



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Barboza de Araujo Lima de Castro

**Efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e função
endotelial em indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso**

Rio de Janeiro

2022

Fernanda Barboza de Araujo Lima de Castro

Efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e função endotelial em indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C355 Castro, Fernanda Barboza de Araujo Lima de.
Efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e função endotelial em indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso / Fernanda Barboza de Araujo Lima de Castro – 2022.
78f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toro Neves

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pressão arterial - Teses. 2. Cafeína – Efeitos adversos. 3. Endotélio - Teses. 4. Hipertensão – Tratamento - Teses. 5. Ácido clorogênico. I. Klein, Márcia Regina Simas Torres. II. Neves, Mario Fritsch Toro. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 615.711.62

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Fernanda Barboza de Araujo Lima de Castro

Efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e função endotelial em indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de março de 2022.

Orientadora: Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Maria Inês Barreto Silva
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Otniel Freitas-Silva
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

À minha pequena e muito amada filha Júlia, que me inspira a ser uma pessoa, mãe e profissional melhor a cada dia. Você é minha vida e minha força, meu coração e a minha razão. Minhas realizações são suas. E ao meu amado irmão Guilherme, que é luz na minha vida e me faz querer ser exemplo. Somos capazes de realizar nossos sonhos, acredite e seja persistente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, sem Ele nada seria possível.

Aos meus queridos pais, Leila e Jorge, que com muito amor e dedicação me ensinaram os verdadeiros valores da vida, que estão sempre ao meu lado me apoiando e fortalecendo em todos os momentos. Que nunca me deixaram desistir, muito obrigada por serem meu alicerce. Amo vocês infinitamente.

Ao meu marido, companheiro de vida e grande amigo Felipe, por ser um enorme incentivador dos meus sonhos, por nunca soltar a minha mão, por cuidar de tudo para que eu pudesse me dedicar a esse estudo e por sempre acreditar em mim.

Às minhas amigas, Raquel e Angélica, por serem excelentes ouvintes e a calma necessária. Todas às vezes que precisei, foram abrigo e incentivo.

À minha amiga de faculdade e de vida, Michelle, que foi a primeira pessoa a me incentivar na vida acadêmica, é minha grande inspiração. Obrigada por ter as palavras certas, o apoio infinito, a amizade generosa e por se fazer tão presente em todos os momentos.

Ao Professor Wille, Ana Rosa, Samanta, Jenifer, Tainah, Bianca, Claudinha, Débora, Lourdes, Karine, Marcella e toda equipe Chama/Clinex por não medirem esforços em ajudar e tornar possível esse estudo. Aprendi muito com cada um de vocês. Obrigada por tanta generosidade.

À querida Flavinha, que sonhou e me ajudou a tornar real esse estudo; meu braço direito e esquerdo. Esse estudo só aconteceu porque você estava presente. Esse ciclo se completa para e por você. Obrigada por tudo!

Ao Professor Otniel, que doou tempo, conhecimentos e abraçou o projeto com a gente. Não tenho palavras para agradecer.

Ao Professor Mário, meu coorientador, que me recebeu tão generosamente no grupo Chama. É um professor nato, que eu admiro imensamente. Cada encontro, cada troca é repleta de aprendizado. Agradeço pela compreensão durante todo o período (que não foi fácil), E muito obrigada, não representa o tamanho da minha gratidão.

À minha orientadora Márcia, poderia escrever outra dissertação dizendo o quanto tenho para te agradecer. Obrigada por ser essa pessoa incrível, generosa ao extremo, compreensiva, TÃO disponível em ensinar e por ter se doado a esse estudo! Dedicada em ter conhecimento e passar conhecimento, profissional de excelência, te admiro fortemente. Me abraçou quando eu mais precisei, não desistiu de mim em nenhum momento (jamais vou me esquecer). Não poderia

ter orientação melhor para realizar essa etapa acadêmica. Com você aprendi imensamente não só como aluna de mestrado, mas como pessoa e também como profissional. Obrigada, obrigada, obrigada, do fundo do meu coração.

Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei.
Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.

Clarice Lispector

RESUMO

CASTRO, Fernanda Barboza de Araujo Lima de. **Efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e função endotelial em indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso.** 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal causa de doença cardiovascular (DCV) no mundo e o controle adequado da pressão arterial (PA) é capaz de reduzir o risco cardiovascular em hipertensos. O café apesar de ser rico em cafeína, substância com efeito pressor agudo, também possui ácidos clorogênicos (ACGs) que podem auxiliar na redução da PA. Atualmente, os efeitos agudos do café sobre a PA e a função endotelial em hipertensos ainda não foram estabelecidos. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos agudos da ingestão de café sobre a função vascular em hipertensos sob tratamento medicamentoso e com ingestão habitual de café. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e cruzado com pacientes hipertensos entre 40-65 anos consumidores habituais de café. Os participantes realizaram 3 visitas de intervenção, com intervalo de 1 semana, nas quais ingeriram de forma aleatória uma dentre 3 bebidas: café expresso com cafeína (CC) (61,42 mg ACGs; 135 mg cafeína), café expresso descafeinado (CD) (68,07 mg ACGs; 5 mg cafeína) e água. A PA periférica foi avaliada de forma contínua durante 15 minutos antes e durante 90 minutos após a ingestão das bebidas por fotopletismografia digital (Finometer Pro). Antes e 90 minutos após a ingestão das bebidas, os parâmetros hemodinâmicos centrais foram avaliados por tonometria de aplanção (SphygmoCor) e a função endotelial foi avaliada através da tonometria arterial periférica (PAT) utilizando-se o equipamento Endo-PAT2000. O teste ANOVA para medidas repetidas foi utilizado para avaliar as modificações intra e inter-bebidas. Foram incluídos 16 participantes e 14 finalizaram o estudo, sendo incluídos nas análises estatísticas, apresentando 58 ± 6 anos, 50% homens. Os efeitos das 3 bebidas sobre a PA periférica e a frequência cardíaca não foram significativamente diferentes, havendo elevação da PA (mmHg) que foi significativa após CC ($10 \pm 4 / 7 \pm 2$) e CD ($8 \pm 4 / 7 \pm 2$) e não significativa após água ($6 \pm 4 / 4 \pm 2$). A PA sistólica aórtica (mmHg) se elevou ($p < 0,01$) após CC (19 ± 3), CD (15 ± 4) e água (13 ± 3), sem diferença significativa entre as bebidas. As modificações na pressão de pulso (PP) aórtica e na pressão de aumento (AP) não foram significativamente diferentes entre as bebidas, com elevação ($p < 0,01$) da PP aórtica após as 3 bebidas e da AP após CC e água. O índice de incremento (AIx; %) e o AIx@75 (%) se elevaram de forma significativa apenas após a ingestão do CC (10 ± 3 e 9 ± 3 , respectivamente), havendo diferença ($p < 0,01$) entre as 3 bebidas, sendo maior após CC em comparação com CD. A função endotelial, avaliada por meio do índice de hiperemia reativa (RHI), apresentou redução significativa após CC e CD, porém não houve diferença significativa entre as 3 bebidas. Em conclusão o CC em comparação com o CD e com a água não causou elevação mais acentuada na PA (periférica e central) e nem prejuízo mais acentuado na função endotelial, apesar de aumentar a reflexão da onda de pulso em hipertensos sob tratamento medicamentoso com ingestão habitual de café.

Palavras-chave: Hipertensão. Café. Pressão arterial. Função endotelial. Ácidos clorogênicos.

ABSTRACT

CASTRO, Fernanda Barboza de Araujo Lima de. **Acute effects of coffee intake on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals undergoing drug treatment.** 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Systemic arterial hypertension (SAH) is the main cause of cardiovascular disease (CVD) in the world and adequate control of blood pressure (BP) can reduce cardiovascular risk in hypertensive patients. Coffee, despite being rich in caffeine, a substance with an acute pressor effect, also has chlorogenic acids (ACGs) that can help reduce BP. Currently, the acute effects of coffee on BP and endothelial function in hypertensive patients have not been established. The aim of this study was to evaluate the acute effects of coffee intake on vascular function in hypertensive patients under drug treatment and with habitual coffee intake. A randomized, controlled, crossover clinical trial was carried out with hypertensive patients aged 40-65 years with habitual coffee intake. Participants underwent 3 intervention visits, 1 week apart, in which they randomly drank one of 3 beverages: caffeinated espresso coffee (CC) (61.42 mg ACGs; 135mg caffeine), decaffeinated espresso coffee (DC) (68.07 mg ACGs; 5 mg caffeine) and water. Peripheral BP was continuously assessed for 15 minutes before and for 90 minutes after drinking the beverages by digital photoplethysmography (Finometer Pro). Before and 90 minutes after drinking the beverages, central hemodynamic parameters were assessed by applanation tonometry (SphygmoCor) and endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) using the Endo-PAT2000® equipment. The ANOVA test for repeated measures was used to assess intra- and inter-beverage changes. Sixteen participants were included and 14 completed the study, being included in statistical analyses, presenting 58±6 years old, 50% men. The effects of the 3 beverages on peripheral BP and heart rate were not significantly different, with an increase in BP (mmHg) that was significant after CC (10±4/7±2) and CD (8±4/7±2) and not significant after water (6±4/4±2). Aortic systolic BP (mmHg) increased ($p<0.01$) after CC (19±3), CD (15±4) and water (13±3), with no significant difference between beverages. Changes in aortic pulse pressure (PP) and augmentation pressure (AP) were not significantly different between beverages, with elevation ($p<0.01$) in aortic PP after the 3 drinks and in AP after CC and water. The increment index (AIx; %) and AIx@75 (%) increased significantly only after CC ingestion (10±3 and 9±3, respectively), with a difference ($p<0.01$) between the 3 drinks, being higher after CC compared to CD. Endothelial function, evaluated by the reactive hyperemia index (RHI), presented a significant reduction after CC and CD, but there was no significant difference between the 3 beverages. In conclusion, CC compared to CD and water did not promote a more accentuated increase in BP (peripheral and central) nor a more accentuated impairment in endothelial function, despite increasing pulse wave reflection in hypertensive patients under drug treatment with habitual coffee intake.

Keywords: Hypertension. Coffee. Blood pressure. Endothelial function. Chlorogenic acids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desenho do ensaio clínico.....	32
Figura 2 –	Cromatogramas obtidos a 270 (A) e 345 nm (B) para quantificação de Cafeína, Ácido Cafeico e Ácido Clorogênico (ACGs) por HPLC-PDA.....	34
Figura 3 –	Representação do fluxo de participantes do estudo.....	40
Figura 4 –	Valores médios da (a) Pressão arterial sistólica, (b) Pressão arterial diastólica, (c) Pressão arterial média e (d) Frequência cardíaca antes (minuto 0 ou basal) e durante 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água.....	43
Figura 5 –	Valores médios da (a) pressão arterial sistólica aórtica, (b) pressão de pulso aórtica, (c) pressão de aumento, (d) índice de incremento (Aix), (e) Aix normalizado para 75 bpm (Aix@75) e (f) frequência cardíaca antes (0 minutos) e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água.....	46
Figura 6 –	Valores médios do índice de hiperemia reativa (RHI) antes (0 minutos) e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Ensaio clínico randomizado avaliando os efeitos agudos do café sobre a pressão arterial e função endotelial.....	25
Tabela 2 –	Características demográficas do estilo de vida e nutricionais dos participantes do estudo.....	41
Tabela 3 –	Medicamentos anti-hipertensivos e variáveis laboratoriais dos participantes do estudo.....	43
Tabela 4 –	Pressão arterial periférica e frequência cardíaca avaliadas de forma contínua antes e durante 90 minutos após o consumo do café com cafeína, café descafeinado e água.....	43
Tabela 5 –	Parâmetros hemodinâmicos centrais avaliados por tonometria de aplanação antes e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água.....	45
Tabela 6 –	Índice de hiperemia reativa (RHI) avaliado antes e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água.....	48

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ACG	Ácido corogênico
5-ACG	5- ácido cafeoilquínico
AIx	Índice de incremento
AIx@75	Índice de incremento normalizado para 75 bpm
AP	Aumento de pressão
BPM	Batimento por minuto
CFA	Ácido cafeico
CHAMA	Clínica de Hipertensão e Doenças Metabólicas Associadas
CLINEX	Clínica de Hipertensão Arterial da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FC	Frequência cardíaca
FE	Função endotelial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HHQ	Hidroxi-hidroquinona
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PADc	Pressão arterial diastólica central
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
PASc	Pressão arterial sistólica central
PAT	Tonometria arterial periférica
PP	Pressão de pulso
Ppao	Pressão de pulso aórtica
PPc	Pressão de pulso central
QNA	Ácido quínico
RHI	Índice de hiperemia reativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico- oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
USA	Estados Unidos da América
VOP	Velocidade de onda de pulso
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
mL	Mililitro
μL	Microlitro
cm	Centímetro
mm	Milímetro
μm	Micrômetro
nm	nanômetro
rpm	Rotações por minute
≥	Maior ou igual
° C	Grau Celsius
g	Gramma
mg	Miligramma
mg/dia	Miligramma por dia
mg/mL	Miligramma por mililitro
mg/dL	Miligramma por decilitro
g/dL	Gramma por decilitro
kg	Kilo
kg/m ²	Kilogramma por metro quadrado
mmol/L	Milimole por litro
mmHg	Milímetro de mercúrio
h	Hora

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	15
1	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
1.1	Hipertensão arterial sistêmica.....	17
1.2	Café.....	18
1.3	Cafeína e pressão arterial.....	21
1.4	Efeitos agudos do café sobre a Pressão arterial e Função endotelial.....	23
1.5	Justificativa.....	27
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo Geral.....	28
2.2	Objetivos Específicos.....	28
3	MÉTODOS.....	29
3.1	Casuística.....	29
3.1.1	<u>Critérios de Inclusão.....</u>	29
3.1.2	<u>Critérios de Exclusão.....</u>	30
3.2	Desenho do Estudo.....	30
3.3	Composição do café.....	32
3.4	Avaliação nutricional.....	34
3.5	Avaliação contínua da pressão arterial.....	35
3.6	Avaliação da função endotelial.....	36
3.7	Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos Centrais.....	37
3.8	Avaliação laboratorial.....	37
3.9	Análises estatísticas.....	38
4	RESULTADOS.....	39
5	DISCUSSÃO.....	49
	CONCLUSÃO.....	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	APÊNDICE A – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por Escrito.....	66
	APÊNDICE B – Orientações para exames.....	68
	APÊNDICE C – Questionário de frequência alimentar.....	69
	ANEXO – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa.....	73

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos sistólico ≥ 140 e/ou diastólico ≥ 90 mmHg (BARROSO et al., 2021), sendo um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) (GBD, 2015; LEWINGTON et al., 2002; LIM et al., 2012; RAPSOMANIKI et al., 2014; WHO, 2015). Existem evidências, de que a redução da pressão arterial (PA) através de medidas farmacológicas e não farmacológicas pode auxiliar na diminuição do risco cardiovascular (LAW; MORRIS; WALD, 2009; PIEPOLI et al., 2017; WHELTON et al., 2018; WHO, 2015).

As principais modificações dietéticas capazes de reduzir a PA incluem redução na ingestão de sódio, perda ponderal, moderação no consumo de álcool, aumento na ingestão de potássio e adoção de um padrão alimentar saudável como o da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (APPEL, 2017; BARROSO et al., 2021; GAY et al., 2016; MANCIA et al., 2013). Outros fatores relacionados com a alimentação também apresentam a possibilidade de interferir na PA (APPEL, 2017). A potencial associação entre consumo de café e elevação da PA tem sido alvo de amplo debate ao longo dos últimos anos (CHRYSANT, 2017).

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo e em muitas populações é a principal fonte alimentar de cafeína (GROSSO et al., 2017; NIEBER, 2017; O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018), substância capaz de produzir elevação aguda da PA. A cafeína (1,3,7-trimetilpurina-2,6-diona), um alcalóide purínico, é metabolizada pelo fígado através da citocromo P450. Após a ingestão de cafeína seu pico de concentração plasmática é alcançado entre 30 a 120 minutos e sua meia-vida varia entre 3-6 h podendo ser estendida por até 10 horas (ZULLI et al., 2016). Apesar do café ser rico em cafeína estudos longitudinais avaliando os efeitos a longo prazo não observaram aumento no risco de HAS, pelo contrário alguns estudos observaram redução no risco em grupos específicos (GROSSO et al., 2016, 2017; NAVARRO et al., 2019; RHEE et al., 2016; STEFFEN et al., 2012; XIE et al., 2018).

Os efeitos agudos da ingestão de café sobre a PA ainda não são completamente conhecidos tendo sido avaliados quase que exclusivamente em jovens saudáveis, apesar dos efeitos da cafeína sobre a PA poderem ser mais pronunciados em hipertensos e idosos (HARTLEY et al., 2000; IZZO et al., 1983; TURNBULL et al., 2017). Nos estudos controlados randomizados (ECR) publicados até o presente momento foi observada elevação da PA em alguns (KARATZIS et al., 2005; MAHMUD; FEELY, 2001; WASHIO; SASAKI; OGOH,

2017), porém não em outros (BOON et al., 2017; BUSCEMI et al., 2010; TENG et al., 2016). Estudos avaliando os efeitos agudos do café sobre função endotelial também apresentam resultados inconsistentes sendo observada melhora (BOON et al., 2017; NOGUCHI et al., 2015) ou mesmo piora (BUSCEMI et al., 2010).

Após abrangente busca bibliográfica não foi possível encontrar estudos avaliando os efeitos agudos do café sobre a PA e a função endotelial em hipertensos. Entretanto, é fundamental o conhecimento destes efeitos agudos, a fim de instituir a recomendação mais adequada que possa auxiliar no controle da PA

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é uma doença crônica não transmissível multifatorial caracterizada por elevação persistente da PA, ou seja, PA sistólica (PAS) ≥ 140 e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (BARROSO et al., 2021). A prevalência desta doença é elevada, acometendo aproximadamente 31% da população mundial com idade ≥ 20 anos (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). Estima-se que atinja 32,5% da população brasileira adulta e mais de 60% dos idosos. A HAS está frequentemente associada a distúrbios metabólicos e alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (MALACHIAS et al., 2016). A elevação da PA aumenta o risco de morbidade e mortalidade por DCV, elevando o risco, por exemplo, de acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença renal crônica (GBD, 2015; LEWINGTON et al., 2002; LIM et al., 2012; RAPSOMANIKI et al., 2014; WHO, 2015). A HAS é a principal causa de DCV e de morte prematura no mundo (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020).

