

BRUNO MAHLER MIOTO

**Influências do consumo de café em diferentes torras em
variáveis cardiológicas de voluntários com doença coronariana
crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Luiz Antonio Machado César

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mioto, Bruno Mahler

Influências do consumo de café em diferentes torras em variáveis
cardiológicas de voluntários com doença coronariana crônica_/ Bruno Mahler
Mioto. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Antônio Machado César.

Descritores: 1.Cafê 2.Caféina 3.Doença da artéria coronariana 4.Teste de
esforço 5.Eletrocardiografia ambulatorial 6.Arritmias cardíacas 7.Pressão
sanguínea 8.Monitorização ambulatorial da pressão arterial

USP/FM/DBD-420/15

Dedicatória

Agradeço a minha esposa, **Bianca**, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades. Com você amo partilhar a vida.

Agradeço também as minhas filhas, **Helena e Cecília**, que embora não tivessem conhecimento disto, iluminaram de maneira especial os meus pensamentos.

Agradeço de forma grandiosa meus pais, **Paulo e Iêda**, a quem eu rogo todas as noites a minha existência e os pilares de minha educação.

Agradecimentos

Ao meu orientador **Dr. Luiz Antônio Machado César**, exemplo de médico e amigo. Sua orientação e incentivo foram fundamentais para concretização desse trabalho.

Ao **Dr. Reynaldo Vicente Amato**, pela contribuição na coleta de dados, pela paciência e disposição para ajudar.

À **Daniela Tarasoutchi**, companheira nessa jornada para obtenção do título de Doutor. Como nutricionista responsável pelo estudo, sua ajuda foi inestimável.

À **Vera Lucia Tuda** e à **Karoline Medeiros Dias Malheiro**, pelo carinho no recrutamento e preparo dos voluntários. O envolvimento de vocês foi fundamental.

Ao **Dr. Cesar José Gruppi** e ao **Dr. Dante Marcelo Artigas Giorgi**, pelo cuidado na interpretação dos exames realizados e que fizeram parte deste estudo.

Aos amigos da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica: **Alexandre da Costa Pereira, Antônio Mansur, Caio de Brito Vianna, João Fernando**

Ferreira, Luís Henrique W. Gowdak, Miguel Antônio Moretti, Nilson

Tavares Poppi e Viviane Zerbinati.

Aos **pacientes** que participaram deste estudo, pela disposição em ajudar o próximo através da ciência.

Aos meus irmãos **Boulangier Miotto Netto e Paulo Roberto Miotto**, por serem meus amigos de todas as horas, conselheiros, estando sempre presentes em minha vida.

A **José Antonio Massaroppe e Maria Amélia Coló Massaroppe**, que sempre me trataram como um filho. O amor e carinho de vocês sempre me ajudaram a enfrentar as dificuldades. A presença de vocês em minha vida tornou esta tese possível.

A **Verônica Borges Miotto, Marcos Borges Miotto, Lucas Massaroppe, Bruno Massaroppe, Cristiane Sato**, e demais membros da minha família, que sempre estão perto de mim, mesmo que em pensamento.

A **Luciano Foroni, Renata, Luca e Isabella**, mais do que amigos, sempre presentes em momentos especiais, com carinho e amor.

A **Deus**, por tudo que conquistei em minha vida, por todas as batalhas que venci, por todos os presentes que ganhei, por ter colocado Bianca em meu caminho e por ter mandado dois anjos para meu lado, Helena e Cecília.

Epígrafe

“O café, a bebida sóbria, o poderoso alimento do cérebro, que eleva a pureza e a lucidez; o café, que remove da imaginação as nuvens e o seu peso sombrio e ilumina a realidade das coisas com súbito brilho da verdade.”

- **Jules Michelet** (1798-1874), historiador francês

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**LISTA DE SÍMBOLOS****LISTA DE TABELAS****LISTA DE FIGURAS****RESUMO****ABSTRACT**

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Café, cafeína e o cenário mundial.....	02
1.2	Cafeína e seus aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos.....	03
1.3	Café não é só cafeína.....	04
1.4	Consumo de café e saúde humana.....	04
1.4.1	Pressão arterial e atividade simpática periférica.....	07
1.4.2	Coração.....	09
2	OBJETIVOS.....	11
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	13
3.1	Casuística.....	14
3.2	Métodos.....	14
3.2.1	Tipos de café e quantidade para consumo.....	17
3.2.2	Cronograma.....	18
3.2.3	Exames.....	21
3.2.3.1	Teste ergométrico.....	21
3.2.3.2	Eletrocardiografia dinâmica (Holter).....	23
3.2.3.3	Monitorização ambulatorial da pressão arterial	25
3.2.4	Análise estatística.....	26
4	RESULTADOS.....	28
4.1	Características gerais dos voluntários estudados.....	29
4.2	Teste ergométrico.....	30
4.2.1	Tempo total de exercício e duplo produto.....	30
4.2.2	Avaliação de isquemia e de tempo de exercício para início de angina.....	32
4.3	Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	35
4.3.1	Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.....	36
4.3.2	Cargas pressóricas.....	37
4.4	Eletrocardiografia dinâmica (Holter).....	38

4.4.1	Frequência cardíaca.....	38
4.4.2	Ectopias ventriculares e supraventriculares.....	40
4.4.3	Variabilidade da frequência cardíaca.....	41
5	DISCUSSÃO.....	44
5.1	Considerações sobre o desenho do estudo.....	45
5.2	Considerações sobre os voluntários incluídos.....	47
5.3	Tolerância ao exercício e isquemia miocárdica.....	48
5.4	Comportamento da pressão arterial.....	49
5.5	Frequência cardíaca, variabilidade de frequência cardíaca e arritmias.....	51
5.6	Limitações do estudo.....	53
6	CONCLUSÃO.....	55
7	ANEXOS.....	57
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

Listas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ABIC	Associação Brasileira da Indústria do Café
AV	Atrioventricular
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CP (PAD)	Carga pressórica para pressão arterial diastólica
CP (PAS)	Carga pressórica para pressão arterial sistólica
CP	Carga pressórica
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ESV	Extrassístoles supraventriculares
ESV/h	Número de extrassístoles supraventriculares por hora
EV	Extrassístoles ventriculares
EV/h	Número de extrassístoles ventriculares por hora
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HF	Componente oscilatório fundamental de alta frequência
Holter	Eletrocardiografia dinâmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronariana percutânea

IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
InCor – HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LF	Componente oscilatório fundamental de baixa frequência
LF/HF	Relação dos componentes oscilatórios fundamentais de baixa frequência e alta frequência, no domínio frequência
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
RVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
T0	Visita inicial
T1	Visita após <i>washout</i> , basal
T2	Visita após primeiro período de consumo de café
T3	Visita após segundo período de consumo de café
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Teste ergométrico

VFC	Variabilidade de frequência cardíaca
ΔT Angina	Tempo de exercício para início de angina
ΔT Exercício	Tempo total de exercício no TE

mL	mililitro
s	segundo
h	hora
Kg	quilograma
mg	miligrama
mcg/mL	micrograma por mililitro
bpm	batimentos por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
mmHg x bpm	produto de mmHg e bpm
ms	milissegundo
g	grama
mg/dL	miligrama por decilitro
g/%	gramas por 100 mililitros
mm³	milímetros cúbicos
km/h	quilômetros por hora
MPH	milhas por hora
min	minuto
mm	milímetro
medidas/h	medidas por hora
N	número
p	P valor
=	igual a
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor

\leq	menor ou igual
\pm	mais ou menos
%	porcentagem
IMC	índice de massa corpórea
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
mL/d	mililitros por dia

Tabela 1	Critérios de inclusão e exclusão dos voluntários no estudo.....	18
Tabela 2	Cronograma A (escolhido por randomização).....	20
Tabela 3	Cronograma B (escolhido por randomização).....	20
Tabela 4	Protocolo Modificado de BRUCE.....	21
Tabela 5	Características gerais dos voluntários (N =41).....	31
Tabela 6	Teste Ergométrico (N = 41).....	32
Tabela 7	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (N = 41).....	37
Tabela 8	Eletrocardiografia Dinâmica (N=39).....	42

Figura 1	Desenho do estudo desde a randomização e incluindo todas as visitas de avaliação e <i>crossover</i> , com os respectivos períodos de <i>washout</i> e consumo de café (nas torras média e escura). No cronograma “A”, os voluntários iniciaram o período de consumo de café pela torra escura. No cronograma “B”, iniciaram pela torra media.....	16
Figura 2	A- Gráfico representando Média \pm DP do Tempo total de Exercício no TE, em segundos ($p = 0,002$). B- Gráfico representando Média \pm DP do Duplo Produto no TE, em mmHg x bpm ($p = 0,954$).....	33
Figura 3	Curva de Kaplan-Meier: Porcentagem de pacientes livres de angina durante o TE (após período basal, após torra escura e após torra média ($p = 0,856$)).....	34
Figura 4	A- Gráfico representando Média \pm DP do tempo para início de angina nos 13 voluntários que apresentaram angina no TE realizado nas 3 visitas (T1, T2 e T3) ($p = 0,06$). B- Comportamento do tempo para início de angina em cada um dos 13 voluntários que apresentaram angina no TE nas 3 visitas.....	35
Figura 5	A- Gráfico representando Média \pm DP da PAS no MAPA (24 horas), em mmHg ($p = 0,065$). B- Gráfico representando Média \pm DP da PAD no MAPA (24 horas), em mmHg ($p = 0,143$). C- Gráfico representando os valores de CP (PAS) (mediana, valor máximo e mínimo), expressos em % ($p = 0,953$). D- Gráfico representando os valores de CP (PAD) (mediana, valor máximo e mínimo), expressos em % ($p = 0,031$).....	39
Figura 6	A- Gráfico representando Média \pm DP da FC Média no Holter (24 horas), em bpm ($p = 0,59$). B- Gráfico representando Média \pm DP do SDNN (VFC) no Holter (24 horas), em ms ($p =$	

0,16). C- Gráfico representando o número total de extrassístoles supraventriculares (mediana, valor máximo e mínimo) no Holter ($p = 0,77$). D- Gráfico representando o número total de extrassístoles ventriculares (mediana, valor máximo e mínimo) no Holter ($p = 0,17$)..... 43

Resumo

Mioto BM. *Influências do consumo de café em diferentes torras em variáveis cardiológicas de voluntários com doença coronariana crônica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Os efeitos do consumo de café na frequência e ritmo cardíaco, na pressão arterial e risco cardiovascular permanecem um assunto controverso. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do consumo de café filtrado nas torras escura e média na frequência cardíaca (FC), na frequência de extrassístoles, na variabilidade de frequência cardíaca (VFC), na pressão arterial, na tolerância ao exercício e em isquemia e angina em voluntários com doença arterial coronariana (DAC). **MÉTODOS:** Em um ensaio clínico randomizado e com *crossover*, comparamos o efeito do consumo de 450 a 600 ml de café nas torras escura e média em 41 voluntários com DAC, com idade média de $64,5 \pm 6,7$ anos, sendo que 33 eram do sexo masculino (80,5%). Após período de *washout* (período basal) e após cada período de quatro semanas de consumo de café (em ambas torras), os voluntários foram submetidos a teste ergométrico (TE), monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e eletrocardiografia dinâmica (Holter). **RESULTADOS:** O consumo contínuo de café não exerceu nenhum efeito deletério na isquemia miocárdica desencadeada por esforço no teste ergométrico. O tempo total de exercício (ΔT Exercício) foi de $566,59 \pm 192,40$, $599,39 \pm 205,60$ e $602,22 \pm 210,24$ segundos (s), respectivamente para o momento basal (após *washout*), após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,002$). Na MAPA, as variáveis encontradas após período basal, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média foram, respectivamente: pressão arterial sistólica (PAS) de $110,59 \pm 12,05$, $111,83 \pm 12,89$ e $114,32 \pm 11,89$ mmHg (média \pm DP, $p = 0,065$); e pressão arterial diastólica (PAD) de $64,10 \pm 8,99$, $64,85 \pm 9,31$ e $66,27 \pm 9,59$ mmHg (média \pm DP, $p = 0,143$). Os valores a seguir foram obtidos através do Holter após período basal, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média, respectivamente: FC Média de $67,38 \pm 8,44$, $66,51 \pm 8,11$, e $67,44 \pm 8,54$ (média \pm DP, $p = 0,59$); frequência de extrassístoles supraventriculares (ESV) de 21 (75), 22 (59), e 18 (85) [mediana (intervalo interquartil), $p = 0,77$]; frequência de extrassístoles ventriculares (EV) de 8 (426), 10 (123), e 8 (36) [mediana (intervalo interquartil), $p = 0,17$]; e desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) de $129,87 \pm 32,82$, $134,74 \pm 30,90$, e $128,31 \pm 28,12$ (média \pm DP, $p = 0,16$). **CONCLUSÕES:** Neste estudo, o consumo contínuo de café aumentou a tolerância ao exercício, não afetou de forma significativa a pressão arterial, o ritmo e a frequência cardíaca e não aumentou a frequência de extrassístoles ventriculares e supraventriculares. Com relação a presença de isquemia e/ou angina no TE, não ocorreram modificações relacionadas ao consumo de café em ambas torras.

