

RACKEL AGUIAR MENDES DE OLIVEIRA

CONSUMO DE CAFÉ E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
NA LINHA DE BASE DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO  
ADULTO (ELSA- BRASIL), 2008-2010

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programas de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte - MG  
2016

RACKEL AGUIAR MENDES DE OLIVEIRA

CONSUMO DE CAFÉ E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
NA LINHA DE BASE DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO  
ADULTO (ELSA- BRASIL), 2008-2010

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Roberta Carvalho de Figueiredo

Belo Horizonte  
2016

Oliveira, Rackel Aguiar Mendes de.  
O48c Consumo de café e variabilidade da frequência cardíaca na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) [manuscrito]. / Rackel Aguiar Mendes de Oliveira. -- Belo Horizonte: 2016.  
55f. : il.  
Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.  
Coorientador: Sandhi Maria Barreto, Roberta Carvalho de Figueiredo.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Frequência Cardíaca. 2. Doença das Coronárias. 3. Consumo de Alimentos. 4. Café. 5. Estudos Longitudinais. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Barreto, Sandhi Maria. III. Figueiredo, Roberta Carvalho de. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WG 106

Bibliotecária Responsável: Cibeles de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

### **Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

### **Vice-Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitora de Pós-Graduação**

Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Ado Jório

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. Unai Tupinambás

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora**

Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Sub-Coordenador**

Prof<sup>ª</sup>. Suely Meireles Rezende

### **Colegiado**

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof<sup>ª</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

Prof<sup>ª</sup>. Rosângela Teixeira

Prof. Paulo Caramelli

Prof<sup>ª</sup>. Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (representante discente)



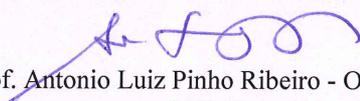
## FOLHA DE APROVAÇÃO

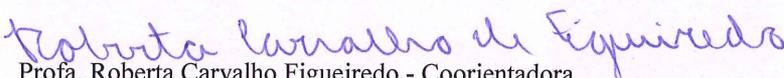
CONSUMO DE CAFÉ E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA:  
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA- BRASIL), 2008-2010

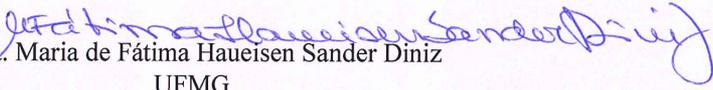
**RACKEL AGUIAR MENDES DE OLIVEIRA**

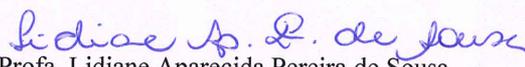
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 20 de setembro de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador  
UFMG

  
Profa. Roberta Carvalho Figueiredo - Coorientadora  
UFSJ

  
Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz  
UFMG

  
Profa. Lidiane Aparecida Pereira de Sousa  
CUNP

Belo Horizonte, 20 de setembro de 2016.

*Em meio às inúmeras dúvidas, uma certeza:  
minha amada e inesquecível mãe,  
Lídia de Aguiar Mendes Oliveira.  
Dedico este trabalho a você*

## AGRADECIMENTOS

Parece-me que a jornada foi muito longa. Mas ao rememorar o caminho percorrido me surpreendo com a sensação da rapidez com que o tempo passou. Porém, eu nunca estive sozinha ao atravessar mais essa etapa. A elaboração desta pesquisa só foi possível devido ao apoio e à contribuição intelectual e emocional de várias pessoas. Ao elaborar esse agradecimento eu espero não ter esquecido de citar nenhum dos nomes daqueles que caminharam junto a mim.

Agradeço a Deus, por ter me sustentado e ter me concedido discernimento no decorrer desta caminhada.

Ao orientador Prof. Antonio Ribeiro, agradeço por ter me apresentado ideias, criado oportunidades e pela confiança depositada. Obrigada pelas orientações que tanto contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Às coorientadoras Profa. Sandhi Barreto e Profa. Roberta Figueiredo, agradeço por terem me recebido no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-MG) pelo aprendizado ao longo desses dois anos de trajetória e pela paciência.

À Larissa Araújo Fortunato, palavras não são suficientes para expressar a minha gratidão. Agradeço pelas precisas e fundamentais contribuições a respeito do texto; pela prontidão em me ajudar.

À minha preciosa família. Especialmente ao meu amado pai Edi, aos meus queridos irmãos: Éder, Keila e Sammy e aos amados sobrinhos: Samuel e Sarah Batista. Vocês são exemplos de caráter, perseverança e companheirismo. Sinto-me honrada por tê-los em minha vida. Amo muito todos vocês! “É só o começo!!!”

As minhas amadas amigas, por tolerarem minha ausência e apoiarem nesse momento delicado. Não posso deixar de ressaltar os valorosos momentos de descontração.

Aos meus amigos do Gcoi pelo apoio constante e por sempre estarmos unidos. “Juntos somos melhores! ”

À Vanessa Reis, Aline Costa e ao Kaiser Bergamann, pelos ombros e ouvidos amigos, pelo incentivo, carinho, conselhos e amizade. Foram muito fundamentais nesse processo.

Aos colegas de trabalho do Projeto ELSA- Brasil pelo apoio, aprendizado e desafio a enfrentar.

Aos participantes do ELSA-Brasil, que ao dispor o seu tempo voluntariamente para a ciência, permitiram a realização desta pesquisa.

Aos professores e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de mestrado.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador simples e não invasivo da modulação autonômica na atividade cardíaca. Embora estudos tenham mostrado que a ingestão aguda do café possa afetar a atividade autonômica cardiovascular, os efeitos crônicos sobre a VFC ainda são controversos e inconclusivos. **OBJETIVO:** Verificar se a maior frequência de consumo de café nos últimos 12 meses está independentemente associada a alterações na VFC. **MÉTODOS:** Estudo transversal com dados da linha de base (2008-2010) da coorte ELSA-Brasil de 15.105 servidores públicos (35-74 anos), sediada em 6 estados brasileiros. O consumo de café foi aferido por meio do Questionário de Frequência Alimentar semiquantitativo e a VFC obtida por traçados eletrocardiográficos de 10 minutos em repouso. A associação independente entre a frequência de consumo do café " $\leq 1$  xícara/dia", "2-3 xícaras/dia", " $\geq 3$  xícaras/dia" e a VFC foi estimada por meio de Regressão Linear Generalizada, após ajuste para características sócio demográficas, comportamentos relacionados à saúde, marcadores de alteração metabólica e presença de doença coronariana. **RESULTADOS:** Entre os 13.270 participantes, média etária 52 anos, 52% mulheres, 9,5% nunca/quase nunca consumiram café. Após ajustes, indivíduos que consumiam  $\geq 3$  xícaras de café/dia apresentaram 5% de redução na média do índice vagal RMSSD e os usuários de  $\leq 1$  xícara e  $\geq 3$  xícaras de café/dia apresentaram aumento de 11 e 17%, respectivamente, na razão baixa frequência/alta frequência. Associação entre o consumo frequente de café e demais índices de VFC perde significância após o ajuste por fatores de confusão. **CONCLUSÃO:** Resultados sugerem que o consumo contínuo de café, principalmente em doses mais elevadas ( $\geq 3$  xícaras por dia), atua no controle vagal do coração.

Palavras-chaves: Consumo de café. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Doença coronariana.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Heart rate variability (HRV) is a simple and non-invasive marker for autonomic modulation in cardiac activity. Although studies have shown that acute ingestion of coffee can affect cardiovascular autonomic activity, the chronic effects on HRV are still controversial and inconclusive. **OBJECTIVE:** To verify whether higher frequency coffee consumption in the last 12 months is independently associated with alterations in HRV.

**METHODS:** Cross-sectional study with baseline data (2008-2010) from ELSA-Brazil cohort of 15,105 civil servants (aged 35-74), based in 6 Brazilian states. Coffee consumption was measured using the semi-quantitative food frequency questionnaire and HRV was obtained through electrocardiographic tracings after 10 minutes at rest. Independent association between the frequency of coffee consumption " $\leq 1$  cup/day", "2-3 cups/day", " $\geq 3$  cups/day" and HRV was estimated using Generalized Linear Regression, adjusting for socio-demographic characteristics, health related behavior, metabolic alteration markers and presence of coronary disease. **RESULTS:** Among the 13,270 participants, mean age of 52 years and 52% female, 9.5% never/almost never consumed coffee. After adjusting, individuals who consumed  $\geq 3$  cups of coffee/day showed a 5% reduction in RMSSD mean vagal index and consumers of  $\leq 1$  cup and  $\geq 3$  cups of coffee/day showed an increase of 11% and 17%, respectively, in the low frequency/high frequency ratio. Association between frequent coffee consumption and other HRV indices loses significance after adjusting for confounding factors.

**CONCLUSION:** Results suggest that continuous coffee consumption, particularly at higher doses ( $\geq 3$  cups per day), affects the heart's vagal control.

Keywords: Coffee consumption. HRV. Coronary disease

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta frequência
BF	Baixa frequência
BF/AF	Razão baixa frequência/ alta frequência
DCV	Doenças cardiovasculares
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
MLGs	Modelos lineares generalizados
pNN50	<i>Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms</i> , representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50ms
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RMSSD	<i>Root-Mean of square successive NN interval difference</i> , é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo
SDANN	<i>Standard Deviation of the Average NN Interval</i> , representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo
SDNN	<i>Standard Deviation of all normal NN interval</i> ), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
SDNNi	<i>The Mean of the 5 minutes Standard Deviation of NN Intervals</i> , é a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

## SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1	Sistemas Nervoso Autônomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca .....	13
2.2	Consumo de Café e a Variabilidade da Frequência Cardíaca .....	17
3	JUSTIFICATIVA .....	22
4	OBJETIVOS.....	23
4.1	Objetivo Geral .....	23
4.2	Objetivos Específicos .....	23
5	METODOLOGIA .....	24
5.1	Delineamento .....	24
5.2	População do Estudo .....	24
5.3	Coleta de dados .....	25
5.4	Variáveis de Estudo .....	25
5.4.1	Variável resposta .....	25
5.4.1.1	<i>Variabilidade da Frequência Cardíaca</i> .....	25
5.4.2.1	Variável Explicativa .....	26
5.4.2.1	<i>Consumo de café</i> .....	26
5.4.3	<i>Covariáveis</i> .....	26
5.5	Análise estatística .....	28
5.6	Aspectos éticos .....	29
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
7	ARTIGO .....	36
	Resumo .....	37
	Abstract .....	38
7.1	Introdução .....	39
7.2	Métodos .....	40
7.3	Resultados .....	44
7.4	Discussão .....	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	52
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
	ANEXO: APROVAÇÃO DO ELSA-BRASIL NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP) .....	57

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este volume é uma dissertação de mestrado desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais (PPG CASA-UFMG). Este trabalho se insere na linha de pesquisa “Epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento das cardiopatias” e é parte integrante de um estudo maior, intitulado “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA- Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa, em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul <sup>1</sup>

Os principais objetivos do ELSA-Brasil são investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e às suas complicações <sup>1</sup>.

O presente estudo investigou se o maior consumo de café foi associado com as alterações da variabilidade da frequência cardíaca entre 13.270 participantes (35-74 anos) da linha de base do ELSA-Brasil.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

O acelerado envelhecimento populacional que ocorre em países em desenvolvimento, como o Brasil, está relacionado com o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).<sup>2</sup> As DCNT são consideradas um problema de saúde global, e as quatro condições de maior impacto mundial são as doenças cardiovasculares (DCV), doenças respiratórias, o diabetes e o câncer.<sup>3</sup> No Brasil, as DCNT são responsáveis por 72% das causas de mortes, com destaque para doenças do aparelho circulatório (31,3%), câncer (16,3%), diabetes (5,2%) e doenças respiratórias crônicas (5,8%).<sup>4</sup>

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não invasivo, utilizado para avaliar a modulação autonômica da atividade cardíaca, e como um marcador de saúde cardiovascular.<sup>5, 6</sup> Modificações nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimento na saúde.<sup>7</sup> O aumento da VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes, enquanto, reduções na VFC têm sido apontadas como indicadores de doenças e insuficiência do sistema nervoso autônomo (SNA).<sup>8</sup> A diminuição da VFC tem sido um preditor de morbidade e mortalidade para várias doenças, tais como: diabetes,<sup>9</sup> hipertensão arterial (HAS),<sup>10</sup> insuficiência cardíaca (IC),<sup>11</sup> doença arterial coronariana,<sup>12</sup> infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>13</sup> e transtorno depressivo.<sup>7</sup> Porém, pouco ainda se sabe sobre o efeito de alterações da VFC em adultos saudáveis.

