <https://doi.org/2686145> [pii] 10.1001/jamainternmed.2018.2425
- Loftfield, E., Freedman, N. D., Graubard, B. I., Guertin, K. A., Black, A., Huang, W. Y., Shebl, F. M., Mayne, S. T., & Sinha, R. (2015). Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 182(12), 1010–1022. <https://doi.org/kwv146> [pii] 10.1093/aje/kwv146
- Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., & Straif, K. (2016). Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*, 17(7), 877–878. [https://doi.org/S1470-2045\(16\)30239-X](https://doi.org/S1470-2045(16)30239-X) [pii] 10.1016/S1470-2045(16)30239-X
- Lopez-Garcia, E., van Dam, R. M., Li, T. Y., Rodriguez-Artalejo, F., & Hu, F. B. (2008). The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med*, 148(12), 904–914. <https://doi.org/148/12/904> [pii]
- Lu, M.-Y., Lai, J. C.-Y., & Chen, S.-J. (2023). Influence of Sex Differences on Serum Lipid Profiles among Habitual Coffee Drinkers: Evidence from 23,072 Taiwan Biobank Participants. *Nutrients*, 15(11), 2576. <https://doi.org/10.3390/nu15112576>
- Lucas, M., Mirzaei, F., Pan, A., Okereke, O. I., Willett, W. C., O'Reilly, E. J., Koenen, K., & Ascherio, A. (2011). Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med*, 171(17), 1571–1578. <https://doi.org/171/17/1571> [pii] 10.1001/archinternmed.2011.393
- Lucas, M., O'Reilly, E. J., Pan, A., Mirzaei, F., Willett, W. C., Okereke, O. I., & Ascherio, A. (2014). Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: Results from three prospective cohorts of American adults. *World J Biol Psychiatry*, 15(5), 377–386. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.795243>
- Luebbe, A. M., & Bell, D. J. (2009). Mountain Dew or mountain don't?: A pilot investigation of caffeine use parameters and relations to depression and anxiety symptoms in 5th- and 10th-grade students. *J Sch Health*, 79(8), 380–387. <https://doi.org/JOSH424> [pii] 10.1111/j.1746-1561.2009.00424.x
- Lyngsø, J., Ramlau-Hansen, C. H., Bay, B., Ingerslev, H. J., Hulman, A., & Kesmodel, U. S. (2017). Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Clinical Epidemiology, Volume 9*, 699–719. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S146496>
- Macedo, R. M., Brentegani, L. G., & Lacerda, S. A. (2015). Effects of coffee intake and intraperitoneal caffeine on bone repair process—A histologic and histometric study. *Braz Dent J*, 26(2), 175–180. <https://doi.org/S0103-64402015000200175> [pii] 10.1590/0103-6440201300219
- Machado, S. R., Parise, E. R., & Carvalho, L. (2014). 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*, 18(2), 170–176. [https://doi.org/S1413-8670\(13\)00271-7](https://doi.org/S1413-8670(13)00271-7) [pii] 10.1016/j.bjid.2013.09.001
- Machida, T., Tomofuji, T., Ekuni, D., Azuma, T., Takeuchi, N., Maruyama, T., Mizutani, S., Kataoka, K., Kawabata, Y., & Morita, M. (2014). Severe periodontitis is inversely associated with coffee consumption in the maintenance phase of periodontal treatment. *Nutrients*, 6(10), 4476–4490. <https://doi.org/nu6104476> [pii] 10.3390/nu6104476
- Magalhães, R., Picó-Pérez, M., Esteves, M., Vieira, R., Castanho, T. C., Amorim, L., Sousa, M., Coelho, A., Fernandes, H. M., Cabral, J., Moreira, P. S., & Sousa, N. (2021). Habitual coffee drinkers display a distinct pattern of brain functional connectivity. *Molecular Psychiatry*, 26(11), 6589–6598. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01075-4>

- Maia, L., & de Mendonca, A. (2002). Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*, 9(4), 377–382. <https://doi.org/421> [pii]
- Marmorstein, N. R. (2016). Energy Drink and Coffee Consumption and Psychopathology Symptoms Among Early Adolescents: Cross-Sectional and Longitudinal Associations. *J Caffeine Res*, 6(2), 64–72. <https://doi.org/10.1089/jcr.2015.0018> 10.1089/jcr.2015.0018 [pii]
- Martini, D., Del Bo, C., Tassotti, M., Riso, P., Del Rio, D., Brighenti, F., & Porrini, M. (2016). Coffee Consumption and Oxidative Stress: A Review of Human Intervention Studies. *Molecules*, 21(8). <https://doi.org/molecules21080979> [pii] 10.3390/molecules21080979
- Martins Teixeira, C., Bressan, J., Carla Gualandi Leal, A., Ribeiro, S. A. V., Lopes Juvanhol, L., Marçal Pimenta, A., & Hermsdorff, H. H. M. (2023). Higher caffeine consumption is associated with insufficient sleep time in Brazilian adults (CUME study). *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 74(8), 836–844. <https://doi.org/10.1080/09637486.2023.2267793>