Descritores: Café; Cafeína; Doença da Artéria Coronariana; Teste de Esforço; Eletrocardiografia Ambulatorial; Arritmias Cardíacas; Pressão Sanguínea; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Abstract

Mioto BM. *Effects of two roasts of coffee consumption on cardiological parameters in volunteers with coronary artery disease* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

BACKGROUND: The effect of coffee on heart rate (HR), cardiac rhythm, blood pressure (BP) and cardiovascular risk has long been a controversial issue. The aim of this study was to compare the effects of dark roast (DR) and medium-dark roast (MDR) paper-filtered coffee on HR, premature complexes, heart rate variability (HRV), BP, total exercise time (ΔT Exercise) and exercise-induced angina pectoris in volunteers with coronary artery disease (CAD). **METHODS:** In a randomized crossover trial, we compared the effects of consuming three to four cups (150 mL) of DR and MDR coffee per day for 4 weeks in 41 volunteers with CAD, with 64.5 ± 6.7 years old, 33 men (80.5%). At baseline and after each 4-week period of drinking, the subjects were submitted to treadmill test, ambulatory blood pressure monitoring (24-h ABPM) and 24-hour Holter electrocardiograms (24-h Holter). **RESULTS:** The continuous coffee consumption had no deleterious effect on exercise-induced angina pectoris on treadmill test. The ΔT Exercise at baseline and after ingesting DR and MDR were 566.59 ± 192.40 , 599.39 ± 205.60 and 602.22 ± 210.24 seconds, respectively (mean \pm SD, $p = 0.002$). The analyzed parameters on 24-h ABPM at baseline and after 4 weeks of DR and MDR coffee consumption were, respectively: systolic BP of 110.59 ± 12.05 , 111.83 ± 12.89 and 114.32 ± 11.89 mmHg (mean \pm SD, $p = 0.065$); and diastolic BP of 64.10 ± 8.99 , 64.85 ± 9.31 e 66.27 ± 9.59 mmHg (mean \pm SD, $p = 0,143$). The following values were obtained on 24-h Holter at baseline and after 4 weeks of DR and MDR coffee consumption, respectively: average HRs of 67.38 ± 8.44 , 66.51 ± 8.11 , and 67.44 ± 8.54 (mean \pm SD, $p = 0.59$); premature atrial complexes of 21 (75), 22 (59), and 18 (85) [median (IQR), $p = 0.77$]; premature ventricular complexes of 8 (426), 10 (123), and 8 (36) [median (IQR), $p = 0.17$]; and standard deviations of normal to normal R-R intervals (SDNNs) of 129.87 ± 32.82 , 134.74 ± 30.90 , and 128.31 ± 28.12 (mean \pm SD, $p = 0.16$). **CONCLUSIONS:** In this study, continuous coffee consumption increased total exercise time, did not significantly affect blood pressure, HR or HRV and did not increase the frequency of premature complexes in volunteers with CAD. Furthermore, continuous coffee consumption had no deleterious effect on exercise-induced angina pectoris.

Descriptors: Coffee; Caffeine; Coronary Artery Disease; Exercise Test; Electrocardiography, Ambulatory; Arrhythmias, Cardiac; Blood Pressure; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

1. Introdução

O estudo proposto é um subestudo do Projeto Temático Estudo sobre os Efeitos do Café e o Coração (SDC 2500/04/120 e CAPPesq N. 879/04), financiado pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa).

1.1 Café, cafeína e o cenário mundial

Na atualidade as plantas mais consumidas no mundo são a *Coffea arabica* (café), a *Cola acuminata* (bebidas tipo Cola) e a *Thea sinensis* (chá). No Brasil a *Paullinia cupana* (guaraná) e o *Ilex paraguariensis* (mate) também fazem parte da lista. A cafeína é a substância química comum e presente em todas as bebidas feitas com estas diferentes plantas.

O café é essencial para a economia e política de muitos países em desenvolvimento, e sua importância na economia mundial é inquestionável. Esta bebida é um importante gerador de riqueza, sendo que o Brasil é o maior produtor e exportador mundial de café e colheu, na safra 2014, mais de 45,3 milhões de sacas de 60 Kg beneficiadas. O Vietnã é o segundo maior produtor de café, com produção estimada de cerca de 29 milhões de sacas por ano (1).

Além disso, o Brasil também é o segundo maior mercado consumidor de café, e café é o segundo alimento mais consumido no Brasil, com uma prevalência de 79% (2). A ingestão média diária de café pela população brasileira foi estimada em 163 ml per capita. A comparação entre os sexos mostrou que o consumo foi 12% maior entre os homens, principalmente entre os homens mais velhos (com mais de 60 anos). O método mais comum de preparo do café foi o filtrado ou café instantâneo (71%) e a principal forma de se adoçar foi com adição de açúcar (87%) (3).

Apesar do consumo de café ter sido adotado como um hábito universal, presente em todos os lares e instituições, o café parece ainda amargar de certos preconceitos, além do desconhecimento sobre sua relação com a saúde humana, carregando um estigma, quase superstição, de que pode fazer mal à saúde e que possui apenas cafeína. Contudo, tais críticas não estão sendo comprovadas pela comunidade científica internacional (4).

A cafeína é o elemento do café mais estudado até o momento e o principal responsável pelas propriedades estimulantes que deram a popularidade à bebida.

1.2 Cafeína e seus aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos

Mais de 99% de uma dose oral de cafeína são absorvidos, com concentrações plasmáticas máximas atingidas em 15 a 45 minutos. Uma dose de 250 mg determina concentrações plasmáticas entre 5 e 25 mcg/mL. Após entrar na corrente sanguínea, a cafeína é distribuída a todas as células do organismo, onde penetra livremente.

A principal rota de eliminação da cafeína e das demais metilxantinas é o fígado que leva um certo tempo para metabolizá-las. Os metabólitos formados, juntamente com uma pequena parcela de cafeína intacta, são excretados pela urina. A meia vida da cafeína apresenta uma grande variação individual, oscilando entre 3 e 7,5 horas em indivíduos normais (5).

1.3 Café não é só cafeína

A maioria das pessoas que toma café diariamente ignora quais são as substâncias que estão presentes no café e pensa que o café contém apenas ou principalmente cafeína. Grande engano pois o café possui apenas 1 a 2,5 % de cafeína e diversas outras substâncias em maior quantidade. E estas outras substâncias podem até ser mais importantes do que a cafeína para o organismo humano. O café possui além de uma grande variedade de minerais, aminoácidos, lipídeos como triglicerídeos e ácidos graxos livres, açúcares e polissacarídeos. Adicionalmente o café também possui uma vitamina do complexo B, a niacina (vitamina PP) e, em maior quantidade que todos os demais componentes, os ácidos clorogênicos, na proporção de 7 a 10%, isto é, 3 a 5 vezes mais que a cafeína (4).

Apenas a cafeína é termoestável, isto é, não é destruída com a torrefação excessiva. As demais substâncias, como aminoácidos, açúcares, lipídeos, niacina e os ácidos clorogênicos podem ser modificadas, formadas ou mesmo destruídas durante o processo de torra. O café com torra ideal é aquele que possui a cor marrom, tipo chocolate (marrom claro ou marrom escuro). O café preto, torrado excessivamente, possui apenas a cafeína e uma grande quantidade de cinzas.

1.4 Consumo de café e saúde humana

Muitas são as informações sobre a relação do café com a saúde das pessoas. A começar por sua ação estimulante da secreção ácida e de pepsina

no estômago, o que leva à contraindicação do seu consumo por portadores de úlcera ou gastrite em atividade.

Embora tenha havido momentos nos quais houve a crença de que o café poderia ser um produto cancerígeno, hoje esta hipótese é refutada por criteriosas pesquisas. Alguns desses estudos reportando até uma associação inversa entre câncer e consumo de café (6-8). Ao lado desse efeito positivo do consumo de café, há outros estudos sugerindo que o hábito de tomar café está relacionado com menor risco de desenvolver litíase biliar (9). Também são conhecidos os efeitos do café no sistema nervoso central, sendo bastante estudado seus efeitos especialmente no combate à depressão (4).

Outros estudos têm demonstrado que o consumo de café está relacionado a menor incidência de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 (10-13). Em metanálise publicada em 2009, Huxley R et al. demonstraram associação inversa entre consumo de café (tanto cafeinado quanto descafeinado) e incidência de diabetes, sendo que para cada 150ml de café ingerido por dia o risco de desenvolvimento da doença reduz em 7% (14).

Com relação ao perfil lipídico, o consumo de café tem sido relacionado com aumento do colesterol total e do LDL-colesterol em alguns estudos, mas não em todos (15). O Cafestol e o Kahweol são as substâncias particularmente envolvidas, entretanto o filtro de papel retém mais de 80% dessas substâncias gordurosas, impedindo assim o aumento do perfil lipídico (16).

Há muito tempo se investiga a relação entre o consumo diário de café, especialmente em quantidades maiores, e o aumento da morbimortalidade devido às doenças cardiovasculares. Todavia, esse efeito nunca ficou demonstrado de forma clara, especialmente quando se analisa os grandes

estudos epidemiológicos (17, 18). Ainda na análise do contexto desses resultados, alguns pesquisadores sugerem que o ligeiro aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares em homens consumidores de café em alguns estudos poderia ser consequência exclusiva da alta taxa de tabagismo e elevação dos níveis de colesterol que se observa nessas populações (19, 20). Além disso, grandes estudos epidemiológicos mais recentes sugerem que os consumidores regulares de café têm reduzidos os riscos de mortalidade, tanto cardiovascular e por todas as causas (21). Os potenciais benefícios também incluem a proteção contra doenças neurodegenerativas, melhor controle da asma e menor risco de doenças gastrointestinais selecionadas. A ingestão diária de 300 a 450ml de café parece ser segura e não está associada a malefícios a saúde. No entanto, a maioria dos dados sobre os efeitos na saúde são baseados em estudos observacionais, com poucos estudos randomizados e controlados, sendo que associação não prova causalidade (22).

Metanálise publicada por Ding et al., envolvendo 36 estudos de coorte prospectivos e 1.279.804 participantes, demonstrou existir relação não-linear entre consumo de café e risco cardiovascular. O consumo moderado de café foi associado com menor risco de eventos cardiovasculares (o risco foi menor nos indivíduos que consumiram entre 450 a 750ml de café por dia) e o consumo pesado (maior ou igual a 750ml/dia) não foi associado a aumento de risco (23).

Existem inúmeros estudos que tentam mimetizar o uso de café de forma controlada, substituindo-o por cápsulas de cafeína. É verdade, que os efeitos citados anteriormente, na sua maioria, poderiam ser atribuídos à cafeína

mas determinados efeitos, supostamente atribuídos à cafeína, são também observadas após a ingestão de café descafeinado (24). Poucos são os que conhecem a variedade de substâncias encontradas nesta bebida e o quanto esta depende do tipo de planta (se arábica ou robusta), da maneira de se torrar os grãos e também da forma como se prepara a bebida propriamente dita (20, 25, 26).

Os outros componentes do café, sobretudo os ácidos clorogênicos, também possuem importantes efeitos em nosso organismo, já tendo sido demonstrado atividade antioxidante tanto *in vivo* quanto *in vitro* (27). Além disso, recentes evidências sugerem que esses ácidos formam, durante a torra adequada do café, um grande número de compostos, os quinídeos, que atuam no sistema nervoso central (SNC) e com relevantes funções biológicas (4).

1.4.1 Pressão arterial e atividade simpática periférica

Sabe-se há muitos anos, que a pressão arterial (PA) aumenta logo após a ingestão de uma xícara de café e também após ingestão de cafeína em cápsula. Todavia este efeito não persiste em todos os indivíduos, mesmo com várias xícaras de café ao dia.

Sempre houve dúvidas e controvérsias quanto a se o consumo diário de 400 a 600 mg de cafeína ao dia, ingerida pelo consumo de café, provocaria a longo prazo HAS. Michael Klag et al. observando uma população da região de Baltimore, seguida por décadas por questionário no qual se incluiu o hábito de beber café, verificaram a influência do café no aumento da PA ao longo do tempo (28). Para esses cientistas, o hábito de beber café exerce uma evidente

mas pequena influência no aumento da PA e não seria de se esperar que acentuasse o risco de desenvolver HAS, principalmente pelo caráter multifatorial da gênese da hipertensão. Mas o papel do café no desenvolvimento da HAS ainda é controverso, estando sua ingestão relacionada tanto com aumento (29), redução (30) ou até mesmo não interferindo na pressão arterial (31).

Quando comparados os estudos randomizados que avaliaram a ingestão de cafeína isolada ou café, foi observado que o consumo regular de cafeína aumenta a pressão arterial, entretanto quando ingerida através do café, esse efeito da cafeína é atenuado (32).

Por outro lado, não é só a cafeína o princípio ativo existente no café, como bem demonstraram Corti et al. (24). Neste estudo, tanto o café normal quanto o descafeinado provocaram elevação da pressão arterial e da atividade simpática em nervo periférico nos voluntários que não consumiam café habitualmente. Ao lado disto, há sabidamente indivíduos que respondem sempre com elevação de pressão arterial ao tomarem café ou cafeína, enquanto outros, com o tempo deixam de ter a resposta de pressão aumentada, ou seja, desenvolvem tolerância (33). A variabilidade individual da resposta da PA ao consumo de café pode ser parcialmente explicada pela presença de polimorfismos genéticos nos receptores A_{2A} da adenosina e nos receptores α ₂-adrenérgicos (34).