### 2.1. Sistemas Nervoso Autônomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca

O sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável pelo controle da maior parte das funções viscerais nos seres humanos,<sup>14</sup> através da atividade das vias nervosas simpáticas e parassimpáticas.<sup>15</sup> É ativado principalmente na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo, mas também as porções do córtex cerebral podem transmitir impulsos para os centros inferiores. O SNA controla as funções viscerais do corpo através da atividade das vias nervosas simpáticas e parassimpáticas.<sup>15</sup>

O sistema nervoso simpático (SNS) é amplamente distribuído pelo corpo e não controla apenas as vísceras, como também é responsável pelo controle da pele e dos músculos da parede torácica.<sup>15</sup> Este sistema é formado por fibras simpáticas advindas dos neurônios motores de T1

a L2 que se unem à cadeia ganglionar na produção de fibras responsáveis pela inervação simpática (Figura 1).

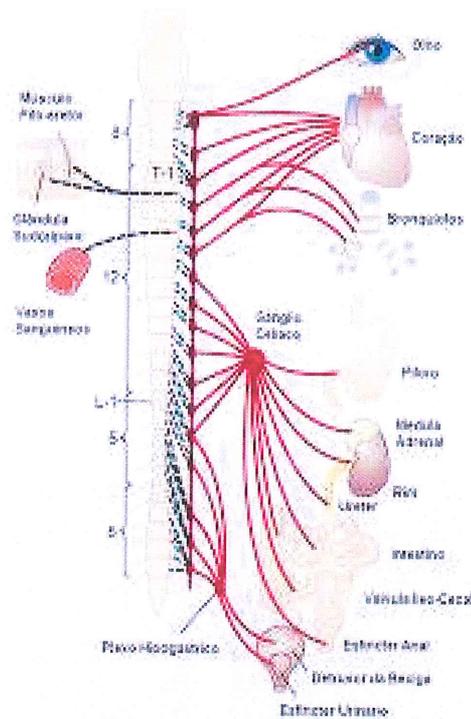


Figura 1: Sistema Nervoso Autônomo Simpático [Adaptado de Guyton, Hall, 2011]

O sistema nervoso parassimpático (SNP) é distribuído nas estruturas da cabeça, pescoço e vísceras abdominais, não atuando na pele.<sup>14</sup> As fibras parassimpáticas originam-se de células cerebrais e emergem em sua maior parte, junto às raízes nervosas dos III, XII, IX e X pares de nervos cranianos.<sup>15</sup> O nervo vago, X par craniano, é responsável por aproximadamente 75% das fibras parassimpáticas inervando vísceras torácicas e abdominais como coração, pulmão, estômago, pâncreas, fígado, entre outras por isso, o estímulo parassimpático também é conhecido como estímulo vagal (Figura 2).<sup>15</sup>

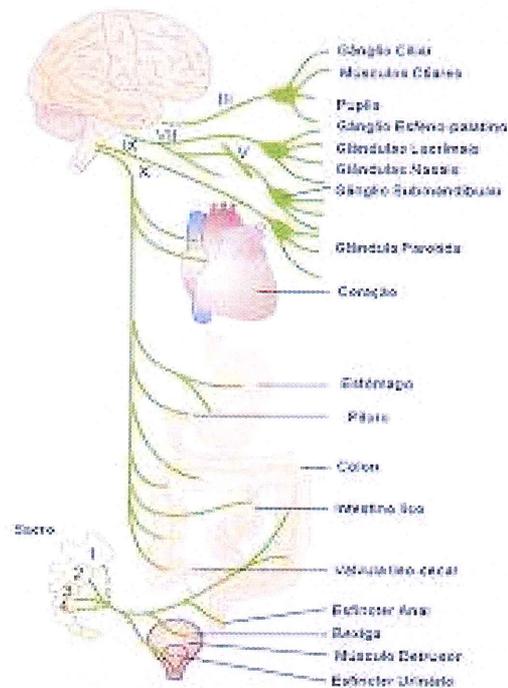
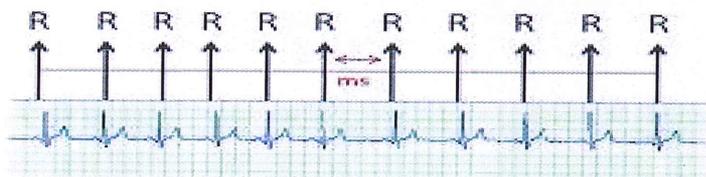


Figura 2: Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático [Adaptado de Guyton, Hall, 2011]

O coração é um órgão que possui células com ritmicidade própria que são capazes de produzir e transmitir os potenciais de ação do músculo cardíaco, ocasionando a regulação da frequência cardíaca.<sup>7</sup> O SNA é o principal controlador ao nível da frequência cardíaca, por meio do SNS que atua sobre o miocárdio e também do SNP cuja atuação se dá sobre o nó sinoatrial, miocárdio atrial e o nó atrioventricular.<sup>7</sup>

A atuação dessas vias configura-se de forma antagonista, onde o SNS é ativado pela liberação da epinefrina e norepinefrina que aumenta a frequência de descarga do nodo sinusal, aumentando a velocidade de condução, e a excitabilidade em todas as partes do coração e, conseqüentemente, a força de contração do músculo cardíaco.<sup>16</sup> A ação do SNP é mediada através da acetilcolina, que é liberada nas terminações vagais e provoca diminuição da frequência do ritmo do nodo sinusal e excitabilidade das fibras juncionais atrioventriculares, tornando mais lenta a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos.<sup>16</sup>

A VFC reflete a atuação do SNA e pode ser caracterizada pelas variações da duração dos intervalos entre duas ondas R (RR) do eletrocardiograma (Figura 3) e reflete as modificações resultantes da atuação do SNA sobre o comportamento da frequência cardíaca.<sup>17, 18</sup> Indica a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas pelas doenças.<sup>7</sup>



**iRR:** intervalos entre 2 ondas R, dado em milissegundos. Representativo da variabilidade da frequência cardíaca.

Figura 3: Intervalos entre 2 ondas R [Adaptado de Guyton, Hall, 2011]

O interesse clínico sobre a VFC surgiu em 1965, quando Hon e Lee observaram alterações bem definidas em recém-nascidos que tiveram injúria fetal.<sup>16</sup> Em 1977, Wolf e colaboradores, observaram uma associação entre VFC diminuída e maior risco de mortalidade após IAM. Kleiger e colaboradores (1987) também observaram que a VFC poderia ser um potente e independente preditor de mortalidade após IAM. A redução da VFC é um bom marcador do risco de morte em pacientes com IC crônica e após o IAM<sup>19</sup> e tem sido relacionada com doenças como HAS, IAM, insuficiência coronariana e aterosclerose.<sup>7</sup>

A análise da VFC pode ser feita utilizando-se dois tipos principais de metodologia: os domínios do tempo e da frequência.<sup>16</sup> O domínio do tempo geralmente é usado em registros prolongados, superiores a 10 minutos de mensuração e permite a avaliação da VFC por índices estatísticos que são expressos em milissegundos. Os principais são: (1) **SDNN** (*Standard Deviation of all normal NN interval*), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; (2) **SDANN** (*Standard Deviation of the Average NN Interval*), representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo; (3) **SDNNi** (*The Mean of the 5 minutes Standard Deviation of NN Intervals*) é a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos; (4) **rMSSD** (*Root-Mean of square successive NN interval difference*), é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; e (5) **pNN50** (*Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms*), representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50ms. SDNN, SDANN, SDNNi são índices obtidos através de intervalos RR individuais e representam as atividades simpática e parassimpática, enquanto que, rMSSD e pNN50 são obtidos através de intervalos RR adjacentes e refletem a atividade parassimpática.<sup>16</sup>

O domínio da frequência (densidade de potência espectral) utiliza registros dos intervalos dos tempos da menor distância entre cada onda.<sup>16</sup> Utiliza-se métodos matemáticos, para determinar a densidade da potência espectral em diferentes frequências de onda. A unidade de medida é o milissegundos ao quadrado por faixa de frequência, e são tipicamente utilizados para análise de traçados eletrocardiográficos curtos, de até 10 minutos de duração, nos quais se reconhecem dois componentes: (1) alta frequência (AF), que avalia o componente espectral com variação entre 0,15 a 0,4Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; (2) baixa frequência (BF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz que indica tanto influências vagais como simpáticas sobre o coração.<sup>16</sup>

Vários estudos, experimentais e clínicos avaliaram o significado fisiológico dos componentes da VFC.<sup>10</sup> Sabe-se que o componente BF reflete a modulação tanto do ramo simpático quanto do parassimpático sobre o coração, enquanto AF é determinado exclusivamente pelas aferências vagais. Já através da análise da relação BF/AF é possível estimar o balanço simpático-vagal do SNA.<sup>16</sup> A elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que o aumento da atividade simpática aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup>

Alguns alimentos como café e chá podem afetar a atividade autonômica e conseqüentemente a função cardiovascular.<sup>20</sup> Entretanto, existem dificuldades substanciais em se avaliar os efeitos dos alimentos sobre o SNA em pessoas saudáveis, principalmente pela pequena magnitude do efeito dos alimentos sobre a função autonômica e pelas questões relativas à reprodutibilidade dos índices.<sup>21</sup> Além disso, há dificuldade em se avaliar separadamente as contribuições das atividades simpática e parassimpática nos marcadores da VFC.<sup>21</sup>

## **2.2. Consumo de Café e a Variabilidade da Frequência Cardíaca**

O café é uma bebida apreciada mundialmente não só pelas características organolépticas, mas também pelo seu efeito estimulante.<sup>22, 23</sup> O café contém vários compostos fenólicos,<sup>24</sup> sendo o mais estudado a cafeína (1,3,7- trimetilxantina) por ser um estimulante do sistema nervoso central (SNC) e do músculo cardíaco.<sup>25</sup> Além disso, possui os ácidos clorogênicos (cafeoilquínicos, dicafeoilquínicos, feruloilquínicos e p-cumaroilquínicos) que possuem

atividade anticancerígena e propriedades antioxidantes; e os diterpenos cafestol e kahweol que são relacionados com o metabolismo lipídico.<sup>26,22</sup>

O principal efeito estimulante da cafeína deve-se à sua similaridade estrutural com a molécula de adenosina (A1 e A2), um potente neuromodulador endógeno, que inibe a liberação de diversos neurotransmissores como, glutamato, ácido gama-aminobutírico, acetilcolina e monoaminas. Assim, a ação inibitória da adenosina fica impedida, sendo o efeito da cafeína, consequentemente, estimulante<sup>26,27</sup>.

Os efeitos do café e da cafeína sobre o sistema cardiovascular têm sido objeto de estudo há muitas décadas, tanto no que se refere aos efeitos agudos, como ao uso crônico.<sup>28</sup> Embora os efeitos agudos sejam bem conhecidos, os efeitos crônicos e a possível associação com a HAS e eventos cardiovasculares agudos é controversa. A figura 4 resume os efeitos cardiovasculares do café e da cafeína tanto a curto como em longo prazo.

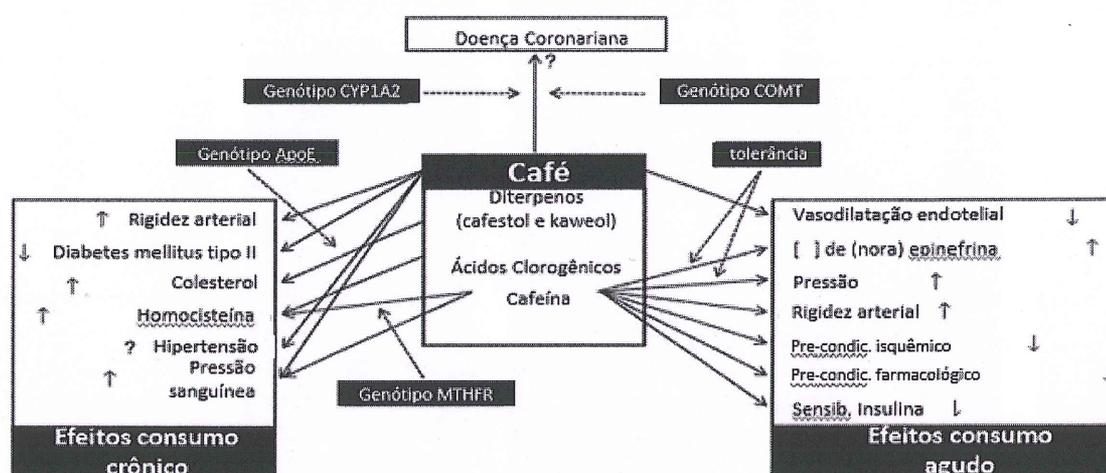


Figura 4: Representação esquemática dos efeitos individuais de café em parâmetros cardiovasculares e fatores de risco, o que poderia contribuir para uma associação entre o consumo de café e doenças cardiovasculares. Os efeitos da administração de uma única dose de café estão representados à direita, enquanto os efeitos do consumo de café em longo prazo estão representadas no lado esquerdo. Está indicado com setas quando um efeito é atribuído a um único componente do café. O texto nos quadros preenchidos e as setas pontilhadas indicam efeitos moduladores de efeitos específicos do café (Rixsen *et al.*, 2009).