- Marventano, S., Salomone, F., Godos, J., Pluchinotta, F., Del Rio, D., Mistretta, A., & Grosso, G. (2016). Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*, 35(6), 1269–1281. [https://doi.org/S0261-5614\(16\)00103-5](https://doi.org/S0261-5614(16)00103-5) [pii] 10.1016/j.clnu.2016.03.012
- Meckelburg, N., Pinto, K. C., Farah, A., Iorio, N. L., Pierro, V. S., dos Santos, K. R., Maia, L. C., & Antonio, A. G. (2014). Antibacterial effect of coffee: Calcium concentration in a culture containing teeth/biofilm exposed to Coffea Canephora aqueous extract. *Lett Appl Microbiol*, 59(3), 342–347. <https://doi.org/10.1111/lam.12281>
- Meissner, W. G., Frasier, M., Gasser, T., Goetz, C. G., Lozano, A., Piccini, P., Obeso, J. A., Rascol, O., Schapira, A., Voon, V., Weiner, D. M., Tison, F., & Bezard, E. (2011). Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov*, 10(5), 377–393. <https://doi.org/nrd3430> [pii] 10.1038/nrd3430
- Min, J., Cao, Z., Cui, L., Li, F., Lu, Z., Hou, Y., Yang, H., Wang, X., & Xu, C. (2023). The association between coffee consumption and risk of incident depression and anxiety: Exploring the benefits of moderate intake. *Psychiatry Research*, 326, 115307. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115307>
- Mirza, S. S., Tiemeier, H., de Bruijn, R. F., Hofman, A., Franco, O. H., Kiefte-de Jong, J., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2014). Coffee consumption and incident dementia. *Eur J Epidemiol*, 29(10), 735–741. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9943-y>
- Mo, L., Xie, W., Pu, X., & Ouyang, D. (2018). Coffee consumption and risk of myocardial infarction: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 9(30), 21530–21540. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23947> 23947 [pii]
- Moreira-de-Sá, A., Lourenço, V. S., Canas, P. M., & Cunha, R. A. (2021). Adenosine A2A Receptors as Biomarkers of Brain Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 702581. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.702581>
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Scherr, P. A., Tangney, C. C., Hebert, L. E., Bennett, D. A., Wilson, R. S., & Aggarwal, N. (2004). Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(8), 1093–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.025858> 75/8/1093 [pii]
- Navarro, A. M., Martinez-Gonzalez, M. A., Gea, A., Ramallal, R., Ruiz-Canela, M., & Toledo, E. (2017). Coffee consumption and risk of hypertension in the SUN Project. *Clin Nutr*. [https://doi.org/S0261-5614\(17\)31429-2](https://doi.org/S0261-5614(17)31429-2) [pii] 10.1016/j.clnu.2017.12.009
- Naveed, M., & Kubiliun, N. (2018). Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep*, 20(9), 71. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0713-y> 10.1007/s11912-018-0713-y [pii]
- Nebes, R. D., Pollock, B. G., Halligan, E. M., Houck, P., & Saxton, J. A. (2011). Cognitive slowing associated with elevated serum anticholinergic activity in older individuals is decreased by caffeine use. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 169–175. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e4490d> S1064-7481(12)60162-6 [pii]
- Nehlig, A. (2010). Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis*, 20 Suppl 1, S85–94. <https://doi.org/LW1630245745V088> [pii] 10.3233/JAD-2010-091315
- Nehlig, A. (2018). Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacol Rev*, 70(2), 384–411. <https://doi.org/70/2/384> [pii] 10.1124/pr.117.014407
- Nehlig, A. (2022). Effects of Coffee on the Gastro-Intestinal Tract: A Narrative Review and Literature Update. *Nutrients*, 14(2), 399. <https://doi.org/10.3390/nu14020399>
- Nehlig, A., Reix, N., Arbogast, P., & Mathelin, C. (2021). Coffee consumption and breast cancer risk: A narrative review in the general population and in different subtypes of breast cancer. *European Journal of Nutrition*, 60(3), 1197–1235. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02465-0>
- Nicoletti, A., & Zappia, M. (2015). Coffee consumption and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: The FRAGAMP study. *Mov Disord*, 30(13), 1854–1856. <https://doi.org/10.1002/mds.26459>
- Nikrandt, G., Mikolajczyk-Stecyna, J., Młodzik-Czyzewska, M., & Chmurzynska, A. (2022). Functional single-nucleotide polymorphism (rs762551) in CYP1A2 gene affects white coffee intake in healthy 20- to 40-year-old adults. *Nutrition Research*, 105, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.06.003>
