

ARTIGO DE REVISÃO

CONSUMO DE CAFÉ NA PREVENÇÃO DO MELANOMA: UMA REVISÃO

(COFFEE CONSUMPTION IN THE PREVENTION OF MELANOMA: A REVIEW)

**AUTORES: FRANCIELE CRISTINA BATISTA¹; VANESSA YURI SUZUKI^{2,A}; ISABELA SILVA SAPAG³;
JORGE ALBERTO TORRES MADEIRO LEITE⁴; PAOLA SOARES FERNANDES⁵; CARLOS ROCHA OLIVEIRA⁶;
HEITOR CARVALHO GOMES⁷; LYDIA MASAKO FERREIRA⁸**

¹Aluna do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual da UNIFESP. Universidade Federal de São Paulo – Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo – Brasil.

³Aluna do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual da UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo - Brasil.

⁴Graduando em Medicina - Faculdade Santa Marcelina – São Paulo – Brasil.

⁵Graduanda em Medicina- Universidade Nove de Julho – São Paulo – Brasil.

⁶Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo Brasil.

⁷Universidade Federal de São Paulo – Brasil.

⁸Universidade Federal de São Paulo – Brasil.

RESUMO

Introdução: O consumo do café oferece várias ações benéficas no corpo humano, quando consumido em doses adequadas, dentre elas a ação anti-inflamatória, antioxidante e estimuladora do sistema nervoso central. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do consumo de café na prevenção de melanoma. **Material e Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados em saúde *Medline*, *Lilacs* e *SciELO*, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): nutrição; polifenóis; café; melanoma, nos idiomas português e inglês, considerando o período de junho de 2013 a junho 2020. **Resultados:** Foram encontrados 283 estudos, 111 foram incluídos e 172 excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade. De acordo com a literatura observou-se a capacidade da cafeína de induzir depleção reduzida de tióis e efeito pró-apoptótico seletivamente em células de melanoma, onde o café com cafeína foi constantemente associado a possível efeito protetor no melanoma, mas em altas doses podem estar associada ao desenvolvimento de outras doenças. **Conclusão:** Neste estudo de revisão, o café mostrou-se como um possível agente promissor no câncer de pele melanoma, auxiliando na melhora do prognóstico da doença.

Palavras-chave: polifenóis, café, melanoma.

^AAutor correspondente

Vanessa Yuri Suzuki – E-mail: contato@vanessasuzuki.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9390-058X>.

DOI: <https://doi.org/10.47693/ans.v1i1.8> Artigo recebido em 15 de agosto de 2020; aceito em 23 de agosto 2020; publicado em 15 de setembro de 2020 na *Advances in Nutritional Sciences*, disponível online em <http://ans.healthsciences.com.br/>. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ABSTRACT

Introduction: Coffee consumption offers several beneficial actions on the human body, when consumed in adequate doses, among them the anti-inflammatory, antioxidant, stimulating action of the central nervous system. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the impact of coffee consumption on the prevention of melanoma. **Material and Method:** A bibliographic review was carried out in the health databases Medline, Lilacs and SciELO, using the descriptors in Medical Subject Headings (MeSH): nutrition; polyphenols; coffee; melanoma, in Portuguese and English, considering the period from June 2013 to June 2020. **Results:** 283 studies were found, 111 were included and 172 were excluded because they did not meet the eligibility criteria. According to the literature, caffeine's ability to induce reduced thiol depletion and selectively pro-apoptotic effect in melanoma cells was observed, where coffee with caffeine was constantly associated with a protective and chemopreventive effect, but in high doses associated with the development of other diseases. **Conclusion:** In this review study, coffee proved to be a possible promising agent in melanoma skin cancer, helping to improve the disease's prognosis.

Keywords: polyphenols, coffee, melanoma.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele melanoma se origina da proliferação descontrolada de melanócitos, principalmente por mutações nos genes BRAF e N-RAS, que correspondem a 81% das mutações presentes nesse tipo de câncer de pele [1].

Mais recorrente em adultos de pele branca, o melanoma pode aparecer em qualquer parte do corpo, na pele ou mucosas, na forma de manchas, pintas ou sinais. Nos indivíduos de pele negra, ele é mais comum nas áreas claras, como palmas das mãos e plantas dos pés. É o tipo mais grave de câncer de pele, devido à sua alta possibilidade de provocar metástase e por ser o câncer de pele com maior mortalidade. Entretanto, seu prognóstico pode ser considerado bom se detectado na fase inicial [2].