A investigação do efeito agudo do café em humanos<sup>29,30</sup> demonstrou que a administração de cafeína, em quantidades médias comparáveis às ingeridas diariamente, provoca uma elevação

aguda da pressão arterial típica, na ordem dos 5 a 15 mm Hg (sistólica) e dos 5 a 10 mm Hg (diastólica), podendo esse efeito subsistir durante várias horas. Verificou-se, ainda, uma sensibilidade aumentada do efeito da cafeína em indivíduos hipertensos, fumantes ou sujeitos a situações de *stress* psicológico.<sup>31</sup> O efeito parece ser atribuído a cafeína, já que o consumo de café descafeinado não se acompanha das mesmas alterações pressóricas.<sup>32, 28</sup> Outros efeitos hemodinâmicos adversos foram observados, como aumento da rigidez arterial e redução da vasodilatação dependente de endotélio.<sup>28</sup> Adicionalmente, tem sido relatado um efeito intrópico positivo da cafeína, que pode estar relacionado às palpitações que algumas pessoas sentem ao ingerir doses mais altas de café.<sup>22</sup> Apesar desses efeitos agudos, é descrito o aparecimento de tolerância ao consumo regular de café, que é bem documentada por estudos clínicos e experimentais, podendo ser parcial ou total, demonstrando uma sensibilidade individual à cafeína.<sup>28,33</sup>

Na verdade, os efeitos cardiovasculares de longo prazo do consumo do café tem sido objeto de controvérsia.<sup>34, 26, 35, 22, 36, 37</sup> O consumo de café pode reduzir o risco de diabetes mellitus tipo 2 e HAS, bem como de outras condições associadas com o risco cardiovascular, tais como a obesidade e a depressão, mas pode afetar negativamente o perfil lipídico.<sup>22</sup> A evidência atual também não suporta uma associação entre o consumo de café a longo prazo e aumento da pressão arterial.<sup>33</sup> Estudos mais antigos, a maioria deles com desenho caso-controle, sugeriam que o consumo crônico de café estava associado a risco aumentado de doença arterial coronariana.<sup>26</sup> Duas meta-análises na década de 90 avaliaram os resultados de estudos de caso-controle, e observaram que o risco de DCV foi 40-60% maior naqueles que consumiram 5 ou mais xícaras de café por dia em comparação com aqueles que nunca ou quase nunca consumiam café.<sup>38, 39</sup> Entretanto, estudos de coorte prospectivos não encontraram associações significativas entre o consumo de café e o risco de doença arterial coronariana.<sup>26, 22</sup> Uma meta-análise, com 36 estudos prospectivos, mostrou que os indivíduos que consumiam 3-5 xícaras de café por dia foram associados com menor risco de DCV comparados com aqueles que nunca ou quase nunca consumiam café.<sup>36</sup> Os dados atuais sugerem que o consumo habitual de café é neutro para benéfico sobre os riscos de uma variedade de desfechos DCV adversos, incluindo doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e acidente vascular cerebral. Além disso, grandes estudos epidemiológicos sugerem que os consumidores regulares de café têm um risco menor de mortalidade, tanto DCV e por todas as causas.<sup>22</sup>

Os efeitos do café e da cafeína sobre o SNA e sobre VFC também tem sido objeto de controvérsia. É sabido que a administração aguda do café aumenta as concentrações plasmáticas de catecolaminas, em especial epinefrina, além das catecolaminas urinárias.<sup>32</sup> A ativação simpática parece ser pelo menos parcialmente independente da cafeína, já que ocorre também com café descafeinado.<sup>20</sup> Os efeitos agudos de cafeína sobre o tônus vagal são controversos e diferentes estudos mostraram resultados discordantes. Hibino et al. (1997),<sup>21</sup> avaliando o controle autonômico pela VFC no domínio da frequência em voluntários sadios que ingeriram uma bebida contendo 240 mg de cafeína, observaram um aumento transitório e significativo na densidade espectral de AF, sugerindo aumento na atividade vagal. O estudo de Sondermeijer e colaboradores (2002)<sup>40</sup> mostrou uma diminuição significativa dos índices RMSSD, SDNN, pNN50 e HF após a ingestão aguda de 100 mg ou 200 mg de cafeína, respectivamente, em comparação com placebo. Raugh e colaboradores (2006)<sup>41</sup> observaram que não houve diferenças significativas em condições de repouso nos índices frequência cardíaca, RMSSD, SDNN, pNN50, LF, HF e LF / HF, 30, 60 e 90 minutos após a ingestão de 100 ou 200 mg de cafeína. No presente estudo mostrou que, não houve associação significativa nos índices SDDN, pNN50, intervalo RR médio, AF, BF e Variância total de RR. Monda *et al.* (2009)<sup>42</sup> encontraram que, em indivíduos sedentários saudáveis jovens, a administração de café expresso (cafeína, 75 mg), mas não de café descafeinado, provocava aumento do componente de AF da VFC, sugerindo ativação parassimpática. Ainda em indivíduos saudáveis, Zimmermann-Viehoff *et al.* (2016)<sup>43</sup> em estudo clínico randomizado com 77 indivíduos saudáveis, consumidores habituais ou ocasionais de café, não encontraram modificações da VFC após ingestão de café expresso, com ou sem cafeína, quando comparado a ingestão de água morna. Entretanto, os consumidores habituais de café apresentaram redução do componente vagal após a ingestão de café descafeinado.

Existem ainda alguns estudos sobre o efeito do consumo de café ou cafeína em indivíduos com condições específicas, como diabetes, após o IAM ou na IC. Em 2004, Richardson e colaboradores<sup>44</sup> avaliaram, em estudo randomizado cego, controlado por placebo, com desenho cruzado, os efeitos sobre a VFC do consumo de cafeína (250 mg duas vezes ao dia, por 2 semanas) sobre a VFC em 20 pacientes diabéticos tipo 1 e 10 voluntários saudáveis pareados, observando aumento do componente vagal tanto em diabéticos como em controles. Em estudo subsequente,<sup>45</sup> em estudo clínico randomizado em pacientes que tiveram IAM com supradesnívelamento do segmento ST, os autores avaliaram o efeito do uso regular de café (versus café descafeinado) na VFC (avaliada 5 dias após o infarto) e observaram que o consumo

de café foi associado com um aumento na atividade do SNP. O uso do café foi considerado seguro nesta condição clínica.<sup>45</sup> Notarius e Floras (2012) avaliaram o efeito da infusão intravenosa de cafeína (4 mg/kg) sobre a VFC no domínio do tempo e sobre a atividade simpática muscular por microneurografia em indivíduos com IC e em controles saudáveis da mesma idade. Em indivíduos saudáveis, em comparação com solução salina, a cafeína reduziu tanto a frequência cardíaca e o tráfego do nervo simpático, aumentou o componente vagal de AF da VFC. Nos pacientes com IC, nos quais os componentes espectrais basais estavam reduzidos, a cafeína não teve efeito sobre qualquer elemento de VFC.<sup>46</sup>

A literatura sobre o efeito do consumo de café e cafeína e a VFC é inconclusiva e os estudos existentes avaliaram principalmente o efeito do consumo agudo do café. Há uma grande lacuna sobre os eventuais efeitos do uso crônico do café sobre o SNA e não encontramos nenhum estudo publicado sobre este tema.

### 3. JUSTIFICATIVA

A VFC é uma medida simples, não invasiva, e utilizada como um marcador da modulação autonômica da atividade cardíaca. Estudos têm mostrado que a redução da VFC está associada a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e metabólicas, como diabetes, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Está também associada a fatores de risco como tabagismo, inatividade física, consumo abusivo de álcool e perfil de consumo alimentar. O café é uma bebida muito consumida e com importantes efeitos cardiovasculares, mas existem poucos estudos sobre seus efeitos sobre a VFC. Em especial, não encontramos estudos sobre os efeitos do uso crônico do café sobre a VFC.

O ELSA-Brasil, estudo de coorte multicêntrico com 15.105 participantes com idade entre 35 a 74 anos, no qual foram avaliados, na linha de base, tanto o consumo alimentar, incluindo o de café, como a VFC, além dos fatores demográficos, socioeconômicos, de risco cardiovascular e doenças coronariana e sistêmicas prevalentes. Proporciona uma rica oportunidade de avaliar, em uma população predominantemente saudável, se a maior frequência de consumo de café altera os índices da VFC, após ajuste por fatores de confusão, como fatores demográficos, socioeconômicos e de risco cardiovascular bem como doença coronariana.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Investigar se a maior frequência de consumo de café está associada a alterações da variabilidade da frequência cardíaca entre os participantes da linha de base do ELSA –Brasil, 2008 – 2010.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- Descrever as características da população de acordo com a frequência de consumo de café;
- Analisar se a maior frequência de consumo de café está associada com os índices da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência, independentemente de características sociodemográficas, de comportamentos relacionados à saúde, de marcadores de alteração metabólica e da presença de doença coronariana.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. Delineamento

Trata-se de estudo de corte transversal, que utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico, prospectivo, constituído por servidores públicos, ativos ou aposentados, de instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados: Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG e Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais – CEFET-MG), São Paulo (Universidade de São Paulo - USP), Rio de Janeiro (Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ-RJ), Espírito Santo (Universidade Federal do Espírito Santo - UFES), Bahia (Universidade Federal da Bahia - UFBA) e Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS). Os principais objetivos do ELSA-Brasil são investigar os fatores de risco (biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais) relacionados à incidência e à progressão das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente das doenças cardiovasculares e do diabetes.<sup>1</sup>

A linha de base do ELSA-Brasil foi realizada entre 2008 a 2010 e é constituída por 15.105 participantes com idade entre 35 a 74 anos, setenta e oito por cento têm menos de 60 anos, e cinquenta e quatro por cento do sexo feminino. Os critérios de exclusão foram: indivíduos com dificuldade de comunicação e disfunção cognitiva grave, gestante ou puérperas (até quatro meses pós-parto), afastamento prolongado por doença ou aqueles que mostraram interesse em mudar de emprego nos dois anos seguintes ao recrutamento. Maiores detalhamentos metodológicos sobre o ELSA-Brasil podem ser conseguidos em Schimit e colaboradores (2015)<sup>47</sup> e Aquino e colaboradores (2012).<sup>1</sup>

### 5.2 População do Estudo

No presente estudo foram incluídos os participantes da linha de base do ELSA-Brasil com idade entre 35 e 74 anos, que tinham informações sobre consumo de café e que realizaram o exame de VFC. Dos 15.105 participantes, foram excluídos 28 participantes que não tinham

informações sobre consumo de café e 1.835 que não realizaram o exame de VFC. Portanto, 13.270 participantes fizeram parte da presente análise.

### 5.3 Coleta de dados

A coleta de dados do ELSA-Brasil incluiu entrevistas, exames clínicos, laboratoriais e medidas antropométricas, aferidos por profissionais treinados e certificados. Os questionários do ELSA-Brasil aferiram características sociodemográficas, história médica pregressa, história ocupacional, história familiar de doenças, história reprodutiva, fatores psicossociais, história do peso e imagem corporal, consumo de alimentos, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, função cognitiva, saúde mental e uso de medicamentos.<sup>1</sup>

### 5.4 Variáveis de Estudo

#### 5.4.1 Variável resposta

##### 5.4.1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

O exame de VFC foi realizado no período da manhã em local apropriado com pouco ruído ambiental e iluminação apropriada. Na preparação do exame foi realizada a limpeza da pele nas extremidades distais dos braços e pernas (face interna) com álcool 70% e algodão para a adequada colocação dos eletrodos. Após estes procedimentos os participantes permaneceram cerca de 10 minutos em repouso deitados na maca com braços e pernas estendidos adotando a posição supina, ficando relaxado e não falar durante a execução do exame.<sup>48</sup>

O eletrocardiógrafo digital utilizado para o exame de VFC foi o aparelho Micromed, Brasil. O programa de software Wincardio, versão 4.4a, foi usado para gerar automaticamente a série intervalo RR (intervalos entre complexos QRS em despolarização sinusal normal) a partir de uma derivação única (geralmente D2).<sup>48, 12</sup> Para a medida da VFC, os índices foram obtidos por meio de métodos lineares, divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo (expressa os resultados em unidade de tempo, milissegundos (ms) ou em porcentagem) e análise no domínio da frequência (densidade de potência espectral expressa em  $\text{ms}^2$  por faixa de frequência em Hertz).<sup>16</sup> No domínio do tempo, avaliou-se os índices estatísticos: (1) SDNN; (2) RMSSD; (3) pNN50)<sup>16</sup> e (4) intervalo RR médio.