- Nordestgaard, A. T., & Nordestgaard, B. G. (2016). Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: Observational and Mendelian randomization analyses in 95 000–223 000 individuals. *Int J Epidemiol*, 45(6), 1938–1952. <https://doi.org/dyw325> [pii] 10.1093/ije/dyw325
- Ohta, A., Gorelik, E., Prasad, S. J., Ronchese, F., Lukashev, D., Wong, M. K., Huang, X., Caldwell, S., Liu, K., Smith, P., Chen, J. F., Jackson, E. K., Apasov, S., Abrams, S., & Sitkovsky, M. (2006). A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(35), 13132–13137. <https://doi.org/0605251103> [pii] 10.1073/pnas.0605251103
- Ohta, A., & Sitkovsky, M. (2011). Methylxanthines, inflammation, and cancer: Fundamental mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 469–481. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13443-2_19

- O'Keefe, J. H., DiNicolantonio, J. J., & Lavie, C. J. (2018). Coffee for Cardioprotection and Longevity. *Prog Cardiovasc Dis*, 61(1), 38–42. [https://doi.org/S0033-0620\(18\)30039-2](https://doi.org/S0033-0620(18)30039-2) [pii] 10.1016/j.pcad.2018.02.002
- Oliveira, S., Ardaís, A. P., Bastos, C. R., Gazal, M., Jansen, K., De Mattos Souza, L., Da Silva, R. A., Kaster, M. P., Lara, D. R., & Ghisleni, G. (2019). Impact of genetic variations in ADORA2A gene on depression and symptoms: A cross-sectional population-based study. *Purinergic Signalling*, 15(1), 37–44. <https://doi.org/10.1007/s11302-018-9635-2>
- Omagari, K., Sakaki, M., Tsujimoto, Y., Shioyama, Y., Iwanaga, A., Ishimoto, M., Yamaguchi, A., Masuzumi, M., Kawase, M., Ichimura, M., Yoshitake, T., & Miyahara, Y. (2014). Coffee consumption is inversely associated with depressive status in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr*, 55(2), 135–142. <https://doi.org/10.3164/jcfn.14-30> [pii] jcbn14-30
- Padilla, K. M., Quintanar-Setepano, A., López-Vallejo, F., Berumen, L. C., Miledi, R., & García-Alcocer, G. (2018). Behavioral changes induced through adenosine A2A receptor ligands in a rat depression model induced by olfactory bulbectomy. *Brain and Behavior*, 8(5), e00952. <https://doi.org/10.1002/brb3.952>
- Pagnussat, N., Almeida, A. S., Marques, D. M., Nunes, F., Chenet, G. C., Botton, P. H., Mioranza, S., Loss, C. M., Cunha, R. A., & Porciuncula, L. O. (2015). Adenosine A(2A) receptors are necessary and sufficient to trigger memory impairment in adult mice. *Br J Pharmacol*, 172(15), 3831–3845. <https://doi.org/10.1111/bph.13180>
- Paiva, I., Cellai, L., Meriaux, C., Poncelet, L., Nebie, O., Saliou, J.-M., Lacoste, A.-S., Papegaey, A., Drobecq, H., Le Gras, S., Schneider, M., Malik, E. M., Müller, C. E., Faivre, E., Carvalho, K., Gomez-Murcia, V., Vieau, D., Thiroux, B., Eddarkaoui, S., ... Blum, D. (2022). Caffeine intake exerts dual genome-wide effects on hippocampal metabolism and learning-dependent transcription. *Journal of Clinical Investigation*, 132(12), e149371. <https://doi.org/10.1172/JCI149371>
- Palacios, N., Gao, X., McCullough, M. L., Schwarzschild, M. A., Shah, R., Gapstur, S., & Ascherio, A. (2012). Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*, 27(10), 1276–1282. <https://doi.org/10.1002/mds.25076>
- Pan, M. H., Tung, Y. C., Yang, G., Li, S., & Ho, C. T. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity effect of bioactive compounds in tea and coffee. *Food Funct*, 7(11), 4481–4491. <https://doi.org/10.1039/c6fo01168c>
- Papakonstantinou, E., Kechribari, I., Sotirakoglou, K., Tarantilis, P., Gourdomichali, T., Michas, G., Kravvariti, V., Voumvourakis, K., & Zampelas, A. (2016). Acute effects of coffee consumption on self-reported gastrointestinal symptoms, blood pressure and stress indices in healthy individuals. *Nutr J*, 15, 26. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0146-0> 10.1186/s12937-016-0146-0 [pii]
- Park, H., Suh, B. S., & Lee, K. (2019). Relationship between daily coffee intake and suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders*, 256, 468–472. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.023>
- Park, R. J., & Moon, J. D. (2015). Coffee and depression in Korea: The fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Clin Nutr*, 69(4), 501–504. <https://doi.org/ejcn2014247> [pii] 10.1038/ejcn.2014.247
- Park, S. Y., Freedman, N. D., Haiman, C. A., Le Marchand, L., Wilkens, L. R., & Setiawan, V. W. (2017). Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med*, 167(4), 228–235. <https://doi.org/2643433> [pii] 10.7326/M16-2472