A medida da PA é fundamental para a avaliação da saúde global e do risco de DCV, sendo geralmente realizada na artéria braquial. Entretanto, os valores da PA são altamente dependentes do local onde a medida é realizada, o que é atribuído a amplificação da onda de pulso. As reflexões de ondas de pressão provenientes de locais mais distais, especificamente onde há bifurcações e mudanças no calibre (ex.: vasoconstricção de pequenas artérias) (HERBERT et al., 2014; ROMAN et al., 2009). A PA central (ex.: aórtica ou da carótida) reflete com maior precisão a carga imposta ao ventrículo esquerdo e a circulação coronariana e cerebral (PALATINI et al., 2011), sendo fisiopatologicamente importante na lesão de órgãos alvo (ex.: coração, rins e cérebro) e conseqüentemente no risco de DCV. Alguns estudos sugerem que a PA central possa ser mais importante do que a PA periférica (ex.: braquial) no risco de DCV (HUANG et al., 2011; LAURENT; SHARMAN; BOUTOUYRIE, 2016; VLACHOPOULOS; AZNAOURIDIS; STEFANADIS, 2010; ZUO et al., 2020).

A amplificação da onda de pulso é modulada pela complacência vascular e pela reflexão da onda (ROMAN et al., 2009). A parede da artéria possui duas propriedades principais: a rigidez arterial e a complacência arterial. Essas dependem da capacidade de elasticidade e estrutura arterial. A complacência arterial é definida como a mudança de volume arterial por unidade de pressão, reflete a capacidade de tamponamento da parede da artéria e depende da

rigidez arterial e do diâmetro do vaso, sendo idade, sexo e PA média, os principais fatores determinantes. Alguns métodos não invasivos podem ser utilizados para avaliar a rigidez arterial, diretamente pela velocidade da onda de pulso e indiretamente pelo índice de incremento (AIx) (PALATINI et al., 2011). O AIx é uma medida de reflexão da onda de pulso que indica o percentual da pressão de pulso (PP) central que é devida à onda de pulso refletida (JANNER et al., 2010).

Existem evidências de que a redução da PA por meio de intervenções farmacológicas e mesmo não farmacológicas pode auxiliar na diminuição do risco de DCV (LAW; MORRIS; WALD, 2009; PIEPOLI et al., 2017; WHELTON et al., 2018; WHO, 2015). Modificações no estilo de vida desempenham papel central na prevenção e no tratamento da HAS (MANCIA et al., 2013; PIEPOLI et al., 2017; WHELTON et al., 2018). As principais modificações dietéticas capazes de reduzir a PA incluem redução na ingestão de sódio, perda ponderal (entre os indivíduos com sobrepeso ou obesidade), moderação no consumo de álcool (entre aqueles que ingerem bebida alcoólica), aumento na ingestão de potássio e adoção de um padrão alimentar saudável como o da dieta DASH (APPEL, 2017; BARROSO et al., 2021; GAY et al., 2016; MANCIA et al., 2013). Outros componentes da dieta ou fatores relacionados com a alimentação também apresentam a possibilidade de interferir na PA e seus efeitos têm sido alvo de pesquisas recentes (APPEL, 2017). Dentre esses componentes da dieta destaca-se o café, cuja potencial associação com a elevação da PA tem sido alvo de amplo debate ao longo dos últimos anos (CHRYSANT, 2017).

1.2 Café

O café é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo há muitos anos (CHRYSANT, 2017). Estima-se que após a água, o café seja a bebida mais consumida em vários países (DREWNOWSKI; REHM; CONSTANT, 2013; O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018). No Brasil, já foi estimado que o consumo médio é de 163 mL/dia (SOUSA; COSTA, 2015). Enquanto, nos Estados Unidos o consumo pode alcançar 500 mL/dia (DREWNOWSKI; REHM; CONSTANT, 2013). Compreender o que influencia as preferências por certos tipos de bebidas ou alimentos amargos, se mostra um desafio. Apesar disso, a popularidade dos produtos como o café está associada às suas características sensoriais agradáveis (MASI et al., 2016).

O café é uma bebida complexa, contendo mais de 1000 compostos, muitos dos quais são biologicamente ativos. Dentre esses compostos destacam-se a cafeína, os diterpenos (cafestol e cafeol), os compostos fenólicos como os ácidos clorogênicos (ACG), as melanoidinas, as quinidas, as lignanas, a trigonelina, a niacina, o magnésio e o potássio (O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018; REBELLO; VAN DAM, 2013).

Dentre os diversos tipos de café existem duas espécies com importância comercial, o café arábica (*Coffea arábica*; originário do Oriente Médio) e o café robusta (*Coffea canéphora*, variedade conillon; originário da África). Esses dois tipos podem ser usados individualmente ou combinados de diferentes formas (LIMA et al., 2010). O mercado cafeeiro mundial (70-80% do mercado) é dominado pelo café arábica devido às suas propriedades sensoriais superiores (KULAPICHITR et al., 2019).

A qualidade da bebida de café depende de uma série de práticas utilizadas no cultivo para obtenção dos grãos, no processo de torrefação, na moagem e no preparo da bebida (DE MELO PEREIRA et al., 2019). Para obtenção da bebida, o processamento do grão envolve diferentes etapas, gerando resíduos com concentração e quantidades variáveis que estão ligados às características do fruto. O fruto maduro do café possui exocarpo (ou casca); mesocarpo constituído por uma polpa carnosa composta de frutose, glicose e pectina; a parte de pectina é a mucilagem, que contém além de proteínas, minerais, polifenóis e cafeína; o endocarpo formado por lignocelulose; e o tegumento, rico em polissacarídeos e compostos fenólicos (DE MELO PEREIRA et al., 2020).

A torrefação provoca diversas transformações nos constituintes dos grãos de café através de modificação ou degradação, devido às temperaturas elevadas, havendo a geração da maioria dos compostos aromáticos do café. Durante esse processo térmico, alguns compostos antioxidantes são degradados (ex.: ACG) enquanto outros são formados (ex.: melanoidinas através da reação de Maillard) (LUDWIG et al., 2013). Outras alterações na composição do café durante torrefação envolvem a perda de polissacarídeos, oligossacarídeos e trigonelina (DUARTE et al., 2005; GINZ et al., 2000; HEČIMOVIĆ et al., 2011; SANTOS et al., 2018). A degradação térmica dos ACG dá origem a compostos fenólicos, como as lactonas, que conferem sabor amargo às preparações de café (KAISER et al., 2013). A reação de Maillard provoca o surgimento de uma ampla variedade de compostos que criam o aroma do café, além das melanoidinas, que também são responsáveis pela cor do café torrado (WANG; QIAN; YAO, 2011).

A coloração do grão de café é um parâmetro muito utilizado para descrever seu grau de torrefação que pode ser classificado como leve, médio e escuro. À medida que aumenta o grau

de torrefação, a cor do café muda de verde-amarelo para bege, marrom para marrom-escuro e depois para marrom-preto. Conseqüentemente, as propriedades sensoriais do café também são afetadas. As temperaturas usadas durante o processo de torrefação variam de 160 a 240° C com durações de 8 a 24 minutos. Entretanto, ainda não existe uma padronização para os diferentes graus de torrefação de café, e os parâmetros existentes são selecionados, dependendo das propriedades desejadas do produto final (CUONG et al., 2014).

Para obtenção da infusão de café utiliza-se um processo de extração sólido-líquido que envolve: absorção de água pelo café já moído, carreamento dos sólidos solúveis do café para água quente e separação resultante dos sólidos. O tempo de contato com a água, a relação café moído/água, pressão da água, temperatura e tempo de extração são variáveis que modificam a qualidade do café na xícara, e isso pode levar à diferenciação do teor dos compostos presentes no café, principalmente da cafeína (ANDUEZA et al., 2003, 2007; GLOESS et al., 2013; NISETEO et al., 2012).

A maioria dos métodos utilizados no preparo do café exige que as sementes torradas e moídas sejam misturadas com água quente para extração do sabor (DAGLIA et al., 2000). Existem diferentes técnicas que podem ser utilizadas para se preparar a bebida café, que variam conforme a tradição de cada país. No Brasil, as formas de preparo mais comuns são: café fervido ou estilo escandinavo (sem filtração do pó), filtrado (filtro de papel), café à brasileira (filtro de pano) e café expresso, além do uso do café instantâneo ou solúvel (LIMA et al., 2010). As maneiras de preparo do café variam de acordo com as preferências de sabor de cada indivíduo. Dos métodos de preparo que utilizam pressão, o mais comum é o café expresso, que é um preparo onde uma limitada quantidade de água quente é rapidamente pressurizada, infiltrando em quantidade de café moído, que produz um café concentrado e espumoso. Originalmente, a formulação para preparo do café expresso é de 7g de pó para obtenção de 30g de bebida, porém hoje já existem muitas receitas diferentes (ANGELONI et al., 2019).

O café possui uma grande variedade de compostos antioxidantes, como diferentes tipos de compostos fenólicos (ácidos hidroxicinâmicos, como ácido caféico (CFA), ferúlico, cumárico e ACG), produtos da reação de Maillard, como melanoidinas e compostos aromáticos (PASTORIZA; RUFÍAN-HENARES, 2014).

Os ACG representam uma família de ésteres formados principalmente pelo CFA e ácido ferúlico com o ácido quínico (QNA). As formas resultantes dos ACG incluem o ácido cafeoilquínico e o ácido feruloilquínico. Uma única porção de café contém entre 20 e 675 mg de ACG (Cano-Marquina et al., 2013). Os ACG são responsáveis por diversas bioatividades, incluindo atividades antioxidantes, antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias,

anticarcinogênicas e citotóxicas (PREEDY, 2015). Estudos sugerem que os compostos bioativos também podem sofrer biotransformação, e até modular a microbiota intestinal (GNIECHWITZ et al., 2007), o que os torna mais interessantes, uma vez que se sabe que a disbiose tem forte associação com doença cardiometabólica e a obesidade (JIE et al., 2017).

Segundo Vignoli, Bassoli e Benassi (2011), durante a torrefação há perdas de ACG, variando em uma média de 86% para arábica, e de 93% para robusta. Os ACG são substâncias facilmente solubilizadas em água quente; portanto, mesmo com a perda pela exposição ao calor, estarão presentes no café, assim como estão presentes em alimentos e ervas, como maçãs, alcachofra, uvas, madressilva, chá e tomates (SANTANA-GÁLVEZ; CISNEROS-ZEVALLOS; JACOBO-VELÁZQUEZ, 2017). Entretanto, o café é uma das principais fontes de ACG na dieta humana (MARIA; MOREIRA, 2004).

A associação entre consumo de café e uma variedade de condições e doenças tem sido extensivamente estudada (GROSSO et al., 2017). Estudos antigos, que de uma forma geral não faziam ajustes para fatores de confundimento, indicavam associação positiva entre o consumo de café e a incidência de DCV. Desta forma, até recentemente, se acreditava que o consumo de café estava associado com maior risco de DCV. Entretanto, durante a última década um grande número de estudos epidemiológicos foram conduzidos em todo o mundo sugerindo que o consumo moderado (3-4 xícaras/dia) pode estar associado com menor risco de DCV (DING et al., 2014; GROSSO et al., 2016; KIM; JE; GIOVANNUCCI, 2019; STEVENS et al., 2021).

A principal preocupação com segurança em relação ao consumo do café é o seu elevado conteúdo de cafeína. A cafeína é o estimulante fisiológico com maior consumo em todo o mundo, e seus efeitos colaterais que podem afetar os desfechos cardiovasculares (GROSSO et al., 2017). O teor de cafeína do café tem sido considerado o principal responsável pelos efeitos cardiovasculares devido a sua habilidade de elevar a PA como resultado do aumento na resistência vascular periférica (GROSSO et al., 2017).

1.3 Cafeína e Pressão Arterial

A relação entre PA e consumo de café desperta um grande interesse devido ao elevado teor de cafeína presente na bebida. A cafeína é a substância farmacologicamente ativa consumida em maior quantidade a partir de alimentos (GIUSEPPE et al., 2019). A cafeína é uma substância capaz de produzir elevação aguda da PA, podendo prejudicar o controle

pressórico de indivíduos hipertensos ou atenuar os efeitos da terapia anti-hipertensiva (WHELTON et al., 2018).

O café é a principal fonte alimentar de cafeína (1,3,7-trimetilxantina) (GROSSO et al., 2017; NIEBER, 2017; O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018), um alcaloide natural purínico encontrado em grãos de café, grãos de cacau, folhas de chá, erva-mate entre muitas outras plantas (NAWROT et al., 2003), sendo metabolizada pelo fígado através da citocromo P450 1A2 (CYP1A2). A absorção da cafeína acontece rapidamente e sua distribuição ocorre em todos os tecidos, inclusive o cérebro. Após a ingestão de cafeína seu pico de concentração plasmática é alcançado entre 30 a 120 minutos e sua meia-vida varia entre 3-6 h podendo ser estendida por até 10 horas (HIGDON; FREI, 2006; ZULLI et al., 2016).

Quando metabolizada pela CYP1A2, a cafeína se transforma em teofilina, teobromina e paraxantina, que possuem propriedades natriuréticas e diuréticas. A enzima CYP1A2 pode ter sua atividade modificada devido ao tabagismo, ingestão de omeprazol, ingestão de carne grelhada no carvão e uso de anticoncepcionais orais, já o café pode estimular a atividade da enzima CYP1A2 (GUESSOUS; EAP; BOCHUD, 2014). Indivíduos homocigotos para o alelo da enzima CYP1A2, metabolizam rapidamente a cafeína, enquanto os demais possuem metabolismo mais lento para a substância, esses indivíduos podem apresentar um maior risco de desenvolver hipertensão (O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018).

Os efeitos estimuladores da cafeína incluem: estimulação do sistema nervoso central, aumento da taxa metabólica, diurese e aumento agudo da PA (HIGDON; FREI, 2006). A cafeína exerce vários efeitos sobre o sistema nervoso autônomo e sobre os vasos sanguíneos. O principal mecanismo pelo qual a exposição à cafeína eleva a PA provavelmente é o efeito antagonista nos receptores de adenosina (particularmente os receptores A1 e A2A). A adenosina causa vasodilatação em várias regiões do organismo. Outros mecanismos incluem a ativação do sistema nervoso simpático com o aumento nos níveis séricos de catecolaminas e subsequente vasoconstricção. Já foi demonstrado que a cafeína é capaz de elevar as concentrações plasmáticas de epinefrina e norepinefrina (RIKSEN; RONGEN; SMITS, 2009). Outros possíveis mecanismos para o efeito pressor agudo incluem, estimulação do córtex da adrenal (liberação de corticosteroides), efeitos renais (ativação do sistema renina angiotensina aldosterona) e inibição da fosfodiesterase (GIUSEPPE et al., 2019; MORT; KRUSE, 2008; REBELLO; VAN DAM, 2013; ZULLI et al., 2016).

Existem evidências de que a cafeína apresenta efeito pressor agudo, independente da PA basal, idade, sexo ou estado hormonal (EFSA, 2015). A elevação da PA é observada após uma única dose de cafeína variando de 80 a 300mg, havendo elevação da PAS e da PAD em

aproximadamente 3-8 e 4-6 mmHg, respectivamente (EFSA, 2015). Em indivíduos hipertensos, foi observado em uma metanálise de ensaios clínicos controlados, que uma dose única de 200-300 mg de cafeína induz elevação média de 8,1 mmHg na PAS e de 5,7 mmHg na PAD. A elevação da PA foi observada nos primeiros 60 minutos e persistiu por até 180 minutos após a ingestão de cafeína (MESAS et al., 2011). A resposta aguda da cafeína sobre a PA pode ser atenuada pelo consumo regular de cafeína devido ao desenvolvimento de tolerância ao seu efeito pressor, o que certamente contribui para a heterogeneidade nos resultados dos estudos (MYERS, 2004). Há evidências que a cafeína pode indiretamente diminuir a PA, através do aumento da excreção de água e de eletrólitos, agindo de maneira a induzir um efeito diurético (CARRILLO; BENITEZ, 2000).

De acordo com Mort e Kruse (2008) o consumo médio de cafeína pode ser estimado dentro da faixa de 2 a 4 xícaras (4 mg / kg) de café por dia. O teor de cafeína varia muito entre as bebidas; o teor de cafeína em 180 mL de café fresco é de 100-150 mg, no café instantâneo varia entre 60-80 mg, nas bebidas à base de cola 17-55 mg e nos chás entre 40-100 mg. A ingestão recomendada de cafeína para hipertensos pode variar de no máximo 200 mg/dia (Barroso et al., 2021) até 300 mg/dia (WHELTON et al., 2018). Enquanto para adultos saudáveis a *Food and Drug Administration* – USA e o governo do Canadá consideram que sejam seguras doses de até 400 mg/dia (CANADA, 2010; FDA, 2021).

1.4 Efeitos Agudos do Café sobre Pressão arterial e Função endotelial

Estudos sugerem que o efeito do café sobre a PA é menor do que o esperado com base no teor de cafeína (NOORDZIJ et al., 2005; REBELLO; VAN DAM, 2013). Os efeitos agudos da ingestão de café sobre a PA ainda não são completamente conhecidos apesar de já terem sido investigados em alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) que foram realizados quase que exclusivamente em indivíduos jovens saudáveis, apesar dos efeitos da cafeína sobre a PA poderem ser mais pronunciados e hipertensos e idosos (HARTLEY et al., 2000; IZZO et al., 1983; TURNBULL et al., 2017). Na tabela 1 são apresentados os dados resumidos desses estudos, sendo possível observar que em alguns ECR o café com cafeína em comparação com o café descafeinado e/ou com a água não produziu elevação aguda significativa da PA (BOON et al., 2017; BUSCEMI et al., 2010; TENG et al., 2016), enquanto em outros houve elevação

da PA (KARATZIS et al., 2005; MAHMUD; FEELY, 2001; WASHIO; SASAKI; OGOH, 2017).

Estudos longitudinais avaliando os efeitos a longo prazo do consumo de café não observaram aumento no risco de desenvolvimento de HAS, pelo contrário alguns estudos observaram redução no risco de HAS em grupos específicos (D'ELIA et al., 2019; GROSSO et al., 2016, 2017; MIRANDA et al., 2021; NAVARRO et al., 2019; RHEE et al., 2016; STEFFEN et al., 2012; XIE et al., 2018).