Para a análise no domínio da frequência, avaliou-se a densidade da potência espectral, sendo: (1) AF, correspondente a densidade de potência espectral na faixa de frequência de 0.15 a 0.4Hz; (2) BF, correspondente a densidade de potência espectral na faixa de frequência de 0,04 a 0,15Hz; (3) razão entre BF e AF e (4) Variância total de RR, que avalia a variabilidade global na análise espectral. <sup>16</sup>

#### 5.4.2. Variável Explicativa

##### 5.4.2.1 Consumo de café

O consumo de café foi obtido por meio do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semiquantitativo e validado <sup>49</sup>, contendo 114 itens alimentares em que se avaliou o consumo alimentar habitual nos últimos 12 meses. Os participantes foram questionados por meio da leitura de uma lista de alimentos e estimulados a responder quantas vezes realizou o consumo por dia, semana ou mês. O QFA do ELSA-Brasil foi estruturado em três seções: alimentos/preparações, medidas de porções de consumo e frequências de consumo, com oito opções de resposta: “mais de 3 vezes/dia”, “2-3 vezes/dia”, “1 vez/dia”, “5-6 vezes/semana”, “2-4 vezes/semana”, “1 vez/semana”, “1-3 vezes/mês” e “nunca/quase nunca”.<sup>49,50</sup> Para a presente análise o consumo de café foi categorizado em : "Nunca ou quase nunca", " $\leq 1$  xícara / dia", "2-3 xícaras / dia", " $\geq 3$  xícaras / dia" e a quantidade de café consumida foi referente a um copo de 50 mL.

##### 5.4.3. Covariáveis

As variáveis de confusão incluídas foram obtidas por meio de questionário padronizado, e também por exames clínicos e laboratoriais.

##### Características Sócio demográficas:

- *Sexo*: feminino e masculino;
- *Idade*: em anos;
- *Escolaridade atual*: ensino superior completo (>15 anos), ensino médio completo (11-14 anos), ensino fundamental completo (8-10 anos) e ensino fundamental incompleto (0-7 anos).

##### Comportamentos de Saúde:

-*Tabagismo*: foram considerados tabagistas os participantes que declararam terem fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que continuavam tabagistas. Aqueles que relataram terem fumado ao longo da vida, mas não fumavam no momento da entrevista foram classificados como ex-fumantes.

- *Consumo de Álcool*: o consumo de bebida alcoólica foi avaliado e definido por meio do tipo de bebida usualmente consumida, frequência e padrões de consumo. As informações obtidas no questionário foram convertidas em gramas de álcool consumidas por semana. Aqueles que não consumiam ou quase nunca foram agrupados numa mesma categoria; consumo moderado foi classificado em até 210g de álcool por semana para os homens, e 140 g por semana para as mulheres; e aqueles que consumiam acima disso foram classificados como consumo excessivo.

- *Atividade física no lazer*: obtida através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)<sup>51</sup> e classificada como forte, moderada e leve. Foram classificados no grupo de atividade física moderada os participantes que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 20 minutos/dia, de intensidade forte; os participantes que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada; ou  $>5$  dias,  $\geq 600$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; ou  $>3$  dias com  $\geq 1500$  MET e intensidade vigorosa. No grupo de atividade física forte foram incluídos os participantes que realizaram atividade física 7 dias por semana, equivalente a  $\geq 3000$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou forte. Os indivíduos que não preencheram os critérios para atividade moderada ou forte foram classificados no grupo de atividade física fraca.

#### Marcadores de alterações metabólicas e doença coronariana:

-*Índice de Massa Corporal (IMC)*: foram aferidos o peso em quilogramas e a altura em metros por meio de métodos padronizados<sup>1</sup> e então calculado o IMC ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) utilizado como variável contínua.

-*Diabetes*: definido por diagnóstico prévio autorreferido de diabetes ou uso de medicamento para o tratamento do diabetes ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg / dL ou teste de tolerância à glicose  $\geq 200$  mg / dL ou hemoglobina glicada  $\geq 6.5\%$ .

-*Pressão arterial sistólica (PAS)*: Aferida por meio do equipamento oscilométrico (Omron HEM 705CPINT) validado. As medidas da PAS foram feitas três vezes na posição sentada após 5 minutos de repouso. A média das segunda e terceira foi analisada.

*-Razão Colesterol total/HDL:* frações totais e níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) colesterol foram determinados por meio de métodos enzimáticos padronizados e foi calculada a razão entre eles.

*-Doença cardiovascular prevalente:* definida por meio do diagnóstico médico auto referido de infarto agudo do miocárdio ou de revascularização miocárdica ou de insuficiência cardíaca ou presença de ondas Q maiores no eletrocardiograma.

### 5.5. Análise estatística

As características da população do estudo foram apresentadas por meio de frequências ou mediana (1º e 4º quartis) ou média (desvio padrão). A diferença entre grupos, segundo o consumo de café, foi avaliada por meio dos testes: qui-quadrado, para as variáveis categóricas, ou ANOVA (variáveis contínuas com distribuição simétrica) ou Kruskal-Wallis (variáveis contínuas com distribuição assimétrica). Foi realizado também o teste de qui-quadrado de tendência para verificar a presença de uma possível relação linear entre a frequência do consumo de café e os índices da VFC.

Investigou-se a associação entre a frequência do consumo de café e cada uma das variáveis respostas por meio de modelos lineares generalizados (MLGs). Para uma melhor interpretação, os coeficientes dos modelos de MLG foram exponenciados representando as razões da média aritmética (RMA) para variáveis respostas entre as categorias da variável explicativa.

Os MLGs são uma extensão dos modelos clássicos de regressão linear. A estimação de parâmetros em MLGs é feita pelo Método da Máxima Verossimilhança e a generalização dos MLGs abre um leque de opções para a distribuição da variável resposta, permitindo que a mesma pertença à família exponencial de distribuições, bem como da maior flexibilidade para ligação entre a média e a parte sistemática do modelo. Assim, as hipóteses básicas de normalidade, linearidade e homocedasticidade não são mais exigidas para a análise dos dados.<sup>52</sup>

Utilizando o MLG foram construídos 4 modelos. Inicialmente investigou a associação entre o consumo de café e cada índice da VFC (modelo 1), em seguida, incorporamos o ajustamento por sexo, idade e escolaridade atual (modelo 2); tabagismo, consumo de álcool, atividade física, índice de massa corporal, diabetes, pressão arterial sistólica e razão total/HDL-colesterol (modelo 3); e doença coronariana (modelo 4). As magnitudes das associações foram estimadas

pelas razões da média aritmética e os seus intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas usando o Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, EUA).

### **5.6 Aspectos éticos**

O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes e também pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP 976/20060) do Ministério da Saúde. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas, exames e medidas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aquino E.M., Barreto S.M., Bensenor I.M., Carvalho M.S., Chor D., Duncan B.B., Lotufo P.A., Mill J.G., del Molina M.C., Mota E.L.A., et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 175: 315–324. Disponível em: <<http://aje.oxfordjournals.org/content/175/4/315>>. Acesso em: 18 mar.2015
2. Santana J.S., Franco Filho J.C.S., Sá Neto A.A., Melo E.V., Santana N.O., Barreto A.T.F., et al. Prognóstico da incompetência cronotrópica em idosos diabéticos à ecocardiografia sob estresse físico. *Arq. Bras. Cardiol.* [online], 2013; 100 (5): 429-436. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2013000500006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000500006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 25 jan. 2016.
3. WORLD Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <[http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)>. Acesso em: 17 out. 2015.
4. Schmidt M.I., Duncan B.B., Azevedo e Silva G., Menezes A.M., Monteiro C.A., Barreto S.M., et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011; 377 (9781): 1949-61. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60135-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60135-9/abstract)>. Acesso em: 13 set. 2015
5. Dantas E.M., Gonçalves C.P., Silva A.B., Rodrigues S.L., Ramos M.S., Andreão R.V., et al. Reproducibility of heart rate variability parameters measured in healthy subjects at rest and after a postural change maneuver. *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43 (10): 982-8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945039>>. Acesso em: 20 jan.2016
6. Ruffini N. D'Alessandro G., Mariani N., Pollastrelli A, Cardinali L. e Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front. Neurosci.*, 2015; 4 (9): 272. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26300719>>. Acesso em: 21 jul. 2016
7. Vanderlei L.C.M., Pastre C.M., Hoshi R.A., Carvalho T.D., Godoy M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2009; 24 (2):205-217. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>>. Acesso em: 17 out. 2015
8. MCCraty R., Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob. Adv. Health Med.* 2015; 4 (1): 46-61, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.gahmj.com/doi/abs/10.7453/gahmj.2014.073>>. Acesso em: 18 jun. 2016
9. Aeschbacher S., Bossard M., Ruperti R.F.J, Good N, Schoen T, Zimny M. et al. Healthy lifestyle and heart rate variability in young adults. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (10): 1037-44. PubMed PMID: 26701874. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701874>>. Acesso: 14 ago. 2016

10. Malliani A., Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994 5 (3): 274-86. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8193742>>. Acesso em: 18 jun. 2016
11. Kulur A.B., Haleagrahara N., Adhikary P., Jeganathan P.S. Efeito da respiração diafragmática sobre a variabilidade da frequência cardíaca na doença cardíaca isquêmica com diabete. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 92 (6): 457-463. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000600008>>. Acesso em: 07 jun.2016
12. Dantas E.M., Andreão R.V, Silva V.J., Ribeiro A.L., Kemp A.H., Brunoni A.R. et al. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. *Physiol Meas.* 2015; 36 (10):119-34. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333658>>. Acesso em: 20 jan.2016.
13. Tsuji H., Venditti F.J. Jr., Manders .ES., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L. et al. Determinants of heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28 (6): 1539-46. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8917269>>. Acesso em: 16 jun. 2016
14. Taralov Z.Z., Terziyski K.V., Kostianev S.S. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med (Plovdiv).* 2015; 57 (3): 173-80. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180343>>. Acesso em: 16 jun. 2016
15. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 11. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2006
16. Camm A.J., Malik M., Bigger T., Breithardt G., Cerutti S., Richard J.C., Coumel P., Fallen E.L., Kennedy H.L., Kleiger R.E., et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996; 17:354–381. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>>. Acesso em: 10 set.2015
17. Yperzeele L., Van Hooff R.J., Nagels G., De Smedt A., De Keyser J., Brouns R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2015; 10 (6): 796-800. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202709>>. Acesso em: 23 jul.2016
18. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134 (35-36): 514-22. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517504>>. Acesso em: 26 jul.2016
19. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog. Cardiovasc Dis.* 2013; 56 (2): 153-9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215747>>. Acesso em:12 jul.2016
20. Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker L, Hanseler E, Ruschitzka F et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content:

role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*. 2002; 106 (23): 2935-40. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460875>>. Acesso em: 09 jul.2016

21. Hibino G., Moritani T., Kawada T., Fushiki T. Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: quantification using power spectral analysis. *J. Nutr.* 1997; 127 (7): 1422-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202101>>. Acesso em: 16 fev.2016

22. O'Keefe J.H., Bhatti S.K., Patil H.R., DiNicolantonio J.J., Lucan S.C., Lavie C.J. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62:1043–1051. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.035>>. Acesso em: 09 jun.2016

23. Buscemi S., Marventano S., Mariagrazia A., Cagnetti A., Castorina G., Galvano F. et al. Coffee and metabolic impairment: An updated review of epidemiological studies. *NFS Journal*. 2016; 3: 1-7. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/294733635\\_Coffee\\_and\\_metabolic\\_impairment\\_An\\_updated\\_review\\_of\\_epidemiological\\_studies](https://www.researchgate.net/publication/294733635_Coffee_and_metabolic_impairment_An_updated_review_of_epidemiological_studies)>. Acesso em: 10 jul.2016

24. Natella F., Nardini M., Giannetti I., Dattilo C., Scaccini C. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J. Agric. Food. Chem.* 2002; 50 (21): 6211-6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358504>>. Acesso em: 08 jun. 2016

25. Zimmermann-Viehoff F., Thayer J., Koenig J., Herrmann C., Weber C.S., Deter H.C. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers—A randomized crossover study. *Nutr. Neurosci.* 2016; 19:169–175. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830515Y.0000000018?journalCode=yyns20>>. Acesso em: 23 jul.2016

26. Higdon J.V., Frei B. Coffee and health: A review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006; 46: 101–123. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556993>>. Acesso em: 08 ago. 2016

27. Godos J., Pluchinotta F.R., Marventano S., Buscemi S., Li Volti G., Galvano F. et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65 (8): 925-36. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046596>>. Acesso em: 03 ago.2016