- Park, S.-J., Kim, M.-S., & Lee, H.-J. (2019). The association between dietary pattern and depression in middle-aged Korean adults. *Nutrition Research and Practice*, 13(4), 316. <https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.4.316>
- Park, Y., Cho, H., & Myung, S.-K. (2023). Effect of Coffee Consumption on Risk of Coronary Heart Disease in a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *The American Journal of Cardiology*, 186, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.010>
- Peerapen, P., & Thongboonkerd, V. (2018). Caffeine in Kidney Stone Disease: Risk or Benefit? *Adv Nutr*, 9(4), 419–424. <https://doi.org/5055947> [pii] 10.1093/advances/nmy016
- Pham, N. M., Nanri, A., Kurotani, K., Kuwahara, K., Kume, A., Sato, M., Hayabuchi, H., & Mizoue, T. (2014). Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutr*, 17(3), 625–633. <https://doi.org/S1368980013000360> [pii] 10.1017/S1368980013000360
- Picó-Pérez, M., Magalhães, R., Esteves, M., Vieira, R., Castanho, T. C., Amorim, L., Sousa, M., Coelho, A., Moreira, P. S., Cunha, R. A., & Sousa, N. (2023). Coffee consumption decreases the connectivity of the posterior Default Mode Network (DMN) at rest. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1176382. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1176382>
- Poole, R., Kennedy, O. J., Roderick, P., Fallowfield, J. A., Hayes, P. C., & Parkes, J. (2017). Coffee consumption and health: Umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*, 359, j5024.
- Popat, R. A., Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Kamel, F., Umbach, D. M., Marder, K., Mayeux, R., Ritz, B., Ross, G. W., Petrovitch, H., Topol, B., McGuire, V., Costello, S., Manthripragada, A. D., Southwick, A., Myers, R. M., & Nelson, L. M. (2011). Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: The caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 18(5), 756–765. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03353.x>
- Prediger, R. D., Batista, L. C., & Takahashi, R. N. (2005). Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. *Neurobiol Aging*, 26(6), 957–964. [https://doi.org/S0197-4580\(04\)00302-1](https://doi.org/S0197-4580(04)00302-1) [pii] 10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.012
- Qureshi, F., Stampfer, M., Kubzansky, L. D., & Trudel-Fitzgerald, C. (2022). Prospective associations between coffee consumption and psychological well-being. *PLOS ONE*, 17(6), e0267500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267500>
- Rahimi, M. R., Semenova, E. A., Larin, A. K., Kulemin, N. A., Generozov, E. V., Lubkowska, B., Ahmetov, I. I., & Golpasandi, H. (2023). The ADORA2A TT Genotype Is Associated with Anti-Inflammatory Effects of Caffeine in Response to Resistance Exercise and Habitual Coffee Intake. *Nutrients*, 15(7), 1634. <https://doi.org/10.3390/nu15071634>

- Rhee, J., Kim, R., Kim, Y., Tam, M., Lai, Y., Keum, N., & Oldenburg, C. E. (2015). Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*, *10*(7), e0132334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132334> PONE-D-14-55883 [pii]
- Ribeiro, E. M., Alves, M., Costa, J., Ferreira, J. J., Pinto, F. J., & Caldeira, D. (2020). Safety of coffee consumption after myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *30*(12), 2146–2158. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.016>
- Richards, G., & Smith, A. (2015). Caffeine consumption and self-assessed stress, anxiety, and depression in secondary school children. *J Psychopharmacol*, *29*(12), 1236–1247. <https://doi.org/10.1177/0269881115612404> [pii]
- Ritchie, K., Ancelin, M. L., Amieva, H., Rouaud, O., & Carriere, I. (2014). The association between caffeine and cognitive decline: Examining alternative causal hypotheses. *Int Psychogeriatr*, *26*(4), 581–590. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002469> [pii]
- Ritchie, K., Carriere, I., de Mendonca, A., Portet, F., Dartigues, J. F., Rouaud, O., Barberger-Gateau, P., & Ancelin, M. L. (2007). The neuroprotective effects of caffeine: A prospective population study (the Three City Study). *Neurology*, *69*(6), 536–545. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266670.35219.0c>
- Rogers, P. J., Heatherley, S. V., Hayward, R. C., Seers, H. E., Hill, J., & Kane, M. (2005). Effects of caffeine and caffeine withdrawal on mood and cognitive performance degraded by sleep restriction. *Psychopharmacology (Berl)*, *179*(4), 742–752. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2097-y>