1.4.2 Coração

Sabe-se do efeito da cafeína, em grande quantidade, na elevação da frequência cardíaca por ação no nó sinusal em pessoas normais (35). Não se sabe com certeza a respeito da indução de arritmias, em indivíduos normais ou portadores de cardiopatia. Parece não haver diferença com relação ao aparecimento de arritmias em indivíduos normais que ingerem café mas existe uma elevação nos já portadores de arritmias, embora sem significado clínico. Num estudo no qual se utilizou o ECG de longa duração por 24 horas, Sistema Holter, a ingestão de café não provocou aumento na FC ou na frequência de ectopias ventriculares em indivíduos normais (36). Em outra população estudada, consistindo de 35 pacientes com infarto do miocárdio recente, portanto com maior risco de desenvolver arritmias, a ingestão de 450 mg de cafeína em cápsulas, uma quantidade considerada como moderada se fosse advinda do café, não pareceu interferir na incidência de arritmias ventriculares (37).

Com relação a fibrilação atrial (FA), metanálise de estudos observacionais, envolvendo 115.993 indivíduos, não mostrou aumento no risco de FA associado ao consumo de cafeína (38). Em outro estudo que avaliou o risco de hospitalização por arritmias cardíacas, a relação inversa encontrada entre consumo de café ou cafeína e risco de hospitalização torna improvável que a ingestão moderada de cafeína aumente o risco de arritmia (39).

Além disso, a cafeína é frequentemente usada por atletas para melhorar o desempenho ergogênico, principalmente em provas de resistência. A cafeína pode influenciar na performance, permitindo que o indivíduo se

exercite com maior intensidade e por um período maior (40, 41). A possibilidade de melhora do desempenho físico fez com que este alcalóide permanecesse na lista de substâncias proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional até 2004.

Piters et al., num estudo com teste ergométrico (TE) em esteira logo após a ingestão de café (42), mostraram que há aumento da tolerância ao exercício mesmo em pacientes portadores de doença coronária crônica com angina pectoris. De maneira interessante, seus achados mostraram a mesma resposta naqueles que ingeriram café descafeinado. Também em portadores de DAC, Hirsch et al. mostraram não haver diferenças, antes e após beber café, nos parâmetros avaliados tanto pelo TE quanto pela ecocardiografia (43).

2. Objetivos

Considerando todos os conhecimentos e controvérsias em relação ao café, quanto aos seus reais efeitos quando ingerido no dia a dia, justifica-se este estudo em voluntários com doença coronária confirmada, população com maior risco de eventos cardiovasculares. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do consumo diário de café filtrado nas torra escura e média na frequência cardíaca (FC), na frequência de extrassístoles, na variabilidade de frequência cardíaca (VFC), na pressão arterial, na tolerância ao exercício e em isquemia e angina em voluntários com doença arterial coronariana.

3. Casuística e Métodos

3.1 Casuística

Foram estudados voluntários com DAC comprovada por cinecoronariografia, com ou sem isquemia durante atividade física, com ou sem manifestação de angina do peito, com ou sem DM, desde que com bom controle glicêmico (hemoglobina glicada A1C <7,0%), em uso apenas de hipoglicemiantes orais. Participaram do estudo um total de 41 indivíduos. Os voluntários foram recrutados do Ambulatório de Coronariopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), um hospital terciário.

O Projeto Temático Estudo sobre os Efeitos do Café e o Coração (SDC 2500/04/120 e CAPPesq n°. 879/04) foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa do InCor. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após a apresentação coletiva do mesmo em reuniões marcadas com a presença dos responsáveis pelo estudo (44).

3.2 Métodos

Nesse ensaio clínico randomizado e com *crossover*, comparamos o efeito do consumo de 450 a 600 ml por dia de café torras escura e média por quatro semanas cada em 41 voluntários com doença arterial coronária, que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão descritos na Tabela 1. Após período de *washout* e após cada período de quatro semanas de consumo de café, os voluntários foram submetidos a Eletrocardiografia Dinâmica (Holter),

Teste Ergométrico (TE) e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), como esquematizado na Figura 1.

Além disso, os participantes foram randomizados e subdivididos em dois grupos para o *crossover* (Cronograma A ou Cronograma B de acordo com a randomização), conforme Tabelas 2 e 3.

A forma de preparo do café escolhida para o estudo foi o filtrado em filtro de papel. Esta forma é a mais consumida pela população brasileira. Optamos também por utilizar para cada voluntário duas torras diferentes (torras escura e média), visto que a torrefação influencia na concentração e disponibilidade de diversas substâncias presentes na bebida, podendo assim influenciar no seu efeito biológico (25).

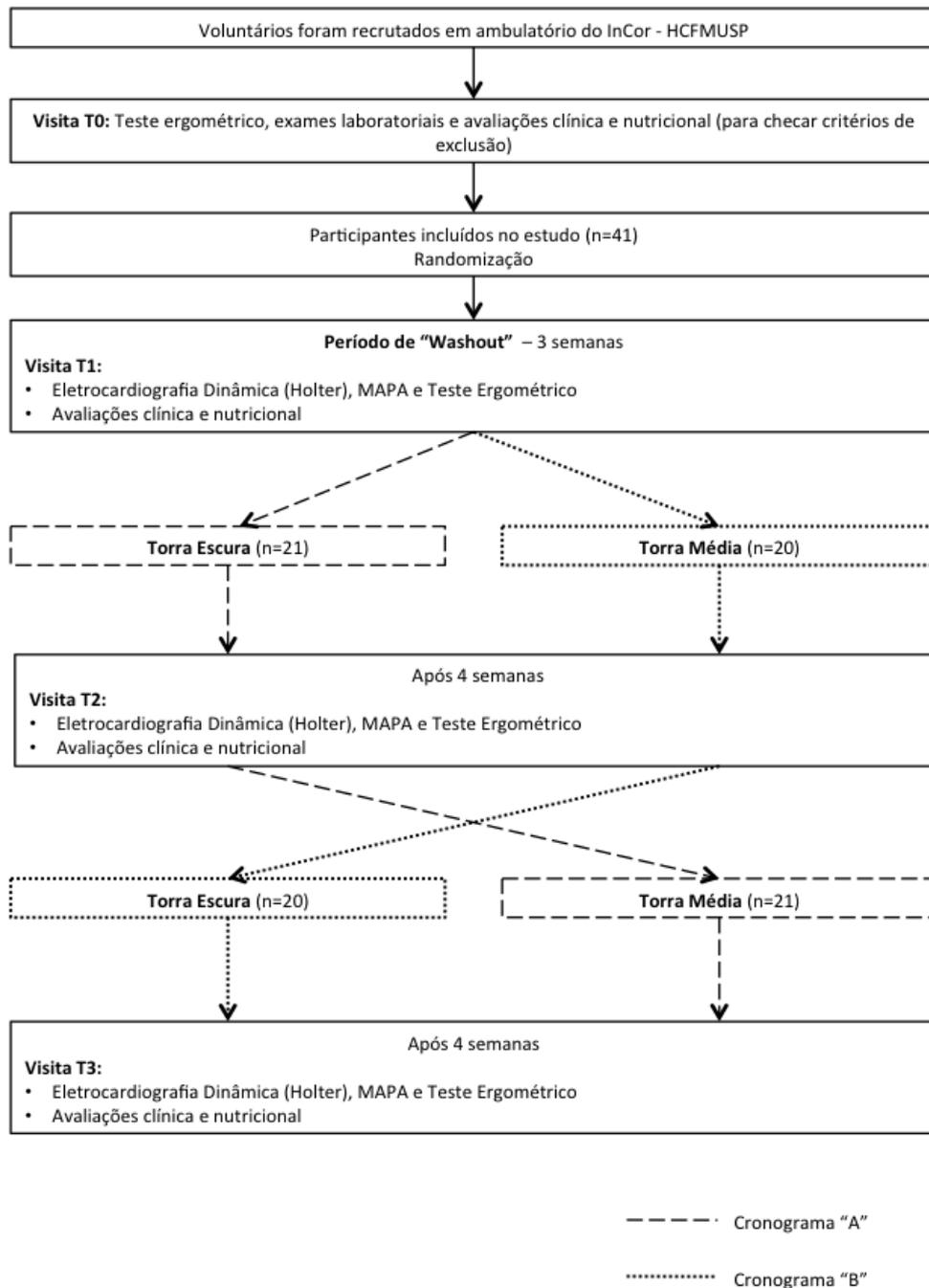


Figura 1- Desenho do estudo desde a randomização e incluindo todas as visitas de avaliação e *crossover*, com os respectivos períodos de *washout* e consumo de café (nas torras média e escura). No cronograma "A", os voluntários iniciaram o período de consumo de café pela torra escura. No cronograma "B", iniciaram pela torra média.

3.2.1 Tipos de café e quantidade para consumo

As marcas e tipos de café utilizados no estudo foram recomendados pela Associação Brasileira da Indústria do Café (ABIC). Todos os voluntários consumiram café em duas torras diferentes (escura e média), e a ordem de consumo foi definida pela randomização.

A forma de preparo da bebida filtrada foi 100g de café para um litro de água. Todos os voluntários receberam acompanhamento com nutricionista, que os orientava em todas as fases do estudo. Todos receberam cafeteira, garrafa térmica, filtros, medidor de água e embalagens de café de 500g.

Todos os voluntários foram orientados a consumir nos períodos de intervenção entre 450 a 600ml de café filtrado por dia, sem um horário fixo. Essa quantidade ingerida diariamente é considerada moderada para indivíduos com idade superior a 15 anos.

Em cada avaliação nutricional foi realizado um recordatório alimentar que tinha como principal objetivo avaliar a aderência dos participantes ao protocolo de estudo. Além disso, após período basal (*washout*) foi dosado nível sérico de cafeína.

Tabela 1- Critérios de inclusão e exclusão dos voluntários no estudo.**Critérios de Inclusão**

1. Presença de DAC crônica e com Idade entre 20 e 80 anos.
2. Não tabagista, ou ex-tabagista há mais de seis meses.
3. Não etilista.

Critérios de Exclusão

1. Dosagens de creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dL; hemoglobina ≤ 12 g/% para os homens e ≤ 11 g/% para as mulheres; plaquetas ≤ 100 mil ou ≥ 400 mil; leucocitose ≥ 12 mil/mm³
2. Glicemia de jejum > 160 .
3. TGO e/ou TGP alteradas, acima dos limites superiores.
4. Distúrbios de condução elétrica no coração.
5. Disfunção ventricular (Fração de Ejeção $< 45\%$)
6. Incapacidade física ou limitações para executar atividade física.
7. História de qualquer doença que, na opinião do Investigador, poderia confundir os resultados do estudo ou colocar o paciente em risco adicional.
8. Incapacidade de compreender os procedimentos do estudo e/ou assinar o TCLE.

3.2.2 Cronograma

Durante o período de seguimento no estudo, num total de 78 dias, cada voluntário realizou quatro visitas (T0, T1, T2 e T3). Foram randomizados (Cronograma A ou Cronograma B) para se estabelecer a ordem de consumo dos dois tipos de torra (média e escura) conforme Tabelas 2 e 3. Entre cada uma das visitas, os voluntários foram orientados com relação ao consumo ou não de café/cafeína conforme discriminado abaixo:

Visita T0 – Anamnese e avaliação inicial de sinais vitais, exame físico e avaliação nutricional. Realização do TE “Treino” com objetivo de ambientar o voluntário ao exame (45).

Início do período sem café e outras “fontes” de cafeína e ácidos clorogênicos. Dez dias após completar a retirada gradual de cafeína da dieta (*washout*), 30% a cada período de 4 dias (período total de 3 semanas).

Visita T1 – Avaliação de sinais vitais, exame físico e consulta com nutricionista. Realização de TE, Holter e MAPA (após período de *washout*).

Início do período com ingestão de café torra escura ou média (*Cronograma “A” ou “B” respectivamente*), por quatro semanas.

Visita T2 – Avaliação de sinais vitais, exame físico e consulta com nutricionista. Realização de TE, Holter e MAPA (após período com ingestão de café por quatro semanas).

Início do período com ingestão de café torra média ou escura (*Cronograma “A” ou “B” respectivamente*), por quatro semanas.

Visita T3 – Avaliação de sinais vitais, exame físico e consulta com nutricionista. Realização de TE, Holter e MAPA (após período com ingestão de café por quatro semanas).

Tabela 2- Cronograma A (escolhido por randomização).

Cronograma A	T0		T1		T2		T3
Período		21 dias Sem café “washout”		28 dias Com café torra escura		28 dias Com café torra média	
Obtenção de TCLE	X						
Avaliação Nutricional	X		X		X		X
Avaliação Médica	X		X		X		X
TE	X		X		X		X
Holter			X		X		X
MAPA			X		X		X
Medicações concomitantes	X		X		X		X
Eventos Adversos			X		X		X

Roteiro de exames e avaliações realizadas em cada uma das visitas. A ordem de consumo das torras diferencia os dois cronogramas.

Tabela 3- Cronograma B (escolhido por randomização).

Cronograma B	T0		T1		T2		T3
Período		21 dias Sem café “washout”		28 dias Com café torra média		28 dias Com café torra escura	
Obtenção de TCLE	X						
Avaliação Nutricional	X		X		X		X
Avaliação Médica	X		X		X		X
TE	X		X		X		X
Holter			X		X		X
MAPA			X		X		X
Medicações concomitantes	X		X		X		X
Eventos Adversos			X		X		X

Roteiro de exames e avaliações realizadas em cada uma das visitas. A ordem de consumo das torras diferencia os dois cronogramas.