28. Rixsen N.P., Rongen G.A., Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121:185–191. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049813>>. Acesso em: 15 out. 2015

29. Lemery R., Pecarskie A., Bernick J., Williams K., Wells G.A. A prospective placebo controlled randomized study of caffeine in patients with supraventricular tachycardia undergoing electrophysiologic testing. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26 (1):1-6. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.12504/abstract;jsessionid=63AD6C2F4743CFB70D27B86E8B9EDE90.f01t03>>. Acesso em: 07 jun.2016

30. Steffen M., Kuhle C., Hensrud D., Erwin P.J., Murad M.H. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012; 30 (12): 2245-54. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032138>>. Acesso em: 26 jul.2016
31. Alves R.C, Casal S., Oliveira B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? *Quím. Nova* [online]. 2009; 32 (8): 2169-2180. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422009000800031>>. Acesso em: 05 nov.2014
32. Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53 (11): 831-9. Review. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556993>>. Acesso em: 08 ago. 2016
33. Mesas, A.E., Leon-Muñoz, L.M., Rodriguez-Artalejo, F. et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (4): 1113-26. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/early/2011/08/31/ajcn.111.016667>>. Acesso em: 15 ago.2016
34. Grobbee D.E., Rimm E.B., Giovannucci E., Colditz G., Stampfer M., Willett W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (15): 1026-32. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215561>>. Acesso em: 03 ago.2016
35. Cornelis M.C., El-Sohehy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007; 10: 745–751. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089957>>. Acesso em: 18 mar.2015
36. Ding M., Bhupathiraju S.N., Satija A., van Dam R.M., Hu F.B. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 129: 643–659. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507475>>. Acesso em: 10 nov.2015
37. Choi Y., Chang Y., Ryu S., Cho J., Rampal S., Zhang Y., Ahn J. et al. Coffee consumption and coronary artery calcium in young and middle-aged asymptomatic adults. *Heart.* 2015; 101 (9): 686-91. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732752>>. Acesso em: 13 ago.2016
38. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology.* 1993; 4 (4): 366-74. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8347748>>. Acesso em: 03 ago.2016
39. Kawachi I.; Colditz GA.; Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br. Heart J.* 1994; 72 (3): 269-75. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7946780>>. Acesso em: 23 jul.2015.
40. Sondermeijer H.P., van Marle A.G., Kamen P., Krum H. Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 906–907. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372588>>. Acesso em: 12 fev. 2015

41. Rauh R., Burkert M., Siepmann M., Mueck-Weymann M. Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2006; 26:163–166. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640511>>. Acesso em: 09 jun.2016
42. Monda M., Viggiano A., Vicidomini C., Iannaccone T., Tafuri D., De Luca B. Espresso coffee increases parasympathetic activity in young, healthy people. *Nutr. Neurosci*. 2009; 12:43–48. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19178791>>. Acesso em: 08 ago. 2016
43. Zimmermann-Viehoff F., Thayer J., Koenig J., Herrmann C., Weber C.S., Deter H.C. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers—A randomized crossover study. *Nutr. Neurosci*. 2016; 19:169–175. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830515Y.0000000018?journalCode=ynms20>>. Acesso em: 23 jul.2016
44. Richardson T., Rozkovec A., Thomas P., Ryder J., Meckes C., Kerr D. Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 27 (5): 1127-31. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111532>>. Acesso em: 15 out. 2015
45. Richardson T., Baker J., Thomas P.W., Meckes C., Rozkovec A., Kerr D. Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *QJM*. 2009; 102 (8): 555-61. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531728>>. Acesso em: 15 out. 2015
46. Notarius C.F., Floras J.S. Caffeine Enhances Heart Rate Variability in Middle-Aged Healthy, But Not Heart Failure Subjects. *J. Caffeine Res*. 2012; 2 (2): 77-82. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621323/>>. Acesso em: 09 jun.2016
47. Schmidt M.I., Duncan B.B., Mill J.G., Lotufo P.A., Chor D., Barreto S.M., Aquino E.M.L., Passos V.M.A., Matos S.M.A., del Molina M.C.B., et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) *Int. J. Epidemiol*. 2015; 44: 68–75. Disponível em: <<http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/27/ije.dyu027>>. Acesso em: 13 set. 2015
48. Mill J.G., Pinto K., Griep R.H., Goulart A., Foppa M., Lotufo P.A., Maestri M.K., Ribeiro A.L., Andreão R.V., Dantas E.M., et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev. Saude Publ*. 2013; 47: 54–62. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102013000800054&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102013000800054&script=sci_arttext&tlng=en)>. Acesso em: 18 nov. 2015
49. Molina M.D.C.B., Benseñor I.M., Cardoso L.O., Velasquez-Melendez G., Drehmer M., Pereira T.S.S., Faria C.P., Melere C., Manato L., Gomes A.L.C., et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad. Saúde Públ*. 2013; 29: 379–389. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024>>. Acesso em: 18 nov. 2015

50. Araújo L.F., Giatti L., Reis R.C., Goulart A.C., Schmidt M.I., Duncan B.B., Barreto S.M. Inconsistency of Association between Coffee Consumption and Cognitive Function in Adults and Elderly in a Cross-Sectional Study (ELSA-Brasil) *Nutrients*. 2015;7: 9590–9601. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/7/11/5487>>. Acesso em: 14 dez.2016
51. Hallal P.C., Victora C.G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36 3: 556. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076800>>. Acesso em: 28 nov.2015
52. Lindsey J.K., Jones B. Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Stat. Med.* 1998; 17 (1): 59–68. Review. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9463849>>. Acesso em: 09 jun.2016

**ARTIGO****Consumo de Café e Variabilidade da Frequência Cardíaca na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

---

Rackel Aguiar Mendes de Oliveira,<sup>1</sup> Larissa Fortunato Araújo,<sup>1</sup> Roberta Carvalho de Figueiredo,<sup>1,2</sup> Alessandra C. Goulart,<sup>3</sup> Maria Ines Schmidt,<sup>4</sup> Sandhi Maria Barreto,<sup>1</sup> Antonio Luiz Pinho Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Clínicas Aplicadas a Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, MG, Brasil

<sup>3</sup> Centro de Epidemiologia e Pesquisa Clínica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porta Alegre, Brasil

Revista Submetida  
Nutrients-192355  
Fator de Impacto: 4.196

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador simples e não invasivo da modulação autonômica na atividade cardíaca. Embora estudos tenham mostrado que a ingestão aguda do café possa afetar a atividade autonômica cardiovascular, os efeitos crônicos sobre a VFC ainda são controversos e inconclusivos.

**OBJETIVO:** Verificar se a maior frequência de consumo de café nos últimos 12 meses está independentemente associada a alterações na VFC.

**METODOLOGIA:** Estudo transversal com dados da linha de base (2008-2010) da coorte ELSA-Brasil de 15.105 servidores públicos (35-74 anos), sediada em 6 estados brasileiros. O consumo de café foi aferido por meio do Questionário de Frequência Alimentar semiquantitativo e a VFC obtida por traçados eletrocardiográficos de 10 minutos em repouso. A associação independente entre a frequência de consumo do café " $\leq 1$  xícara/dia", "2-3 xícaras/dia", " $\geq 3$  xícaras/dia" e a VFC foi estimada por meio de Regressão Linear Generalizada, após ajuste para características sócio demográficas, comportamentos relacionados à saúde, marcadores de alteração metabólica e presença de doença coronariana.

**RESULTADOS:** Entre os 13.270 participantes, média etária 52 anos, 52% mulheres, 9,5% nunca/quase nunca consumiram café. Após ajustes, indivíduos que consumiam  $\geq 3$  xícaras de café/dia apresentaram 5% de redução na média do índice vagal RMSSD e os usuários de  $\leq 1$  xícara e  $\geq 3$  xícaras de café/dia apresentaram aumento de 11 e 17%, respectivamente, na razão baixa frequência/alta frequência. Associação entre o consumo frequente de café e demais índices de VFC perde significância após o ajuste por fatores de confusão.

**CONCLUSÃO:** Resultados sugerem que o consumo contínuo de café, principalmente em doses mais elevadas ( $\geq 3$  xícaras por dia), atua no controle vagal do coração.

Palavras-chaves: Consumo de café. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Doença coronariana.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Heart rate variability (HRV) is a simple and non-invasive marker for autonomic modulation in cardiac activity. Although studies have shown that acute ingestion of coffee can affect cardiovascular autonomic activity, the chronic effects on HRV are still controversial and inconclusive.

**OBJECTIVE:** To verify whether higher frequency coffee consumption in the last 12 months is independently associated with alterations in HRV.

**METHODOLOGY:** Cross-sectional study with baseline data (2008-2010) from ELSA-Brazil cohort of 15,105 civil servants (aged 35-74), based in 6 Brazilian states. Coffee consumption was measured using the semi-quantitative food frequency questionnaire and HRV was obtained through electrocardiographic tracings after 10 minutes at rest. Independent association between the frequency of coffee consumption " $\leq 1$  cup/day", "2-3 cups/day", " $\geq 3$  cups/day" and HRV was estimated using Generalized Linear Regression, adjusting for socio-demographic characteristics, health related behavior, metabolic alteration markers and presence of coronary disease.

**RESULTS:** Among the 13,270 participants, mean age of 52 years and 52% female, 9.5% never/almost never consumed coffee. After adjusting, individuals who consumed  $\geq 3$  cups of coffee/day showed a 5% reduction in RMSSD mean vagal index and consumers of  $\leq 1$  cup and  $\geq 3$  cups of coffee/day showed an increase of 11% and 17%, respectively, in the low frequency/high frequency ratio. Association between frequent coffee consumption and other HRV indices loses significance after adjusting for confounding factors.

**CONCLUSION:** Results suggest that continuous coffee consumption, particularly at higher doses ( $\geq 3$  cups per day), affects the heart's vagal control.

Keywords: Coffee consumption. HRV. Coronary disease.

## INTRODUÇÃO

O café é uma bebida muito apreciada em todo o mundo, não só pelas características organolépticas, mas também pelo seu efeito estimulante,<sup>1</sup> sendo a principal fonte de cafeína (1,3,7- trimetilxantina) entre os adultos.<sup>1,2</sup> Os efeitos cardiovasculares agudos e crônicos do café e da cafeína sobre o sistema cardiovascular têm sido objeto de controvérsia entre os estudos nas últimas décadas.<sup>2,3,4</sup> Entre os efeitos agudos, destaca-se o aumento da pressão arterial e a ativação do sistema nervoso simpático, com aumento das catecolaminas.<sup>3</sup> O consumo crônico de café, por outro lado, está relacionado primariamente ao aumento do risco cardiovascular.<sup>5</sup> Contudo, estudos recentes apontam para um efeito predominantemente benéfico, especialmente quando o café é consumido de forma moderada e por longo período de tempo.<sup>6</sup> Em estudos realizados anteriormente no ELSA-Brasil, o consumo de café nos últimos 12 meses foi associado a menor ocorrência de novo diagnóstico de diabetes em adultos<sup>7</sup> e também a melhor performance cognitiva em idosos,<sup>8</sup> eventos relacionados com a saúde cardiovascular.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não invasivo utilizado para avaliar a modulação autonômica da atividade cardíaca.<sup>9</sup> Os índices da VFC são obtidos por diferentes métodos a partir das variações da duração dos intervalos RR ao eletrocardiograma e podem ser usados para avaliar a presença de desequilíbrios autonômicos e risco aumentado de morte, em indivíduos saudáveis e em diferentes condições clínicas, como infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca.<sup>10,11</sup> Existem poucos estudos sobre os efeitos do café e da cafeína na VFC e os resultados obtidos são discordantes. Alguns estudos mostraram aumento<sup>12,13</sup> outra manutenção<sup>14,15</sup> e redução<sup>16</sup> dos índices vagais da VFC em resposta a ingestão ou infusão de café e cafeína, tanto em indivíduos saudáveis, como em indivíduos após infarto do miocárdio<sup>17</sup> ou com diabetes<sup>18</sup> ou insuficiência cardíaca<sup>19</sup>.

Não encontramos nenhum estudo em população geral que avaliou a VFC em usuários crônicos de café. Assim, o presente estudo pretende avaliar em 15.105 adultos e idosos residentes em 3 regiões do Brasil, se o consumo de café nos últimos 12 meses está associado a alterações da variabilidade da frequência cardíaca, independentemente de potenciais fatores de confusão, como características sócio demográficas, de comportamentos relacionados à saúde, de marcadores de alteração metabólica e da presença de doença coronariana.