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Morens, D. M., Grandinetti, A., Tung, K. H., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Blanchette, P. L., Curb, J. D., Popper, J. S., & White, L. R. (2000). Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*, *283*(20), 2674–2679. <https://doi.org/10.1001/joc91293> [pii]
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, *20*(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Ruusunen, A., Lehto, S. M., Tolmunen, T., Mursu, J., Kaplan, G. A., & Voutilainen, S. (2010). Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutr*, *13*(8), 1215–1220. <https://doi.org/10.1017/S1368980010000509> [pii]
- Ryan, L., Hatfield, C., & Hofstetter, M. (2002). Caffeine reduces time-of-day effects on memory performance in older adults. *Psychol Sci*, *13*(1), 68–71. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00412>
- Saab, S., Mallam, D., Cox, G. A., & Tong, M. J. (2014). Impact of coffee on liver diseases: A systematic review. *Liver Int*, *34*(4), 495–504. <https://doi.org/10.1111/liv.12304>
- Sado, J., Kitamura, T., Kitamura, Y., Sobue, T., Nishino, Y., Tanaka, H., Nakayama, T., Tsuji, I., Ito, H., Suzuki, T., Katanoda, K., & Tominaga, S. (2017). Association between coffee consumption and all-sites cancer incidence and mortality. *Cancer Sci*, *108*(10), 2079–2087. <https://doi.org/10.1111/cas.13328>
- Saito, E., Inoue, M., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Noda, M., Iso, H., & Tsugane, S. (2015). Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*, *101*(5), 1029–1037. <https://doi.org/10.1093/ajcn.114.104273> [pii]
- Salazar-Martinez, E., Willett, W. C., Ascherio, A., Manson, J. E., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2004). Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, *140*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn.114.104273> [pii]
- Sallaberry, C., Nunes, F., Costa, M. S., Fioreze, G. T., Ardaiz, A. P., Botton, P. H., Klaudat, B., Forte, T., Souza, D. O., Elisabetsky, E., & Porciuncula, L. O. (2013). Chronic caffeine prevents changes in inhibitory avoidance memory and hippocampal BDNF immunoreactivity in middle-aged rats. *Neuropharmacology*, *64*, 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.010>
- Schiffmann, S. N., Fisone, G., Moresco, R., Cunha, R. A., & Ferre, S. (2007). Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol*, *83*(5), 277–292. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.05.001>
- Segala, L., Vasilev, G., Raynov, I., Gonzalez, R., & Vassileva, J. (2016). Childhood Symptoms of ADHD and Impulsivity in Abstinent Heroin Users. *J Dual Diagn*, *11*(3–4), 174–178. <https://doi.org/10.1080/15504263.2015.1104482>
- Shah, S., Cho, I.-J., Lee, W., Pyun, W. B., & Ha, E. (2023). Coffee intake and hypertension in Korean adults: Results from KNHANES 2012–2016. *Clinical Hypertension*, *29*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40885-023-00239-4>
- Shao, C., Tang, H., Wang, X., & He, J. (2021). Coffee Consumption and Stroke Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis of more than 2.4 Million Men and Women. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *30*(1), 105452. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105452>
- Sharif, K., Watad, A., Bragazzi, N. L., Adawi, M., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2017). Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage! *Autoimmun Rev*, *16*(7), 712–721. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.007>
- Sherman, S. M., Buckley, T. P., Baena, E., & Ryan, L. (2016). Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Front Psychol*, *7*, 1764. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01764>
- Silva, A. C., Lemos, C., Goncalves, F. Q., Pliassova, A. V., Machado, N. J., Silva, H. B., Canas, P. M., Cunha, R. A., Lopes, J. P., & Agostinho, P. (2018). Blockade of adenosine A2A receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, *117*, 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024>
- Siokas, V., Mouliou, D. S., Liampas, I., Aloizou, A.-M., Folia, V., Zoupa, E., Papadimitriou, A., Lavdas, E., Bogdanos, D. P., & Dardiotis, E. (2022). Analysis of ADORA2A rs5760423 and CYP1A2 rs762551 Genetic Variants in Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(22), 14400. <https://doi.org/10.3390/ijms232214400>

- Smith, A. P. (2009). Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. *Hum Psychopharmacol*, 24(1), 29–34. <https://doi.org/10.1002/hup.991>
- Smith, A., Sutherland, D., & Christopher, G. (2005). Effects of repeated doses of caffeine on mood and performance of alert and fatigued volunteers. *J Psychopharmacol*, 19(6), 620–626. <https://doi.org/19/6/620> [pii] 10.1177/0269881105056534
- Solfrizzi, V., Panza, F., Imbimbo, B. P., D’Introno, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Misciagna, G., Guerra, V., Osella, A., Baldereschi, M., Di Carlo, A., Inzitari, D., Seripa, D., Pilotto, A., Sabba, C., Logroscino, G., & Scafato, E. (2015). Coffee Consumption Habits and the Risk of Mild Cognitive Impairment: The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Alzheimers Dis*, 47(4), 889–899. <https://doi.org/JAD150333> [pii] 10.3233/JAD-150333
- Song, I. S., Han, K., Ryu, J. J., Choi, Y. J., & Park, J. B. (2018). Coffee Intake as a Risk Indicator for Tooth Loss in Korean Adults. *Sci Rep*, 8(1), 2392. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20789-0> 10.1038/s41598-018-20789-0 [pii]
- Sugiyama, K., Kuriyama, S., Akhter, M., Kakizaki, M., Nakaya, N., Ohmori-Matsuda, K., Shimazu, T., Nagai, M., Sugawara, Y., Hozawa, A., Fukao, A., & Tsuji, I. (2010). Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *J Nutr*, 140(5), 1007–1013. <https://doi.org/jn.109.109314> [pii] 10.3945/jn.109.109314
- Sugiyama, K., Tomata, Y., Kaiho, Y., Honkura, K., Sugawara, Y., & Tsuji, I. (2016). Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Alzheimers Dis*, 50(2), 491–500. <https://doi.org/JAD150693> [pii] 10.3233/JAD-150693
- Surma, S., Romańczyk, M., Filipiak, K. J., & Lip, G. Y. H. (2023). Coffee and cardiac arrhythmias: Up-date review of the literature and clinical studies. *Cardiology Journal*, 30(4), 654–667. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0068>
- Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., & Enck, P. (2017). The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: A comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr*, 56(7), 2215–2244. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1> 10.1007/s00394-017-1379-1 [pii]
- Takahashi, M. (2023). Adenosine A2A signals and dystonia. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 170, pp. 179–184). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.imr.2023.06.001>
- Tanskanen, A., Tuomilehto, J., Viinamaki, H., Vartiainen, E., Lehtonen, J., & Puska, P. (2000). Heavy coffee drinking and the risk of suicide. *Eur J Epidemiol*, 16(9), 789–791.
- Temido-Ferreira, M., Ferreira, D. G., Batalha, V. L., Marques-Morgado, I., Coelho, J. E., Pereira, P., Gomes, R., Pinto, A., Carvalho, S., Canas, P. M., Cuvelier, L., Buee-Scherrer, V., Favre, E., Baqi, Y., Muller, C. E., Pimentel, J., Schiffmann, S. N., Buee, L., Bader, M., ... Lopes, L. V. (2018). Age-related shift in LTD is dependent on neuronal adenosine A2A receptors interplay with mGluR5 and NMDA receptors. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0110-9> 10.1038/s41380-018-0110-9 [pii]
- Tenore, G. C., Daglia, M., Orlando, V., D’Urso, E., Saadat, S. H., Novellino, E., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2015). Coffee and Depression: A Short Review of Literature. *Curr Pharm Des*, 21(34), 5034–5040. <https://doi.org/CPD-EPUB-69857> [pii]
- Tohda, C., Kuboyama, T., & Komatsu, K. (2005). Search for natural products related to regeneration of the neuronal network. *Neurosignals*, 14(1–2), 34–45. <https://doi.org/85384> [pii] 10.1159/000085384
- Torabynasab, K., Shahinfar, H., Payandeh, N., & Jazayeri, S. (2023). Association between dietary caffeine, coffee, and tea consumption and depressive symptoms in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1051444. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1051444>
- Trautmann, C., Burek, D., Hübner, C. A., Girault, J.-A., & Engmann, O. (2020). A regulatory pathway linking caffeine action, mood and the diurnal clock. *Neuropharmacology*, 172, 108133. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108133>
- Ullrich, S., de Vries, Y. C., Kuhn, S., Repantis, D., Dresler, M., & Ohla, K. (2015). Feeling smart: Effects of caffeine and glucose on cognition, mood and self-judgment. *Physiol Behav*, 151, 629–637. [https://doi.org/S0031-9384\(15\)30082-2](https://doi.org/S0031-9384(15)30082-2) [pii] 10.1016/j.physbeh.2015.08.028