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 2018 foram diagnosticados 287.723 novos casos e ocorreram 60.712 mortes devido ao melanoma. As perspectivas não são positivas, até 2040, o Instituto estima um aumento de 62% da incidência e de 74% da mortalidade pelo melanoma [3,4].

A cafeína é um alcaloide natural, denominado quimicamente como 1,3,7-trimetilxantina. Proveniente de plantas, como grãos de café, folhas

de chá verde e frutos de cacau, onde se encontra em maior quantidade. No café, encontramos alguns compostos bioativos como os flavonoides, bem como as catequinas e antocianinas, tocoferóis, metilxantinas, ácidos clorogênicos e ácidos hidroxicinâmicos, como o ácido ferúlico e caféico [5]. Dados epidemiológicos, ressaltam que o consumo regular de café pode diminuir o risco de desenvolver certos tipos de câncer, diminuição de diabetes tipo 2 e possível efeito benéfico no aumento metabólico do organismo e oxidação lipídica, resultando em perda de peso [6].

O Café pode ser considerado como a bebida mais consumida no mundo. Em estudo prospectivo, a ingestão de café foi associada a menor probabilidade de desenvolvimento de câncer de próstata, endometrial, colorretal, fígado e melanoma [23]. Além disso, existem outros estudos que estão relacionando o consumo de café e o risco de melanoma cutâneo [7,8,9,10,11,12].

O guia alimentar da população brasileira preconiza o consumo de alimentos in natura e minimamente processados. E ainda, cita exemplos de café da manhã com a inclusão de frutas e café com leite para compor uma parte importante e equilibrada da primeira refeição do dia dos brasileiros [13].

A ingestão de cafeína e o consumo de café estão inversamente associadas ao risco de melanoma

maligno cutâneo, pois podem prevenir a carcinogênese induzida por UV. Diversos mecanismos estão envolvidos, incluindo desintoxicação de agentes cancerígenos, inibição da carcinogênese, indução de apoptose de células cancerígenas, bem como supressão de estresse oxidativo e danos e alterações no DNA [14,15,16,17,18].

Em um estudo de caso-controle na Itália, os autores examinaram a relação entre o consumo de café e melanoma cutâneo e a implicação dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1. Observaram alta frequência de consumo de café (> uma vez ao dia), em comparação com o consumo de café em baixa frequência (≤ 7 vezes por semana), foi associada a efeito protetor do melanoma cutâneo. Quando estratificado pelo genótipo GSTM1 e GSTT1, o efeito protetor do café foi extremamente alto para indivíduos com polimorfismos nulos de GSTM1 e GSTT. O consumo de café para melanoma cutâneo, mostrou efeito protetor em particular para aqueles com deleção homocigótica para GSTM1 e GSTT1 [19].

Investigações adicionais são necessárias para esclarecer o possível papel da cafeína e de outros compostos na redução do risco de melanoma [17].

Diante deste cenário, torna-se relevante avaliar o impacto da ingestão de café na prevenção do desenvolvimento de melanoma maligno cutâneo.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos periódicos disponíveis das principais bases de dados em saúde *Medline*, *Lilacs* e *SciELO*, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): nutrição, polifenóis, café, melanoma, nos idiomas português e inglês, considerando o período de junho 2013 a junho 2020. Para os critérios de elegibilidade, foram considerados de inclusão, os artigos originais ensaios clínicos, caso controle, revisão sistemática e metanálise, estudos em animais, *in vitro* e em pacientes adultos, e de não inclusão, anais e revistas; relatos de caso, artigo de opinião e cartas ao editor.

RESULTADOS

Para este estudo foram selecionados 283 artigos,

10 foram incluídos e 182 excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade.

Em revisão narrativa sistemática da literatura, avaliou-se a ação anti-inflamatória de componentes alimentares no desenvolvimento do melanoma. Dos dezoito estudos de coorte avaliados, sete investigaram o papel do café no melanoma e seis estudos encontraram um efeito protetor. Em conclusão, o único item alimentar anti-inflamatório que foi consistentemente associado a um efeito protetor para o melanoma cutâneo foi o café com cafeína [20].