## MÉTODOS

### **Delineamento e população do estudo**

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo prospectivo multicêntrico, de 15.105 servidores públicos com 35 a 74 anos de idade, ativos e aposentados de instituições de ensino superior e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos do ELSA-Brasil são investigar os fatores de risco (biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais) relacionados à incidência e à progressão das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente das doenças cardiovasculares e do diabetes. Os dados da linha de base foram coletados por profissionais treinados e certificados entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, utilizando de entrevista face a face, exames físicos e laboratoriais. Detalhes sobre o desenho do estudo e perfil da coorte podem ser encontrados em outras publicações.<sup>20, 21</sup>

O presente estudo incluiu todos os participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010), excluindo os indivíduos sem dados válidos para a frequência de consumo de café (n=28) e que não realizaram o exame de VFC (n=1.835). Assim, dos 15.105 participantes, 13.270 compuseram a população do estudo.

### **Variabilidade da Frequência Cardíaca**

O exame de VFC foi realizado no período da manhã em local apropriado com pouco ruído ambiental, iluminação e temperatura adequadas. Na preparação do exame foi realizada a limpeza da pele nas extremidades distais dos braços e pernas (face interna) com álcool 70% e algodão para a adequada colocação dos eletrodos. Após estes procedimentos os participantes permaneceram em repouso por 10 minutos, deitados confortavelmente com braços e pernas estendidos adotando a posição supina, também tendo sido orientados a não falar ou mexer durante toda a execução do exame.<sup>22</sup>

O eletrocardiógrafo utilizado para o exame de VFC foi o aparelho Micromed (Brasília, Brasil). O programa de software Wincardio, da Micromed, versão 4.4a, foi usado para gerar automaticamente a série intervalo RR (intervalos entre complexos QRS em despolarização sinusal normal) a partir de uma derivação única (geralmente D2).<sup>22, 23</sup> Para a medida da VFC,

os índices foram obtidos por meio de métodos lineares, divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo (intervalo de tempo de cada RR normal (batimentos sinusais) aferidos durante um intervalo aproximado de 10 minutos e expresso em milissegundos (ms) ou em porcentagem) e análise no domínio da frequência (densidade da potência espectral expressa em  $\text{ms}^2$  por faixa de frequência em Hertz) .<sup>9</sup> Para a interpretação do domínio do tempo avaliou-se os índices estatísticos: (1) desvio padrão de RR normais expresso em ms (SDNN); (2) raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expresso em ms (RMSSD); (3) porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (pNN50)<sup>9</sup> e (5) intervalo RR médio expresso em ms.

Para a análise do domínio da frequência, avaliou-se a densidade da potência espectral: (1) componente da alta frequência (AF), correspondente a densidade da potência espectral na faixa de frequência entre 0.15 a 0.4Hz; (2) componente da baixa frequência (BF), correspondente a densidade da potência espectral na faixa de frequência entre 0,04 a 0,15Hz; (3) razão entre baixa frequência e alta frequência e (4) Variância total de RR, que avalia a variabilidade global na análise espectral.<sup>9</sup>

### **Consumo de café**

O consumo de café foi obtido por meio do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semiquantitativo (Molina *et al.*, 2013), contendo 114 itens alimentares em que se avaliou o consumo alimentar habitual nos últimos 12 meses, com reprodutibilidade de moderada a boa.<sup>24</sup> Os participantes foram questionados por meio da leitura de uma lista de alimentos e estimulados a responder quantas vezes realizou o consumo por dia, semana ou mês. O QFA do ELSA-Brasil foi estruturado em três seções: alimentos/preparações, medidas de porções de consumo e frequências de consumo, com oito opções de resposta: “mais de 3 vezes/dia”, “2-3 vezes/dia”, “1 vez/dia”, “5-6 vezes/semana”, “2-4 vezes/semana”, “1 vez/semana”, “1-3 vezes/mês” e “nunca/quase nunca”.<sup>24</sup> Para a presente análise o consumo de café foi categorizado em: “Nunca ou quase nunca”, “ $\leq 1$  xícara / dia”, “2-3 xícaras / dia”, “ $\geq 3$  xícaras / dia” e a quantidade de café consumida por vez correspondeu a 50 mL ( Molina *et al.*, 2013, Araujo *et al.*, 2015).<sup>24, 8</sup>

### **Covariáveis**

Além do sexo (homem/mulher) e da idade (em anos), foram selecionadas as seguintes variáveis:  
a) *Escolaridade atual* categorizada em superior completo (>15 anos), ensino médio completo

(11-14 anos), ensino fundamental completo (8-10 anos) e ensino fundamental incompleto (0-7 anos); b) *tabagismo*, sendo considerados tabagistas os participantes que declararam terem fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que continuavam tabagistas. Aqueles que relataram terem fumado ao longo da vida, mas não fumavam no momento da entrevista foram classificados como ex-fumantes; c) o *consumo de bebida alcóolica* foi definido por meio do tipo de bebida usualmente consumida, frequência e padrões de consumo. As informações obtidas no questionário foram convertidas em gramas de álcool consumidas por semana. Aqueles que não consumiam ou quase nunca foram agrupados numa mesma categoria; consumo moderado foi classificado em até 210g de álcool por semana para os homens, e 140 g por semana para as mulheres; e aqueles que consumiam acima disso foram classificados como consumo excessivo; d) *atividade física no lazer* foi obtida através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e classificada como forte, moderada e leve. A atividade física moderada incluiu os que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 20 minutos/dia, de intensidade forte; os participantes que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada; ou  $>5$  dias,  $\geq 600$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; ou  $>3$  dias com  $\geq 1500$  MET e intensidade vigorosa. No grupo de atividade física forte foram incluídos os que realizaram atividade física 7 dias por semana, equivalente a  $\geq 3000$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou forte. Os indivíduos que não preencheram os critérios para atividade moderada ou forte foram classificados no grupo de atividade física fraca; e) *Índice de Massa Corporal (IMC)* ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ); f) presença de *diabetes* definida por pelo menos um dos seguintes critérios: diagnóstico prévio autorreferido ou uso de medicamento para o tratamento do diabetes, ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg / dL, ou teste de tolerância à glicose  $\geq 200$  mg / dL ou hemoglobina glicada  $\geq 6.5\%$ ; f) *pressão arterial sistólica (PAS)* foi mensurada por meio do equipamento oscilométrico (Omron HEM 705CPINT) validado. As medidas da PAS foram feitas três vezes na posição sentada após 5 minutos de repouso sendo a média das segunda e terceira medidas analisadas; g) *razão Colesterol total/HDL* determinados por meio de métodos enzimáticos padronizados; h) presença de *doença coronariana* definida por meio do diagnóstico médico autorreferido de infarto agudo do miocárdio ou de revascularização miocárdica ou de insuficiência cardíaca ou presença de ondas Q maiores no eletrocardiograma.

### **Análise estatística**

A diferença entre grupos segundo a frequência de consumo de café foi avaliada por meio dos testes de qui-quadrado (variáveis categóricas), ou ANOVA (variáveis contínuas com distribuição simétrica) ou Kruskal-Wallis (variáveis contínuas com distribuição assimétrica). Foi realizado também o teste de qui-quadrado de tendência para verificar presença de uma possível relação linear entre a frequência do consumo de café e os índices da VFC.

Investigou-se a associação entre a frequência do consumo de café e cada uma das variáveis resposta por meio de modelos lineares generalizados (MLGs). Os MLGs são uma extensão dos modelos clássicos de regressão linear. A estimação de parâmetros em MLGs é feita pelo Método da Máxima Verossimilhança e a generalização dos MLGs abrem um leque de opções para a distribuição da variável resposta, dispensando as exigências de normalidade, linearidade e homocedasticidade para a análise dos dados.<sup>25</sup> Para uma melhor interpretação, os coeficientes dos modelos de MLGs foram exponenciados representando as razões da média aritmética (RMA).

Inicialmente investigou-se a associação entre o consumo de café e cada índice da VFC (modelo 1), em seguida, foi feito o ajuste por sexo, idade e escolaridade atual (modelo 2); sequencialmente, foi introduzido no modelo as variáveis tabagismo, consumo de álcool, atividade física, índice de massa corporal, diabetes, pressão arterial sistólica, razão total/HDL-colesterol (modelo 3); finalmente, foi feito o ajuste por doença coronariana (modelo 4). As magnitudes das associações foram estimadas pelas RMA e os seus intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas usando o Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, EUA).

### **Aspectos éticos**

O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes e também pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP 976/20060) do Ministério da Saúde. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas, exames e medidas.

## RESULTADOS

A média de idade da população de estudo foi de 52 anos (DP= 8,9), e 52,3% eram mulheres. Do total de participantes, 1.261 (9,5%) nunca ou quase nunca consumiam café, 4.266 (32,1%) consumiam  $\leq 1$  xícara por dia, 4.616 (34,8%) consumiam  $\geq 2$  a 3 xícaras por dia e 3.127 (23,6%) consumiam  $\geq 3$  xícaras por dia. A frequência de consumo de café foi associada estatisticamente a todas as características da população de estudo incluídas na Tabela 1, exceto a presença de diabetes e doença coronariana (Tabela 1).

**Tabela 1.** Descrição da população de estudo (35 a 74 anos de idade) por frequência de consumo de café nos últimos 12 meses em participantes do ELSA-Brasil (2008-2010) (N= 13270).

Variáveis	Consumo de café (xícaras/dia)				p-valor
	Nunca/quase nunca	$\leq 1$ dia	2 a 3 dia	$\geq 3$ dia	
<i>Sexo (mulher), n (%)</i>	659 (52,3)	2338(54,8)	2737(59,3)	1504 (48,1)	<0,001
<i>Idade (anos), média (DP)</i>	50,4(9,1)	52,2(9,4)	52,7(9,1)	51,3(8,0)	<0,001
<i>Escolaridade (anos de estudo), n (%)</i>					
Ensino superior/pós-graduação	650(51,1)	2154(50,5)	2500(54,2)	1642(52,5)	<0,001
Ensino médio completo	469(37,2)	1525(35,7)	1571(34,0)	1063(34,0)	
Ensino fundamental completo	92(7,3)	316(7,4)	291(6,3)	221(7,1)	
Ensino fundamental incompleto	50(4,0)	271(6,4)	254(5,5)	201(6,4)	
<i>Consumo de álcool, n (%)</i>					
Nunca/quase nunca	544 (43,1)	1300(30,5)	1387(30,1)	834(26,7)	<0,001
Moderado	646 (51,2)	2629(61,6)	2933(63,6)	1989(63,6)	
Excessivo	71(5,6)	337(7,9)	293 (6,3)	304(9,7)	
<i>Tabagismo, n(%)</i>					
Nunca fumou	886(70,3)	2579(60,5)	2788(60,4)	1330(42,5)	<0,001
Ex-fumante	295(23,4)	1281(30,0)	1374(29,7)	1006(32,2)	
Fumante atual	80(6,3)	405(9,5)	454(9,8)	791(25,3)	
<i>Atividade Física, n(%)</i>					
Forte	145(11,7)	398(9,4)	370(8,1)	249(8,1)	<0,001
Moderado	187(15,1)	614(14,6)	644(14,1)	378(12,3)	
Fraca	904(73,1)	3201(76,0)	3548(77,7)	2444(79,6)	
<i>IMC (Kg/m<sup>2</sup>), média (DP)</i>	27,0(4,9)	27,2(4,7)	26,9(4,6)	27,0(4,6)	0,007
<i>Diabetes, n (%)</i>	248(19,7)	866(20,3)	878(19,0)	592(18,9)	0,385
<i>PAS (mmHg), média (DP)</i>	121,1(17,7)	122,3(17,8)	121,4(17,0)	120,1(16,9)	0,001
<i>Colesterol total/HDL (mg/dl), média(DP)</i>	3,9(1,0)	4,0(1,0)	3,9(1,1)	4,0(1,0)	<0,001
<i>Doença Coronariana, n (%)</i>	33(3,0)	112(3,0)	133(3,2)	78(2,8)	0,837

**Abreviações e símbolos:** IMC, índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS, pressão arterial sistólica; n, número absoluto; %, percentual; e DP, desvio padrão. Testes Qui-quadrado e teste de variância (Anova).

A tabela 2 descreve os índices dos domínios do tempo e da frequência da VFC por categoria de frequência de consumo de café. Os índices RMSSD, pNN50, AF, BF, razão BF/AF e a variância total de RR foram associados a frequência do consumo de café. Observamos maiores valores de média (DP) e medianas (1º e 4º quartis) na categoria de nunca/quase nunca consumo de café,

e na categoria de consumo mais frequente de café ( $\geq 3$  xícaras/dia). Apenas a razão BF/AF apresentou uma relação linear positiva com o consumo de café.

**Tabela 2:** Descrição da média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) dos índices da VFC por frequência de consumo de café. ELSA-Brasil (2008-2010).