Tabela 1 - Ensaio clínicos randomizados avaliando os efeitos agudos do café sobre a pressão arterial e função endotelial

Autores (ano)	n	Desenho do Estudo	Tipo de Intervenção (teor de cafeína)	Duração (minutos)	Modificação PA periférica vs. controle	Modificação parâmetros centrais vs. controle	Modificação FE vs. controle (método avaliação)
Buscemi et al. (2010)	20 Indivíduos saudáveis não obesos	ECR cruzado duplo cego	Café com cafeína expresso – 25 mL (130 mg) vs. Café descafeinado expresso – 25 mL (5 mg)	60	NS vs. café descafeinado	-	Piora vs. café descafeinado (DMF)
Noguchi et al. (2015)	27 Indivíduos saudáveis	ECR cruzado duplo cego	Café com cafeína instantâneo – 150 mL (54,4 mg) vs. café descafeinado instantâneo – 150 mL (1,37mg)	75	↑ vs. café descafeinado	-	Melhora vs. café descafeinado (laser doppler)
Teng et al. (2016)	104 Indivíduos saudáveis (n=53 grupo intervenção e n=51 grupo controle)	ECR não cruzado	Café com cafeína instantâneo 250 mL (82,2 mg) vs. café descafeinado instantâneo 250 mL (não detectável)	60	NS vs. Café descafeinado	-	-
Boon et al. (2017)	11 homens e mulheres saudáveis	ECR cruzado	Café com cafeína expresso - 200 mL (270 mg) vs. Café descafeinado expresso - 200 mL (indetectável) vs. água quente 200mL	120	NS vs. café descafeinado e água	-	Melhora vs. café descafeinado e água (DMF)
Mahmud & Feely (2001)	7 indivíduos saudáveis	ECR cruzado duplo cego	Café com cafeína - 250 mL (150 mg) vs. café descafeinado 250 mL (2 mg)	90	↑ vs. café descafeinado	↑ PA central e AIx vs. café descafeinado	-
Karatzis et al. (2005)	16 voluntários saudáveis	ECR cruzado duplo cego	Café com cafeína instantâneo - 1 xíc. (80 mg) vs. café descafeinado – 1 xícara	120	↑ vs café descafeinado	↑ PA central e AIx vs. café descafeinado	-
Washio et al. (2017)	10 homens saudáveis	ECR cruzado cego	Café com cafeína 250 mL (150 mg) vs. café descafeinado (4,5 mg)	60	↑ PA vs. café descafeinado	-	-

ECR = Ensaio clínico randomizado, PA = pressão arterial, NS = não significativo, AIx = índice de incremento, FE = função endotelial, DMF= dilatação mediada pelo fluxo

A ausência de associação da ingestão de café com elevação no risco de HAS e de DCV (observada em alguns estudos a longo prazo) e os efeitos agudos inconsistentes sobre a PA podem ser atribuídos ao desenvolvimento de tolerância aos efeitos opressores agudos da cafeína em bebedores habituais de café e também a presença de inúmeros outros compostos bioativos no café que podem apresentar efeitos benéficos sobre a função endotelial, a rigidez arterial e consequentemente sobre a PA como, por exemplo, os polifenóis, em especial os ACG. Tais substâncias podem induzir proteção contra doenças crônicas e agudamente podem limitar ou mesmo impedir a elevação da PA (GROSSO et al., 2017; JE; GIOVANNUCCI, 2014). Portanto, o café representa uma fonte importante de compostos fenólicos, os principais são os ACG, que representam 86% do total de polifenóis presentes nesta bebida. Consumidores habituais de café podem ter uma ingestão diária de 0,5 a 1 g por dia de ACG, enquanto os abstêmios podem consumir <100 mg por dia (ZHAO et al., 2012).

Existem relatos de que a cafeína também pode afetar a função endotelial e a rigidez arterial, porém os resultados dos ECR são divergentes (HIGASHI, 2019; SHECHTER et al., 2011; ZULLI et al., 2016). Em uma metanálise recente incluindo 14 ECR foi observado efeito benéfico a curto prazo (pós-prandial) do café e dos componentes do café (CGA e cafeína) sobre a função endotelial avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF) (AZAD et al., 2021). A tabela 1 contém alguns desses estudos que avaliaram o efeito agudo do café sobre a função endotelial, tendo sido observada melhora (BOON et al., 2017; NOGUCHI et al., 2015) ou mesmo piora da função endotelial (BUSCEMI et al., 2010). Após abrangente busca bibliográfica não foi possível encontrar estudos avaliando efeitos agudos do café sobre a função endotelial em hipertensos.

1.5 Justificativa

A HAS é um importante fator de risco para as DCV e o controle adequado da PA em hipertensos é fundamental para reduzir o risco dessas doenças (BARROSO et al., 2021; WHELTON et al., 2018). A cafeína apresenta efeito pressor agudo, devendo ser consumida com moderação por hipertensos (WHELTON et al., 2018; ZULLI et al., 2016). O café é amplamente consumido em todo o mundo e apesar de ser rico em cafeína, também possui compostos fenólicos que podem auxiliar na redução da PA (GROSSO et al., 2017; O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018). Atualmente, os efeitos agudos do café sobre PA e função endotelial em hipertensos ainda não foram estudados de forma adequada. Entretanto, é fundamental o conhecimento destes efeitos agudos, a fim de instituir a recomendação de consumo do café mais adequada que possa auxiliar no controle da PA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos agudos da ingestão de café sobre a função vascular em hipertensos sob tratamento medicamentoso e com ingestão habitual de café.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar em indivíduos hipertensos sob tratamento medicamentos e com ingestão habitual de café os efeitos agudos do café com cafeína e do café descafeinado sobre:

- a) Pressão arterial periférica;
- b) Parâmetros hemodinâmicos centrais; e
- c) Função endotelial.

3 MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, controlado e cruzado foi conduzido com pacientes hipertensos selecionados na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) e na Clínica de Hipertensão Arterial da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) localizadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). A realização deste ensaio clínico foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) antes que o mesmo fosse iniciado (Registro CAAE: 87599418.3.0000.5259) (Anexo 1).

Todos os participantes se envolveram no estudo de forma voluntária e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da realização de qualquer avaliação (Apêndice 1). O presente ensaio clínico está registrado na base para ensaios clínicos com seres humanos www.ensaiosclinicos.gov.br (ID no. RBR-964r2d).

3.1 Casuística

Participaram do presente estudo 16 indivíduos, sem distinção de sexo com diagnóstico de hipertensão.

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos nesse estudo preencherão os seguintes critérios:

- a) Idade entre 40 e 65 anos;
- b) Ambos os sexos;
- c) Índice de massa corporal (IMC) entre 20 e 40 Kg/m²;
- d) Diagnóstico de hipertensão arterial em tratamento regular com anti-hipertensivos por, pelo menos, 4 semanas; e
- e) Assinatura do TCLE.

3.1.2 Crêterios de exclusão

Foram excluídos do estudo, os pacientes:

- a) Com evidências de hipertensão secundária;
- b) Em uso de suplementos nutricionais ou terapia de reposi o hormonal;
- c) Apresentando PA \geq 160/100 mmHg;
- d) Não consumidores habituais de café ou que apresentem consumo excessivo (> 4 xícaras chá/dia);
- e) Tabagistas atuais ou recentes ( ltimos 12 meses);
- f) Apresentando doença coronária clinicamente evidente, diabetes mellitus, história prévia de infarto agudo e/ou revasculariza o miocárdica, sinais clínicos de insuficiência card cia, arritmia ou doença valvar significativa, acidente vascular encefálico prévio, altera es da fun o tireoidiana, doenças renais ou hepáticas cr nicas e história de câncer nos últimos 5 anos. Pacientes que apresentem qualquer doença grave e qualquer condi o, doença ou terapia que, na opinião do investigador, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo ou colocar em risco a segurança dos pacientes.

3.2 **Desenho do estudo**

A abordagem inicial dos pacientes consistiu no convite para participa o no estudo com esclarecimento das principais características da pesquisa. Aqueles que concordaram em participar e assinaram o TCLE foram submetidos   avalia o preliminar, composta por: entrevista abordando critérios de elegibilidade, coleta de dados sobre história clínica e estilo de vida, aferi o da PA casual, avalia o dos resultados de exames laboratoriais, avalia o antropométrica e do consumo alimentar.

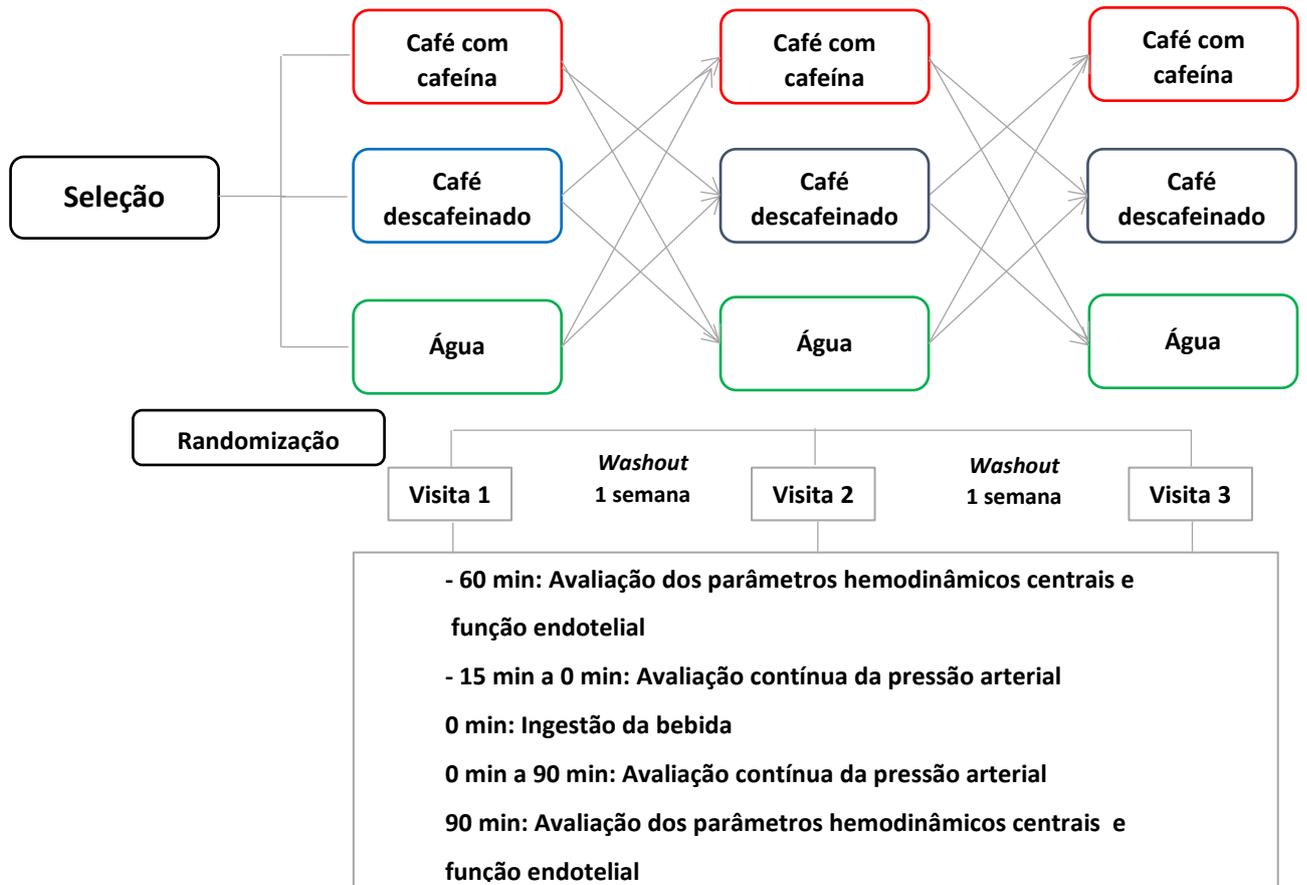
Os pacientes elegíveis receberam as orienta es necessárias para a realiza o das visitas de interven o: visitas 1 (V1), 2 (V2) e 3 (V3). Essas orienta es consistiram em realizar jejum de 12 horas; não ingerir alimentos fontes de cafeína como: café, mate, chocolate, bebidas   base de cola e de guaran  e bebidas energéticas nas 36h anteriores às visitas; e evitar o consumo de alimentos ricos em polifenóis, como suco de uva, chá (verde ou branco), quantidades maiores

que duas porções de frutas/dia, além de bebidas alcóolicas. Os voluntários também foram orientados a não realizar exercícios físicos diferentes da sua rotina habitual.

As três visitas de intervenção foram realizadas no Laboratório de Pesquisa Clínica (CHAMA / CLINEX) no HUPE/UERJ, sendo iniciadas entre 8:30 e 9:00h e tiveram intervalos de uma semana. Em cada visita, os participantes foram inicialmente submetidos a avaliação da função endotelial, dos parâmetros hemodinâmicos centrais e da PA de forma contínua por 15 minutos. Em seguida, foi realizada a intervenção nutricional que consistiu na ingestão de uma dentre três bebidas. As três bebidas oferecidas aos participantes do estudo, cada uma em uma visita, de modo randomizado, foram: café com cafeína, café descafeinado e água.

As bebidas foram consumidas em até 10 minutos. O momento da ingestão foi considerado como o minuto 0 ou tempo 0 (T0) do estudo. Após a ingestão da bebida foi dada continuidade à avaliação contínua da PA por mais 90 minutos e logo em seguida foram repetidas todas as avaliações vasculares realizadas antes da ingestão das bebidas (Figura 1). Não foi permitido adicionar leite, açúcar/adoçante nem consumir qualquer outro tipo de alimento durante o experimento. Para alocação dos participantes na sequência das bebidas do estudo foi utilizada uma lista de números aleatórios (<http://www.random.org/sequences/>). Na V1 antes do início das avaliações vasculares foi realizada coleta de sangue para realização de exames laboratoriais visando a caracterização dos participantes incluídos no estudo

Figura 1 - Desenho do ensaio clínico



3.3 Composição do café

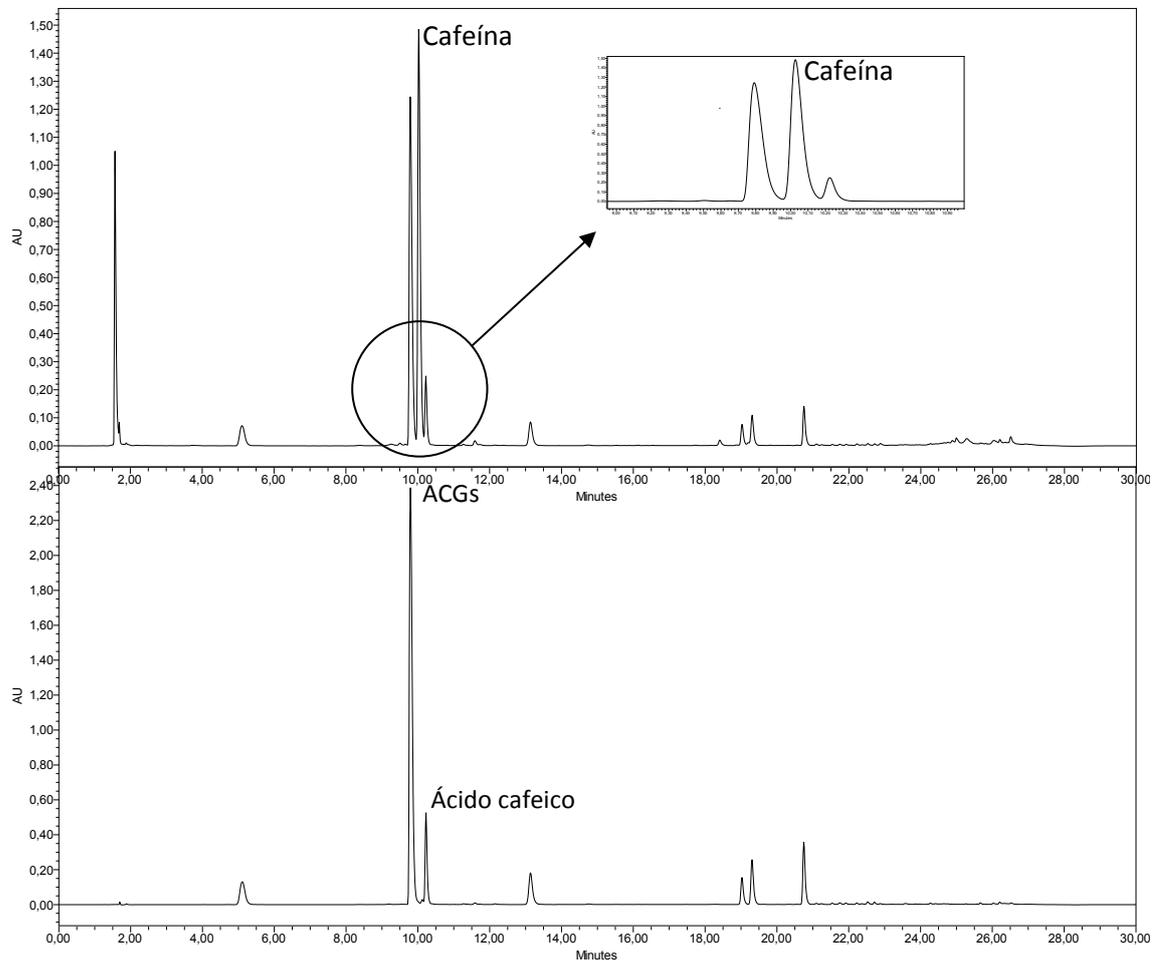
O projeto foi desenvolvido em parceria com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a qual forneceu a matéria-prima – café expresso com cafeína e café expresso descafeinado - para o estudo, assim como realizou as análises biológicas do mesmo. As bebidas foram preparadas em máquina automática comercial (Nespresso inissia® C40; Brasil) e não foi permitida a adição de açúcar, leite ou outros ingredientes.

O café (*Coffea arabica*) foi produzido em uma fazenda no município de São José do Vale do Rio Preto, Rio de Janeiro, Brasil. O café com cafeína e o descafeinado torrados e moídos foram inseridos em cápsulas, compatíveis com cafeteira Nespresso (Nespresso inissia® C40; Brasil), as quais foram lacradas e armazenadas até análise e oferta aos pacientes. Este procedimento foi escolhido para fornecer uniformidade da bebida de café e facilitar a oferta de sabores e aromas do café para os participantes voluntários neste estudo.

A concentração de cafeína e ACG no café com cafeína e no descafeinado foi determinada simultaneamente usando extração metanólica em banho de ultrassom e quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) método com detecção de matriz de diodos (DAD) com separação de fase reversa. Uma amostra de 0,5 mL da bebida com cafeína ou descafeinada foi submetida à extração com 5 mL de solução de MeOH (contendo 2 g/L de hidroxitolueno butilado - BHT) / ácido acético a 10% (85:15) com ultrassom por 30 min. Após a extração, a amostra foi filtrada em papel e transferida para um frasco. A determinação foi realizada por cromatografia líquida com módulo Waters Alliance e2695 utilizando coluna Thermo BDS (150 × 4,6 mm; 2,6 µm), eluição foi feita com fase móvel A composta por 1,5 mL / L de solução de ácido fosfórico e fase móvel B composta de acetonitrila. O volume de injeção foi de 5 µL, a temperatura da coluna foi de 30°C e a temperatura do injetor foi de 20°C, com tempo de funcionamento de 30 min. A Cafeína e os ACG foram detectados simultaneamente em um detector Waters 2998 PDA, cromatograma de cafeína foi obtido em 270 nm e cromatogramas ACG foram obtidos em 345 nm (Figura 2) (Corrêa et al., 2021)

As três bebidas teste foram servidas em um copo de cerâmica marrom de 200 mL. O conteúdo médio de ACG no café cafeinado foi de 0,349 mg / mL e no café descafeinado foi de 0,508 mg / mL. Para oferecer uma quantidade semelhante de ACG em ambos os cafês, o volume do café expresso com cafeína e descafeinado foi de 176 mL e 135 mL, respectivamente, e o volume de água foi de 175 mL. O conteúdo de cafeína no café expresso com cafeína e descafeinado foi de 135 mg e 5 mg, respectivamente.

Figura 2 - Cromatogramas obtidos a 270 (A) e 345 nm (B) para quantificação de Cafeína, Ácido Cafeico e Ácido Clorogênico (ACGs) por HPLC-PDA



3.4 Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional consistiu em avaliação antropométrica e anamnese alimentar. Na avaliação antropométrica foram verificados: massa corporal total, estatura e os perímetros da cintura, do quadril e do pescoço. A massa corporal total foi aferida em balança digital da marca Filizola (precisão 0,1 kg), com o paciente vestindo roupas leves e sem calçados. Na mesma balança verificou-se a estatura, a partir do antropômetro (precisão 0,5 cm). O IMC foi calculado, dividindo-se o peso corporal (kg) pela altura (m²) e a classificação seguiu os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000).

Os perímetros da cintura, do quadril e do pescoço foram obtidos por fita métrica flexível e inextensível. O perímetro da cintura foi determinado no ponto médio entre a última costela e

a crista ilíaca (WHO, 2008). A avaliação do perímetro do quadril foi realizada no maior diâmetro da região glútea. O perímetro do pescoço foi mensurado segundo a descrição de Zhou et al. (2013). A razão cintura-quadril foi determinada dividindo o perímetro da cintura (cm) pelo perímetro do quadril (cm). A razão cintura-estatura foi obtida dividindo-se o perímetro da cintura (cm) pela estatura (cm). A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica tetrapolar utilizando o equipamento Biodynamics® modelo 450. A avaliação foi precedida de preparo, seguindo as recomendações do fabricante e de Kyle et al (2004).

A presença de obesidade central foi caracterizada quando: (1) Perímetro da cintura ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres (ALBERTI et al., 2009); (2) razão cintura quadril $> 0,90$ para homens e $> 0,85$ para mulheres (WHO, 2008); (3) razão cintura estatura $> 0,52$ cm para homens e $> 0,53$ cm para mulheres (HAUN; PITANGA; LESSA, 2009; PITANGA; LESSA, 2006). O perímetro do pescoço foi considerado aumentado quando seus valores foram $\geq 38,5$ cm para homens e $\geq 34,5$ cm para mulheres (ONAT et al., 2009). A presença de obesidade, de acordo com o % de gordura corporal, foi definida quando ≥ 25 % em homens e ≥ 32 % em mulheres (LOHMAN, 1992).

A avaliação do consumo alimentar habitual (nos últimos 6 meses) foi realizada através do questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo que foi desenvolvido para a população brasileira e validado contra métodos mais acurados (SICHIERI; EVERHART, 1998). Foram utilizados o software SAS® e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, UNICAMP, 2011 para análise do questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo.

3.5 Avaliação contínua da pressão arterial

A PA e a frequência cardíaca foram mensuradas de forma contínua (batimento a batimento) com os participantes na posição supina, após 20 minutos de repouso, através da fotopletismografia digital (Finometer Pro, Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda) (LANGEWOUTERS et al., 1998). Após a calibração do equipamento, os dados foram registrados continuamente durante 15 minutos antes e durante 90 minutos após a intervenção nutricional. Os 10 primeiros minutos de avaliação da PA antes da ingestão da bebida foram descartados, sendo utilizados nas análises estatísticas apenas os 5 minutos finais.

Na pletismografia digital, os registros de PA são obtidos a partir de um manguito digital colocado na falange medial do dedo médio da mão esquerda dos voluntários. O manguito digital consiste em um pletismógrafo equipado com um emissor e receptor de luz infravermelha. O pletismógrafo aplica uma pressão constante no dedo, permitindo perceber as alterações da pressão a partir da modificação do volume arterial provocado pelo fluxo sanguíneo na artéria digital. A frequência cardíaca é registrada a partir da variação da absorção espectral da luz pelas células sanguíneas em função do ritmo do pulso. O manguito digital foi calibrado automaticamente a cada 70 pulsos para assegurar a manutenção das condições fisiológicas da artéria digital (Physiocal). Um sensor hidrostático de nível permite a correção dos registros de pressão digital, reconstruindo os valores de pressão obtidos na artéria digital para o nível braquial através da técnica return-to-flow (RTF-CAL) (BOS et al., 1996).

3.6 Avaliação da função endotelial

A função endotelial foi avaliada através da tonometria arterial periférica (PAT) utilizando-se o equipamento Endo-PAT2000® (Itamar-Medical Caesarea, Israel). A PAT é uma técnica não invasiva, utilizada para avaliar a função endotelial microvascular periférica por mensurar as modificações no volume de pulso arterial digital durante a hiperemia reativa (BONETTI et al., 2003). Através dessa técnica são registradas as mudanças mediadas pelo endotélio no tônus vascular nas extremidades dos dedos através de bio-sensores. Estas mudanças no tônus são desencadeadas após uma oclusão padrão da artéria braquial por 5 minutos, criando uma resposta de hiperemia reativa. As medidas do membro contralateral são utilizadas como controle para as mudanças não dependentes de endotélio no tônus vascular. A relação é calculada automaticamente e gera um índice de função endotelial, chamado índice de hiperemia reativa (RHI). Os dados obtidos com este equipamento são analisados de forma independente do operador (BONETTI et al., 2003). O RHI é calculado através da razão da média da amplitude do sinal PAT durante um minuto, começando 1,5 minutos após a liberação do manguito dividido pela média da amplitude do sinal PAT durante 3,5 minutos no período basal (LEKAKIS et al., 2011).

3.7 Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos Centrais

A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanção foi realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA). Após medida da PA na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado foram obtidas durante no mínimo dez segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a PA braquial. As ondas de pulso radial resultantes foram então processadas com o uso de um software específico (SphygmoCor v7, AtCor, USA) para derivar a pressão aórtica central correspondente através de uma função de transferência previamente validada.

O índice de incremento (“augmentation index”, AIX) foi definido como a relação do aumento de pressão (AP) com a PP central, sendo expressa em percentagem ($AIX = (AP/PP) \times 100$) e reflete o impacto da onda de pulso refletida. Além disso, dado que o AIX é influenciado pela frequência cardíaca, um índice de aumento normalizado para frequência cardíaca de 75 bpm (índice de incremento em 75-AIX@75) foi derivado.

3.8 Avaliação Laboratorial

Nas amostras de sangue coletadas na primeira visita foram analisados: glicose, insulina, HOMA-IR, creatinina, uréia, ácido úrico, proteínas totais, albumina e lipidograma. A glicemia de jejum foi determinada através método enzimático hexoquinase. Já a insulina plasmática foi determinada usando o ensaio de eletroquimioluminescência Elecsys Insulin Modular Analytics E170 CobasR 411 (Roche Diagnostics, USA). O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), em que a resistência à insulina é determinada pelo produto da insulinemia ($\mu\text{U/mL}$) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 (MATTHEWS et al., 1985).

As concentrações séricas de ácido úrico, de proteínas totais e de albumina foram determinadas por método colorimétrico; a de ureia por método cinético. O colesterol total, o colesterol da lipoproteína de alta densidade (C-HDL) e os triglicerídeos foram determinados pelo método colorimétrico enzimático. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) foi estimado usando-se a fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY;

FREDRICKSON, 1972). Os valores de normalidade considerados nesse estudo para essas variáveis laboratoriais foram os seguintes: ureia: < 50 mg/dL, ácido úrico: < 5,7 mg/dL, proteínas totais: 6,6 – 8,7 g/dL, albumina: 3,4 – 4,8 g/dL, colesterol total < 200 mg/dL, C-LDL < 100 mg/dL, C-HDL < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres, triglicerídeos \geq 150 mg/dL (Jellinger et al., 2012).

3.9 Análises Estatísticas

As variáveis contínuas foram descritas como médias aritméticas e seus respectivos desvios padrão, e as categóricas como número absoluto e frequência relativa. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas e aquelas que não apresentaram distribuição normal foram transformadas em logaritmo para realização das análises estatísticas. A comparação das variáveis, obtidas antes da ingestão das bebidas, entre as três visitas do estudo foi realizada com a análise de variância (ANOVA).

A ANOVA para medidas repetidas foi utilizada para avaliar (1) os efeitos do tempo em cada bebida (café com cafeína, café descafeinado e água) e (2) a interação das bebidas com o tempo (interação bebida x tempo ou efeito do tratamento), que avalia a diferença entre as bebidas. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o software STATA versão 13.

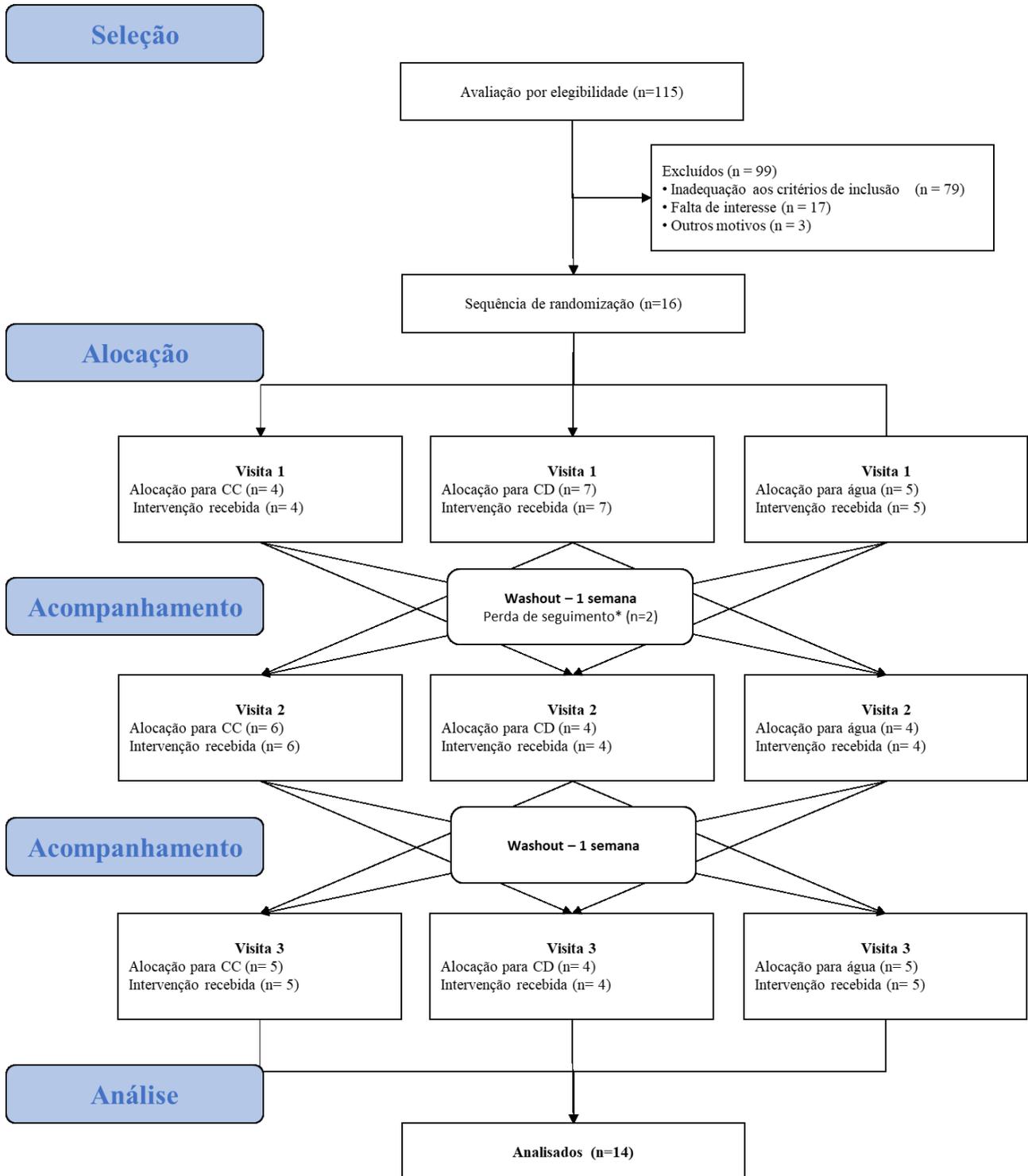
Não foi possível determinar o tamanho desejável da amostra para alcançar modificações significativas na PA e na função endotelial com base em estudos prévios devido à falta de estudos clínicos publicados com intervenção similar em indivíduos hipertensos.

4 RESULTADOS

No período entre novembro de 2018 e fevereiro de 2020, cento e quinze indivíduos foram entrevistados, desses noventa e nove foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade do estudo ($n=79$), por falta de interesse ($n=17$) ou por indisponibilidade de horário ($n=3$). Desta forma, 16 pacientes foram agendados para a primeira visita (V1) do estudo e foram randomizados. Após a V1, dois participantes apresentaram dificuldade em conciliar os horários com sua agenda de trabalho. Portanto, quatorze pacientes finalizaram as três visitas do estudo e os resultados apresentados a seguir foram obtidos com os quatorze pacientes que efetivamente concluíram o estudo (Figura 3).

As principais características dos participantes do estudo estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3. A média de idade foi de $58,0 \pm 5,7$ anos. Em relação ao estilo de vida, menos da metade praticava atividade física regularmente. A avaliação antropométrica revelou que a média do IMC foi de $30,15 \pm 3,29$ kg/m² encontrando-se dentro da classificação de Obesidade grau 1. Os valores médios dos parâmetros antropométricos de adiposidade central, assim como o valor médio do percentual de gordura corporal tanto em homens como em mulheres se encontravam na classificação de obesidade/excesso de adiposidade corporal (Tabela 2). O volume médio de ingestão de café dos participantes deste estudo foi de 376 ± 181 mL/dia, um volume duas vezes maior do que o ingerido nesse estudo (Tabela 2). O perfil metabólico avaliado após 12 horas de jejum revelou que os participantes apresentavam valores médios de glicose, colesterol total, C-HDL e triglicérides dentro da faixa de normalidade (Tabela 3).

Figura 3 - Representação do fluxo de participantes do estudo



CC = Café com cafeína; CD = Café descafeinado; * devido a indisponibilidade de horário

Tabela 2 - Características demográficas, do estilo de vida e nutricionais dos participantes do estudo (n=14)

Características	Total de participantes
Idade (anos)	58,0 ± 5,7
Sexo masculino (n; %)	7 (50%)
Ingestão de álcool (n; %)	6 (43%)
Atividade física (n; %)	6 (43%)
Ingestão dietética habitual	
Energia (Kcal/dia)	2149 ± 904
Proteína (g/dia)	124 ± 70
Carboidratos (g/dia)	255 ± 90
Lipídeos (g/dia)	69,4 ± 38,2
Cafê (mL/dia)	376 ± 181
Avaliação antropométrica	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	30,2 ± 3,3
Perímetro da cintura (cm)	
Homens	102 ± 7
Mulheres	99,4 ± 19,4
Perímetro do quadril (cm)	
Homens	108 ± 7
Mulheres	110 ± 8
Perímetro de pescoço (cm)	
Homens	40,9 ± 2,8
Mulheres	35,6 ± 2,1
Razão cintura-quadril	
Homens	0,94 ± 0,05
Mulheres	0,90 ± 0,12
Razão cintura-altura	
Homens	0,58 ± 0,03
Mulheres	0,62 ± 0,11
Análise de Bioimpedância	
Gordura corporal (%)	
Homens	28,8 ± 5,9
Mulheres	37,3 ± 5,0
Ângulo de fase (°)	
Homens	7,30 ± 1,70
Mulheres	6,40 ± 0,69

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão; variáveis categóricas expressas como valor absoluto (%).

Tabela 3 - Medicamentos anti-hipertensivos e variáveis laboratoriais dos participantes do estudo (n=14)

Variáveis	Total de participantes
Medicamentos anti-hipertensivos (n;%)	
Inibidores do SRA	12 (86%)
Simpatolíticos	2 (14%)
Diuréticos	6 (43%)
Bloqueadores de canais de cálcio	1 (7%)
Parâmetros laboratoriais	
Glicose (mg/dL)	95,0 ± 8,6
Insulina (μU/mL)	14,7 ± 9,4
HOMA-IR	3,54 ± 2,40
Creatinina (mg/dL)	0,86 ± 0,17
Uréia (mg/dL)	32,4 ± 4,1
Ácido úrico (mg/dL)	5,31 ± 1,24
Proteínas Totais (g/dL)	7,22 ± 0,48
Albumina (g/dL)	4,37 ± 0,16
Colesterol Total (mg/dL)	194 ± 30
C-HDL (mg/dL)	
Homens	43,1 ± 15,5
Mulheres	62,6 ± 17,7
C-LDL (mg/dL)	115,2 ± 36,8
Triglicerídeos (mg/dL)	137,5 ± 62,9

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão; variáveis categóricas expressas como valor absoluto (%). SRA = Sistema renina-angiotensina; HOMA-IR = Avaliação de modelo de resistência insulínica; C-HDL = Colesterol da lipoproteína de alta densidade; C-LDL = Colesterol da lipoproteína de baixa densidade

Na Tabela 4 é possível observar os valores da PA periférica antes e durante 90 minutos após a ingestão dos três tipos de bebida. Após a ingestão do café com cafeína e do café descafeinado foi observada elevação significativa da PAS, PAD e PA média (PAM). Após a ingestão de água a elevação da PA não alcançou significância estatística. Na tabela 4 também pode ser observado que não houve modificação significativa da frequência cardíaca após a ingestão de nenhuma das três bebidas. Na análise de comparação entre as três bebidas teste não foram encontradas diferenças significativas na PA periférica e na frequência cardíaca (Figura 4).

Tabela 4 - Pressão arterial periférica e frequência cardíaca avaliadas de forma contínua antes e durante 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água

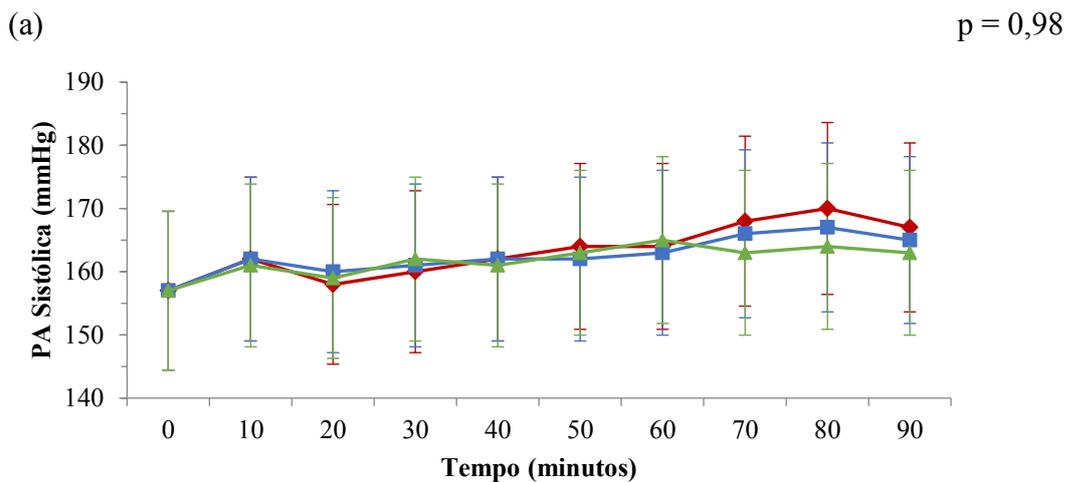
Variável	Tempo (minutos)										Δ	P*
	0 (Basal)	10	20	30	40	50	60	70	80	90		
PA Sistólica (mmHg)												
CC	157±18	161±27	158±24	160±28	162±27	164±30	164±26	168±27	170±32	167±28	10,4±14,1	0,0001
CD	157±17	162±17	160±19	161±21	162±23	162±22	163±23	166±21	167±22	165±23	8,1±14,9	0,008
Água	157±17	161±20	159±21	162±22	161±24	163±27	165±25	163±30	164±30	163±28	5,6±16,3	0,76
PA Diastólica (mmHg)												
CC	74±8	79±11	77±9	78±10	80±13	79±13	80±12	82±12	82±12	82±11	7,57±6,58	<0,0001
CD	76±11	82±9	79±10	80±9	81±11	81±10	82±9	83±9	83±9	83±9	6,64±6,80	0,0005
Água	73±9	76±10	74±9	76±9	76±10	77±14	78±11	77±13	78±13	77±12	4,21±6,45	0,06
PA Média (mmHg)												
CC	105±11	111±16	108±15	110±17	111±18	112±20	112±17	115±18	116±19	114±17	8,71±10,00	0,0001
CD	108±11	113±11	110±12	112±12	112±13	113±13	113±13	116±11	115±11	114±12	6,25±7,33	0,002
Água	105±11	109±13	106±12	109±13	109±16	110±19	111±16	110±20	111±19	110±18	5,64±9,86	0,22
Frequência Cardíaca (bpm)												
CC	59±8	60±10	60±10	59±10	60±9	59±9	60±9	60±9	60±9	60±9	0,29±2,70	0,95
CD	61±7	62±7	63±9	62±8	62±9	61±8	61±8	61±8	61±8	61±8	0,07±4,81	0,24
Água	59±7	59±8	59±8	60±8	60±8	61±9	61±9	59±8	60±9	60±8	8,57±3,63	0,51

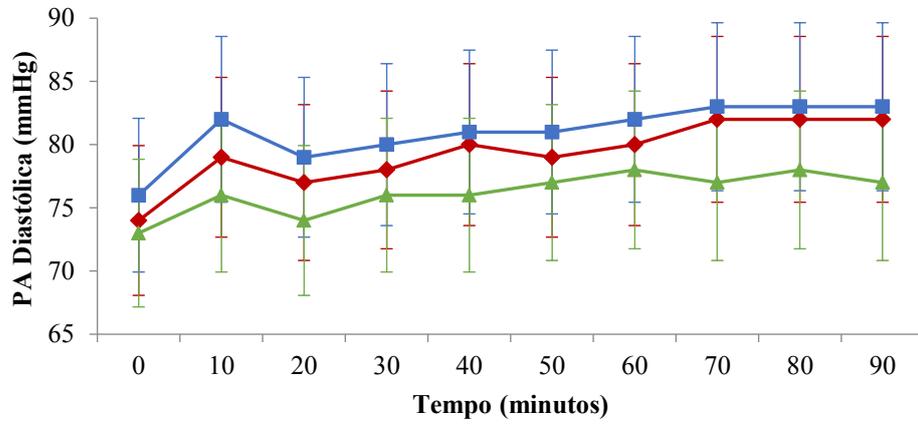
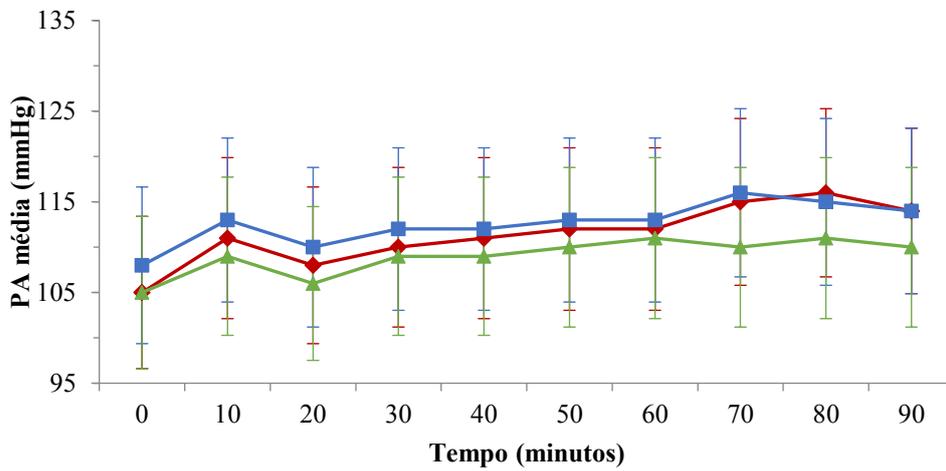
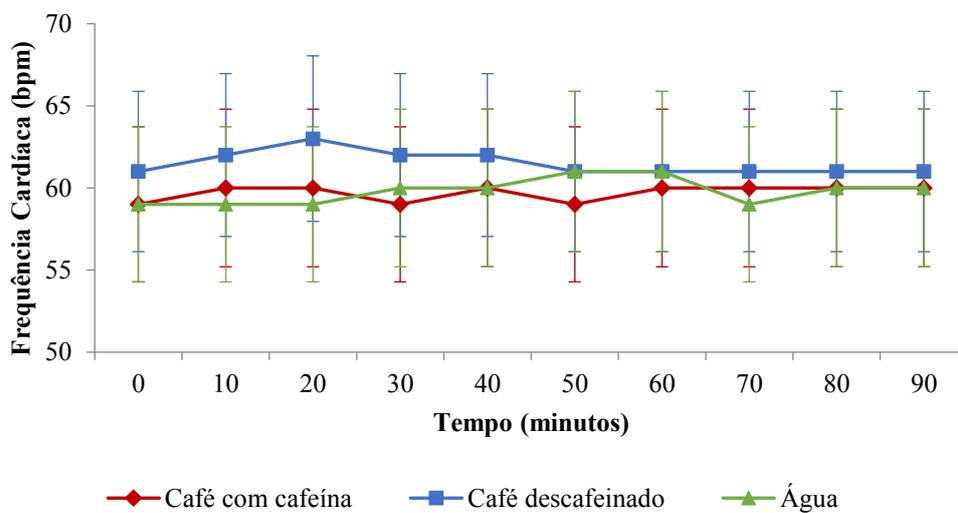
Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão.

Δ = Variação (90 min – basal); PA = pressão arterial; CC = café com cafeína; CD = café descafeinado; bpm = batimentos por minuto.

*P valor se refere ao efeito do tempo em cada bebida de teste (ANOVA para medidas repetidas)

Figura 4 - Valores médios da (a) pressão arterial sistólica, (b) pressão arterial diastólica, (c) pressão arterial média e (d) frequência cardíaca antes (minuto 0 ou basal) e durante 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água



(b) $p = 0,99$ (c) $p = 0,99$ (d) $p = 0,52$ 

PA = pressão arterial * P valor se refere ao efeito do tratamento (ANOVA para medidas repetidas)

Os valores dos parâmetros hemodinâmicos centrais avaliados por tonometria de aplanção, através do aparelho SphygmoCor, estão apresentados na tabela 5. A PAS e a PP aórtica apresentaram aumento significativo após a ingestão de todas as bebidas. Na pressão de aumento, foi observada elevação significativa após o consumo do café com cafeína e da água. Em relação ao AIX e ao AIX@75, houve elevação significativa apenas após o consumo do café com cafeína, enquanto a frequência cardíaca apresentou redução significativa apenas após o consumo de água. Na análise comparativa entre as três bebidas, ou seja, na análise do efeito do tratamento, foi observada diferença significativa entre as três bebidas em relação ao AIX e AIX@75 (Figura 5). Em um pós-teste, comparando as bebidas duas a duas, foi possível observar elevação significativa maior após o café com cafeína em comparação com o café descafeinado.

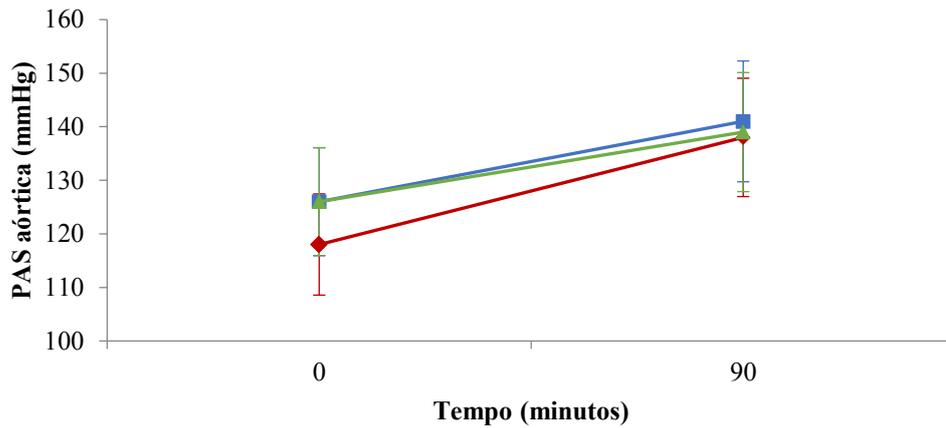
Tabela 5 - Parâmetros hemodinâmicos centrais avaliados por tonometria de aplanção antes e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água (n=14)

Parâmetros	Tempo (minutos)		Δ	p*
	0 (Basal)	90		
Pressão Arterial Sistólica Aórtica (mmHg)				
Cafê com cafeína	118 ± 11	138 ± 14	19,4 ± 8,9	<0,0001
Cafê descafeinado	126 ± 10	141 ± 18	15,2 ± 12,6	0,0005
Água	126 ± 18	139 ± 19	12,9 ± 10,2	0,0005
Pressão de Pulso Aórtica (mmHg)				
Cafê com cafeína	42,1 ± 7,4	53,2 ± 11,1	11,1 ± 5,7	<0,0001
Cafê descafeinado	44,7 ± 9,9	54,8 ± 13,6	10,1 ± 10,5	0,003
Água	46,1 ± 10,4	54,6 ± 12,0	8,6 ± 7,7	0,001
Pressão de Aumento (mmHg)				
Cafê com cafeína	12,4 ± 5,7	20,7 ± 7,4	8,29 ± 4,56	<0,0001
Cafê descafeinado	15,4 ± 7,2	18,3 ± 8,8	2,86 ± 6,65	0,13
Água	15,4 ± 8,1	20,1 ± 9,0	7,71 ± 5,90	0,01
AIX (%)				
Cafê com cafeína	28,6 ± 11,5	38,5 ± 11,5	9,93 ± 9,77	0,002
Cafê descafeinado	33,6 ± 12,0	31,4 ± 12,5	-2,21 ± 8,14 †	0,33
Água	30,4 ± 12,4	35,4 ± 15,4	5,07 ± 13,11	0,17
Aix@75 (%)				
Cafê com cafeína	21,5 ± 13,4	30,2 ± 12,5	8,71 ± 9,38	0,004
Cafê descafeinado	28,0 ± 13,3	24,1 ± 14,1	3,86 ± 8,19 †	0,10
Água	24,9 ± 12,5	27,4 ± 15,3	2,50 ± 10,70	0,40
Frequência cardíaca (bpm)				
Cafê com cafeína	60,2 ± 9,4	57,6 ± 9,1	-2,57 ± 4,40	0,05
Cafê descafeinado	63,7 ± 9,5	59,6 ± 8,4	-4,07 ± 8,37	0,05
Água	61,1 ± 9,0	58,0 ± 8,5	-3,07 ± 1,98	0,0001

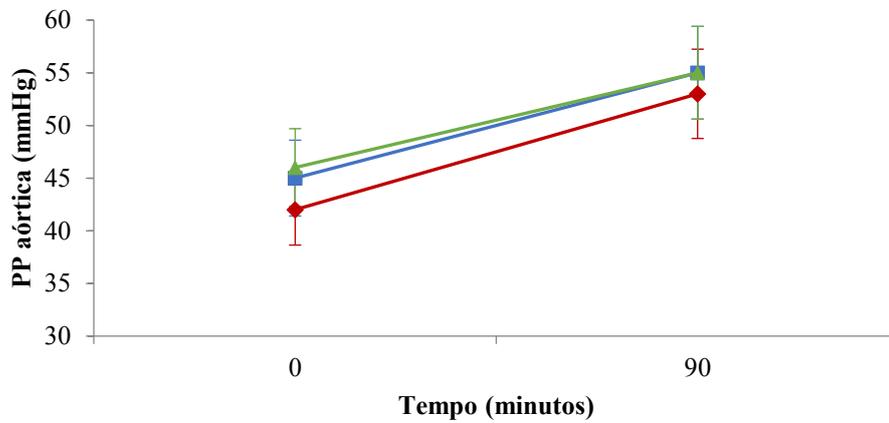
Variáveis contínuas expressas como média \pm desvio padrão Δ = 90 minutos – basal AIX = Índice de incremento; AIX@75 = índice de incremento normalizado para 75 bpm; *P valor se refere ao efeito do tempo em cada bebida (ANOVA para medidas repetidas)

Figura 5 - Valores médios da (a) pressão arterial sistólica aórtica, (b) pressão de pulso aórtica, (c) pressão de aumento, (d) índice de incremento (AIX), (e) AIX normalizado para 75 bpm (Aix@75) e (f) frequência cardíaca antes (0 minutos) e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água

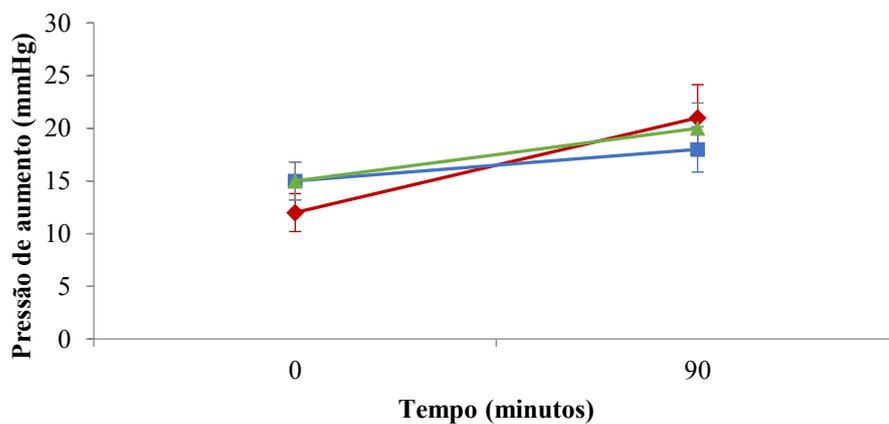
(a) $p = 0,18$



(b) $p = 0,72$

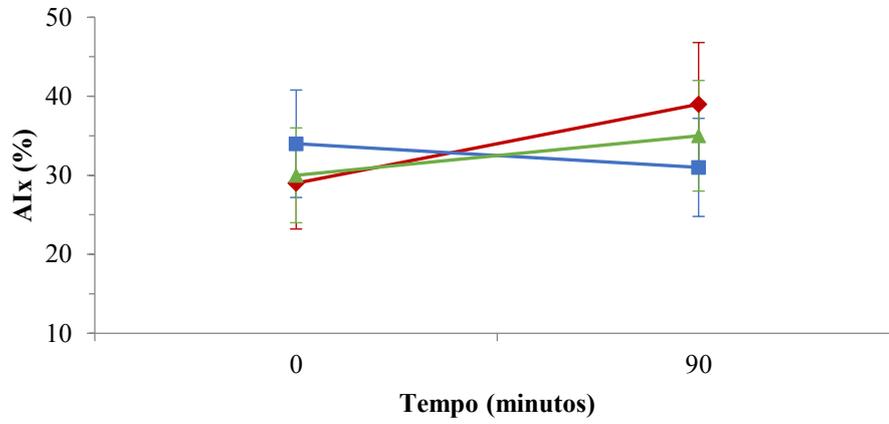


(c) $p = 0,05$



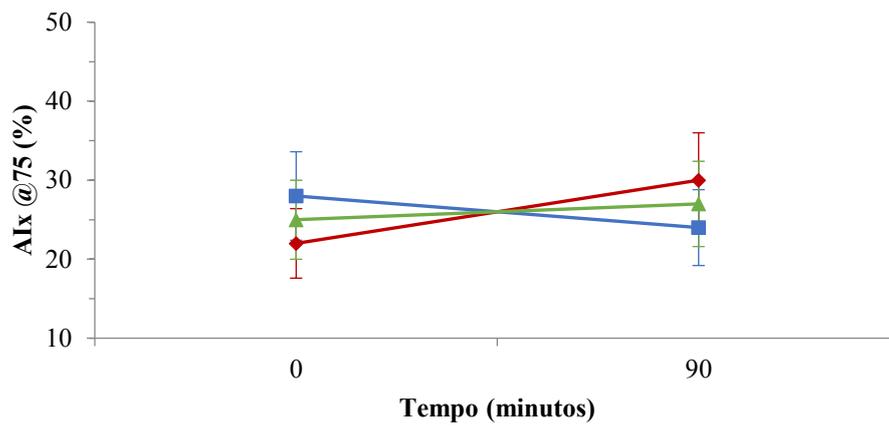
(d)

p = 0,01



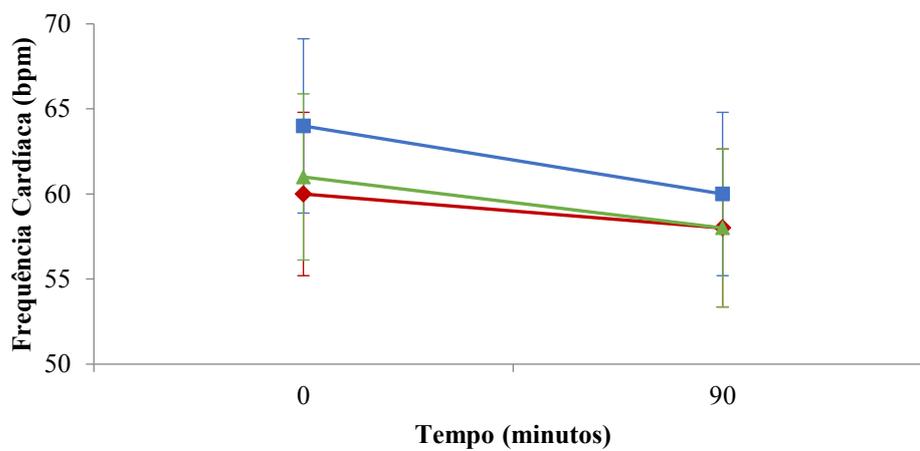
(e)

p = 0,005



(f)

p = 0,72



◆ Café com cafeína ■ Café descafeinado ▲ Água

PAS = pressão arterial sistólica, PP = pressão de pulso

* P valor se refere ao efeito do tratamento (ANOVA para medidas repetidas)

† p<0.05 café com cafeína vs café descafeinado (análise post-hoc)

Na tabela 6 está apresentada a avaliação da função endotelial por meio do RHI antes e após intervenção com os três tipos de bebidas administradas durante o estudo. Diante das medidas realizadas, observa-se que houve diminuição significativa do RHI após a ingestão do café com cafeína e do café descafeinado, porém a modificação no RHI não apresentou diferença significativa entre as três bebidas (Figura 6).

Tabela 6 - Índice de hiperemia reativa (RHI) avaliado antes e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água

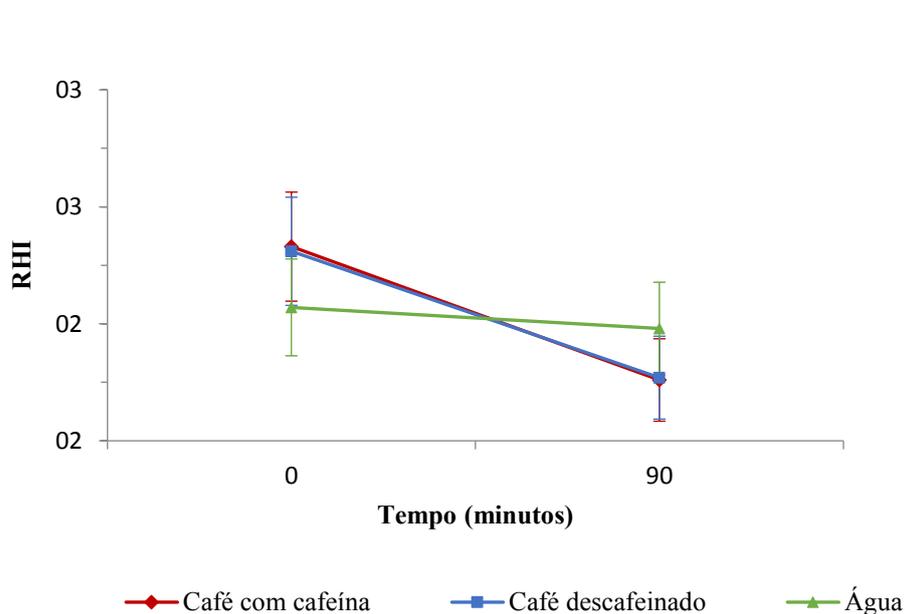
RHI	Tempo (minutos)		Δ	P*
	0 (Basal)	90		
Café com cafeína (n=14)	2,33 \pm 0,42	1,76 \pm 0,51	-0,57 \pm 0,60	0,004
Café descafeinado (n=12)	2,31 \pm 0,55	1,77 \pm 0,37	-0,54 \pm 0,75	0,03
Água (n=12)	2,07 \pm 0,49	1,98 \pm 1,04	-0,09 \pm 0,76	0,34

Variáveis contínuas expressas como média \pm desvio padrão.

Δ = Variação (90 min – Basal)

*P valor se refere ao efeito do tempo em cada bebida de teste (ANOVA para medidas repetidas)

Figura 6 - Valores médios do índice de hiperemia reativa (RHI) antes (0 minutos) e 90 minutos após o consumo de café com cafeína, café descafeinado e água



PA = pressão arterial

* P valor se refere ao efeito do tratamento (ANOVA para medidas repetidas)

5 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico randomizado controlado cruzado baseou-se em uma amostra de hipertensos em tratamento anti-hipertensivo e com consumo habitual de café. O fato de não encontrarmos estudos similares avaliando os efeitos agudos do café na população hipertensa faz com que nossos achados só possam ser comparados com estudos em indivíduos saudáveis. O importante achado desse estudo foi o fato de que não houve diferença na elevação aguda da PA central e periférica após a ingestão do café com cafeína em comparação com as demais bebidas, ou seja, café descafeinado e água.

Nossos resultados mostram que houve um aumento significativo da PAS, PAD e PAM periféricas em relação ao tempo no consumo do café com cafeína e também no café descafeinado. Contudo, não foi observada diferença significativa na elevação da PA periférica entre as diferentes bebidas. Esse achado corrobora com o estudo de Buscemi et al. (2010), onde houve aumento significativo da PA após 60 minutos de intervenção com 25 mL de café expresso cafeinado (130 mg de cafeína), porém a elevação da PA não apresentou diferença significativa entre as bebidas. Em outro estudo (PAPAKONSTANTINO et al., 2016) com 40 indivíduos saudáveis, após o consumo de 200 mL de diversos tipos de café (café expresso frio, café filtrado, café instantâneo frio e quente) que continham 160 mg de cafeína também houve aumento da PA de forma significativa, mas não houve diferença significativa entre as bebidas. No estudo de Teng et al. (2016) na comparação entre café instantâneo com cafeína e sem cafeína, também não houve diferença significativa na modificação da PA.

Nossos achados diferem dos observados nos estudos realizados por Mahmud e Feely (2001) e Karatzis et al. (2005) que ao compararem o efeito do café com cafeína (o primeiro com 150 mg e o segundo com 80 mg) com o café sem cafeína observaram aumento significativo da PA apenas após o café que continha cafeína e observaram diferença significativa entre as duas bebidas. Assim como em outro estudo (WASHIO; SASAKI; OGOH, 2017) que comparou café com cafeína (150 mg) e café descafeinado (4,5 mg de cafeína) em 250 mL de bebida e observou elevação significativamente maior da PA após a ingestão do café com cafeína.

Embora a cafeína apresente um potente efeito opressor agudo, o café é composto por diversas substâncias que atuam concomitantemente à cafeína. Conforme já relatado previamente, o café é também fonte de diversos compostos bioativos, entre eles os ACG que estão presentes de forma mais ou menos intensa no café de acordo com o grau de torrefação do grão e tipo de preparação do café (O'KEEFE; DINICOLANTONIO; LAVIE, 2018).

O efeito do crônico do consumo do café verde, que é rico em ACG, sobre a PA já foi avaliado em alguns estudos. Por exemplo, Watanabe et al. (2006) realizaram um ECR duplo cego paralelo com 28 indivíduos com hipertensão arterial leve que não faziam uso de medicação anti-hipertensiva. Durante 12 semanas, um grupo recebeu diariamente 125 mL de um suco de frutas e hortaliças com adição de extrato de café verde (contendo 140 mg/dia de ACGs) , enquanto o grupo controle recebeu somente o suco. Apenas o grupo que recebeu os ACG apresentou diminuição significativa da PAS e PAD.

Sarriá et al. (2018) realizaram um ECR cruzado envolvendo 25 indivíduos normocolesterolêmicos e 27 hipercolesterolêmicos com idade de 18-45 anos e IMC 18-25 kg/m². A intervenção teste consistiu na ingestão diária de três porções de uma mistura de café verde/torrado (35/65) que continha ACG (510,6 mg) e cafeína (121,2 mg), enquanto a intervenção controle consistiu na ingestão de uma bebida isenta de polifenóis e cafeína. A mistura de café verde/torrado se associou com diminuição significativa da PAS e da PAD além de redução do percentual de gordura corporal em indivíduos saudáveis e hipercolesterolêmicos.

Em contraponto, no estudo placebo controlado e duplo cego realizado por Suzuki et al. (2019) foi avaliado o efeito do consumo diário do extrato do café verde enriquecido com ACG, em indivíduos saudáveis durante 2 semanas. O extrato de café verde não promoveu redução significativa da PA, apesar de ter induzido aumento da dilatação mediada por fluxo dependente do endotélio.

É notório que outros fatores podem influenciar o efeito agudo da cafeína sobre a PA, entre eles, a tolerância adquirida após consumo habitual da bebida. Os indivíduos que consomem habitualmente cafeína podem rapidamente desenvolver tolerância e não responder mais à ingestão de cafeína com um aumento na PA (TURNBULL et al., 2017). A tolerância pode se desenvolver em até uma semana de consumo regular. Os efeitos da cafeína podem variar entre os indivíduos devido à polimorfismo genético (principalmente nas variantes do citocromo P450 1A2), efeitos mediados nos receptores de adenosina e interrupção abrupta – causando abstinência, por exemplo (VAN DAM; HU; WILLETT, 2020).

O estudo realizado por Zimmermann-Viehoff et al. (2016) utilizou café expresso com cafeína (257mg) e café expresso descafeinado (36mg) e água, para investigar os efeitos agudos do café expresso sobre a variabilidade da frequência cardíaca, um marcador da atividade vagal, em consumidores de café não habituais e habituais. Os autores observaram que a variabilidade da frequência cardíaca se elevou de maneira significativa após o consumo de todas as bebidas, indicando aumento da atividade vagal e houve apenas aumento da PAS nos consumidores não habituais. Ou seja, como nem todos os estudos incluem apenas participantes com consumo

habitual de café/caffeína, essa tolerância de certa maneira pode contribuir para os resultados inconsistentes existentes na literatura sobre os efeitos agudos do café.

Dados disponíveis na literatura sugerem que a PA central apresenta associação mais consistente com danos em órgãos-alvo, sendo preditora de risco cardiovascular (CHENG et al., 2020). Em consonância com essa afirmação, alguns estudos (KARATZIS et al., 2005; MAHMUD; FEELY, 2001) mensuraram o impacto agudo do café aferindo a PA central e observaram aumento da PA quando ingerido café com cafeína e não com café descafeinado, e diferença significativa na modificação da PA central ao comparar o café com cafeína e o descafeinado. Tal achado difere do observado no presente estudo. Em contrapartida, há uma semelhança entre o nosso achado e o de ambos os estudos em relação ao aumento significativo do AIX após a ingestão de café cafeinado em comparação com o café descafeinado.

O AIX é uma relação do aumento de pressão com a PP central, onde essa reflete o impacto da onda de pulso refletida. Essa medida pode ser influenciada por diversos fatores, dentre eles: PA, frequência cardíaca e rigidez arterial (MOZOS et al., 2020). Portanto, o AIX mede em percentual o aumento de pressão que é devido ao retorno precoce da onda refletida e é expresso pela razão entre pressão de aumento e PP multiplicada por 100. Quanto maiores as reflexões das ondas de pulso, como nos casos de elevado tônus arteriolar maior o AIX (MENDES-PINTO; RODRIGUES-MACHADO, 2019). A elevação do AIX neste estudo, ocorreu apenas após consumo do café cafeinado e houve diferença significativa entre as bebidas, sendo maior após o café com cafeína em comparação com o café descafeinado, o que pode estar associado ao aumento da resistência periférica. Fato semelhante foi observado no estudo de Ioakeimidis et al. (2018), no qual tanto em consumidores não habituais quanto habituais de café houve aumento significativo do AIX após a ingestão café cafeinado e de cafeína.

Uma provável explicação para no presente estudo ter sido observado aumento significativamente maior do AIX após o café com cafeína em comparação com o café descafeinado, mas não em comparação com a água é a presença de ACG no café descafeinado. Já foi demonstrado que alimentos ricos em polifenóis, como o chocolate amargo são capazes de promover uma redução aguda significativa no AIX (DOWER et al., 2016; VLACHOPOULOS et al., 2005).

Apesar de existirem mecanismos potenciais que sugerem efeitos benéficos da ingestão do café e da cafeína sobre a função endotelial, os estudos prévios que tentaram esclarecer o impacto do café e da cafeína na função endotelial apresentam resultados controversos. Além do número desses estudos ser pequeno, eles foram realizados quase que exclusivamente com

indivíduos saudáveis e incluíram reduzido número de participantes. Espera-se que a ingestão de café e cafeína tenha efeitos benéficos sobre a função endotelial através do aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (HIGASHI, 2019).

O endotélio é a monocamada celular que reveste o interior dos vasos sanguíneos, incluindo artérias e veias, atuando como uma camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante. O endotélio exerce função determinante no controle da homeostase vascular. É capaz de responder a estímulos físicos e químicos com a produção de uma grande variedade de fatores que regulam o tônus vascular, a adesão celular, a formação de trombos, a proliferação das células musculares lisas e a inflamação da parede vascular. A importância do endotélio foi primeiramente reconhecida pelo seu efeito no tônus vascular (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007; STORCH et al., 2017).

As células endoteliais produzem uma variedade de substâncias vasoativas, das quais o NO é a mais importante na regulação da PA. O NO é continuamente liberado em resposta ao estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo de sangue, levando ao relaxamento do músculo liso vascular. A interrupção da produção de NO via inibição da NO sintase endotelial (eNOS) causa elevação da PA e desenvolvimento da hipertensão em animais e humanos. Outras substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio são a prostaciclina e os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio. Enquanto as substâncias vasoconstrictoras derivadas pelo endotélio incluem a endotelina-1, a angiotensina II, o tromboxano A2 e a prostaglandina A2 (OPARIL et al., 2018).

No estudo conduzido por Duffy et al. (2001) foi avaliado o efeito do consumo de chá preto em curto e longo prazo sobre a DMF da artéria braquial em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida. Foi observada melhora aguda da DMF 2 horas após o consumo de 450 mL do chá preto e melhora a longo prazo, após 4 semanas de consumo diário de 900 mL de chá preto. Entretanto, os autores não observaram melhora na DMF após consumo de cafeína pura (200mg) tanto de forma aguda quanto a longo prazo.

Nesse presente estudo houve redução significativa do RHI após 90 minutos tanto após o café com cafeína quanto após o café descafeinado, porém quando comparamos os três tipos de bebida, não houve diferença entre os grupos. Papamichael et al. (2005) avaliaram o efeito agudo da ingestão de café sobre a função endotelial em 17 indivíduos saudáveis consumidores habituais de café, e o papel potencial da cafeína. Os autores observaram declínio da DMF durante os primeiros 60 minutos após a ingestão do café cafeinado, entretanto não houve mudança após o café descafeinado, havendo diferença significativa entre as 2 bebidas. Os

autores atribuíram a cafeína o efeito deletério sobre a função endotelial, pois o café descafeinado não se associou com modificações na DMF.

Já foram propostos alguns mecanismos potenciais que podem explicar como a ingestão tanto de cafeína quanto de café pode aumentar/melhorar e diminuir/prejudicar a função endotelial através do equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição e anti-inflamação e pró-inflamação. O café possui diferentes componentes que podem interferir na homeostase endotelial, entre eles os ACG e a substância pró-oxidante hidroxi-hidroquinona (HHQ), bem como cafeína, que estão entrelaçados de maneira a regular a função endotelial após ingestão do café (HIGASHI, 2019).

Conforme abordado previamente, já foi demonstrado que a cafeína atua como um antagonista dos receptores de adenosina. A adenosina é reconhecida como apresentando um potente efeito vasodilatador. Os efeitos vasculares da adenosina são mediados por diferentes receptores, incluindo os receptores A1, A2A, A2B e A3. A ação vasodilatadora é mediada pela indução da liberação de NO nas células endoteliais via receptor A2A, levando a redução na produção de NO que resulta em disfunção endotelial. Por outro lado, a adenosina pode induzir vasoconstrição que é mediada pela redução na liberação de NO nas células endoteliais via receptor A1. Portanto, a cafeína também apresenta o potencial de aumentar a produção de NO via inibição do receptor A1, levando a melhora da função endotelial. Diferentes doses de cafeína e afinidades de ligação da cafeína aos receptores de adenosina A1 e A2A podem definir o efeito sobre a função endotelial acarretando diminuição, aumento, ou nenhuma mudança (HIGASHI, 2019).

Existem alguns estudos (BRUCE; YATES; THOMAS, 2002; PAPAMICHAEL et al., 2005) que avaliaram o efeito agudo causado pela cafeína no endotélio e associaram esse efeito à inibição da guanilato ciclase solúvel (sGS) com supressão da conversão de GTP em cGMP, havendo conseqüente comprometimento dos efeitos causados pelo NO. Além disso, a cafeína também está associada ao aumento do funcionamento do sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina (MORT; KRUSE, 2008).

Em uma publicação recente (HIGASHI, 2019) foram incluídos 20 estudos que avaliaram os efeitos da ingestão de café na função endotelial, tendo sido observado que a ingestão aguda e crônica de café aumentou ou melhorou a função endotelial em 14 estudos, enquanto apresentou efeitos deletérios em três estudos e não apresentou efeitos em outros três estudos (HIGASHI, 2019). Neste presente estudo não houve diferença quando se comparou os três tipos de bebida, o que fortalece os indícios de que o café com cafeína em pacientes

hipertensos tratados com ingestão habitual de café não é capaz de ocasionar piora da função endotelial em comparação com o café descafeinado ou com a água.

A ingestão de polifenóis também está relacionada com efeitos benéficos na função vascular. Mills et al. (2017) avaliaram em dois ensaios clínicos randomizados o impacto da ingestão de dois tipos de café pareados em relação ao teor de cafeína, porém diferindo em relação ao teor de ACG (89 e 310 mg) na função vascular. Os autores concluíram que o café melhora agudamente a função vascular, um efeito, em parte, devido ao 5- ácido cafeoilquínico (5-CQA) e seus metabólitos fisiológicos. Em adição a esse achado, outro estudo (OCHIAI et al., 2015) verificou que em um grupo de 13 homens saudáveis que consumiram uma bebida teste que continha polifenóis do grão de café em comparação com a bebida placebo (sem adição de polifenóis provenientes do grão de café), o comprometimento pós-prandial da DMF foi significativamente melhor e os níveis de metabólito de NO pós-prandial se elevaram significativamente.

Este estudo apresenta como ponto forte o café com cafeína e o café descafeinado que foram utilizados. As cápsulas contendo os dois tipos de café foram elaboradas e fornecidas pela EMBRAPA que realizou a dosagem de cafeína e de ACG, sendo possível obter teor semelhante de ACG no café com e sem cafeína. Além de ser o primeiro ensaio clínico randomizado controlado e cruzado avaliando os efeitos agudos do café com e sem cafeína em indivíduos hipertensos e obtendo seus resultados através de equipamentos que utilizam métodos não invasivos.

O principal desafio foi referente à seleção de participantes, principalmente pelo tempo de espera em jejum e o número de visitas, apesar de ter havido um esclarecimento da importância do estudo. A inexistência de ensaio clínico prévio com intervenção semelhante em hipertensos, impossibilitou a estimativa do tamanho da amostra. No entanto, estudos anteriores que avaliaram os efeitos agudos do café ou da cafeína na PA tiveram tamanhos de amostra semelhantes ou menores (BOON et al., 2017; KARATZIS et al., 2005; MAHMUD; FEELY, 2001; SASAKI et al., 2016; WASHIO; SASAKI; OGOH, 2017). A principal vantagem do desenho cruzado é que, para um determinado nível de significância, poder e tamanho do efeito, um tamanho de amostra menor é necessário em comparação com um desenho paralelo, porque cada participante atua como seu próprio controle, portanto, a variabilidade do participante é removida (DWAN et al., 2019).

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo sugerem que, em hipertensos sob tratamento medicamentoso com ingestão habitual de café, o consumo agudo de café com cafeína em comparação ao café descafeinado e a água não causa elevação mais acentuada da PA periférica e da PA central, e nem prejuízo mais acentuado na função endotelial, apesar de elevar a reflexão da onda de pulso. A consistência desses achados pode ser verificada em estudos futuros avaliando os efeitos agudos do café sobre a pressão arterial e função endotelial.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.
- ANDUEZA, S. et al. Influence of extraction temperature on the final quality of espresso coffee. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 83, n. 3, p. 240–248, 2003.
- ANDUEZA, S. et al. Influence of coffee/water ratio on the final quality of espresso coffee. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 87, n. 4, p. 586–592, 2007.
- ANGELONI, G. et al. What kind of coffee do you drink? An investigation on effects of eight different extraction methods. **Food Research International**, v. 116, p. 1327–1335, fev. 2019.
- APPEL, L. J. The Effects of Dietary Factors on Blood Pressure. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 2, p. 197–212, 1 maio 2017.
- AZAD, B. J. et al. Effects of coffee consumption on arterial stiffness and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 6, p. 1013–1026, 26 mar. 2021.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516–658, 23 abr. 2021.
- BONETTI, P. O. et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 10, p. 1761–1768, 21 maio 2003.
- BOON, E. A. J. et al. The acute effect of coffee on endothelial function and glucose metabolism following a glucose load in healthy human volunteers. **Food & Function**, v. 8, n. 9, p. 3366–3373, 20 set. 2017.
- BOS, W. J. W. et al. Reconstruction of Brachial Artery Pressure From Noninvasive Finger Pressure Measurements. **Circulation**, v. 94, n. 8, p. 1870–1875, 15 out. 1996.
- BRUCE, C.; YATES, D. H.; THOMAS, P. S. Caffeine decreases exhaled nitric oxide. **Thorax**, v. 57, n. 4, p. 361–363, 1 abr. 2002.
- BUSCEMI, S. et al. Coffee and endothelial function: a battle between caffeine and antioxidants? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 10, p. 1242–1243, out. 2010.
- CANADA, H. **Caffeine in Food**. statements;backgrounders. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives/caffeine-foods/foods.html>>. Acesso em: 20 fev. 2022.

- CARRILLO, J. A.; BENITEZ, J. Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 39, n. 2, p. 127–153, 1 ago. 2000.
- CHENG, H.-M. et al. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 391–406, 2020.
- CHRYSANT, S. G. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 15, n. 3, p. 151–156, 4 mar. 2017.
- CUONG, T. et al. Effect of roasting conditions on several chemical constituents of Vietnam Robusta coffee. **Annals of the University Dunarea de Jos of Galati, Fascicle VI: Food Technology**, v. 38, n. 2, 2014.
- DAGLIA, M. et al. In Vitro Antioxidant and ex Vivo Protective Activities of Green and Roasted Coffee. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 5, p. 1449–1454, 1 maio 2000.
- DE MELO PEREIRA, G. V. et al. Exploring the impacts of postharvest processing on the aroma formation of coffee beans – A review. **Food Chemistry**, v. 272, p. 441–452, jan. 2019.
- DE MELO PEREIRA, G. V. et al. Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products. In: **Advances in Food and Nutrition Research**. [s.l.] Elsevier, 2020. v. 91p. 65–96.
- DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. **Circulation**, v. 115, n. 10, p. 1285–1295, 13 mar. 2007.
- D’ELIA, L. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose–response meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 1, p. 271–280, 1 fev. 2019.
- DING, M. et al. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and a Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Circulation**, v. 129, n. 6, p. 643–659, 11 fev. 2014.
- DOWER, J. I. et al. Does epicatechin contribute to the acute vascular function effects of dark chocolate? A randomized, crossover study. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 11, p. 2379–2386, 2016.
- DREWNOWSKI, A.; REHM, C. D.; CONSTANT, F. Water and beverage consumption among adults in the United States: cross-sectional study using data from NHANES 2005–2010. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 1068, 12 nov. 2013.
- DUARTE, S. M. DA S. et al. Efeito do processamento e da torração sobre a atividade antioxidante da bebida de café. **Food Science and Technology**, v. 25, p. 387–393, jun. 2005.
- DUFFY, S. J. et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, n. 2, p. 151–156, 10 jul. 2001.

DWAN, K. et al. CONSORT 2010 statement: Extension to randomised crossover trials. **The BMJ**, v. 366, p. 14378, 2019.

EFSA, P. ON D. P., Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of caffeine. **EFSA Journal**, v. 13, n. 5, p. 4102, 2015.

FDA, O. OF THE C. **Spilling the Beans: How Much Caffeine is Too Much?** Disponível em: <<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>>. Acesso em: 20 fev. 2022.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1 jun. 1972.

GAY, H. C. et al. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 67, n. 4, p. 733–739, abr. 2016.

GBD, 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 10 jan. 2015.

GINZ, M. et al. Formation of aliphatic acids by carbohydrate degradation during roasting of coffee. **European Food Research and Technology**, v. 211, n. 6, p. 404–410, 1 nov. 2000.

GIUSEPPE, R. et al. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective. **Nutrition Research Reviews**, v. 32, n. 2, p. 169–175, dez. 2019.

GLOESS, A. N. et al. Comparison of nine common coffee extraction methods: instrumental and sensory analysis. **European Food Research and Technology**, v. 236, n. 4, p. 607–627, 1 abr. 2013.

GNIECHWITZ, D. et al. Dietary Fiber from Coffee Beverage: Degradation by Human Fecal Microbiota. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 17, p. 6989–6996, 1 ago. 2007.

GROSSO, G. et al. Coffee consumption and risk of hypertension in the Polish arm of the HAPIEE cohort study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 1, p. 109–115, jan. 2016.

GROSSO, G. et al. Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose–Response Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 890, ago. 2017.

GUESSOUS, I.; EAP, C. B.; BOCHUD, M. Blood Pressure in Relation to Coffee and Caffeine Consumption. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 9, p. 468, set. 2014.

HARTLEY, T. R. et al. Hypertension Risk Status and Effect of Caffeine on Blood Pressure. **Hypertension**, v. 36, n. 1, p. 137–141, jul. 2000.

HAUN, D. R.; PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 705–711, 2009.

HEČIMOVIĆ, I. et al. Comparative study of polyphenols and caffeine in different coffee varieties affected by the degree of roasting. **Food Chemistry**, v. 129, n. 3, p. 991–1000, 1 dez. 2011.

HERBERT, A. et al. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. **European Heart Journal**, v. 35, n. 44, p. 3122–3133, 21 nov. 2014.

HIGASHI. Coffee and Endothelial Function: A Coffee Paradox? **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2104, 4 set. 2019.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Coffee and Health: A Review of Recent Human Research. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 46, n. 2, p. 101–123, mar. 2006.

HUANG, C.-M. et al. Central Versus Ambulatory Blood Pressure In The Prediction Of All-Cause And Cardiovascular Mortalities. **Journal of hypertension**, v. 29, n. 3, p. 454–459, mar. 2011.

IZZO, J. L. et al. Age and prior caffeine use alter the cardiovascular and adrenomedullary responses to oral caffeine. **The American Journal of Cardiology**, v. 52, n. 7, p. 769–773, 1 out. 1983.

JANNER, J. H. et al. Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 180–185, 1 fev. 2010.

JE, Y.; GIOVANNUCCI, E. Coffee consumption and total mortality: a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 7, p. 1162–1173, abr. 2014.

JIE, Z. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 845, dez. 2017.

KAISER, N. et al. A New Method for the Preparative Isolation of Chlorogenic Acid Lactones from Coffee and Model Roasts of 5-Caffeoylquinic Acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 28, p. 6937–6941, 17 jul. 2013.

KARATZIS, E. et al. Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure? **International Journal of Cardiology**, v. 98, n. 3, p. 425–430, 28 fev. 2005.

KIM, Y.; JE, Y.; GIOVANNUCCI, E. Coffee consumption and all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis by potential modifiers. **European Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 8, p. 731–752, ago. 2019.

KULAPICHITR, F. et al. Impact of drying process on chemical composition and key aroma components of Arabica coffee. **Food Chemistry**, v. 291, p. 49–58, 1 set. 2019.

- LANGEWOUTERS, G. J. et al. Why use Finapres or Portapres rather than intraarterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 22, n. 1, p. 37–43, 1 jan. 1998.
- LAURENT, S.; SHARMAN, J.; BOUTOUYRIE, P. Central versus peripheral blood pressure: finding a solution. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 8, p. 1497–1499, ago. 2016.
- LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, p. b1665, 19 maio 2009.
- LEKAKIS, J. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation**, v. 18, n. 6, p. 775–789, 1 dez. 2011.
- LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, 2002.
- LIM, S. S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224–2260, 15 dez. 2012.
- LIMA, F. A. DE et al. Café e saúde humana: um enfoque nas substâncias presentes na bebida relacionadas às doenças cardiovasculares. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1063–1073, dez. 2010.
- LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment**. [s.l.] Human Kinetics Publishers, 1992. Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Advances+in+body+composition+assessment&author=Lohman%2C+Timothy+G.&publication_year=1992>. Acesso em: 18 fev. 2022.
- LUDWIG, I. A. et al. Effect of sugar addition (torrefacto) during roasting process on antioxidant capacity and phenolics of coffee. **LWT - Food Science and Technology**, v. 51, n. 2, p. 553–559, 1 maio 2013.
- MAHMUD, A.; FEELY, J. Acute Effect of Caffeine on Arterial Stiffness and Aortic Pressure Waveform. **Hypertension**, v. 38, n. 2, p. 227–231, ago. 2001.
- MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 6 - Tratamento não medicamentoso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 30–34, set. 2016.
- MANCIA, G. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 10, p. 1925–1938, out. 2013.
- MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A. Métodos para análise de ácido clorogênico. **Química Nova**, v. 27, p. 586–592, ago. 2004.

- MASI, C. et al. Caffeine metabolism rate influences coffee perception, preferences and intake. **Food Quality and Preference**, v. 53, p. 97–104, 1 out. 2016.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1 jul. 1985.
- MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, M. DA G. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 18, 14 mar. 2019.
- MESAS, A. E. et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 4, p. 1113–1126, 1 out. 2011.
- MILLS, C. E. et al. Mediation of coffee-induced improvements in human vascular function by chlorogenic acids and its metabolites: Two randomized, controlled, crossover intervention trials. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 6, p. 1520–1529, dez. 2017.
- MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, abr. 2020.
- MIRANDA, A. M. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: A prospective analysis in the cohort study. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 542–549, fev. 2021.
- MORT, J. R.; KRUSE, H. R. Timing of Blood Pressure Measurement Related to Caffeine Consumption. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 1, p. 105–110, 1 jan. 2008.
- MOZOS, I. et al. Associations between Intrinsic Heart Rate, P Wave and QT Interval Durations and Pulse Wave Analysis in Patients with Hypertension and High Normal Blood Pressure. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 12, p. 4350, 17 jun. 2020.
- MYERS, M. G. Effect of Caffeine on Blood Pressure Beyond the Laboratory. **Hypertension**, v. 43, n. 4, p. 724–725, abr. 2004.
- NAVARRO, A. M. et al. Coffee consumption and risk of hypertension in the SUN Project. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 389–397, fev. 2019.
- NAWROT, P. et al. Effects of caffeine on human health. **Food Additives & Contaminants**, v. 20, n. 1, p. 1–30, 1 jan. 2003.
- NIEBER, K. The Impact of Coffee on Health. **Planta Medica**, v. 83, n. 16, p. 1256–1263, nov. 2017.
- NISETEO, T. et al. Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition. **Food Chemistry**, v. 134, n. 4, p. 1870–1877, 15 out. 2012.
- NOGUCHI, K. et al. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 127, n. 2, p. 217–222, 1 fev. 2015.

- NOORDZIJ, M. et al. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 5, p. 921–928, maio 2005.
- OCHIAI, R. et al. Coffee bean polyphenols ameliorate postprandial endothelial dysfunction in healthy male adults. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 66, n. 3, p. 350–354, 3 abr. 2015.
- O'KEEFE, J. H.; DINICOLANTONIO, J. J.; LAVIE, C. J. Coffee for Cardioprotection and Longevity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 1, p. 38–42, maio 2018.
- ONAT, A. et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 46–51, 1 fev. 2009.
- OPARIL, S. et al. Hypertension. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 4, p. 18014, 22 mar. 2018.
- PALATINI, P. et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. **Vascular Health and Risk Management**, p. 725, dez. 2011.
- PAPAKONSTANTINO, E. et al. Acute effects of coffee consumption on self-reported gastrointestinal symptoms, blood pressure and stress indices in healthy individuals. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 1, p. 26, 15 mar. 2016.
- PAPAMICHAEL, C. M. et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. **Clinical Science**, v. 109, n. 1, p. 55–60, 1 jul. 2005.
- PASTORIZA, S.; RUFÍAN-HENARES, J. A. Contribution of melanoidins to the antioxidant capacity of the Spanish diet. **Food Chemistry**, v. 164, p. 438–445, 1 dez. 2014.
- PIEPOLI, M. F. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. **Giornale Italiano Di Cardiologia (2006)**, v. 18, n. 7, p. 547–612, ago. 2017.
- PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, p. 157–161, jun. 2006.
- PREEDY, V. R. **Coffee in Health and Disease Prevention**. London: Elsevier, 2015.
- RAPSOMANIKI, E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. **The Lancet**, v. 383, n. 9932, p. 1899–1911, 31 maio 2014.
- REBELLO, S. A.; VAN DAM, R. M. Coffee Consumption and Cardiovascular Health: Getting to the Heart of the Matter. **Current Cardiology Reports**, v. 15, n. 10, p. 403, 29 ago. 2013.

- RHEE, J. J. et al. Coffee and caffeine consumption and the risk of hypertension in postmenopausal women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 1, p. 210–217, 1 jan. 2016.
- RIKSEN, N. P.; RONGEN, G. A.; SMITS, P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 121, n. 2, p. 185–191, 1 fev. 2009.
- ROMAN, M. J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 18, p. 1730–1734, out. 2009.
- SANTANA-GÁLVEZ, J.; CISNEROS-ZEVALLOS, L.; JACOBO-VELÁZQUEZ, D. A. Chlorogenic Acid: Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical against Metabolic Syndrome. **Molecules**, v. 22, n. 3, p. 358, mar. 2017.
- SANTOS, R. A. DOS et al. Análises de açúcares e ácidos clorogênicos de cafés colhidos em diferentes estádios de maturação e após o processamento. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, 29 out. 2018.
- SARRIÁ, B. et al. Regularly consuming a green/roasted coffee blend reduces the risk of metabolic syndrome. **European Journal of Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 269–278, 1 fev. 2018.
- SASAKI, H. et al. Acute effect of coffee drinking on dynamic cerebral autoregulation. **European Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 5, p. 879–884, 1 maio 2016.
- SHECHTER, M. et al. Impact of Acute Caffeine Ingestion on Endothelial Function in Subjects With and Without Coronary Artery Disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 107, n. 9, p. 1255–1261, 1 maio 2011.
- SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1649–1659, 1 out. 1998.
- SOUSA, A. G.; COSTA, T. H. M. DA. Usual coffee intake in Brazil: results from the National Dietary Survey 2008–9. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 10, p. 1615–1620, maio 2015.
- STEFFEN, M. et al. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 30, n. 12, p. 2245–2254, dez. 2012.
- STEVENS, L. M. et al. Association Between Coffee Intake and Incident Heart Failure Risk. **Circulation: Heart Failure**, v. 14, n. 2, p. e006799, fev. 2021.
- STORCH, A. S. et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, p. 262–273, jun. 2017.
- SUZUKI, A. et al. Chlorogenic acid-enriched green coffee bean extract affects arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in healthy men: a pilot study. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 70, n. 7, p. 901–908, 3 out. 2019.

TENG, C. L. et al. Does a single cup of caffeinated drink significantly increase blood pressure in young adults?: A randomised controlled trial. **Australian Family Physician**, v. 45, n. 1/2, p. 65–68, 2016.

TURNBULL, D. et al. Caffeine and cardiovascular health. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 89, p. 165–185, out. 2017.

VAN DAM, R. M.; HU, F. B.; WILLETT, W. C. Coffee, Caffeine, and Health. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 369–378, 23 jul. 2020.

VIGNOLI, J. A.; BASSOLI, D. G.; BENASSI, M. T. Antioxidant activity, polyphenols, caffeine and melanoidins in soluble coffee: The influence of processing conditions and raw material. **Food Chemistry**, v. 124, n. 3, p. 863–868, 1 fev. 2011.

VLACHOPOULOS, C. et al. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 6, p. 1307–1312, 1 jun. 2005.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318–1327, 30 mar. 2010.

WANG, H.-Y.; QIAN, H.; YAO, W.-R. Melanoidins produced by the Maillard reaction: Structure and biological activity. **Food Chemistry**, v. 128, n. 3, p. 573–584, 1 out. 2011.

WASHIO, T.; SASAKI, H.; OGOH, S. Acute impact of drinking coffee on the cerebral and systemic vasculature. **Physiological Reports**, v. 5, n. 10, p. e13288, 2017.

WATANABE, T. et al. The Blood Pressure-Lowering Effect and Safety of Chlorogenic Acid from Green Coffee Bean Extract in Essential Hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 28, n. 5, p. 439–449, jan. 2006.

WHELTON, P. K. et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 15 maio 2018.

WHO, W. H. O. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. [s.l.] World Health Organization, 2000.

WHO, W. H. O. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. 2008.

WHO, W. H. O. **World Health Statistics 2015**. [s.l.] World Health Organization, 2015.

XIE, C. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. **Journal of Human Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 83–93, fev. 2018.

ZHAO, Y. et al. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. **Hypertension Research**, v. 35, n. 4, p. 370–374, abr. 2012.

ZIMMERMANN-VIEHOFF, F. et al. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers – A randomized crossover study. **Nutritional Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 169–175, 20 abr. 2016.

ZULLI, A. et al. Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 4, p. 1331–1343, 1 jun. 2016.

ZUO, J. et al. Central aortic pressure improves prediction of cardiovascular events compared to peripheral blood pressure in short-term follow-up of a hypertensive cohort. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 42, n. 1, p. 16–23, 2 jan. 2020.

APÊNDICE A – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por Escrito

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO POR ESCRITO AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA

PROJETO DE PESQUISA: EFEITO AGUDO DA INGESTÃO DE CAFÉ SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM HIPERTENSOS NÃO-CONTROLADOS

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço: Av. Boulevard 28 de setembro, 77 – sala 329 – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Vila Isabel – Rio de Janeiro.

Telefone: (21) 2868-8484

Pesquisadores: Fernanda Barboza de Araújo Lima de Castro, Flávia Garcia Castro, Márcia Regina Simas Torres Klein, Mario Fritsch Toros Neves

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que você compreenda porque a pesquisa está sendo feita, quais as etapas do estudo, possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode haver. Leia com calma as informações abaixo e converse com o pesquisador esclarecendo todas as dúvidas que tiver. O profissional responsável pelo estudo discutirá estas informações com você e, se for necessário, fornecerá mais informações que não estão contidas neste documento. Não tenha pressa em tomar uma decisão quanto à participação. Se depois de ler e compreender todas as informações, você decidir participar, favor assinar o termo de consentimento no local indicado. Você receberá uma cópia deste documento de consentimento.

Por que esta pesquisa está sendo feita? A “pressão alta”, chamada de hipertensão arterial, é uma das doenças mais comuns presente na população. Se não for tratada, pode prejudicar a função vascular e levar a acidente vascular cerebral (“derrame”), infarto do coração, insuficiência renal, entre outros problemas. O café é uma bebida amplamente consumida e presente nos hábitos alimentares de indivíduos em todo o mundo. Os efeitos do café sobre a pressão ainda não são completamente conhecidos sendo importante estudá-los porque muitos hipertensos bebem café diariamente. Você precisará comparecer ao Hospital Pedro Ernesto durante 3 manhãs em jejum. Em cada uma dessas manhãs você fará os exames e irá beber uma xícara de café.

Quais exames serão realizados? SPHYGMOCOR, PERICAM, ENDOPAT, ARTERIOGRAPH, FINOMETER: Sphygmocor: um pequeno transdutor, semelhante a uma caneta, será posicionado no punho para analisar a rigidez do vaso sanguíneo. Não há cortes nem dor pelo exame. Ele não fura, não queima nem corta a pele. Pericam: um manguito será posicionado no braço e com auxílio de um laser a função endotelial também será analisada. EndoPAT: será realizado ao mesmo tempo que o Pericam colocando-se um tipo de copinho na

ponta de 2 dedos da mão. Arteriograph: um manguito será posicionado no braço e insuflado automaticamente por três vezes consecutivas. Finometer: vai avaliar a sua pressão com um equipamento colocado no dedo da mão e será preciso ficar deitado durante cerca de 1h e meia. Nenhum desses exames provoca dor, furos ou queimação da pele.

Confidencialidade: você está ciente de que todos os registros médicos e materiais de pesquisa que poderiam identificá-lo(a) serão mantidos confidenciais e que, na extensão do que é permitido pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis, não estarão disponíveis publicamente. Você compreende que se os resultados deste estudo forem publicados na literatura médica, a sua identidade não será revelada. Com a assinatura deste formulário, você concede a sua permissão para que os registros médicos originais sobre você sejam disponibilizados para revisão aos representantes de órgãos regulamentadores aplicáveis e outras agências governamentais, comitês de ética em pesquisa que aprovaram esta pesquisa, e a outros médicos, enfermeiras, ou pessoas da equipe envolvidas neste estudo. A revisão destes registros médicos poderá ser feita em respeito a este estudo e qualquer pesquisa futura que venha a ser conduzida em relação a ele. Com a assinatura deste formulário, você autoriza a coleta, o relato e a transferência de seus dados pessoais e amostras dentro e fora do Brasil para fins de pesquisa médica ou saúde.

Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-8253.**

Nome do Paciente:

Data: _____ **Assinatura:** _____

Nome do profissional que apresentou o TCLE:

APÊNDICE B – Orientações para exames

ORIENTAÇÕES PARA EXAMES

Realização dos exames: ____ / ____ / ____ . **Horário:** ____ h.

Local: Laboratório de Pesquisa Clínica do Clinex no 3º Andar (Salas 361 e 367) do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Próximo enfermarias 13 e 14.

Telefone: (21) 2868-8484

Onde fica o hospital: Av. Boulevard 28 de setembro, 77 – sala 329 – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Vila Isabel – Rio de Janeiro.

Procurar por: Flávia Garcia ou Fernanda Lima

Nos **3 dias anteriores ao exame** (desde ____ / ____ / ____):

- NÃO consumir CAFÉ, MATE, CHOCOLATE, GUARANÁ, ENERGÉTICOS ou REFRIGERANTES À BASE DE COLA;
- EVITAR o consumo de suco de uva, chá (verde, preto ou branco) e quantidades maiores que 2 porções de frutas/dia
- NÃO realizar exercícios físicos diferentes da sua rotina atual;
- NÃO consumir BEBIDA ALCOÓLICA.

Guardar **12 h de jejum**, ou seja, não comer ou beber líquidos diferentes de água desde as ____ h do dia ____ / ____ / ____).

Te esperamos!

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQUÊNCIA								
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca	
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade <input type="radio"/>	2 unidades <input type="radio"/>	3 unidades <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	1 pedaço <input type="radio"/>	2 pedaços <input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	1 xícara <input type="radio"/>	2 xícaras <input type="radio"/>	3 xícaras <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 ou 6 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose <input type="radio"/>	2 doses <input type="radio"/>	3 doses <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a frequência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior frequência:

Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior frequência:

Leite desnatado Leite semidesnatado Leite integral Não utiliza

04. Utiliza com maior frequência, Queijo, Requeijão ou logurte:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior frequência Refrigerante:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que frequência coloca sal no prato de comida?

Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que frequência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

ANEXO – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO AGUDO DA INGESTÃO DE CAFÉ SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM HIPERTENSOS NÃO-CONTROLADOS

Pesquisador: Flávia Garcia Castro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87599418.3.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.694.568

Apresentação do Projeto:

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) e o controle adequado da pressão arterial (PA) em hipertensos é fundamental para reduzir o risco dessas doenças. A cafeína apresenta efeito pressor agudo, devendo ser consumida com moderação por hipertensos. A elevação aguda da PA induzida pelo café é muito menor do que seria esperado com base no seu teor de cafeína, provavelmente devido aos ácidos clorogênicos presentes no café. Atualmente, não estão disponíveis estudos em hipertensos avaliando os efeitos agudos do café sobre PA e função vascular. Entretanto, é fundamental o conhecimento destes efeitos agudos, a fim de instituir a recomendação mais adequada que possa auxiliar no controle da PA em hipertensos. Objetivos: Avaliar os efeitos agudos da ingestão de café sobre a pressão arterial e a função vascular em hipertensos não-controlados. Métodos: Ensaio clínico randomizado, controlado e cruzado com 30 pacientes hipertensos que preencherem os seguintes critérios: idade entre 40 e 65 anos, ambos os sexos, sendo as mulheres na pós-menopausa, com índice de massa corporal (IMC) entre 20 e 35 Kg/m², diagnóstico de hipertensão arterial em tratamento regular com anti-hipertensivos por, pelo

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.694.568

menos, 4 semanas, apresentando PA sistólica 140 mmHg e/ou PA diastólica 90 mmHg. Serão excluídos pacientes com evidências de hipertensão secundária; em uso de betabloqueadores, estatinas, suplementos nutricionais ou terapia de reposição hormonal; com PA 160/100 mmHg; que não consomem café habitualmente ou apresentem consumo excessivo (> 4 xícaras chá/dia); tabagistas; apresentando doença coronária clinicamente evidente, diabetes mellitus, história prévia de infarto agudo e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia ou doença valvar significativa, acidente vascular encefálico prévio, alterações da função tireoidiana, doenças renais ou hepáticas crônicas e história de câncer nos últimos 5 anos. A abordagem inicial dos pacientes consistirá no convite para participação no estudo com esclarecimento das principais características da pesquisa. Aqueles que concordarem em participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) serão submetidos à avaliação preliminar. Os pacientes elegíveis receberão as orientações necessárias para a realização das visitas de intervenção: visitas 1, 2 e 3. As 3 visitas de intervenção serão realizadas no Laboratório de Pesquisa Clínica (CHAMA / CLINEX) no HUPE/UERJ. Em cada visita, os participantes serão inicialmente submetidos a coleta de sangue e urina, avaliação da função endotelial, da reatividade microvascular cutânea, dos parâmetros hemodinâmicos centrais, da PA de forma contínua por 15 minutos. Em seguida, será realizada a intervenção nutricional que consistirá na ingestão de uma dentre 3 bebidas. As bebidas deverão ser consumidas em até 10 minutos. O momento da ingestão será considerado como o minuto 0 ou tempo 0 (T0) do estudo. Após a ingestão da bebida será dada continuidade à avaliação contínua da PA por mais 60 minutos e logo em seguida serão repetidas todas as avaliações vasculares realizadas antes da ingestão das bebidas, além de ser realizada nova coleta de sangue e de urina. O projeto será desenvolvido em parceria com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a qual fornecerá a matéria-prima para o estudo, assim como as análises biológicas do mesmo. As 3 bebidas do estudo serão: Água (90 ml), café descafeinado (90 ml) e café com cafeína (90 ml). O teor de polifenóis (expressos em ácidos clorogênicos) do café descafeinado e do café com cafeína será semelhante

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.694.568

(600 mg / 90 ml). Enquanto o teor de cafeína do café com cafeína será de 300 mg / 90ml.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos agudos da ingestão de café sobre a função vascular em hipertensos

Objetivo Secundário:

Avaliar em indivíduos hipertensos não-controlados os efeitos agudos do café sobre a: Pressão arterial periférica; Função endotelial; Reatividade microvascular cutânea; Parâmetros hemodinâmicos centrais; Variabilidade da pressão arterial

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Resolução 466/2012, homologada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, considera-se que toda e qualquer pesquisa que envolva seres humanos na dimensão da saúde, envolva riscos aos participantes. Nossa pesquisa enquadra-se no que a literatura considera de riscos mínimos, pois não executará nenhum tipo de intervenção medicamentosa, invasiva ou manipulativa, nem nenhum tipo de modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas aos indivíduos que participam do estudo. Em nosso caso aplicaremos entrevista semiestruturada em que o participante poderá negar-se a responder qualquer pergunta em que não se sinta à vontade para responder. Contudo, não se extinguirá a possibilidade de danos à dimensão psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela recorrente. Nesse caso, o pesquisador se submeterá a legislação civil dos pais, no que verse sobre assunto, incluso aos ressarcimentos de qualquer natureza, quando previsto na lei.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Composição do café - O projeto será desenvolvido em parceria com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a qual fornecerá a matéria-prima para o estudo, assim como as análises biológicas do mesmo. Serão oferecidas 3 bebidas aos participantes do estudo, cada uma em uma visita, de modo randomizado. As 3 bebidas serão: Água (90 ml), café descafeinado (90 ml) e café com cafeína (90 ml). O teor de polifenóis (expressos em ácidos clorogênicos) do café descafeinado e do café com cafeína será semelhante (600 mg / 90 ml). Enquanto o teor de cafeína do café com cafeína será de 300 mg / 90ml. Avaliação Nutricional - A avaliação nutricional consistirá em avaliação antropométrica e anamnese alimentar. Na avaliação antropométrica serão verificados: massa corporal total, estatura e os

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.694.568

perímetros da cintura, do quadril e do pescoço. Avaliação contínua da pressão arterial - A PA e a frequência cardíaca serão mensuradas através da fotopletiografia digital (Finometer Pro, Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda). Após a calibração do equipamento, os dados serão registrados continuamente durante 15 minutos antes e durante 60 minutos após a intervenção nutricional. Os 10 primeiros minutos de avaliação da PA antes da ingestão da bebida serão descartados, sendo utilizados nas análises estatísticas apenas os 5 minutos finais. Avaliação da função endotelial - A função endotelial será avaliada através da tonometria arterial periférica (PAT) utilizando-se o equipamento Endo-PAT2000® (Itamar-Medical Caesarea, Israel). A PAT é uma técnica não invasiva, utilizada para avaliar a função endotelial microvascular periférica por mensurar as modificações no volume de pulso arterial digital durante a hiperemia reativa. Avaliação da reatividade microvascular cutânea - A reatividade microvascular cutânea será avaliada pela técnica de Laser Speckel Contrast Imaging (fluxometria laser speckel; LSCI) com comprimento de onda de 785 mm, utilizando o equipamento PeriCam PSI-NR (Perimed AB, Järfälla, Suécia), com o teste de hiperemia reativa pós oclusiva (HRPO) para avaliação não invasiva das alterações de perfusão microvascular cutâneas dependentes e independentes do endotélio. O exame será realizado após um período de repouso na posição supina e aclimatação por cerca de 20 minutos em uma sala com temperatura em torno de $23^{\circ}\text{C} \pm 1$. Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos Centrais - A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanção será realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA). Após medida da pressão arterial na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado serão obtidas durante no mínimo dez segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a pressão arterial braquial. As ondas de pulso radial resultantes serão então processadas com o uso de um software específico (SphygmoCor v7, AtCor, USA) para derivar a pressão aórtica central correspondente através de uma função de transferência previamente validada.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.694.568

Os parâmetros hemodinâmicos centrais também serão avaliados pelo equipamento Arteriograph que utiliza o método oscilométrico que é baseado na pletismografia e registra mudanças de pressão pulsátil em uma artéria. O Arteriograph mede inicialmente a PA no braço e depois produz uma pressão do manguito sobre o braço que é 35 mmHg acima da PA sistólica medida. As flutuações de pressão na artéria braquial serão detectadas pelo manguito e analisadas como ondas de pulso. Avaliação Laboratorial - Nas amostras de sangue e de urina serão determinadas as concentrações de cafeína e ácidos clorogênicos através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Recomendações:

Acrescentar no TCLE - Para a coleta de sangue será utilizado material descartável. Coleta de sangue: possível sangramento do local da punção, hematoma, dor, formação de coágulo sanguíneo ou infecção local e inflamação no braço onde a punção foi realizada.

Acrescentar de forma mais leiga o Objetivo da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo	CEP: 20.551-030
Bairro: Vila Isabel	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253	E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.694.568

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1090720.pdf	12/03/2018 10:48:28		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_word.docx	12/03/2018 10:47:44	Flávia Garcia Castro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_cep.docx	09/03/2018 13:29:31	Flávia Garcia Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP2018.doc	09/03/2018 13:28:56	Flávia Garcia Castro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_ciencia_kaiser.jpg	09/03/2018 13:26:59	Flávia Garcia Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 06 de Junho de 2018

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com