3.2.3 Exames

Neste estudo com pacientes portadores de doença arterial coronária foram analisados Teste Ergométrico, Eletrocardiografia Dinâmica e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

3.2.3.1 Teste ergométrico

Condições da realização do teste: todos os exames foram supervisionados pelo mesmo pesquisador e foram realizados aproximadamente no mesmo horário a cada visita. Todos os participantes foram orientados a suspender o uso de betabloqueadores três dias antes do exame. Foi proibido o uso de nitratos durante pelo menos 2 horas antes do teste. Realizou-se o teste de esforço numa esteira rolante utilizando-se o protocolo modificado de Bruce (Tabela 4), com registro do ECG de 12 derivações.

Tabela 4- Protocolo Modificado de BRUCE

Estágio	Velocidade km/h	Velocidade MPH	% Grau	Duração (min)
1	2,7	1,7	0	3
2	2,7	1,7	5	3
3	2,7	1,7	10	3
4	4,0	2,5	12	3
5	5,5	3,4	14	3
6	6,8	4,2	16	3
7	8,1	5,0	18	3
8	8,9	5,5	20	3
9	9,7	6,0	22	3

Como regra, o TE foi continuado até que o paciente tivesse a sensação de que não conseguiria continuar a caminhar/correr na esteira. Contudo, o TE poderia ser encerrado precocemente, quando ocorresse qualquer um dos seguintes eventos:

1. O paciente não consegue mais continuar devido a dispnéia, fadiga, exaustão ou dor nos membros inferiores;
2. A continuação do teste representa um risco para o paciente evidenciado pelos sinais e sintomas, como queda persistente da pressão arterial (de pelo menos 10 mmHg da PAS) ou ausência de aumento na pressão arterial sistólica durante o exercício após 3 estágios;
3. Aumento importante na pressão arterial (pressão arterial sistólica > 250 mmHg);
4. Sensação de desmaio, tontura, suores frios;
5. Arritmias com mais de três extrassístoles consecutivas, fibrilação atrial ou flutter;
6. Distúrbios de condução (bloqueios AV de 2o. e 3o. graus);
7. Nova elevação do segmento ST (de pelo menos 2 mm) em derivações não envolvidas em infarto do miocárdio pregresso;
8. Aparecimento de depressão do segmento ST de tal magnitude, que, na opinião do pesquisador, a continuação do teste representaria risco para o paciente. Como regra, não se deve permitir que a depressão do segmento ST exceda 3 mm.

Os parâmetros a serem medidos antes do teste de esforço foram: frequência cardíaca (bpm) e pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg.

Durante o exercício, aferiu-se a PA a cada 3 minutos e no pico do exercício (quando o teste é realmente interrompido). A FC também foi mensurada no início de cada estágio e no pico do exercício. O ECG foi continuamente monitorado nas 12 derivações. O traçado foi registrado e impresso durante os últimos 10 segundos de cada estágio e obtido um registro adicional no pico do exercício.

O período de recuperação se estendeu por 6 minutos, ou até que a frequência cardíaca e a pressão arterial do paciente retornassem aos valores da linha de base com uma margem de 15% para mais ou para menos. Durante este tempo, a FC, a PA e o ECG de 12 derivações foram registrados no primeiro, terceiro e quinto minutos.

Considerou-se isquemia miocárdica a presença de infradesnivelamento (descendente ou horizontal) do segmento ST ≥ 1 mm com qualquer carga ou supradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm (46).

Os parâmetros analisados foram: tempo total de exercício (ΔT Exercício), duplo produto (obtido pelo produto da FC máxima e PAS máxima no TE), avaliação de presença de isquemia e de tempo de exercício para início de angina (ΔT Angina).

3.2.3.2 Eletrocardiografia dinâmica (Holter)

Técnica do exame e registros: A monitorização do paciente foi feita através de gravadores de Holter Digitais DMS Brasil modelos 300-6 ou 300-7,

de 3 canais, durante 24 horas contínuas. A análise do registro de 24 horas foi feita utilizando-se o programa CardioScan12 (DMS Brasil, versão 12.4.0052a-2008). Cada exame foi analisado por dois avaliadores independentes.

Obteve-se 3 derivações bipolares ortogonais (X, Y e Z) através de 7 eletrodos posicionados da seguinte forma:

1. Linha axilar média esquerda, no quarto espaço intercostal.
2. Linha axilar média direita, no quarto espaço intercostal.
3. Terra – Linha hemiclavicular direita, no sexto espaço intercostal.
4. Articulação manúbrio-clavicular esquerda.
5. Linha hemiclavicular esquerda, na quinta costela.
6. No dorso, em oposição ao apêndice xifóide.
7. Quarta articulação esterno-costal esquerda.

Os parâmetros analisados foram: frequência cardíaca mínima, média e máxima, frequência e características de arritmias ventriculares e supraventriculares e variabilidade de frequência cardíaca (47, 48). Todas as alterações foram correlacionadas com os sintomas documentados pelo paciente em recordatório de 24 horas.

De forma geral, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), que estão relacionadas às influências do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o nó sinusal, sendo uma medida não-invasiva, que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de

doenças. Um dos índices mais utilizados para avaliação da VFC é o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN, expresso em ms).

3.2.3.3 Monitorização ambulatória da pressão arterial

Técnica do exame e registros: A monitorização contínua da pressão arterial, denominada MAPA (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial), forneceu 24 horas consecutivas de medidas, utilizando aparelho SpaceLabs Modelo 9020730, sendo programado para realizar 6 medidas/h da PA em mmHg durante o período do dia, 3 medidas/h da PA durante o período da noite e medidas da FC em bpm. Medições extras de PA poderiam ser iniciadas manualmente a qualquer hora pelo paciente. O tempo médio de uma medição variou de acordo com a pressão arterial e a atividade física, estando ao redor de 30 segundos. Para segurança do paciente, o dispositivo aborta qualquer processo de medição de PA que não for bem sucedido após 90 segundos. Se uma medição de pressão arterial não for bem sucedida por alguma razão ou for cancelada pelo paciente, o dispositivo armazena códigos de erro específicos para identificar a causa do erro.

O manguito foi aplicado com firmeza de forma a se ajustar adequadamente ao braço, pois o dispositivo primeiro infla o manguito para chegar na pressão necessária à medição e posteriormente desinfla.

Com os valores medidos foram obtidas as médias e os respectivos desvios padrão das medidas das pressões sistólica e diastólica nos seguintes períodos:

1. Durante todo o tempo do estudo;
2. Durante a vigília, compreendendo o período das 07:00 às 22:00h;
3. Durante o sono, compreendendo o período das 22:00 às 07:00h.

Os parâmetros analisados foram: pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (ambas obtidas pela média das medidas no período total do exame e também na vigília e no sono), e as cargas pressóricas (tanto da PAS quanto da PAD).

3.2.4 Análise estatística

Através dos dados coletados e organizados nas variáveis de interesse, passou-se a conduzir a análise estatística, do presente estudo, no programa SPSS versão 20.0.0.

A fim de se verificar a normalidade das variáveis, aplicou-se o *Teste de Kolmogorv-Smirnov*, com correção de *Lilliefors*.

O estudo epidemiológico, aqui realizado, foi conduzido de forma longitudinal controlado e, portanto, para variáveis paramétricas utilizou-se a *Análise de Variância (Analysis of Variance – ANOVA) com Medidas Repetidas*, com pós-avaliação, através de *Teste t de Student Pareado*, com correção de *Bonferroni*; para variáveis não-paramétricas, empregou-se o *Teste de Friedman*, com pós-avaliação, através de *Teste U de Wilcoxon*, com correção de *Bonferroni*.

Para avaliar o tempo total de exercício para início de angina no TE, realizamos a análise através do método de Kaplan-Meier.

Em todos os casos, foram considerados testes bicaudais, com significância de 5% (α), intervalos de confiança de 95% calculados para a média e margem de erro de 20% (β).

4. Resultados

4.1 Características gerais dos voluntários estudados

Nesses 41 voluntários, a média de idade dos participantes foi de $64,5 \pm 6,7$ anos, sendo que 33 eram do sexo masculino (80,5%).

Com relação às comorbidades, 37 voluntários eram hipertensos (90,2%), 31 eram dislipidêmicos (75,6%), 3 eram diabéticos (7,1%) e 30 estavam acima do peso ideal, com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (73,2%). Além disso, 15 voluntários apresentavam antecedentes pessoais de infarto agudo do miocárdio prévio (36,6%), 10 já haviam sido revascularizados cirurgicamente (24,4%) e 14 já haviam sido submetidos a intervenção coronariana percutânea (34,1%).

Em relação as medicações de uso contínuo, 41 voluntários utilizavam ácido acetilsalicílico (AAS) (100%), 40 utilizavam estatinas (97,6%), 38 utilizavam betabloqueadores (92,6%) e 31 utilizavam inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (75,6%).

Com relação a aderência ao protocolo, as dosagens séricas de cafeína após período basal encontravam-se abaixo do limite de detecção em todos os voluntários.

Durante as primeiras quatro semanas do período de intervenção, 21 voluntários (51,2%) foram randomizados para iniciar consumo pela torra escura (Cronograma "A") e 20 (48,8%) foram randomizados para torra média (Cronograma "B"). O consumo de café foi de $516,7 \pm 74,0$ mL por dia e $510,9 \pm 68,1$ mL por dia respectivamente para os períodos de consumo da torra escura e da torra média.

Através da avaliação realizada pela nutricionista e pela análise do recordatório alimentar, todos os voluntários se mostraram aderentes ao protocolo de pesquisa, com consumo adequado de café (tanto forma de preparo como também quantidade ingerida). Além disso, não houve variação significativa na dieta dos voluntários em todas as fases do estudo, incluindo alimentos ricos em polifenóis.

Os dados referentes às características gerais dos voluntários estudados estão agrupados na Tabela 5.

4.2 Teste ergométrico

Com o objetivo de expor de forma mais clara os resultados, a análise do teste de esforço foi subdividida em dois tópicos:

1. Tempo total de exercício (ΔT Exercício) e duplo produto (obtido pelo produto da frequência cardíaca máxima e pressão sistólica máxima no TE);
2. Avaliação de presença de isquemia e de tempo de exercício para início de angina.

4.2.1 Tempo total de exercício e duplo produto

O tempo total de exercício (ΔT Exercício) foi de $566,59 \pm 192,40$, $599,39 \pm 205,60$ e $602,22 \pm 210,24$ segundos, respectivamente para o momento basal (após *washout*), após consumo de café torra escura e após

consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,002$). Diante desses resultados, foi observado aumento de 5,8% e 6,3% no ΔT Exercício com o consumo de café nas torras escura e média respectivamente em relação ao período basal.

Tabela 5- Características gerais dos voluntários (N = 41)

Sexo (masculino/feminino, n)	33/8
Idade (Anos)	64,5 \pm 6,7
IMC (kg/m ²)	28,4 \pm 4,1
Consumo de Café (mL/d)	
Torra Escura	516,7 \pm 74,0
Torra Média	510,9 \pm 68,1
Medicações (%)	
Betabloqueadores	92,6
Estatinas	97,6
AAS	100,0
iECA/BRA	75,6
Diabetes mellitus (%)	7,1
Dislipidemia (%)	75,6
Hipertensão Arterial (%)	90,2
IAM prévio (%)	36,6
RVM Prévia (%)	24,4
ICP Prévia (%)	34,1

Os dados estão expressos como média \pm desvio padrão, número ou porcentagem. IMC, índice de massa corpórea; AAS, ácido acetilsalicílico; iECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; IAM, infarto agudo do miocárdio; RVM, cirurgia de revascularização miocárdica; ICP, intervenção coronariana percutânea.

Os valores de duplo produto (em mmHg x bpm) no TE no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram respectivamente 23.329,02 \pm 4.233,11, 23.197,80 \pm 4.223,58 e 23.196,34 \pm 3.794,21 (média \pm DP, $p = 0,954$). Esses resultados estão descritos na Tabela 6 e representados graficamente na Figura 2.

Analisando separadamente os 27 voluntários que apresentaram evidências de isquemia em pelo menos um TE durante o período de seguimento no estudo, o ΔT Exercício foi de $514,37 \pm 183,58$, $534,41 \pm 185,87$ e $539,67 \pm 195,32$ segundos, após *washout*, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,056$), respectivamente.

Tabela 6- Teste Ergométrico (N = 41)

	Basal	Torra Escura	Torra Média	p
ΔT Exercício	566,59 \pm 192,40	599,39 \pm 205,60	602,22 \pm 210,24	0,002
Duplo Produto	23.329,02 \pm 4233,11	23.197,75 \pm 4.223,58	23.196,34 \pm 3.794,21	0,954

Resultados expressos como Média \pm Desvio Padrão
 ΔT Exercício (tempo total de exercício) em segundos (s) e Duplo Produto em mmHg x bpm

4.2.2 Avaliação de isquemia e de tempo de exercício para início de angina

Quando avaliamos a presença ou ausência de isquemia miocárdica pelo teste de esforço, foi observado que 26 voluntários (63,4%) apresentaram isquemia no momento basal, 27 (65,9%) após o período com consumo de café torra escura e 27 (65,9%) após período com consumo de café torra média ($p = 0,96$).

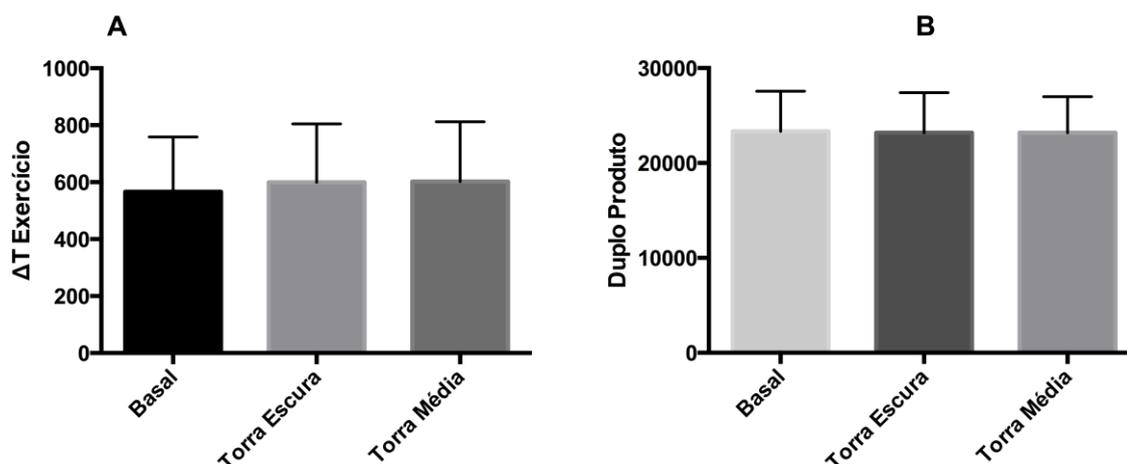
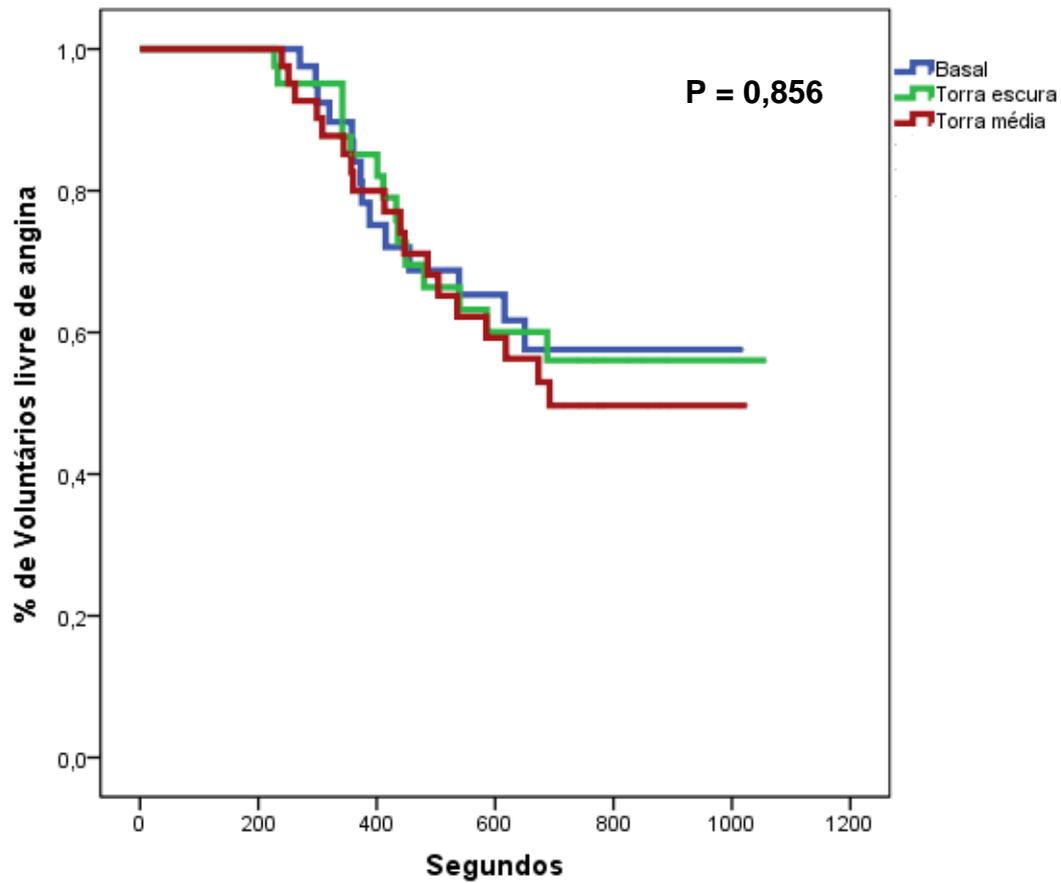


Figura 2 A- Gráfico representando Média \pm DP do Tempo total de Exercício no TE, em segundos ($p = 0,002$). B- Gráfico representando Média \pm DP do Duplo Produto no TE, em mmHg x bpm ($p = 0,954$)

Com relação a presença de angina durante o TE, 14 voluntários (34,1%) apresentaram angina no momento basal, 15 (36,6%) após o período com consumo de café torra escura e 18 (43,9%) após período com consumo de café torra média ($p = 0,64$).

A análise através do método de Kaplan-Meier (Figura 3) demonstrou que não houve diferença nos tempos de exercício para início de angina (ΔT Angina) após período basal, após consumo de café torra escura e após torra média ($p = 0,856$).

Além disso, dos 41 voluntários que participaram do estudo, 13 apresentaram angina durante o TE nas 3 visitas (após *washout*, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média). Nesses voluntários, ΔT Angina após período basal, após torra escura e após torra média foram $392,3 \pm 105,3$, $421,2 \pm 131,2$ e $432,0 \pm 130,2$ segundos, respectivamente (média \pm DP, $p = 0,06$) (Figura 4).

**Nº sob risco**

Basal:	41	24	18	4	1	0
Torra Escura	41	28	18	6	2	0
Torra Média:	41	27	20	5	2	0

Figura 3- Curva de Kaplan-Meier: Porcentagem de pacientes livres de angina durante o TE (após período basal, após torra escura e após torra média ($p = 0,856$))

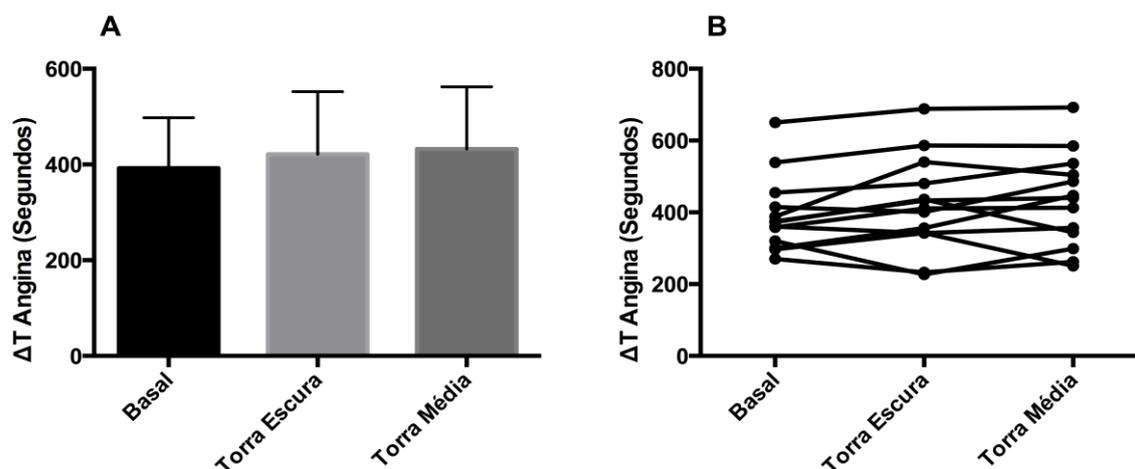


Figura 4- A- Gráfico representando Média \pm DP do tempo para início de angina nos 13 voluntários que apresentaram angina no TE realizado nas 3 visitas (T1, T2 e T3) ($p = 0,06$). B- Comportamento do tempo para início de angina em cada um dos 13 voluntários que apresentaram angina no TE nas 3 visitas.

4.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Na análise dos resultados provenientes da MAPA, os parâmetros analisados foram a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), obtidas pela média das medidas de pressão realizadas durante o período do exame. Além dos valores médios obtidos durante todo exame (24 horas de gravação), também analisamos separadamente os períodos de vigília e sono (Tabela 7). Analisamos também as cargas pressóricas durante todo exame, tanto da PAS quanto da PAD. Esses resultados estão representados graficamente na Figura 5.

4.3.1 Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica

Com relação ao período total da MAPA (24 horas), a PAS foi de $110,59 \pm 12,05$, $111,83 \pm 12,89$ e $114,32 \pm 11,89$ mmHg, respectivamente para o momento basal (após *washout*), após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,065$). Com relação a PAD, os valores encontrados foram respectivamente $64,10 \pm 8,99$, $64,85 \pm 9,31$ e $66,27 \pm 9,59$ mmHg (média \pm DP, $p = 0,143$).

Quando consideramos apenas o período de vigília, a PAS foi de $112,63 \pm 12,80$, $114,34 \pm 13,89$ e $116,56 \pm 12,66$ mmHg, respectivamente para o momento basal, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,072$). Com relação a PAD, os valores encontrados foram respectivamente $66,22 \pm 9,96$, $67,27 \pm 9,85$ e $68,39 \pm 9,85$ mmHg (média \pm DP, $p = 0,195$).

Quando consideramos apenas o período de sono, a PAS foi de $105,85 \pm 12,62$, $105,66 \pm 12,98$ e $108,83 \pm 12,87$ mmHg, respectivamente para o momento basal, após consumo de café torra escura e após consumo de café torra média (média \pm DP, $p = 0,236$). Com relação a PAD, os valores encontrados foram respectivamente $59,46 \pm 8,88$, $58,93 \pm 8,94$ e $61,27 \pm 10,25$ mmHg (média \pm DP, $p < 0,001$).

4.3.2 Cargas pressóricas

As cargas pressóricas (CP) são definidas pela porcentagem de medidas de PA acima de determinado valor de corte dito normal (vigília $\geq 135 \times 85$ mmHg e sono $\geq 120 \times 70$ mmHg). Elas são obtidas para a PAS e para a PAD.

Com relação a CP para PAS [CP (PAS)] , os valores obtidos no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram 5,70% (20,45%), 5,60% (18,05%) e 5,20% (20,00%), respectivamente [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,953$].

Com relação a CP para PAD [CP (PAD)] , os valores obtidos no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram 4,10% (13,00%), 1,20% (9,30%) e 5,00% (11,00%), respectivamente [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,031$]. Nessa análise, o valor da CP (PAD) para o período após torra escura foi estatisticamente inferior ao valor da CP(PAD) para o período após torra média.

Tabela 7- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (N = 41)

	Basal	Torra Escura	Torra Média	p
PAS (24h)	110,59 \pm 12,05	111,83 \pm 12,89	114,32 \pm 11,89	0,065
PAD (24h)	64,10 \pm 8,99	64,85 \pm 9,31	66,27 \pm 9,59	0,143
PAS (Vigília)	112,63 \pm 12,80	114,34 \pm 13,89	116,56 \pm 12,66	0,072
PAD (Vigília)	66,22 \pm 9,96	67,27 \pm 9,85	68,39 \pm 9,85	0,195
PAS (Sono)	105,85 \pm 12,62	105,66 \pm 12,98	108,83 \pm 12,87	0,236
PAD (Sono)	59,46 \pm 8,88	58,93 \pm 8,94	61,27 \pm 10,25	<0,001

Resultados expressos como Média \pm Desvio Padrão.

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; ambas nos períodos total do MAPA (24h), durante o período de vigília e durante o período de sono.

PAS Média e PAD Média expressas em mmHg

4.4 Eletrocardiografia dinâmica (HOLTER)

Em relação a análise dos resultados da eletrocardiografia dinâmica, dois voluntários foram excluídos após completarem todo o cronograma do estudo em função de problemas técnicos com o registro de pelo menos um dos exames realizados. Com isso, nessa análise 39 voluntários foram avaliados.

Com o objetivo de expor de forma mais clara os resultados, a análise da eletrocardiografia dinâmica (Holter) foi subdividida em três tópicos:

1. Frequência cardíaca (FC);
2. Ectopias ventriculares e supraventriculares;
3. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Esses resultados estão descritos na Tabela 8 e representados graficamente na Figura 6.

4.4.1 Frequência cardíaca

Com relação à frequência cardíaca (FC), os parâmetros analisados foram a FC média, a FC mínima e FC máxima durante o Holter. Nenhum efeito significativo relacionado ao consumo de café em ambas torras foi observado (Tabela 8).

Os valores de FC média por minuto no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram respectivamente $67,38 \pm 8,44$, $66,51 \pm 8,11$ e $67,44 \pm 8,54$ (média \pm DP, $p = 0,59$).

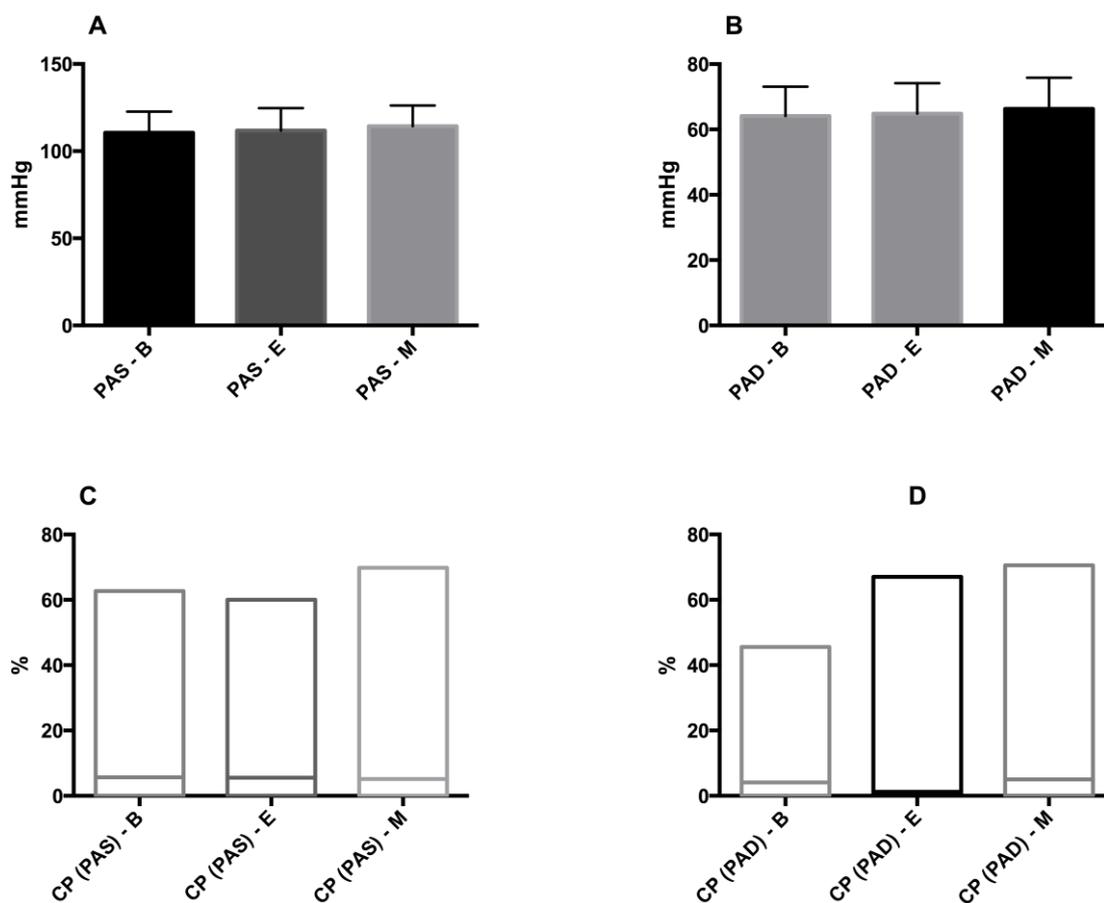


Figura 5 A- Gráfico representando Média \pm DP da PAS no MAPA (24 horas), em mmHg ($p = 0,065$). B- Gráfico representando Média \pm DP da PAD no MAPA (24 horas), em mmHg ($p = 0,143$). C- Gráfico representando os valores de CP (PAS) (mediana, valor máximo e mínimo), expressos em % ($p = 0,953$). D- Gráfico representando os valores de CP (PAD) (mediana, valor máximo e mínimo), expressos em % ($p = 0,031$).

Os valores de FC mínima foram $45,87 \pm 5,39$, $44,62 \pm 5,72$ e $45,41 \pm 4,85$ ($p = 0,26$); e os valores de FC máxima foram $110,59 \pm 15,84$, $110,31 \pm 14,41$ e $110,00 \pm 16,13$ ($p = 0,97$) no momento basal, após consumo de café na torra escura e após torra média, respectivamente.

4.4.2 Ectopias ventriculares e supraventriculares

Com relação às ectopias ventriculares e supraventriculares, os parâmetros analisados foram o número de extrassístoles ventriculares (EV) e supraventriculares (ESV) durante o Holter, e o número de EV e ESV médio por hora (EV/h e ESV/h), mostrados detalhadamente na Tabela 8.

Do total de 39 voluntários analisados, 35 (89,7%) tiveram ESV no momento basal, 36 (92,3%) após o período com consumo de café torra escura e 37 (94,9%) após período com consumo de café torra média ($p = 0,70$). O número de ESV durante o Holter no momento basal, após consumo de café na torra escura e após torra média foram 21 (75), 22 (59) e 18 (85), respectivamente [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,77$].

Os valores de ESV/h no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram respectivamente 1,00 (3,00), 1,00 (2,00) e 1,00 (4,00) [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,45$].

Do total de 39 voluntários analisados, 38 (97,4%) tiveram EV no momento basal, 28 (71,8%) após o período com consumo de café torra escura e 34 (87,2%) após período com consumo de café torra média ($p = 0,005$), sendo que menos voluntários apresentaram EV após consumo de café torra escura quando comparado ao momento basal (após *washout*). O número de EV durante o Holter no momento basal, após consumo de café na torra escura e após torra média foram 8 (426), 10 (123) e 8 (36), respectivamente [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,17$].

Os valores de EV/h no momento basal (após *washout*), e após consumo de café nas torras escura e média foram respectivamente 1,00

(18,00), 1,00 (6,00) e 1,00 (1,00) [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,003$], sendo que ocorreram menos EV/h após consumo de café em ambas torras quando comparado ao basal.

4.4.3 Variabilidade da frequência cardíaca

Nesta análise, o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN, expresso em ms) e a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (pNN50), ambos índices estatísticos no domínio do tempo, e a relação dos componentes oscilatórios fundamentais de baixa frequência e alta frequência (LF/HF), no domínio frequência, foram avaliados para se quantificar o equilíbrio simpátovagal cardíaco (48). Adicionalmente, no domínio do tempo, avaliamos separadamente os períodos do dia e da noite (Tabela 8).

Os valores de SDNN no momento basal e após período de ingestão de café nas torras escura e média foram respectivamente $129,87 \pm 32,82$, $134,74 \pm 30,90$ e $128,31 \pm 28,12$ (Média \pm DP, $p = 0,16$). Quando consideramos exclusivamente o período do dia, os valores de SDNN foram respectivamente $111,18 \pm 31,94$, $114,41 \pm 31,51$ e $110,90 \pm 24,87$ (Média \pm DP, $p = 0,57$). No período da noite, os valores de SDNN foram respectivamente $114,90 \pm 34,02$, $121,67 \pm 30,60$ e $118,51 \pm 34,72$ (Média \pm DP, $p = 0,25$).

Os valores de pNN50 no momento basal e após período de ingestão de café nas torras escura e média foram respectivamente 3% (8%), 4% (7%) e 4% (6%) [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,42$]. Quando consideramos exclusivamente o período do dia, os valores de pNN50 foram respectivamente

2% (5%), 2% (6%) e 3% (6%), [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,53$]. No período da noite, os valores de pNN50 foram respectivamente 5% (12%), 5% (10%) e 4% (10%) [Mediana (Intervalo Interquartil), $p = 0,33$].

Nenhum efeito significativo no equilíbrio simpátovagal cardíaco foi observado com o consumo de café em ambas torras. Os valores da relação LF/HF no momento basal e após período de ingestão de café nas torras escura e média foram $4,10 \pm 2,36$, $4,01 \pm 2,24$ e $4,14 \pm 2,43$, respectivamente (Média \pm DP, $p = 0,80$).

Tabela 8 – Eletrocardiografia Dinâmica (N=39)

	Basal	Torra Escura	Torra Média	p
FC Média	67,38 \pm 8,44	66,51 \pm 8,11	67,44 \pm 8,54	0,59
FC Máxima	110,59 \pm 15,84	110,31 \pm 14,41	110,00 \pm 16,13	0,97
FC Mínima	45,87 \pm 5,39	44,62 \pm 5,72	45,41 \pm 4,85	0,26
EV	8 (426)	10 (123)	8 (36)	0,17
ESV	21 (75)	22 (59)	18 (85)	0,77
EV/h	1,00 \pm 18,00	1,00 \pm 6,00	1,00 \pm 1,00	0,003
ESV/h	1,00 \pm 3,00	1,00 \pm 2,00	1,00 \pm 4,00	0,45
SDNN	129,87 \pm 32,82	134,74 \pm 30,90	128,31 \pm 28,12	0,16
SDNN (dia)	111,18 \pm 31,94	114,41 \pm 31,51	110,90 \pm 24,87	0,57
SDNN (noite)	114,90 \pm 34,02	121,67 \pm 30,60	118,51 \pm 34,72	0,25
pNN50	3% (8%)	4% (7%)	4% (6%)	0,42
pNN50 (dia)	2% (5%)	2% (6%)	3% (6%)	0,53
pNN50 (noite)	5% (12%)	5% (10%)	4% (10%)	0,33
LF/HF	4.10 \pm 2.36	4.01 \pm 2.24	4.14 \pm 2.43	0,80

Resultados expressos como Média \pm Desvio Padrão ou Mediana (Intervalo Interquartil). FC, frequência cardíaca; EV, extrassístoles ventriculares; ESV, extrassístoles supraventriculares; EV/h, EV por hora; ESV/h, ESV por hora; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; pNN50, porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; LF/HF, relação dos componentes oscilatórios fundamentais de baixa frequência e alta frequência.

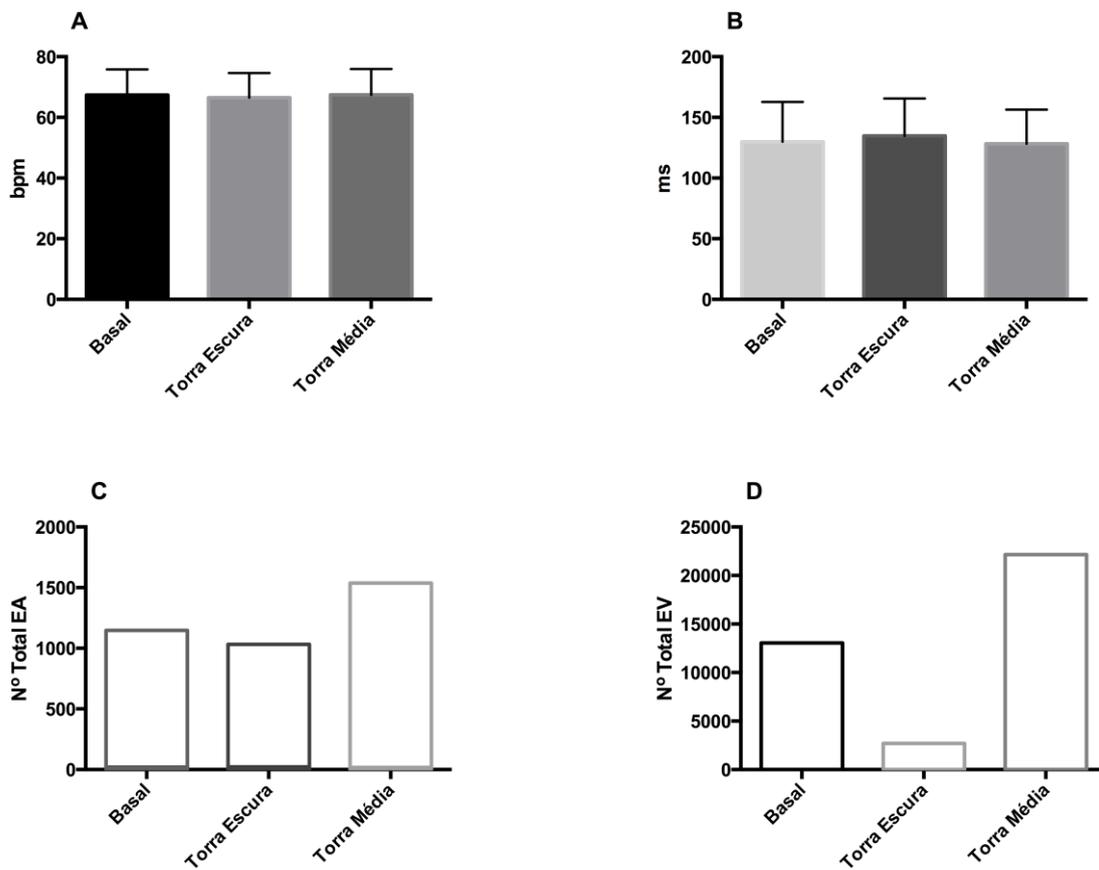


Figura 6- A- Gráfico representando Média \pm DP da FC Média no Holter (24 horas), em bpm ($p = 0,59$). B- Gráfico representando Média \pm DP do SDNN (VFC) no Holter (24 horas), em ms ($p = 0,16$). C- Gráfico representando o número total de extrassístoles supraventriculares (mediana, valor máximo e mínimo) no Holter ($p = 0,77$). D- Gráfico representando o número total de extrassístoles ventriculares (mediana, valor máximo e mínimo) no Holter ($p = 0,17$).

5. Discussão

Em nosso estudo com voluntários com DAC, o consumo contínuo de café aumentou a tolerância ao exercício, não afetou de forma significativa a pressão arterial, o ritmo e a frequência cardíaca e não aumentou a frequência de extrassístoles ventriculares e supraventriculares. Com relação a presença de isquemia e/ou angina no TE, não ocorreram modificações relacionadas ao consumo de café em ambas torras.

Além disso, estudos epidemiológicos recentes tem sugerido que o consumo moderado de café está associado a menor risco de morte por causas cardiovasculares (21, 23).

5.1 Considerações sobre o desenho do estudo

A cafeína parece ser alvo daqueles que acreditam que o consumo de café está associado com aumento no risco de arritmias cardíacas, elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Apesar de extensa investigação clínica, existem poucas evidências que sugerem que o consumo de cafeína seja um fator significativo relacionado a qualquer doença cardiovascular (22, 49).

Estudos prévios sobre a relação entre consumo de café ou cafeína e arritmias cardíacas produziram resultados inconsistentes (36-38, 50-54). Uma das maiores dificuldades em se determinar os efeitos do consumo de café a longo prazo é a influência de variáveis de confusão, como por exemplo o tabagismo (55).

Além disso, a cafeína é a principal responsável pelas propriedades estimulantes do café e, naturalmente, tem sido responsabilizada por todos os

supostos efeitos indesejados relacionados ao consumo da bebida. Esta hipótese fez com que diversos investigadores tenham optado por utilizar em seus estudos altas doses de cafeína purificada ao invés de café (56-59). Entretanto, outras substâncias que não a cafeína também podem ser responsáveis pela ativação cardiovascular (24).

Diversos estudos não consideraram o desenvolvimento de tolerância aos efeitos da cafeína que ocorre em indivíduos que consomem continuamente café. A tolerância aos efeitos cardiovasculares da cafeína pode explicar a disparidade aparente entre os efeitos agudos da ingestão de cafeína e a relativa ausência de consequências deletérias do café que tem sido demonstrada em diversos estudos epidemiológicos (33). A diferença entre consumo habitual e não-habitual (ou seja, consumo crônico versus agudo) é de extrema importância, e por conseguinte, a estratificação apropriada dos participantes é essencial para a análise dos resultados dos estudos.

Nosso estudo utilizou metodologia diferente. Todos os voluntários eram consumidores habituais de café e foram orientados a consumir 450 a 600mL de café (e não cafeína purificada) diariamente e de forma contínua por períodos de 28 dias. Esse período é suficiente para promover tolerância aos efeitos da cafeína (33). Com a utilização de *crossover*, minimizamos a influência de diversos fatores de confusão. De certa forma, o desenho do estudo tende a representar de forma melhor o consumo habitual de café ao levar em conta o desenvolvimento de tolerância em voluntários que habitualmente consumiam a bebida.

Foram utilizadas no estudo duas torras diferentes (escura e média) em virtude do processo de torrefação poder afetar a quantidade de componentes

bioativos (25, 26), em especial a concentração de ácidos clorogênicos. Portanto, poderíamos encontrar diferentes efeitos relacionados a cada uma das torras. Entretanto, as diferenças na torrefação no geral não influenciaram em nossos resultados.

5.2 Considerações sobre os voluntários incluídos

A maioria dos participantes apresentavam evidências de isquemia miocárdica em um teste não-invasivo (63,4% no momento basal) e 36,6% já haviam apresentado pelo menos um infarto agudo do miocárdio previamente, sendo portanto indivíduos com maior risco de arritmias cardíacas e maior risco cardiovascular.

Apesar disso, o consumo contínuo de café aumentou a tolerância ao exercício, não aumentou a frequência de extrassístoles ventriculares e supraventriculares e não modificou o padrão de isquemia e angina.

Entre os voluntários incluídos, a prevalência de DM foi pequena (7,1%). Em parte, isso pode ser explicado pelos critérios de inclusão e exclusão, que exigiam bom controle glicêmico sem uso de insulina. Dessa forma, poucos voluntários com DM satisfizeram todos esses pré-requisitos.

Todos os voluntários estavam recebendo tratamento medicamentoso otimizado de acordo com as diretrizes de tratamento da DAC. Entre os voluntários incluídos no estudo, 100% utilizavam AAS, 97,6% estatinas, 92,6% betabloqueadores e 75,6% inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A utilização dessas medicações, em especial dos betabloqueadores e dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona,

pode ter influenciados nos resultados, principalmente com relação a PA e arritmias, exercendo efeito protetor. Esse é um importante fator que deve ser considerado na interpretação dos resultados, visto que os resultados se referem a uma população de pacientes com diagnóstico de DAC estabelecido e com tratamento otimizado.

5.3 Tolerância ao exercício e isquemia miocárdica

Estudos em voluntários normais demonstraram aumento do desempenho ergogênico, com aumento na tolerância ao exercício (60, 61). Várias hipóteses têm sido propostas para explicar os efeitos da cafeína na melhora do desempenho, mas o antagonismo do receptor de adenosina provavelmente é o principal mecanismo envolvido. Além disso, ela melhora a concentração, reduz fadiga e melhora o estado de alerta.

Em um estudo prévio, Piters et al. avaliaram o efeito do café no exercício em 17 consumidores habituais de café com angina estável e DAC conhecida. Nesse grupo de pacientes, o consumo de café antes do TE não provocou nenhum efeito deletério em relação a angina induzida por esforço e tempo total de exercício. Houve aumento significativo do tempo de exercício para início da angina após consumo de café (42).

Com relação ao nosso estudo encontramos resultados semelhantes, com aumento do tempo total de exercício, sem aumento no duplo produto (um índice que estima demanda de oxigênio pelo miocárdio). A análise através do método de Kaplan-Meier demonstrou que não houve diferença nos tempos de

exercício para início de angina após período basal, após consumo de café torra escura e após torra média.

Mesmo aqueles voluntários que apresentaram evidências de isquemia miocárdica durante o estudo, o consumo de café não piorou a performance no teste ergométrico.

Como nossos voluntários consumiram café por longo período, a ausência de alteração no duplo produto com o consumo de café pode ter sido secundária ao desenvolvimento de tolerância (33). Talvez o tempo total de exercício tivesse sido menor se o duplo produto aumentasse com o consumo de café, algo possível em consumidores não habituais expostos a consumo agudo de cafeína.

5.4 Comportamento da pressão arterial

Hipertensão arterial é um importante fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. O consumo de café tem sido associado com elevação aguda da PA em consumidores não habituais, mas exerce efeitos desprezíveis a logo prazo em consumidores habituais (62). O efeito agudo do café é geralmente transitório, e, com o consumo regular, desenvolve-se tolerância aos efeitos hemodinâmicos da cafeína (33).

Metanálise recente que avaliou relação de consumo de café, PA e risco de HAS mostrou que não há alteração significativa da pressão arterial nos consumidores habituais de café quando comparados a um grupo controle de indivíduos que não consomem. Esse estudo não mostrou nenhum efeito clinicamente significativo do consumo de café no risco de HAS (63).

Além disso, existe uma variabilidade interindividual ampla de resposta cardiovascular à ingestão de café que parece ter uma base genética. Polimorfismos genéticos dos receptores A_{2A} da adenosina e de receptores α_2 -adrenérgicos podem explicar parcialmente essa variabilidade nos efeitos agudos da ingestão de café com relação a pressão arterial (34).

Apesar da cafeína ser a substância melhor estudada com relação a esses efeitos hemodinâmicos, outros componentes presentes na bebida também podem ser responsáveis pela ativação cardiovascular com efeitos agudos na pressão arterial. Estudo prévio mostrou que café e cafeína agudamente determinaram aumentos comparáveis na atividade simpática periférica e na PA em consumidores não habituais, enquanto que consumidores habituais apresentaram elevação de atividade simpática sem elevação da PA. Além disso, a ingestão de café descafeinado também elevou a PA e atividade simpática em consumidores não habituais, sugerindo que ingredientes outros que não só a cafeína também provocariam ativação cardiovascular (24).

Em nosso estudo, com consumo prolongado e diário, encontramos resultados semelhantes ao da literatura pré-existente. Entretanto, existiu uma tendência de elevação discreta da PAS e PAD com o consumo apenas da torra média (com $p = 0,065$ para PAS no período de 24 horas e $p < 0,001$ para PAD durante o sono).

Em uma análise anterior com 80 voluntários, na sua grande maioria saudáveis e sem uso de anti-hipertensivos, mostramos resultados semelhantes, com elevação da PAS e da PAD apenas com o consumo de torra

média (64). Nessa análise houve uma elevação de 2,5 mmHg na PAS ($p = 0,03$) e de 1,7 mmHg na PAD ($p = 0,02$).

O fato de essa elevação discreta da PA ocorrer apenas após o consumo da torra média reforça a ideia de que deve existir outra substância além da cafeína responsável pela ativação cardiovascular, uma vez que a cafeína é totalmente estável e resiste a torrefação. Com a torra escura, essa substância provavelmente é degradada e assim a elevação da PA deixa de ocorrer.

5.5 Frequência cardíaca, variabilidade de frequência cardíaca e arritmias

Algumas pessoas relatam palpitação após consumo de café ou cafeína. A associação do sintoma palpitação e consumo de cafeína já foi reportada em alguns estudos (65). Entretanto, o consumo de café não está relacionado ao aumento de frequência cardíaca (66, 67), e na verdade parece até reduzi-la discretamente. Não encontramos nenhuma alteração na FC com o consumo de café em ambas torras (tanto na FC média, mínima e máxima).

As informações existentes sobre consumo de café e aumento no risco de arritmias cardíacas também são inconsistentes. Estudos iniciais com modelos animais indicavam que a cafeína parecia aumentar o risco (68). No entanto, estudos mais recentes tem demonstrado que o café não aumenta a incidência de arritmias; ao contrário, o consumo de café a longo prazo pode até reduzir o risco de ritmos cardíacos anormais.

Considerando o efeito da cafeína isoladamente, em voluntários saudáveis mesmo doses elevadas de cafeína parecem não causar arritmias ventriculares e supraventriculares clinicamente significativas (36, 51).

Em um estudo epidemiológico envolvendo 130.054 adulto que viviam na Califórnia, a relação inversa observada entre consumo habitual de café e risco de hospitalização por arritmias, incluindo fibrilação atrial, torna improvável que a ingestão moderada de cafeína aumente o risco de arritmia (39).

Nessa mesma linha, em nosso estudo menos voluntários apresentaram EV após consumo de café torra escura quando comparado ao momento basal (após *washout*) e ocorreram menos EV/h após consumo de café em ambas torras quando comparado ao basal.

Os mecanismos que potencialmente conferem proteção contra arritmias são ainda desconhecidos, mas de acordo com uma hipótese, a cafeína inibe a atividade da adenosina no coração assim como no cérebro. A adenosina secretada endogenamente afeta a condução elétrica e a repolarização dos cardiomiócitos, podendo encurtar o período refratário de átrios e ventrículos, predispondo, assim, para arritmias. O consumo de café poderia teoricamente conferir proteção atenuando esses efeitos negativos da adenosina endógena (39).

Em relação à VFC, pesquisas anteriores sugeriram que alterações relacionadas ao consumo de cafeína poderiam representar uma importante via pela qual a ingestão de café afetasse a saúde. Alguns estudos sugeriram aumento no componente oscilatório de alta frequência (HF) após consumo de cafeína, significando aumento da atividade parassimpática (57, 69-72). Outros estudos observaram nenhuma modificação ou mesmo diminuição do

componente HF (73-76). Esses resultados tão diferentes são provavelmente secundários a grande heterogeneidade dos modelos experimentais, das populações sob investigação, controle de fatores de confusão e doses de cafeína, incluindo também diferenças entre consumo habitual e não habitual de café (73).

Em nosso estudo, não foram evidenciadas alterações em nenhum dos parâmetros de VFC avaliados.

5.6 Limitações do estudo

Importantes limitações devem ser consideradas na interpretação de nossos resultados, incluindo tamanho relativamente pequeno de nossa amostra.

Conforme já discutido, todos os voluntários recebiam tratamento médico otimizado de acordo com as diretrizes de DAC. O uso de betabloqueadores, por exemplo, que sabidamente tem efeito antiarrítmico e anti-hipertensivo pode ter protegido os voluntários com relação ao aumento de PA mais expressivo e aumento de arritmias ventriculares e supraventriculares. Ou seja, ao interpretar os resultados devemos considerar que tratavam-se de voluntários com diagnóstico estabelecido e tratamento adequado. O efeito do consumo de café em pacientes com DAC não diagnosticada e sem tratamento adequado não está estabelecido.

A avaliação da aderência dos voluntários ao protocolo é crucial, tanto para o período basal (para garantir que os voluntários realmente se abstiveram do consumo de café no período) quanto para os períodos onde deveriam

consumir café nas quantidades recomendadas. Diferente de um estudo que avalia o efeito de determinada medicação, não é possível em nosso estudo contar número de comprimidos, por exemplo. Toda avaliação de aderência se baseia principalmente na avaliação da nutricionista e dos recordatórios alimentares. Para tentar minimizar os possíveis bias, foi dosado o nível sérico de cafeína após período basal, abaixo do nível de detecção em todos os pacientes.

Além disso, em nosso estudo foi optado por não incluir um novo período de *washout* entre os períodos de consumo de café. Isso aumentaria o tempo de seguimento de cada voluntário em 3 semanas, com aumento de custos. No entanto, não foi evidenciado efeito de carreamento na análise dos resultados.

6. Conclusão

Não foi observado nenhum efeito deletério significativo do consumo diário e moderado de café com relação ao ritmo e frequência cardíaca em voluntários com DAC recebendo tratamento médico otimizado. O consumo de café parece ser seguro mesmo em pacientes com isquemia miocárdica, sem que haja piora das variáveis avaliadas através da ergometria e sem incremento na frequência de extrassístoles ventriculares e supraventriculares.

Apesar de discreta elevação da pressão arterial a margem da significância estatística (observada com o consumo da torra média), não é de se esperar que o consumo habitual de café aumente o risco de HAS.

7. Anexos

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Protocolo de Pesquisa: Estudo sobre os efeitos do café e o coração

Pesquisador: Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César (CRM/SP 27695) – Diretor da
Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do InCor

Unidade do HCFMUSP: InCor – Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica.

Risco por participar da Pesquisa: Mínimo

Duração da Pesquisa: Num total de quatro anos considerando-se o projeto como um todo. Porém, para cada voluntário o período de participação não será maior que 10 semanas.

Registro das Explicações:

1 – Estamos convidando o Sr(a). para participar de um estudo que avalia os efeitos do café no coração e na taxa de açúcar no sangue. Este estudo é patrocinado pela EMBRAPA – órgão federal do Brasil. Queremos saber o quanto tomar café numa quantidade de três ou quatro xícaras ao dia, influencia os exames de sangue, o eletrocardiograma em esforço (teste da esteira), o Holter (aparelho usado para registrar um eletrocardiograma durante muitas horas a fim de se verificar a presença ou não de irregularidades das pulsações cardíacas/ arritmia) e MAPA (aparelho que fica preso no braço durante 24h medindo sua pressão), e para algumas das pessoas do estudo, podendo ser você, também verificaremos como se comportam os vasos do corpo através do exame denominado Doppler / Reatividade vascular (exame onde será feito um tipo de ultrassom dos vasos do braço). Também queremos saber se há diferenças entre as várias maneiras de preparo e tipos do café: café filtrado 100% arábica, café filtrado “mistura de robusta”, café descafeinado 100% arábica, café descafeinado “mistura de robusta”, café enriquecido com vitaminas e o café expresso. Estamos realizando esse estudo com pessoas saudáveis (que não tem nenhum

evidência de doença no coração), com pessoas que já possuem doenças das artérias do coração ou já tiveram um infarto do miocárdio ou porque possuem cateterismo e eletrocardiograma em esforço que mostra a presença da doença e, pacientes com diabetes mellitus Tipo 2. Você foi convidado a participar pois se enquadra em um dessas condições.

2 – Durante o estudo, vamos rever a sua história clínica, seus sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca), e será realizado exame físico incluindo peso e altura, avaliação nutricional, teste de esforço, holter e MAPA.

3 – Todos os exames mencionados já são consagrados e bastante utilizados na prática médica atual. Também iremos guardar parte deste material para que no futuro possamos avaliar se existe alguma influência genética na resposta do seu organismo quanto ao hábito de tomar ou não café. Caso se aplique a você, também realizaremos exames de sangue para dosar o açúcar e a insulina, com duas coletas separadas (em jejum e após a refeição).

4 – Os desconfortos esperados são: pode aparecer uma mancha roxa ou irritação de pele (no local que colocou a agulha para coleta de sangue ou nos locais onde se colocam os eletrodos, com cola para os exames de eletro, esteira ou holter), dores musculares por ter que ficar deitado por mais de uma hora para realizar o Doppler / Reatividade Vascular ou depois de andar na esteira e, em alguns casos, o desconforto por ficar durante todo um dia com o holter e/ou MAPA.

5 – Não existem benefícios diretos pela sua participação nessa pesquisa mas os resultados poderão esclarecer o verdadeiro efeito do café em pessoas normais e em pessoas com doença do coração e se esse efeito poderá ajudar no tratamento ou na prevenção dessas doenças.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O

principal investigador é o Dr. Luiz Antonio Machado César que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 – Bloco 2 – AB – Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica - Telefone: 011 3069-5387 ou 3069-5377. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento;

08 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante do estudo; e serão tratadas conforme as leis brasileiras;

09 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. O Sr(a)., durante sua participação no estudo, receberá vale transporte e refeição de acordo com as visitas clínicas previstas. Não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, o Sr(a). será reembolsado.

11 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição. Não se prevê pagamento de indenizações.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto “*Estudo sobre os efeitos do café e o coração – Projeto Temático*”. Eu discuti com o Dr. Luiz Antonio Machado César e/ou integrante autorizado da Equipe de Pesquisa do Pesquisador sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

8. Referências Bibliográficas

1. Conab. Acompanhamento da safra brasileira - Café - Safra2015; Segundo Levantamento:[1-59 pp.]. Available from: http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/15_06_10_09_24_57_boletim_cafe_junho_2015.pdf.
2. Souza AdM, Pereira RA, Yokoo EM, Levy RB, Sichieri R. Alimentos mais consumidos no Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:190s-9s.
3. Sousa AG, da Costa TH. Usual coffee intake in Brazil: results from the National Dietary Survey 2008-9. *Br J Nutr*. 2015;113(10):1615-20.
4. Encarnação RO, Lima DR. Café & Saúde Humana. Embrapa Café Documentos, 1 [Internet]. 2003:[64 p.]. Available from: <http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/32759/1/Cafe-e-saude-humana.pdf>.
5. Arnaud MJ. The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res*. 1987;31:273-313.
6. Tavani A, Pregnolato A, La Vecchia C, Negri E, Talamini R, Franceschi S. Coffee and tea intake and risk of cancers of the colon and rectum: a study of 3,530 cases and 7,057 controls. *Int J Cancer*. 1997;73(2):193-7.
7. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1043-52.
8. Woolcott CG, King WD, Marrett LD. Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(2):137-45.
9. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1823-30.

10. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002;360(9344):1477-8.
11. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med*. 2004;255(1):89-95.
12. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):1-8.
13. Shearer J, Farah A, de Paulis T, Bracy DP, Pencek RR, Graham TE, et al. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. *J Nutr*. 2003;133(11):3529-32.
14. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2053-63.
15. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):353-62.
16. Ahola I, Jauhiainen M, Aro A. The hypercholesterolaemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *J Intern Med*. 1991;230(4):293-7.
17. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(8):481-7.

18. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol.* 1993;3(4):375-81.
19. Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3393-400.
20. Hammar N, Andersson T, Alfredsson L, Reuterwall C, Nilsson T, Hallqvist J, et al. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the VHEEP study. *J Intern Med.* 2003;253(6):653-9.
21. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1891-904.
22. 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;62(12):1043-51.
23. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014;129(6):643-59.
24. Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker L, Hänseler E, Ruschitzka F, et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation.* 2002;106(23):2935-40.

25. Farah A, de Paulis T, Trugo LC, Martin PR. Effect of roasting on the formation of chlorogenic acid lactones in coffee. *J Agric Food Chem.* 2005;53(5):1505-13.
26. Sacchetti G, Di Mattia C, Pittia P, Mastrocola D. Effect of roasting degree, equivalent thermal effect and coffee type on the radical scavenging activity of coffee brews and their phenolic fraction. *Journal of Food Engineering.* 2009;90(1):74-80.
27. Corrêa TA, Monteiro MP, Mendes TM, Oliveira DM, Rogero MM, Benites CI, et al. Medium light and medium roast paper-filtered coffee increased antioxidant capacity in healthy volunteers: results of a randomized trial. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012;67(3):277-82.
28. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, Brancati FL, Cooper LA, Liang KY, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med.* 2002;162(6):657-62.
29. Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension.* 1999;33(2):647-52.
30. Periti M, Salvaggio A, Quaglia G, Di Marzio L. Coffee consumption and blood pressure: an Italian study. *Clin Sci (Lond).* 1987;72(4):443-7.
31. MacDonald TM, Sharpe K, Fowler G, Lyons D, Freestone S, Lovell HG, et al. Caffeine restriction: effect on mild hypertension. *BMJ.* 1991;303(6812):1235-8.

32. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23(5):921-8.
33. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest*. 1981;67(4):1111-7.
34. Renda G, Zimarino M, Antonucci I, Tatasciore A, Ruggieri B, Bucciarelli T, et al. Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):241-8.
35. Brugada P, Gürsoy S, Brugada J, Andries E. Investigation of palpitations. *Lancet*. 1993;341(8855):1254-8.
36. Newcombe PF, Renton KW, Rautaharju PM, Spencer CA, Montague TJ. High-dose caffeine and cardiac rate and rhythm in normal subjects. *Chest*. 1988;94(1):90-4.
37. Myers MG, Harris L. High dose caffeine and ventricular arrhythmias. *Can J Cardiol*. 1990;6(3):95-8.
38. Caldeira D, Martins C, Alves LB, Pereira H, Ferreira JJ, Costa J. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2013;99(19):1383-9.
39. Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *Perm J*. 2011;15(3):19-25.
40. Sökmen B, Armstrong LE, Kraemer WJ, Casa DJ, Dias JC, Judelson DA, et al. Caffeine use in sports: considerations for the athlete. *J Strength Cond Res*. 2008;22(3):978-86.

41. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(1):5.
42. Piters KM, Colombo A, Olson HG, Butman SM. Effect of coffee on exercise-induced angina pectoris due to coronary artery disease in habitual coffee drinkers. *Am J Cardiol.* 1985;55(4):277-80.
43. Hirsch AT, Gervino EV, Nakao S, Come PC, Silverman KJ, Grossman W. The effect of caffeine on exercise tolerance and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1989;110(8):593-8.
44. Goldim JR, Pithan CaF, de Oliveira JG, Raymundo MM. [Informed consent in research: a new approach]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):372-4.
45. Yawn BP, Ammar KA, Thomas R, Wollan PC. Test-retest reproducibility of heart rate recovery after treadmill exercise. *Ann Fam Med.* 2003;1(4):236-41.
46. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation.* 1975;51(2):363-9.
47. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
48. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.

49. Myers MG. Cardiovascular Effects of Caffeine: Misconceptions about caffeine use and coronary heart disease. *Can Fam Physician*. 1992;38:1459-62.
50. Myers MG, Harris L, Leenen FH, Grant DM. Caffeine as a possible cause of ventricular arrhythmias during the healing phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(12):1024-8.
51. Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med*. 1991;114(2):147-50.
52. Chelsky LB, Cutler JE, Griffith K, Kron J, McClelland JH, McAnulty JH. Caffeine and ventricular arrhythmias. An electrophysiological approach. *JAMA*. 1990;264(17):2236-40.
53. Newby DE, Neilson JM, Jarvie DR, Boon NA. Caffeine restriction has no role in the management of patients with symptomatic idiopathic ventricular premature beats. *Heart*. 1996;76(4):355-7.
54. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med*. 2001;250(5):382-9.
55. Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. Coffee and cardiovascular disease. Observations from the framingham study. *N Engl J Med*. 1974;291(17):871-4.
56. Sutherland DJ, McPherson DD, Renton KW, Spencer CA, Montague TJ. The effect of caffeine on cardiac rate, rhythm, and ventricular repolarization. Analysis of 18 normal subjects and 18 patients with primary ventricular dysrhythmia. *Chest*. 1985;87(3):319-24.

57. Notarius CF, Floras JS. Caffeine Enhances Heart Rate Variability in Middle-Aged Healthy, But Not Heart Failure Subjects. *J Caffeine Res.* 2012;2(2):77-82.
58. Dobmeyer DJ, Stine RA, Leier CV, Greenberg R, Schaal SF. The arrhythmogenic effects of caffeine in human beings. *N Engl J Med.* 1983;308(14):814-6.
59. Gould L, Reddy CV, Oh KC, Kim SG, Becker W. Electrophysiologic properties of coffee in man. *J Clin Pharmacol.* 1979;19(1):46-55.
60. Gould L, Venkataraman K, Goswami M, Gomprecht RF. The cardiac effects of coffee. *Angiology.* 1973;24(8):455-63.
61. Paluska SA. Caffeine and exercise. *Curr Sports Med Rep.* 2003;2(4):213-9.
62. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1113-26.
63. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012;30(12):2245-54.
64. Mito BM, Moretti MA, Tarasoutchi D, Dias KM, Amato RV, Massaroppe L, et al. Effect of coffee consumption on blood pressure and exercise tolerance. *European Heart Journal.* 2012;33(suppl 1):301.

65. Shirlow MJ, Mathers CD. A study of caffeine consumption and symptoms; indigestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. *Int J Epidemiol.* 1985;14(2):239-48.
66. Casiglia E, Bongiovì S, Paleari CD, Petucco S, Boni M, Colangeli G, et al. Haemodynamic effects of coffee and caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. *J Intern Med.* 1991;229(6):501-4.
67. Whitsett TL, Manion CV, Christensen HD. Cardiovascular effects of coffee and caffeine. *Am J Cardiol.* 1984;53(7):918-22.
68. Paspas P, Vassalle M. Mechanism of caffeine-induced arrhythmias in canine cardiac Purkinje fibers. *Am J Cardiol.* 1984;53(2):313-9.
69. Hibino G, Moritani T, Kawada T, Fushiki T. Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: quantification using power spectral analysis. *J Nutr.* 1997;127(7):1422-7.
70. Monda M, Viggiano A, Vicidomini C, Iannaccone T, Tafuri D, De Luca B. Espresso coffee increases parasympathetic activity in young, healthy people. *Nutr Neurosci.* 2009;12(1):43-8.
71. Nishijima Y, Ikeda T, Takamatsu M, Kiso Y, Shibata H, Fushiki T, et al. Influence of caffeine ingestion on autonomic nervous activity during endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2002;87(6):475-80.
72. Richardson T, Rozkovec A, Thomas P, Ryder J, Meckes C, Kerr D. Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1127-31.
73. Zimmermann-Viehoff F, Thayer J, Koenig J, Herrmann C, Weber CS, Deter HC. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and

blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers - A randomized crossover study. *Nutr Neurosci*. 2015.

74. Rauh R, Burkert M, Siepmann M, Mueck-Weymann M. Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(3):163-6.

75. Richardson T, Baker J, Thomas PW, Meckes C, Rozkovec A, Kerr D. Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *QJM*. 2009;102(8):555-61.

76. Sondermeijer HP, van Marle AG, Kamen P, Krum H. Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am J Cardiol*. 2002;90(8):906-7.