Índice de VFC	Consumo de café (xícaras/dia)				p-valor <sup>c</sup>	p-valor tendência <sup>d</sup>
	Nunca/quase nunca	≤ 1	2 a3	≥3		
<i>Domínio do tempo</i>						
SDNN(ms) <sup>b</sup> , média (DP)	42,3 (17,7)	40,2 (17,3)	40,6 (16,7)	41,4 (17,0)	0,066	0,208
RMSSD (ms) <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	27,0 (18,9-37,8)	24,7 (16,9-35,6)	24,8 (17,2-35,6)	25,7 (17,4-35,8)	<0,001	0,274
pNN50 (%) <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	4,7 (0,9 – 15,1)	3,3 ( 0,5-12,3)	3,4 (0,5-12,7)	4,0 (0,6-12,9)	<0,001	0,354
Intervalo RR médio(ms) <sup>b</sup> , média (DP)	916,7 (125,2)	911,6 (126,7)	913,1 (127,3)	913,2 (122,3)	0,080	0,905
<i>Domínio da frequência</i>						
AF (ms <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	262,3 (115,9 -540,5)	211,0 (95,8- 447,8)	218,4 (96,5-470,8)	223,4 (97,7-468,2)	<0,001	0,143
BF (ms <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	263,8 (122,7-498,3)	225,1(106,5- 454,4)	232,4(105,1-481,6)	251,6(117,0-530,8)	<0,001	0,164
Razão BF/AF <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	1,0 (0,5-1,8)	1,0 (0,5-2,0)	1,0 (0,5- 1,9)	1,1 (0,6 -2,2)	<0,001	<0,001
Variância total de RR (ms <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> , mediana (1° e 4° quartil)	1541,4 (925,4 -2698,9)	1375,4 (783,5 – 2388,6)	1410,3 (826,7-2458,0)	1480,6 (847,0-2591,4)	<0,001	0,208

<sup>a</sup>Teste não paramétrico: teste Kruskal- Kwallis e <sup>b</sup> Teste Paramétrico: Anova. SDNN, desvio padrão de RR; RMSSD, raiz quadrada da média soma dos quadrados das diferenças entre RR; pNN50, percentual das diferenças dos intervalos RR>50ms; AF, alta frequência; BF, baixa frequência; Razão BF/AF, razão baixa frequência/alta frequência. P-valor<sup>c</sup>, p-valor tendência<sup>d</sup>: Teste de Dunn.

A tabela 3 apresenta os resultados das análises de regressão entre a frequência de consumo de café e os diferentes índices da VFC. Na análise univariável (modelo 1), no domínio do tempo, com exceção do intervalo RR médio, em comparação aos participantes que nunca/quase nunca consumiam café, todas as frequências de consumo foram associadas a menores VFC, embora sem relação dose resposta. Já no domínio da frequência, a razão BF/AF foi significativamente maior nas categorias  $\leq 1$  xícara e  $\geq 3$  xícaras de café por dia.

Na análise multivariada, após ajuste por idade, sexo e escolaridade (modelo 2), e depois por tabagismo, consumo de álcool, IMC, pressão arterial sistólica, diabetes e razão total/colesterol HDL (modelo 3), as RMAs relacionadas a categorias de consumo de café  $\leq 1$  xícara/dia e  $>2-3$  xícaras/dia perderam significância estatística, em especial entre os componentes espectrais. Entretanto, entre os índices vagais (RMSSD, pNN50 e AF) observou-se ainda RMAs de magnitude moderada entre os usuários de  $\leq 1$  xícara/dia (RMSSD e pNN50) e de  $\geq 3$  xícaras /dia (RMSSD, pNN50 e AF) em relação aos participantes que nunca/quase nunca consumiam café. Para o SDNN e a variância total de RR, a associação com o consumo de café foi estatisticamente significativa somente para os que consumiam  $\leq 1$  xícara por dia. As razões BF/AF foram maiores para todas as categorias de consumo de café, quando comparadas aos participantes que nunca/quase nunca consumiam café.

Após ajustamento completo (Modelo 4), as associações entre as categorias de frequência de consumo de café e os índices individuais da VFC perderam significância estatística quando comparados aos que nunca/quase nunca consome. Contudo, os participantes que consumiam  $\geq 3$  xícaras por dia se mantiveram com índice vagal RMSSD, em média, 5% menor quando comparados àqueles com nunca/quase nunca consumiam café. Da mesma forma, as razões BF/AF mantiveram-se mais elevadas, em média, em 11 e 17% nas categorias  $\leq 1$  xícara e  $\geq 3$  xícaras de café por dia, respectivamente, quando comparadas à categoria de referência.

**Tabela 3.** Análise univariável e multivariável entre a frequência de consumo de café e cada índice da Variabilidade da Frequência Cardíaca dos participantes (35 a 74 anos de idade) do ELSA-Brasil (2008-2010)

Índices de VFC	Consumo de café (xícara/dia)			
	Modelo 1 Coeficiente (IC95%)	Modelo 2 Coeficiente (IC95%)	Modelo 3 Coeficiente (IC95%)	Modelo 4 Coeficiente (IC95%)
<b>Dominio do tempo</b>				
<b>SDNN (ms)</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,95 (0,93, 0,98)**	0,97 (0,95, 0,99)	0,97 (0,95, 1,00) **	0,98 (0,95, 1,00)
2 a 3 xícaras/dia	0,96 (0,93, 0,98)**	0,99 (0,96, 1,01)	0,99 (0,96, 1,01)	0,99 (0,97, 1,02)
≥3xícaras /dia	0,98 (0,95, 1,00)	0,98 (0,96, 1,01)	0,98 (0,96, 1,01)	0,99 (0,96, 1,01)
<b>RMSSD (ms)</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,93 (0,90, 0,97)**	0,95 (0,92, 0,99)**	0,96 (0,92, 0,99)**	0,96 (0,93, 1,00)
2 a 3 xícaras/dia	0,94 (0,91, 0,98)**	0,96 (0,93, 1,00)	0,97 (0,94, 1,00)	0,98 (0,94, 1,01)
≥3xícaras /dia	0,94 (0,91, 0,98)**	0,95 (0,92, 0,99)**	0,95 (0,91, 0,98)**	0,95(0,92, 0,99)**
<b>pNN50 (%)<sup>a</sup></b>				
Nunca/ quase nunca	Referência.	Referência.	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,87(0,80, 0,95)**	0,90(0,83, 0,99)**	0,91 (0,83, 0,99)**	0,93 (0,84, 1,02)
2 a 3 xícaras/dia	0,88(0,80, 0,96)**	0,94(0,86, 1,03)	0,94 (0,86, 1,03)	0,97 (0,88, 1,07)
≥3xícaras /dia	0,88(0,80, 0,96)**	0,91(0,83, 1,00)	0,89 (0,81, 0,98)**	0,91 (0,82, 1,01)
<b>Intervalo RR médio(ms)</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)
2 a 3 xícaras/dia	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,99, 1,00)	1,00 (0,99, 1,00)
≥3xícaras /dia	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)	0,99 (0,98, 1,00)
<b>Dominio da frequência</b>				
<b>AF (ms<sup>2</sup>)</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,89 (0,82,0,97)**	0,93 (0,82,1,01)	0,94 (0,86,1,02)	0,96 (0,88, 1,06)
2 a 3 xícaras/dia	0,88 (0,81,0,96)**	0,94 (0,86,1,02)	0,95 (0,87,1,03)	0,97 (0,88, 1,06)
≥3xícaras /dia	0,86 (0,79,0,94)**	0,89 (0,82, 0,98)**	0,89 (0,81,0,97)**	0,91 (0,82, 1,00)
<b>BF (ms<sup>2</sup>)</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,92 (0,85,0,99)**	0,95 (0,88,1,02)	0,95 (0,88, 1,02)	0,96 (0,88,1,04)
2 a 3 xícaras/dia	0,91 (0,85,0,98)**	0,98 (0,91,1,05)	0,98 (0,91, 1,06)	1,00 (0,92, 1,08)
≥3xícaras /dia	0,99 (0,91,1,07)	1,00 (0,92,1,08)	0,99 (0,91, 1,07)	1,00 (0,92, 1,09)
<b>Razão BF/AF</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	1,10 (1,01, 1,20)**	1,11 (1,02, 1,19)**	1,10 (1,02, 1,20)**	1,11(1,01, 1,20)**
2 a 3 xícaras/dia	1,05 (0,97, 1,14)	1,09 (1,00,1,18)	1,09 (1,01, 1,19)**	1,10(1,00, 1,19)
≥3xícaras /dia	1,14 (1,05, 1,25)**	1,12 (1,03,1,22)**	1,16 (1,06, 1,26)**	1,17(1,06, 1,28)**
<b>Variância total de RR</b>				
Nunca/ quase nunca	Referência	Referência	Referência	Referência
≤ 1xícara/dia	0,91(0,86, 0,97)**	0,93(0,88, 0,99)**	0,94(0,88, 0,99)**	0,94(0,89, 1,00)
2 a 3 xícaras/dia	0,92(0,87, 0,98)**	0,96(0,91, 1,01)	0,96(0,91, 1,02)	0,97(0,91, 1,03)
≥3xícaras /dia	0,96(0,90, 1,01)	0,96(0,91, 1,02)	0,96(0,90, 1,01)	0,96(0,90, 1,02)

Razões da média aritmética obtidos por meio de modelos lineares generalizados, **Modelo 1:** Univariada por café e índices da VFC **Modelo 2:** Ajustado por idade, sexo e escolaridade. **Modelo 3:** Modelo 2+ ajustado por tabagismo, consumo de álcool, Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial sistólica, diabetes, razão total / colesterol HDL **Modelo 4:** Modelo3+ajustado por doença coronariana. \*\*p<0,01 e \* p>.0,01 e ≤0,05

## DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, o presente estudo é o maior em número de participantes a estudar a associação entre o consumo de café e a VFC. Após ajuste por características sócio demográficas, comportamentos relacionados à saúde, marcadores de alteração metabólica e presença de doença coronariana, observamos que o consumo usual de café esteve associado ao controle vagal do coração. O consumo de 3 xícaras de café por dia nos últimos 12 meses foi associado a uma redução de 5% na média no índice RMSSD. Da mesma forma, usuários de  $<1$  xícara e  $\geq 3$  xícaras de café por dia tiveram um aumento de 11 e 17%, respectivamente, na razão BF/AF.

As alterações da VFC encontradas na análise univariada, com redução de todos os índices gerais da VFC, incluindo os índices vagais específicos RMSSD, pNN50 e componente de AF, apontaram para uma redução predominantemente da influência vagal sobre o coração. Nas condições nas quais foram realizados os exames no estudo ELSA-Brasil, em repouso e em decúbito dorsal, a influência autonômica é predominantemente parassimpática, de modo que mesmo índices globais (SDNN e variância total) ou potencialmente relacionadas ao simpático, como o componente de BF, refletem majoritariamente a influência vagal.<sup>26</sup> Além disso, razão BF/AF aumentada estaria relacionada a um balanço simpato-vagal tendendo a predominância simpática, embora o valor desta razão tenha sido questionada nos últimos anos, exatamente pela contaminação do componente de BF, em repouso, pela influência vagal.<sup>26</sup> Deste modo, os achados da análise univariada sugerem que o uso crônico do café estaria associado a inibição da modulação autonômica vagal cardíaca, o que, em outras condições clínicas, poderia estar relacionado a risco cardiovascular aumentado.<sup>11</sup>

A associação do consumo habitual de café com a redução de alguns índices da VFC se atenuou a ou desapareceu quando controlamos pelo efeito de potenciais confundidores desta associação. Quando comparados com os que consumiam nada ou muito pouco café, os consumidores habituais de café são mais velhos e mais frequentemente etilistas moderados ou excessivos, tabagistas e sedentários. A idade avançada está associada a redução da VFC, em especial dos componentes vagais, assim como o etilismo, o tabagismo e o sedentarismo,<sup>27, 28</sup> o que pode explicar o desaparecimento da associação entre consumo habitual de café e menores índices da VFC no nosso estudo. A maior frequência do uso de café entre tabagismo e etilistas parece explicar, pelo menos parcialmente, o conceito hoje ultrapassado de que o café estaria associado a aumento do risco de doença arterial coronariana.<sup>29,30</sup>

Interessante observar que, após a retirada do efeito dos fatores de confusão, entre os usuários de 3 ou mais xícaras de café, ainda persistiu uma redução em apenas um índice da VFC, o RMSSD, que avalia a variabilidade de batimento cardíacos sucessivos, considerado um índice quase que exclusivamente vagal. As associações de outros índices vagais, como o pNN50 e o componente de AF, com o consumo de 3 ou mais xícaras de café perdem a significância estatística, embora os p-valores sejam borderlines (incluir p-valor). Também a razão BF/AF mantém-se significativamente mais alta nos consumidores de café, o que reforça esta suposição, apesar de todas as limitações da interpretação desta razão, como discutido acima. Sugerimos três explicações para tais achados: (1) confundimento residual, por diferenças entre os grupos não contempladas pelos ajustes realizados; (2) acaso, pelo número de índices da VFC disponíveis, aumentando a chance de um erro tipo I; e (3) existência de redução discreta da VFC, especificamente nos usuários de 3 ou mais xícaras de café ao dia. Embora não seja impossível excluir confundimento residual, o cuidadoso processo de ajuste efetuado no estudo fala contra esta hipótese. O fato de outros índices vagais (pNN50 e componente de AF) apresentarem a mesma tendência de redução do RMSSD nos usuários de 3 ou mais xícaras ao dia de café, deixando de ser significativa apenas na última etapa do ajuste, também é contrária a hipótese de erro tipo 1. Assim, é possível que as alterações encontradas mostrem um efeito inibidor do café sobre os usuários mais frequentes da bebida, sugerindo que dosagens distintas poderiam ter efeitos distintos sobre os participantes do estudo. Na verdade, o café é uma bebida complexa, com várias outras substâncias quimicamente ativas além da cafeína, de modo que a resposta cardiovascular pode variar não apenas com a dose, mas com a concentração da bebida usada (café forte, moderado ou fraco, café com leite etc.) e a forma de preparo (expresso, coador, outros).