- van Boxtel, M. P., Schmitt, J. A., Bosma, H., & Jolles, J. (2003). The effects of habitual caffeine use on cognitive change: A longitudinal perspective. *Pharmacol Biochem Behav*, 75(4), 921–927. <https://doi.org/S0091305703001710> [pii]
- van Dam, R. M., & Feskens, E. J. (2002). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 360(9344), 1477–1478. [https://doi.org/S0140-6736\(02\)11436-X](https://doi.org/S0140-6736(02)11436-X) [pii] 10.1016/S0140-6736(02)11436-X
- van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2005). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *JAMA*, 294(1), 97–104. <https://doi.org/294/1/97> [pii] 10.1001/jama.294.1.97
- Van Dam, R. M., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2020). Coffee, Caffeine, and Health. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 369–378. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816604>
- van Dongen, L. H., Molenberg, F. J., Soedamah-Muthu, S. S., Kromhout, D., & Geleijnse, J. M. (2017). Coffee consumption after myocardial infarction and risk of cardiovascular mortality: A prospective analysis in the Alpha Omega Cohort. *Am J Clin Nutr*, 106(4), 1113–1120. <https://doi.org/ajcn.117.153338> [pii] 10.3945/ajcn.117.153338
- van Gelder, B. M., Buijsse, B., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., & Kromhout, D. (2007). Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: The FINE Study. *Eur J Clin Nutr*, 61(2), 226–232. <https://doi.org/1602495> [pii] 10.1038/sj.ejcn.1602495
- Vaughn, B. P., Robson, S. C., & Burnstock, G. (2012). Pathological roles of purinergic signaling in the liver. *J Hepatol*, 57(4), 916–920. [https://doi.org/S0168-8278\(12\)00434-5](https://doi.org/S0168-8278(12)00434-5) [pii] 10.1016/j.jhep.2012.06.008
- Vercambre, M. N., Berr, C., Ritchie, K., & Kang, J. H. (2013). Caffeine and cognitive decline in elderly women at high vascular risk. *J Alzheimers Dis*, 35(2), 413–421. <https://doi.org/L0P5575816003366> [pii] 10.3233/JAD-122371

- Viana da Silva, S., Haberl, M. G., Zhang, P., Bethge, P., Lemos, C., Goncalves, N., Gorlewicz, A., Malezieux, M., Goncalves, F. Q., Grosjean, N., Blanchet, C., Frick, A., Nagerl, U. V., Cunha, R. A., & Mulle, C. (2016). Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors. *Nat Commun*, 7, 11915. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915> [pii] 10.1038/ncomms11915
- Wang, J., Li, X., & Zhang, D. (2016). Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: A meta-analysis. *Eur J Nutr*, 55(4), 1317–1329. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1139-z> 10.1007/s00394-015-1139-z [pii]
- Wang, L., Shen, X., Wu, Y., & Zhang, D. (2016). Coffee and caffeine consumption and depression: A meta-analysis of observational studies. *Aust N Z J Psychiatry*, 50(3), 228–242. [https://doi.org/0004867415603131](https://doi.org/10.1177/0004867415603131) [pii] 10.1177/0004867415603131
- Wang, M., Li, P., Li, Z., Da Silva, B. S., Zheng, W., Xiang, Z., He, Y., Xu, T., Cordeiro, C., Deng, L., Dai, Y., Ye, M., Lin, Z., Zhou, J., Zhou, X., Ye, F., Cunha, R. A., Chen, J., & Guo, W. (2023). Lateral septum adenosine A2A receptors control stress-induced depressive-like behaviors via signaling to the hypothalamus and habenula. *Nature Communications*, 14(1), 1880. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37601-x>
- Welsh, E. J., Bara, A., Barley, E., & Cates, C. J. (2010). Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD001112. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001112.pub2>
- Wijampreecha, K., Thongprayoon, C., & Ungprasert, P. (2017). Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(2), e8–e12. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000776>
- Williford, E. M., Howley, M. M., Fisher, S. C., Conway, K. M., Romitti, P. A., Reeder, M. R., Olshan, A. F., Reefhuis, J., Browne, M. L., & The National Birth Defects Prevention Study. (2023). Maternal dietary caffeine consumption and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Research*, 115(9), 921–932. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2171>
- Wills, A. M., Eberly, S., Tennis, M., Lang, A. E., Messing, S., Togasaki, D., Tanner, C. M., Kamp, C., Chen, J. F., Oakes, D., McDermott, M. P., & Schwarzschild, M. A. (2013). Caffeine consumption and risk of dyskinesia in CALM-PD. *Mov Disord*, 28(3), 380–383. <https://doi.org/10.1002/mds.25319> *World Population Ageing 2020 Highlights*. (n.d.).
- Wu, J. N., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W. H., Chen, W. Q., Wang, C. L., & Chen, Y. M. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: A meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, 137(3), 216–225. [https://doi.org/S0167-5273\(08\)00849-8](https://doi.org/S0167-5273(08)00849-8) [pii] 10.1016/j.ijcard.2008.06.051
- Wu, L., Sun, D., & He, Y. (2017). Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr*, 36(3), 730–736. [https://doi.org/S0261-5614\(16\)30111-X](https://doi.org/S0261-5614(16)30111-X) [pii] 10.1016/j.clnu.2016.05.015
- Xu, K., Xu, Y., Brown-Jermyn, D., Chen, J. F., Ascherio, A., Dluzen, D. E., & Schwarzschild, M. A. (2006). Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 26(2), 535–541. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3008-05.2006>
- Yamada, K., Kobayashi, M., Shiozaki, S., Ohta, T., Mori, A., Jenner, P., & Kanda, T. (2014). Antidepressant activity of the adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline (KW-6002) on learned helplessness in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(14), 2839–2849. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3454-0>
- Yu, C., Cao, Q., Chen, P., Yang, S., Deng, M., Wang, Y., & Li, L. (2016). An updated dose-response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk. *Sci Rep*, 6, 37488. <https://doi.org/10.1038/srep37488> [pii] 10.1038/srep37488
- Yu, Z. M., Parker, L., & Dummer, T. J. B. (2017). Associations of Coffee, Diet Drinks, and Non-Nutritive Sweetener Use with Depression among Populations in Eastern Canada. *Sci Rep*, 7(1), 6255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06529-w> 10.1038/s41598-017-06529-w [pii]
- Yuan, G., Jankins, T. C., Patrick, C. G., Philbrook, P., Sears, O., Hatfield, S., Sitkovsky, M., Vasdev, N., Liang, S. H., Ondrechen, M. J., Pollastri, M. P., & Jones, G. B. (2017). Fluorinated Adenosine A2A Receptor Antagonists Inspired by Preladenant as Potential Cancer Immunotherapeutics. *Int J Med Chem*, 2017, 4852537. <https://doi.org/10.1155/2017/4852537>
- Yudko, E., & McNiece, S. I. (2014). Relationship between coffee use and depression and anxiety in a population of adult polysubstance abusers. *J Addict Med*, 8(6), 438–442. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000077>
- Zampelas, A., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohou, C., & Stefanadis, C. (2004). Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: The ATTICA study. *Am J Clin Nutr*, 80(4), 862–867. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.862> [pii] 10.1093/ajcn/80.4.862
- Zhang, C., Wang, K., & Wang, H. (2023). Adenosine in cancer immunotherapy: Taking off on a new plane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1878(6), 189005. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189005>
- Zhang, Y., Yang, T., Zeng, C., Wei, J., Li, H., Xiong, Y. L., Yang, Y., Ding, X., & Lei, G. (2016). Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6(7), e009809. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009809> [pii] 10.1136/bmjopen-2015-009809
- Zhao, Y., Wu, K., Zheng, J., Zuo, R., & Li, D. (2015). Association of coffee drinking with all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*, 18(7), 1282–1291. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001438> [pii] 10.1017/S1368980014001438
- Zhou, A., Taylor, A. E., Karhunen, V., Zhan, Y., Rovio, S. P., Lahti, J., Sjogren, P., Byberg, L., Lyall, D. M., Auvinen, J., Lehtimaki, T., Kahonen, M., Nutri-Kahonen, N., Perala, M. M., Michaelsson, K., Mahajan, A., Lind, L., Power, C., Eriksson, J. G., ... Hypponen, E. (2018). Habitual coffee consumption and cognitive function: A Mendelian randomization meta-analysis in up to 415,530 participants. *Sci Rep*, 8(1), 7526. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25919-2>