Já em um estudo de coorte prospectivo nos Estados Unidos, do *National Institutes of Health-AARP*, realizado com 447.357 participantes, foi avaliado por meio de questionário de frequência alimentar (QFA), o consumo de café. Os participantes deste estudo relataram a ingestão de café e café descafeinado, de dois meses anteriores, variando de 0 a 6 ou mais xícaras diariamente, por um período de 10,5 anos. Foi observado que a categoria mais alta de ingestão de café foi inversamente associada ao melanoma maligno (≥ 4 xícaras / dia). Essa associação foi estatisticamente significativa para cafeína (≥ 4 xícaras / dia), mas não para café descafeinado (tendência $P = 0,55$). O estudo mostrou que o maior consumo de café foi associado a diminuição no risco de melanoma [21].

Em revisão sistemática de literatura foram analisados estudos epidemiológicos de coorte e caso-controle, que avaliaram a ingestão de café e o risco de melanoma maligno (MM). Os estudos foram identificados através da busca na base de dados *Medline*. As estimativas de risco específicas do estudo foram agrupadas sob o modelo de efeitos aleatórios. Dois estudos de caso-controle e cinco estudos de coorte foram identificados. Para café com cafeína, o risco relativo total (RR) de MM foi de 0,81 para aqueles com maior quantidade versus menor quantidade de ingestão. Na análise dose-resposta, o RR de MM foi de 0,955 para um aumento de 1 xícara / dia de consumo de café com cafeína e foi encontrada associação linear-dose-resposta. Surpreendentemente, não foi encontrada associação significativa entre o nível de ingestão de café descafeinado e o risco de MM. Contudo esta metanálise sugeriu que café com cafeína pode ter efeitos quimio-preventivos contra a MM, mas não o café sem cafeína. No entanto, mais

estudos prospectivos maiores amostras e estudos de intervenção são necessários para confirmar efeito protetor [14].

Outro estudo de coorte prospectivo, avaliou o efeito do consumo de café em mulheres norueguesas, na faixa etária de 30 a 70 anos que foram selecionadas aleatoriamente, onde preencheram questionário que coletou informações sobre estilo de vida, dieta e estado de saúde. O questionário Estudo Norueguês sobre Mulheres e Câncer NOWAC, foi aplicado e acompanhado por 8 anos. Incluía perguntas sobre o consumo de café diário pelo método de infusão, filtrado, instantâneo ou fervido, e a incidência das queimaduras solares durante a vida. As mulheres foram categorizadas pela consumo total de café filtrado, instantâneo e fervido considerando: consumo leve (≤ 1 xícara / dia), consumo de baixa moderação ($> 1-3$ xícaras / dia), consumo alto ($> 3-5$ copos / dia) e consumo muito alto (> 5 xícaras / dia). Imputação múltipla foi usada para lidar com dados ausentes e modelos de regressão multivariáveis de Cox foram usados para calcular taxas de risco (FC) para melanoma maligno por categoria de consumo de café total, filtrado, instantâneo e fervido. Os autores observaram que os consumidores leves de café filtrado (≤ 1 xícara / dia), tiveram associação inversa estatisticamente significativa com o consumo moderado baixo e consumo moderado de café filtrado e risco de melanoma. Não encontrada associação significativa entre o consumo total, instantâneo ou de café fervido e o risco de melanoma maligno em nenhuma das categorias de consumo. Os dados do estudo NOWAC indicaram que uma ingestão moderada de café filtrado pode reduzir o risco de melanoma maligno [22].

Em estudo de coorte multiétnico realizado com 167.720 participantes no Havaí e Los Angeles, avaliaram a ingestão de café com a incidência de dezesseis tipos de câncer. O consumo de café foi analisado por meio de questionário de frequência alimentar validado. Durante o período médio de 15,3 anos, 34.031 casos incidentes de câncer foram identificados entre os participantes do estudo. A ingestão de café foi inversamente associada ao câncer de fígado, ovário, tireóide e melanoma. A ingestão de café também foi inversamente associada ao câncer de endométrio

em mulheres com índice de massa corporal $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$. As associações foram semelhantes em cinco grupos étnicos e foram observadas principalmente entre aqueles que ingeriram café com cafeína. Maior ingestão de café foi relacionada a menor probabilidade de desenvolvimento de câncer de fígado, ovário, tireóide e endometrial e melanoma [23].

Em uma revisão sistemática com metanálise sobre o consumo de café em melanoma, foram descritos os mecanismos de ação do composto bioativo cafestol. Os indivíduos que consumiram café regularmente tiveram uma redução de 25% no risco de melanoma em comparação com aqueles que consumiram café com pouca frequência. Os autores concluíram que existem benefícios dos compostos bioativos do café relacionados ao melanoma em estudos experimentais, contudo, mesmo existindo uma redução modesta no risco relativo de melanoma entre os consumidores de café, a dose necessária para atingir esse efeito não está bem estabelecida na literatura. Ainda, relataram que as modificações do estilo de vida e proteção solar tópica são uma das principais estratégias preventivas na redução da incidência de melanoma [16].

A associação entre ingestão de cafeína, consumo de café e risco de melanoma foi avaliada em uma revisão, entre três grandes estudos de coorte. Um maior consumo de cafeína, $> 393 \text{ mg/dia}$, e de café com cafeína estavam associados a redução de 22% de risco de melanoma maligno cutâneo comparado com um consumo menor, $< 60 \text{ mg/dia}$, onde a cafeína pode inibir a carcinogênese induzida por UV. Os autores observaram que a ingestão de cafeína e o consumo de café estão inversamente associados ao risco de melanoma maligno cutâneo com base nos dados de três grandes coortes podendo prevenir a carcinogênese induzida por UV [15].

Em um estudo prospectivo de coorte multicêntrico do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), foram examinadas as relações entre o café (total, cafeinado ou descafeinado) e o consumo de chá e o risco de melanoma. O estudo registrou mais de 500.000 participantes com idades entre 25 e 70 anos de dez países europeus em 1992-2000. As informações sobre o consumo de café e chá foram coletadas na linha de base usando questionários alimentares validados específicos de cada país. Os autores

utilizaram os modelos ajustados de regressão de riscos proporcionais de Cox para calcular taxas de risco (FC) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as associações entre consumo de café e chá e risco de melanoma. No geral, 2.712 casos de melanoma foram identificados durante um acompanhamento médio de 14,9 anos entre 476.160 participantes do estudo. O consumo de café com cafeína foi inversamente associado ao risco de melanoma entre homens, mas não entre mulheres. Não houve associação estatisticamente significativa entre o consumo de café ou chá descafeinado e o risco de melanoma entre homens e mulheres. O consumo de café com cafeína foi inversamente associado ao risco de melanoma entre os homens neste grande estudo de coorte. Os autores concluíram que investigações adicionais são necessárias para confirmar as descobertas e esclarecer o possível papel da cafeína e de outros compostos na redução do risco de melanoma [17].

O efeito da cafeína na viabilidade celular e no estado de glutatona das linhas celulares de melanoma melanótico (COLO829) e amelanótico (C32), bem como melanócitos humanos normais foram examinados em um estudo *in vitro*. A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio colorimétrico WST-1 e, em seguida, confirmada pela análise citométrica com *NucleoCounter NC-3000™*. O nível intracelular de tióis reduzidos foi determinado pelo uso do citômetro de imagem baseado em fluorescência. Os resultados obtidos indicaram a capacidade da cafeína de induzir depleção reduzida de tióis e efeito pró-apoptótico seletivamente em células de melanoma. A linha celular COLO829 mostrou ser mais suscetível à metilxantina estudada em comparação às células C32. Esses dados podem apoiar, os recentes estudos epidemiológicos e fornecer bases para futuras pesquisas sobre o mecanismo das propriedades quimiopreventivas da cafeína [24].

Em revisão narrativa para resumir estudos epidemiológicos recentes de dieta e melanoma, os resultados de pesquisas epidemiológicas e experimentais associaram o consumo de vários alimentos e outros nutrientes ao risco de melanoma. A cafeína tem sido associada a um risco menor de melanoma, e álcool e tabagismo a riscos aumentados. A dieta pode influenciar o desenvolvimento do

melanoma por meio de vários mecanismos de ação, como o aumento da apoptose induzida por UV e o aumento da fotossensibilidade. Os autores concluíram que mais estudos epidemiológicos investigando possíveis associações entre padrões alimentares e risco de melanoma devem ser incentivados, pois, são cruciais antes de incorporar intervenções alimentares na prática clínica [25].

O café é uma das matérias-primas mais consumidas no mundo, com grande importância no comércio internacional [11]. Contém vários compostos bioativos, como cafeína, diterpenos, polifenóis, aroma volátil e substâncias erocíclicas, sendo a principal fonte de cafeína para muitas populações [26]. A cafeína (1,3,7-trimetilxantina), subproduto da descafeinação, é o principal componente psicoativo do café [27]. Essa substância pertence ao grupo de compostos das metilxantinas, onde se inclui também o chá, e também contém centenas de outros compostos, como diterpenos (lipídeos), ácidos fenólicos, melanoidinas, *N-methylpyridinium*, acrilamida, trigonelina, *kahweol* e cafestol, com concentrações variadas conforme o tipo de café, método de preparação, método de torra [28].

Possíveis benefícios do café podem estar associados à cafeína [10,11]. A associação inversa de café e melanoma pode ser mediado por vários mecanismos, incluindo desintoxicação de agentes cancerígenos, inibição da carcinogênese, indução de apoptose de células cancerígenas, bem como supressão de estresse oxidativo e danos e alterações no DNA [14,16,17,18].

No entanto, a cafeína, presente no café, pode causar efeitos maléficos ao sistema cardiovascular como o aumento da pressão arterial e arritmias cardíacas. Assim, embora o consumo moderado de café não seja considerado prejudicial à indivíduos saudáveis, existem alguns subgrupos como crianças, gestantes, indivíduos com patologias hepáticas que acometem a produção ou a função das enzimas hepáticas e indivíduos com hipertensão arterial, arritmias cardíacas ou predisposição a estes fatores, que precisam evitar ou deter um maior controle da ingestão do café e de fontes de cafeína [29].

A alimentação pode intervir no surgimento de câncer de pele, através de mecanismos de ação, como o aumento da apoptose induzida por UV e o aumento da fotossensibilidade [25].

De acordo com resultados obtidos por Caini et al. (2017), o consumo de café com cafeína é inversamente associado ao risco de melanoma entre homens, mas não entre mulheres [30]. Já os autores Lukic et al. (2016), em estudo de coorte prospectiva, avaliaram o efeito do consumo de café em mulheres norueguesas, sendo que os dados obtidos indicaram que uma ingestão moderada de café filtrado pode reduzir o risco de melanoma maligno [22].

Em outra abordagem, Lofffield et al. (2015), observaram que a categoria mais alta de ingestão de café foi inversamente associada ao melanoma maligno. Essa associação foi estatisticamente significativa para cafeína, mas não para café descafeinado [21]. Do mesmo modo, em estudos realizados por Liu et al. (2016), não foi encontrada associação significativa entre o nível de ingestão de café descafeinado e o risco de MM [14].

Três grandes coortes prospectivas indicaram que o maior consumo de cafeína e o consumo de café com cafeína foram associados a um menor risco de melanoma maligno cutâneo [21,22,17]. Porém, estudos adicionais sobre o tema são necessários para esclarecer a função da cafeína na redução do risco de melanoma [17,25].

CONCLUSÃO

Neste estudo de revisão, o café mostrou-se como um agente promissor no câncer de pele melanoma. No entanto, ainda são necessários mais estudos biomoleculares e ensaios clínicos randomizados com a finalidade de elucidar possíveis bases futuras do mecanismo de ação do café e sua ação quimiopreventiva, para estabelecer doses adequadas com efeito protetor significativo.

REFERÊNCIAS

- [1] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. **Distinct sets of genetic alterations in melanoma.** *N Engl J Med.* 2005 Nov;20 (353) :2135-47.
- [2] International Agency for Research on Cancer [homepage na internet]. **Cancer Today.** Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 13 jun 2020.
- [3] International Agency for Research on Cancer. **Cancer Tomorrow.** Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow>>. Acesso em: 13 jun 2020.
- [4] Rodrigues NP, Bragagnolo N. **Identification and quantification of bioactive compounds in coffee brews by HPLC– DAD–MSn.** *J. Food Comp.* 2013 Dec;32(2):105–15.
- [5] O’Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. **Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality.** *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep;62(12):1043-51.
- [6] World Health Organization. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.** (2013).
- [7] Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. **Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms.** *Mol Nutr Food Res.* 2014 May;58(5):915-30.
- [8] Nawaz H, Petraro PV, Via C, Ullah S, Lim L, Wild D, Kennedy M, Phillips EM. **Lifestyle medicine curriculum for a preventive medicine residency program: implementation and outcomes.** *Med Educ Online.* 2016;Aug21(0) :1-7.
- [9] Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. **Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review.** *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug;37(0):131-56.
- [10] Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. **Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes.** *BMJ.* 2017 Nov;359(0):1-18.
- [11] World Health Organization. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.** (2017).
- [12] Brasil. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.**
- [13] Liu J, Shen B, Shi M, Cai J. **Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study.** *PLoS One.* 2016 Jan;11(1):1-14.

- [14] Wu S, Han J, Song F, Cho E, Gao X, Hunter DJ, Qureshi AA. **Caffeine Intake, Coffee Consumption, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma.** *Epidemiology.* 2015 Nov;26(6):898-908.
- [15] Yew YW, Lai YC, Schwartz RA. **Coffee Consumption and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.** *Am J Clin Dermatol.* 2016 Apr;17(2):113-23.
- [16] Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, Hemmingsson O, Hammer Bech B, Overvad K, Tjønneland A, Petersen KE, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Cervenka I, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Floegel A, Trichopoulou A, Valanou E, Kritikou M, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Veierød MB, Ghiasvand R, Lukic M, Quirós JR, Chirlaque MD, Ardanaz E, Salamanca Fernández E, Larrañaga N, Zamora-Ros R, Maria Nilsson L, Ljuslinder I, Jirström K, Sonestedt E, Key TJ, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Huybrechts I, Murphy N, Tsilidis KK, Weiderpass E, Palli D. **Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.** *Int J Cancer.* 2017 May;140(10):2246-55.
- [17] Micek A, Godos J, Lafranconi A, Marranzano M, Pajak A. **Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and melanoma risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.** *Int J Food Sci Nutr.* 2018 Jun;69(4):417-26.
- [18] Fortes C, Mastroeni S, Boffetta P, Antonelli G, Pilla MA, Bottà G, Venanzetti F. **The protective effect of coffee consumption on cutaneous melanoma risk and the role of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms.** *Cancer Causes Control.* 2013 Jul;24(10):1779-87.
- [19] Fortes C. **Are anti-inflammatory foods associated with a protective effect for cutaneous melanoma?** *Eur J Cancer Prev.* 2020 May;29(5):466-9.
- [20] Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Hollenbeck AR, Shebl FM, Mayne ST, Sinha R. **Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIHAARP diet and health study.** *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan;107(2):1-9.
- [21] Lukic M, Jareid M, Weiderpass E, Braaten T. **Coffee consumption and the risk of malignant melanoma in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Study.** *BMC Cancer.* 2016 Jul;16(0):1-10.
- [22] Park SY, Freedman ND, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. **Prospective Study of Coffee Consumption and Cancer Incidence in Non-White Populations.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Aug;27(8):928-35.
- [23] Wrześniok D, Rzepka Z, Respondek M, Beberok A, Rok J, Szczepanik K, Buszman E. **Caffeine modulates growth and vitality of human melanotic COLO829 and amelanotic C32 melanoma cells: Preliminary findings.** *Food Chem Toxicol.* 2018 Oct;120(0):566-70.
- [24] Yang K, Fung TT, Nan H. **An Epidemiological Review of Diet and Cutaneous Malignant Melanoma.** *Cancer Epidem Biomar.* 2018 Oct;27(10):1115-22.
- [25] Wang J, Li X, Zhang D. **Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis.** *Eur J Nutr.* 2016 Jun;55(4):1317-29.
- [26] Kuang A, Erlund I, Herder C, Westerhuis JA, Tuomilehto J, Cornelis MC. **Lipidomic Response to Coffee Consumption.** *Nutrients.* 2018 Dec;10(12):1-12.
- [27] Durán CAA, Tsukui A, Santos FK, Martinez ST, Bizzo HR, Rezende CM. **Café: aspectos gerais e seu aproveitamento para além da bebida.** *Rev Virtual Quim.* 2017 Jan-Fev;9(1):107-34.
- [28] Maria YY, Gomide LMM. **Cafeína e café: A dualidade entre seus efeitos tóxicos e antioxidantes.** *Rev InterSaúde.* 2019 Sep;1(1):73-85.
- [29] Caini S, Cattaruzza MS, Bendinelli B, Tosti G, Masala G, Gnagnarella P, Assedi M, Stanganelli I, Palli D, Gandini S. **Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis.** *Eur J Nutr.* 2017 Feb;56(1):1-12.