Os pontos fortes deste estudo são o tamanho da amostra, a coleta padronizada e rigorosa dos dados e a oportunidade de ajustar por vários fatores de confusão. Entre as limitações, reconhecemos o caráter retrospectivo da coleta de informações, em especial o consumo de café, que pode levar a erro de medição. O participante pode não se lembrar do consumo habitual de alimentos e bebidas e superestimar ou subestimar a frequência de ingestão. A VFC é um método indireto de avaliação do controle autonômico cardíaco e, nas condições nas quais o exame foi realizado, em repouso e posição supina, reflete predominantemente a influência vagal, não sendo possível inferir quanto a modulação simpática. Por fim, o caráter transversal do estudo impede o estabelecimento de associações causais.

Em resumo, o presente estudo mostra que a associação entre uso de café e redução da VFC desaparece para a maioria dos índices de VFC após ajuste por potenciais fatores de confusão, mas que o uso crônico do café em altas doses (3 ou mais xícaras ao dia no último ano) está associada a diminuição do índice RMSSD que é relacionado ao controle vagal do coração. O significado clínico desta alteração ainda é incerto, mas pode indicar um efeito dose-dependente do café sobre o coração. Estudos prospectivos podem ajudar a determinar se o efeito prevalece em diferentes contextos e a eventual importância clínico-epidemiológica desses achados.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cornelis M.C., El-Sohemy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007; 10: 745–751. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089957>>. Acesso em: 18 mar.2015
2. O’Keefe J.H., Bhatti S.K., Patil H.R., DiNicolantonio J.J., Lucan S.C., Lavie C.J. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62:1043–1051. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.035>>. Acesso em: 09 jun.2016
3. Rixsen N.P., Rongen G.A., Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121:185–191. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049813>>. Acesso em: 15 out. 2015
4. Godos J., Pluchinotta F.R., Marventano S., Buscemi S., Li Volti G., Galvano F., Grosso G. Coffee components and cardiovascular risk: Beneficial and detrimental effects. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65: 925–936. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046596>>. Acesso em: 03 ago.2016
5. Higdon J.V., Frei B. Coffee and health: A review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006; 46: 101–123. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556993>>. Acesso em: 08 ago. 2016
6. Ding M., Bhupathiraju S.N., Satija A., van Dam R.M., Hu F.B. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 129: 643–659. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507475>>. Acesso em: 10 nov.2015
7. Yarmolinsky J., Mueller N.T., Duncan B.B., Molina M., Del C., Goulart A.C., Schmidt M.I. Coffee Consumption, Newly Diagnosed Diabetes, and Other Alterations in Glucose Homeostasis: A Cross-Sectional Analysis of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) *PLoS ONE.* 2015;10: 5. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126469>. Acesso em: 12 dez. 2016.
8. Araújo L.F., Giatti L., Reis R.C., Goulart A.C., Schmidt M.I., Duncan B.B., Barreto S.M. Inconsistency of Association between Coffee Consumption and Cognitive Function in Adults and Elderly in a Cross-Sectional Study (ELSA-Brasil) *Nutrients.* 2015;7:9590–9601. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/7/11/5487>>. Acesso em: 14 dez.2016
9. Camm A.J., Malik M., Bigger T., Breithardt G., Cerutti S., Richard J.C., Coumel P., Fallen E.L., Kennedy H.L., Kleiger R.E., et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996;17: 354–381. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>>. Acesso em: 10 set.2015

10. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010; 141:122–131. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910061>>. Acesso em: 22 ago. 2016
11. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;56:153–159. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215747>>. Acesso em: 12 jul. 2016
12. Hibino G., Moritani T., Kawada T., Fushiki T. Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: Quantification using power spectral analysis. *J. Nutr.* 1997;127: 1422–1427. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202101>>. Acesso em: 16 fev. 2016
13. Monda M., Viggiano A., Vicidomini C., Iannaccone T., Tafuri D., De Luca B. Espresso coffee increases parasympathetic activity in young, healthy people. *Nutr. Neurosci.* 2009; 12:43–48. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19178791>>. Acesso em: 08 ago. 2016
14. Rauh R., Burkert M., Siepmann M., Mueck-Weymann M. Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2006; 26:163–166. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640511>>. Acesso em: 09 jun. 2016
15. Zimmermann-Viehoff F., Thayer J., Koenig J., Herrmann C., Weber C.S., Deter H.C. Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers—A randomized crossover study. *Nutr. Neurosci.* 2016; 19:169–175. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830515Y.0000000018?journalCode=ynns20>>. Acesso em: 23 jul. 2016
16. Sondermeijer H.P., van Marle A.G., Kamen P., Krum H. Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 906–907. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372588>>. Acesso em: 12 fev. 2015
17. Richardson T., Baker J., Thomas P.W., Meckes C., Rozkovec A., Kerr D. Randomized control trial investigating the influence of coffee on heart rate variability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *QJM.* 2009; 102: 555–561. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531728>>. Acesso em: 15 out. 2015
18. Richardson T., Rozkovec A., Thomas P., Ryder J., Meckes C.D.K. Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long—Standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1127–1131. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111532>>. Acesso em: 15 out. 2015
19. Notarius C.F., Floras F.J. Caffeine Enhances Heart Rate Variability in Middle-Aged Healthy, But Not Heart Failure Subjects. *J. Caffeine Res.* 2012; 2: 77–82. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621323/>>. Acesso em: 09 jun. 2016

20. Aquino E.M., Barreto S.M., Bensenor I.M., Carvalho M.S., Chor D., Duncan B.B., Lotufo P.A., Mill J.G., del Molina M.C., Mota E.L.A., et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 175: 315–324. Disponível em: <<http://aje.oxfordjournals.org/content/175/4/315>>. Acesso em: 18 mar.2015
21. Schmidt M.I., Duncan B.B., Mill J.G., Lotufo P.A., Chor D., Barreto S.M., Aquino E.M.L., Passos V.M.A., Matos S.M.A., del Molina M.C.B., et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) *Int. J. Epidemiol.* 2015; 44: 68–75. Disponível em: <<http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/27/ije.dyu027>>. Acesso em: 13 set. 2015
22. Mill J.G., Pinto K., Griep R.H., Goulart A., Foppa M., Lotufo P.A., Maestri M.K., Ribeiro A.L., Andreão R.V., Dantas E.M., et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev. Saude Publ.* 2013; 47: 54–62. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102013000800054&script=sci\\_arttext&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102013000800054&script=sci_arttext&lng=en)>. Acesso em: 18 nov. 2015
23. Dantas E.M., Andreão R.V., da Silva V.J., Ribeiro A.L., Kemp A.H., Brunoni A.R., Lotufo P.A., Rodrigues S.L., Bensenor I.M., Mill J.G. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. *Physiol. Meas.* 2015; 36: 2119–2134. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333658>>. Acesso em: 20 jan.2016.
24. Molina M.D.C.B., Benseñor I.M., Cardoso L.O., Velasquez-Melendez G., Drehmer M., Pereira T.S.S., Faria C.P., Melere C., Manato L., Gomes A.L.C., et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad. Saúde Públ.* 2013; 29: 379–389. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000200024>>. Acesso em: 18 nov. 2015
25. Lindsey J.K., Jones B. Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Stat. Med.* 1998; 17: 59–68. Review. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9463849>>. Acesso em: 09 jun.2016
26. Reyes del Paso G.A., Langewitz W., Mulder L.J., van Roon A., Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013; 50: 477–487. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23445494>>. Acesso em: 28 ago.2016
27. Felber D., Schindler C., Schwartz J., Barthélémy J.C., Tschopp J.M., Roche F., von Eckardstein A., Bradli O., Leuenberg P., Gold D.R., et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: Results of the SAPALDIA study. *Europace.* 2006; 8: 521–529. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798766>>. Acesso em: 25 ago.2016
28. Schrieks I.C., Stafleu A., Kallen V.L., Grootjen M., Witkamp R.F., Hendriks H.F. The biphasic effects of moderate alcohol consumption with a meal on ambiance - Induced mood and autonomic nervous system balance: A randomized crossover trial. *PLoS ONE.* 2014; 9: e86199. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24465955>>. Acesso em: 23 ago. 2015

29. Lofthfield E., Freedman N.D., Dodd K.W., Vogtmann E., Xiao Q., Sinha R., Graubard B.I. Coffee Drinking Is Widespread in the United States, but Usual Intake Varies by Key Demographic and Lifestyle Factors. *J. Nutr.* 2016; 146: 1762–1768. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489008>>. Acesso em: 18 ago.2016
30. Treur J.L., Taylor A.E., Ware J.J., Nivard M.G., Neale M.C., McMahon G., Hottenga J.J., Baselmans B.M.L., Boomsma D.I., Munafò M.R., et al. Smoking and caffeine consumption: A genetic analysis of their association. *Addict. Biol.* 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027469>>. Acesso em: 28 ago. 2016. Resumo
29. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J., Jr., Manders E.S., Evans J.C., Feldman C.L., Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996; 94: 2850–2855.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo ELSA- Brasil destaca-se por ser a primeira grande coorte multicêntrica de adultos no país com o objetivo de contribuir para aumentar os conhecimentos existentes em epidemiologia de doenças cardiovasculares e diabetes considerando a diversidade social e cultural da nossa população. Apesar dos grandes avanços recentes, o Brasil continua a ser um país de grandes desigualdades sociais e em saúde e é possível que os fatores de riscos e seus modificadores de efeito conhecidos para estas doenças apresentem diferenças com relação ao observado nas populações já estudadas.

O presente estudo, subprojeto do ELSA-Brasil, avaliou se a maior frequência de consumo de café está associada as alterações da VFC em uma amostra de adultos brasileiros. Os resultados encontrados mostraram que, em análises univariadas, o consumo de café nos últimos 12 meses esteve associado à redução de diferentes índices da VFC e ao aumento da razão BF/AF. Entretanto, após controle por fatores de confusão, quase todas as associações encontradas desapareceram e observou-se redução de apenas um índice da VFC, o RMSSD, naqueles que consumiam mais de 3 xícaras de café por dia nos últimos 12 meses.

Nossos resultados, apesar das limitações impostas pelo caráter transversal do estudo e uso de questionários para avaliação de consumo de café, são condizentes com a reavaliação dos efeitos do uso crônico do café sobre a saúde cardiovascular. Ao contrário do que se imaginava há duas décadas, os efeitos são hoje considerados neutros ou benéficos para a maioria dos desfechos clínicos e muito do risco atribuído ao café se relacionava a outros hábitos de vida não saudáveis com os quais o consumo do café está associado. Por outro lado, a existência de efeitos distintos para doses diárias variadas também foi confirmado por outros estudos e nosso trabalho aponta para a necessidade de avaliação mais cuidadosa nos indivíduos que consomem 3 xícaras ou mais ao dia, pela possibilidade de alterações da VFC, de significado clínico e prognóstico ainda incerto.

Em conclusão, este estudo mostra que a associação entre uso de café e redução da VFC desaparece para a maioria dos índices de VFC após ajuste para variáveis de confundimento. Entretanto, o uso do consumo de café em doses mais elevadas tem efeito sobre o controle vagal do coração. Estudos adicionais são desejáveis para avaliar se esta associação se mantém em outras coortes e se tem significado sobre a evolução e prognósticos desses indivíduos.

## ANEXO

Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fls. nº 109  
Rubrica fMINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

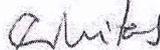
Fls. nº 110  
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



**CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS**  
 Secretária Executiva da  
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Á Sua Senhoria

→ Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa  
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas  
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP  
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565  
 Cidade Universitária São Paulo  
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS