



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ROBERTO JOSÉ RUIZ

**EFEITO DA INGESTÃO CRÔNICA DE CAFEÍNA E DO
TREINAMENTO FÍSICO SOBRE AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES**

Londrina
2010

ROBERTO JOSÉ RUIZ

**EFEITO DA INGESTÃO CRÔNICA DE CAFEÍNA E DO
TREINAMENTO FÍSICO SOBRE AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEL-UEM, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito

Londrina
2010

ROBERTO JOSÉ RUIZ

**EFEITO DA INGESTÃO CRÔNICA DE CAFEÍNA E DO
TREINAMENTO FÍSICO SOBRE AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEL-UEM, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
UEL – Londrina – PR

Profa. Dra. Solange Marta Franzói de Moraes
UEM – Maringá – PR

Profa. Dra. Marli Cardoso Martins Pingue
UEL – Londrina –

Londrina, ____ de _____ de ____.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cleofas Ruiz Galindo e Inez Luiza Biela Ruiz, de quem recebi a vida e foram os responsáveis pela minha formação moral.

Obrigado por mais esta realização e, sobretudo, pela lição de amor e honestidade que me ensinaram durante toda a vida.

Aos meus irmãos e irmãs Roseli, Rosângela, Ronaldo, Rodrigo e Rodolfo pela alegria que trazem e pelo apoio que preciso.

A nova família que vou construir, Renata de Souza Carvalho, pela compreensão e apoio.

A DEUS, pela existência da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito, por me oferecer esta oportunidade, por sua orientação precisa, pela disponibilidade, sabedoria e pelo prazer e competência em ensinar. Muito obrigado mesmo!

Aos professores competentes da banca examinadora, que contribuíram com valiosas correções para melhora deste estudo. Em especial a minha co-orientadora Profa. Dra. Solange de Paula Ramos pela paciência e apoio nas horas de laboratório e de ensino.

A todos os professores deste programa de Mestrado UEL/UEM que contribuíram para mais esta etapa de minha formação profissional e para todos que direta ou indiretamente prestaram valiosa colaboração para conclusão deste trabalho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Aos amigos dos grupos de estudos GECARDIO, GEAFIT, GEPESINE, GEPEMENE e amigos do Departamento de Fisiologia e Histologia do CCB pelo incentivo, amizade e grande companheirismo tanto nas horas difíceis como nos momentos de alegria.

Ruiz, R. **Efeito da ingestão crônica de cafeína e do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares**. 2010. 55 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Educação Física e Esporte. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.

RESUMO

Introdução: A cafeína é uma substância consumida pela população em muitos países, estando presente em diferentes alimentos. Considerando que a cafeína pode provocar alterações cardiovasculares quando utilizada a longo prazo, torna-se necessário investigar seus efeitos quando utilizada cronicamente em protocolos de treinamento físico. **Objetivos:** Revisar a literatura sobre o comportamento na pressão arterial (PA) de repouso decorrente da ingestão crônica de cafeína e verificar a respostas cardiovasculares de ratos submetidos a um período de treinamento físico com suplementação de cafeína. **Metódos:** Para contemplar os objetivos propostos, a presente dissertação foi composta por dois estudos. No primeiro, foi realizada uma revisão da literatura na base de dados *Medline*, *Lilacs* e *Scielo*, considerando válidos os estudos que investigaram o comportamento da PA e a ingestão crônica de cafeína em humanos e animais hipertensos e normotensos. O segundo estudo foi realizado, com 32 ratos Wistar (250g) normotensos, divididos em quatro grupos: controle (CO), controle com cafeína (COCAF), treinados controle (TCO) e treinados com cafeína (TCAF). Os animais dos grupos TCO e TCAF foram submetidos ao treinamento físico de natação durante 21 dias; os grupos COCAF e TCAF foram suplementados com 1mg/ml de cafeína diluída em água potável, durante um período de 29 dias, por meio de ingestão voluntária. O registro da pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi realizado através de uma cânula previamente implantada na artéria femoral. As análises do peso corporal e do coração e as análises na morfológica e histológica do coração foram feitas após o sacrifício dos animais. **Resultados:** A revisão da literatura mostrou que a maioria dos estudos com humanos normotensos e hipertensos ou com ratos normotensos não verificou aumento na PA após ingestão crônica de cafeína. Entretanto, em ratos hipertensos, a PA aumentou. Após o protocolo experimental, os valores de peso (corporal e coração), PAM, FC de repouso e as análises morfológicas e histológicas do coração, entre os grupos não demonstraram diferença significativa. Entretanto, em relação à VFC houve diminuição nos componentes de LFnorm (baixa frequência) e LF/HF (razão baixa e alta frequência) no grupo TCAF em relação ao grupo COCAF ($p < 0,02$ e $p < 0,03$, respectivamente). Houve também aumento no grupo COCAF em relação ao grupo CO no componente LFnorm ($p < 0,05$). Os resultados também mostraram aumento no peso relativo do coração nos grupos TCO ($p < 0,04$) e TCAF ($p < 0,03$) em relação ao grupo CO. Entretanto, houve aumento no grupo TCAF apenas em relação ao grupo COCAF ($p < 0,05$). **Conclusão:** Aparentemente, a ingestão crônica de cafeína não modifica as respostas hemodinâmicas ao coração de ratos normotensos. Contudo, os dados da presente dissertação identificaram que adaptações sofridas pelo treinamento físico acarretaram em diminuição na resposta simpática e aumento no peso relativo do coração, sugerindo que o exercício físico tem papel benéfico nos ajustes cardiovasculares.

Palavras-chave: Respostas cardiovasculares. Treinamento físico. Cafeína

Ruiz, R. **Effect of chronic ingestion of caffeine and of physical training on the cardiovascular responses.** 2010. 55 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Educação Física e Esporte. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.

ABSTRACT

Introduction: Caffeine is a substance consumed by the population in many countries, being present in different foods. Considering that the caffeine can cause cardiovascular changes when used long term, it is necessary to investigate their effects when used chronically in physical training protocols. **Objectives:** To review the literature on the blood pressure (BP) at rest due to chronic ingestion of caffeine and verify the cardiovascular responses of rats subjected to a period of physical training with supplementation of caffeine. **Methods:** To contemplate the proposed objectives, this thesis consisted of two studies. At first, we performed a review of the literature in the Medline, Lilacs and Scielo considered valid studies that investigated the behavior of the BP and the intake of caffeine in chronic human and animal hypertensive and normotensive rats. The second study was conducted with 32 Wistar rats (250 g) normotensive, divided into four groups: control (CO), control with caffeine (COCAF), trained control (TCO) and trained with caffeine (TCAF). Animals in groups and TCO and TCAF were undergoing physical training, swimming for 21 days, and TCAF and COCAF groups were supplemented with 1mg/ml of caffeine dissolved in water, over a period of 29 days, through voluntary intake. The record of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) was performed through a cannula previously implanted in the femoral artery. Analyses of body weight and heart and analyzes the morphology and histology of the heart were made after sacrificing the animals. **Results:** The literature review showed that most human studies with normotensive and hypertensive or normotensive rats showed no increase in BP after chronic ingestion of caffeine. However, in hypertensive rats, BP increased. After the experimental protocol, the values of weight (body and heart), MAP, resting HR and morphological and histological analysis of the heart, the groups showed no significant difference. However, in relation to the significant difference in HRV components LFnorm and LF / HF group compared to COCAF compared to TCAF group ($p < 0.02$ and $p < 0.03$, respectively). There was also difference in group COCAF compared to the CO group in the component LFnorm ($p < 0.05$). The results also showed significant differences in relative heart weight in group CO compared to groups TCO ($p < 0.04$) and TCAF ($p < 0.03$). However, significant difference in the group only for the COCAF compared to TCAF group ($p < 0.05$). **Conclusion:** Apparently, the chronic intake of caffeine does not modify the hemodynamic responses to the heart of normotensive rats. However, data from this disser found that adaptations undergone by physical training resulted in increased parasympathetic response and the relative weight of heart, suggesting that exercise has beneficial role in cardiovascular adjustments.

Keywords: Cardiovascular responses. Physical training. Caffeine

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre o efeito da ingestão crônica do café ou cafeína em humanos sobre a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de repouso	16
Tabela 2 – Estudos sobre o efeito da ingestão crônica do café ou cafeína em ratos sobre a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de repouso	20
Tabela 1 – Protocolo de treinamento.	43
Tabela 2 – Critérios para avaliação patológica do músculo estriado esquelético e cardíaco.	42
Tabela 3 – Comportamentos das variáveis, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e componente da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso nos diferentes tipos de grupos (média \pm erro padrão).	43
Tabela 4 – Comportamentos do peso corporal, peso do coração e peso relativo do coração após o sacrifício nos diferentes tipos de grupos (média \pm erro padrão).	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
3 REVISÃO DA LITERATURA - CONSUMO DE CAFEÍNA E PRESSÃO	
ARTERIAL DE REPOUSO: UMA REVISÃO	12
3.1 RESUMO	12
3.2 INTRODUÇÃO	12
3.3 PROCEDIMENTOS DE BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS	13
3.4 MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELA CAFEÍNA EM HUMANOS	23
3.5 MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELA CAFEÍNA PM ANIMAIS	25
3.6 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES	
RELACIONADOS À CAFEÍNA	26
3.7 CONCLUSÃO	29
3.8 REFERÊNCIAS	29
4 EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO E DA INGESTÃO DE CAFEÍNA	
SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR DE RATOS	35
4.1 INTRODUÇÃO	35
4.2 MÉTODOS	37
4.2.1 Animais	37
4.2.2 Grupos Experimentais	37
4.2.3 Suplementação de Cafeína	37
4.2.4 Treinamento Físico	38
4.2.5 Mensuração do Peso Corporal e do Coração	39
4.2.6 Aferição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	39
4.2.6.1 Canulação da Artéria e Veia Femorais	39
4.2.6.2 Registro da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca	40
4.2.6.3 Análise Espectral da VFC	40
4.2.7 Sacrifício dos Animais	40

4.2.8 Procedimentos Histológicos.....	41
4.2.9 Coloração de Hematoxilina e Eosina	41
4.2.10 Análise Histológica	41
4.2.11 Tratamento Estatístico.....	42
4.2.12 Resultados	43
4.2.13 Discussão	46
4.2.14 Conclusão	49
4.3 REFERÊNCIAS.....	50
5 CONCLUSÃO GERAL.....	54
REFERÊNCIAS.....	55

1 INTRODUÇÃO

O aumento no consumo de cafeína pela população mundial, por ser uma substância de fácil acesso, encontrada em bebidas e alimentos (café, chás, refrigerantes, bebidas energéticas e chocolates), além de medicamentos, parece contribuir para aumentar o risco de doenças cardiovasculares ¹. Evidência na literatura sobre ingestão de cafeína mostram que doses diárias de 2-4 xícaras de café ² aumentam os níveis de pressão arterial (PA), podendo comprometer o sistema cardiovascular ³. Dessa maneira, elevações da PA observadas com o uso da cafeína têm grande importância clínica para seus consumidores, especialmente para indivíduos hipertensos ou que apresentam PA elevada ⁴.

A PA é uma variável cardiovascular amplamente investigada na saúde, por sua relação direta na hipertensão arterial, uma vez que há relação positiva e progressiva no aumento da taxa de mortalidade relacionado a essa doença cardiovascular ⁴. Atualmente, modificações no estilo de vida e prática regular de exercícios físicos são recomendadas na redução e/ou controle da PA de repouso ⁵. Nesse sentido, foi observado que pessoas que modificaram o estilo de vida, com redução na ingestão de sódio durante 30 dias, obtiveram reduções de 7,1 mmHg na pressão arterial sistólica em normotensos e 11,5 mmHg em hipertensos ⁶. Já indivíduos hipertensos sem medicamentos, submetidos a um programa de treinamento físico aeróbio, três vezes por semana durante quatro meses, com intensidade de 70% $VO_{2\text{pico}}$ durante 60 min, tiveram reduções na pressão arterial sistólica de 15 mmHg e diastólica de 10 mmHg ⁷.

Contudo, considerando que a cafeína compõe a rotina de hábitos de vida de muitas pessoas, torna-se importante estudar o efeito dessa substância no sistema cardiovascular quando associada ao exercício físico regular. Nessa perspectiva, a pesquisa em modelos animais possibilita maiores inferências sobre as modificações fisiológicas e histológicas induzidas tanto pela cafeína quanto pelo exercício.

2 OBJETIVOS

A presente dissertação teve como propósito investigar a ingestão crônica de cafeína nas respostas cardiovasculares de ratos, principalmente nas variáveis pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e variabilidade de frequência cardíaca (VFC). Para tanto, os seguintes objetivos específicos foram almejados:

- a) Revisar a literatura sobre o consumo de cafeína e pressão arterial de repouso;
- b) Analisar os ajustes fisiológicos decorrentes da ingestão crônica de cafeína na análise espectral de PA, FC e VFC após protocolo de treinamento por natação;
- c) Verificar alterações morfológicas e histológicas do coração após protocolo de treinamento por natação.

Para contemplar os objetivos descritos, a presente dissertação foi composta por estudos independentes, tanto de revisão quanto de investigação original. Cada um dos estudos apresenta uma introdução, objetivos, desenvolvimento e conclusão. O primeiro estudo foi denominado “Consumo de cafeína e pressão arterial de repouso: uma revisão”. Seu objetivo foi revisar a literatura sobre o consumo de cafeína e as respostas na PA de repouso, incluindo possíveis mecanismos.

O segundo estudo, “Efeito do treinamento físico e da ingestão de cafeína sobre o sistema cardiovascular de ratos”, teve como objetivo analisar a estrutura morfológica cardíaca, PA de repouso, FC de repouso e VFC de ratos submetidos a um período de treinamento físico com suplementação de cafeína.

3 REVISÃO DA LITERATURA - CONSUMO DE CAFEÍNA E PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO: UMA REVISÃO

3.1 RESUMO

Vários estudos investigaram os efeitos cardiovasculares após a ingestão crônica de cafeína em humanos e animais, mas alguns aspectos permanecem obscuros em relação à pressão arterial (PA) de repouso. Assim, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre o comportamento na PA de repouso decorrente da ingestão crônica de cafeína. Foram realizadas buscas de artigos originais em inglês nas bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Scielo* até novembro de 2009. De um total de 564 estudos, 29 referências compuseram a presente revisão. Vários estudos não observaram aumento da PA em humanos (normotensos e hipertensos) ou ratos (normotensos). Porém, em ratos hipertensos, os resultados convergiram para o aumento da PA de repouso. Mesmo com lacunas em relação aos mecanismos fisiológicos envolvidos, nossa conclusão sugere que pessoas com hipertensão arterial sistêmica tenham cautela quanto ao uso diário dessa substância.

Palavras chave: Cafeína. Respostas cardiovasculares. Hipertensão arterial.

3.2 INTRODUÇÃO

A cafeína é uma das substâncias mais consumidas pela população mundial e estão presentes em vários tipos de alimentos, tais como café, chás, refrigerantes, bebidas energéticas e chocolates, além de alguns medicamentos¹. O consumo de cafeína, em termos fisiológicos, pode determinar várias modificações no organismo como, por exemplo, aumento no desempenho físico^{2,3}, redução na estrutura mineral óssea⁴, aumento na resistência vascular periférica⁵, elevações na pressão arterial (PA)⁶ e frequência cardíaca (FC)⁷.

Certas ações da cafeína são relativamente conhecidas. Por exemplo, sobre o efeito do desempenho físico, a cafeína pode atuar em alguma porção do sistema nervoso central mediante antagonismo dos receptores de adenosina, levando a um aumento na liberação de neurotransmissores dopaminérgicos⁸ afetando a percepção subjetiva de esforço⁹. Além disso, pode inferir sobre a propagação de sinais neurais entre o cérebro e a junção neuromuscular¹⁰ e sobre o

músculo esquelético, facilitando o processo de estimulação-contração muscular¹¹. Porém, outras ações da cafeína sobre o organismo ainda são duvidosas, como as alterações cardiovasculares. De forma aguda, dados sugerem que a cafeína pode elevar a PA de um indivíduo adulto após a utilização de doses equivalentes a 2-4 xícaras de café (aproximadamente 350 ml)¹².

No entanto, de forma crônica, ainda não são conhecidos todos os efeitos da utilização em médio/longo prazo da cafeína sobre o sistema cardiovascular. Por exemplo, um estudo¹³ analisou o efeito crônico da ingestão de 1,75 mg/kg de cafeína três vezes por dia, durante sete dias em homens e mulheres normotensos. Os resultados apontaram para aumento na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de repouso e diminuição na FC. Por outro lado, Robertson et al.¹⁴ identificaram aumento na PAS e PAD somente nos dois primeiros dias de um período de sete dias administrando 750 mg de cafeína em amostra igualmente normotensa. Nesse sentido, ainda existem dúvidas quanto ao efeito da cafeína sobre o sistema cardiovascular, o que possibilita a condução de pesquisas que visem uma abordagem ampla da literatura sobre o tema.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura sobre os ajustes na PA decorrentes da ingestão crônica de cafeína, relacionando tal comportamento com os possíveis mecanismos fisiológicos.

3.3 PROCEDIMENTOS DE BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Scielo* sem limites de data até novembro de 2009. Para tanto, foram utilizados os termos *caffeine*, *blood pressure*, *heart rate*, *chronic effect* e *cardiovascular response* de forma isolada e combinada em citações no título ou resumo. Foram considerados apenas os artigos originais publicados no idioma inglês, que mediram a PA antes e após a ingestão crônica de cafeína em humanos e animais.

O procedimento geral de seleção dos artigos está descrito na Figura 1. Foram localizados inicialmente 564 potenciais estudos. Destes, 221 abordaram os efeitos agudo da cafeína; 74 não apresentaram relação com ingestão crônica de

cafeína; 48 tinham relação apenas com pressão arterial; 48 abordaram o efeito crônico sem ajustes cardiovasculares; 33 foram estudos de revisão; 29 estudos epidemiológicos; sete de questionário; quatro estudos de caso; seis comentários; dois de meta-análise; uma reportagem; um ensaio e os outros 33 estudos estavam relacionados a outras variáveis, como gestação, dor, fadiga, anestesia, fumo, álcool, disfunção erétil, suicídio, medicamentos e depressão.

Assim, foram selecionados 57 estudos que abordaram o efeito crônico da ingestão da cafeína e ajustes cardiovasculares. Entretanto, foram excluídos 28 estudos, sendo que em 12 analisaram o consumo habitual da cafeína (sem doses controladas); três relacionaram o efeito do consumo de cafeína com o fumo; dois abordaram o efeito do consumo de cafeína com o de cálcio; um estudo foi comunicado científico; sete não mensuraram a PA e os outros três analisaram somente os mecanismos da ingestão de cafeína. Dessa forma, 29 artigos atenderam aos critérios para compor os resultados do presente estudo.

As Tabelas 1 e 2 mostram os resultados de todos os estudos selecionados para a presente revisão. Embora tenham sido selecionados 29 estudos, 33 citações foram incluídas nas Tabelas pelo fato de os estudos de Rakic et al.¹⁵, Choi et al.¹⁶, Kost et al.¹⁷ e Ohnishi et al.¹⁸ terem sido realizados com amostras diferentes (normotensos e hipertensos).

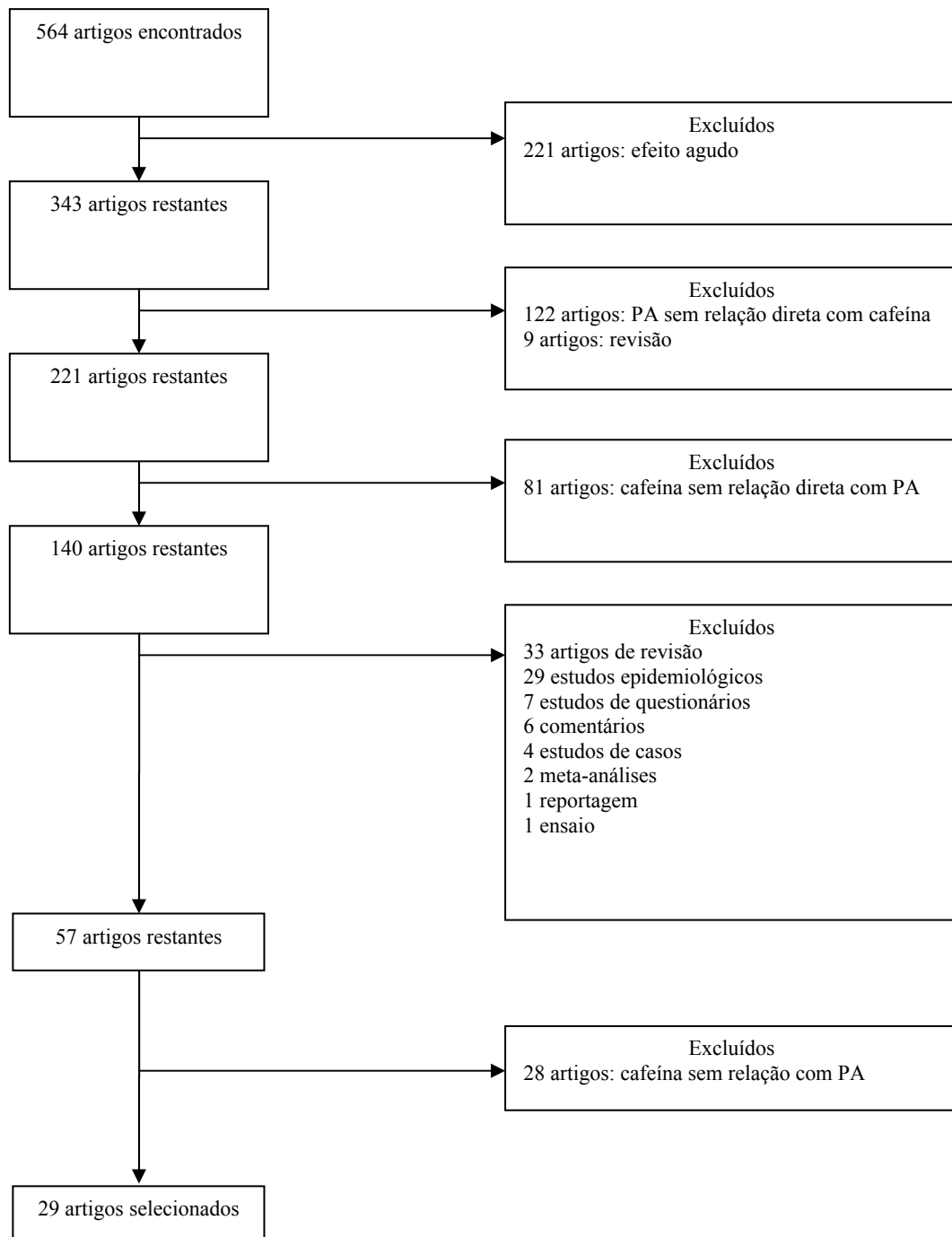


Figura 1 – Descrição geral sobre o processo de seleção dos artigos

Tabela 1 – Estudos sobre o efeito da ingestão crônica do café ou cafeína em humanos sobre a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de repouso

Referência	Sujeitos		Tratamentos	Dose diária	Duração	Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos p<0,05)			
	N (total)	Idade (anos)				PAS	PAD	PAM	FC
Sujeitos normotensos									
Ammon et al. ³¹	10 H	20-30	Grupo 1 (DECAF – CAF)	504 mg	4 semanas	↑ em relação ao placebo	↑ em relação ao placebo	↑ em relação ao placebo	NS
	10 H	20-30	Grupo 2 (CAF - DECAF)	0 mg	4 semanas	NS	NS	NS	–
	10 H	20-30	Controle	0 mg	1 semana	–	–	NS	NS
Bak e Grobbee ³³	32(18H/14M)	24,6±4,1	Cafeína	300-450 mg	9 semanas	NS	NS	NS	NS
	30(16H/14M)	25,8±4,1	Placebo	0 mg	9 semanas	NS	NS	NS	NS
Coffey et al. ^{#34}	52	44,9±9,1	Cafeína	60 mg	12 semanas	NS	NS	–	–
	50	42,1±10,9	Placebo	0 mg	12 semanas	NS	NS	–	–
Debrah et al. ³⁸	9(4H/5M)	21-28	Cafeína (CAF)	250 mg	6 dias	–	–	NS	NS
	9(4H/5M)	21-28	Placebo	0 mg	6 dias	–	–	NS	NS
	9(4H/5M)	21-28	Placebo Agudo (CAFA)	0 mg + 250 mg	6 dias	–	–	↑ em relação à CAF e placebo	NS
Van Dusseldorp et al. ²⁶	22(11H/11M)	39±6	Cafeína (Cozido e Filtrado)	860 mg/l	79 dias	↑ em relação ao filtrado (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
	21(11H/10M)	39±9	Cafeína (Cozido e Filtrado)	887 mg/l	79 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
	21(11H/10M)	39±8	Controle	0 mg/l	79 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
Van Dusseldorp et	45(22H/23M)	25-45	Cafeína	445 mg	6 semanas	↑ em relação ao placebo	↑ em relação ao	↑ em relação ao	NS

Referência	N (total)	Idade (anos)	Tratamentos	Dose diária	Duração	PAS	PAD	PAM	FC
al. ²⁵						(MAPA)	placebo (MAPA)	placebo (MAPA)	
									↑ em relação à cafeína
Farag et al. ³⁹	45(22H/23M)	25-45	Placebo	40 mg	6 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	NS (MAPA)	
	43(21H/22M)	29±0,9	Placebo (PP)	0 mg	5 dias	NS	NS	–	NS
	43(21H/22M)	29±0,9	Placebo (PC)	0 mg + 250 mg	5 dias	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	NS
	43(21H/22M)	29±0,9	Cafeína (C300)	300mg + 250mg	5 dias	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	NS
	43(21H/22M)	29±0,9	Cafeína (C600)	600mg + 250mg	5 dias	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	NS
Farag et al. ²⁷	85(47H/38M)	28±0,6	Placebo (PP)	0 mg	5 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
						↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP		
	85(47H/38M)	28±0,6	Placebo (PC)	0 mg + 750 mg	5 dias	(MAPA)	(MAPA)	–	–
Sujeitos						Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos p<0,05)			
Referência	N (total)	Idade (anos)	Tratamentos	Dose diária	Duração	PAS	PAD	PAM	FC
						↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP		
	85(47H/38M)	28±0,6	Cafeína (C300)	300 mg + 750 mg	5 dias	(MAPA)	(MAPA)	–	–
	85(47H/38M)	28±0,6	Cafeína (C600)	600 mg + 750 mg	5 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
Goldtein et al. ³²	20(H)		Cafeína	450 mg	8 dias	↑ em relação ao placebo	↑ em relação ao placebo	–	NS
	20(H)		Placebo	0 mg	8 dias	NS	NS	–	NS
Hofer e Battig ²⁸	120(60H/60M)	20-45	Cafeína	4-6 xícaras	9 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
									↑ em relação à CAF e CAF/DECAF
	120(60H/60M)	20-45	Placebo	0 xícaras	9 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	CAF/DECAF
				4-6 xícaras/ 0					
	120(60H/60M)	20-45	CAF/DECAF	xícaras	9 dias	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS

James ³⁷	36 (18H/18M)	18-52	Placebo (PP)	0 mg	1 semana	NS	NS	–	NS
	36 (18H/18M)	18-52	Placebo (PC)	0 mg + 5,25 mg/PC	1 semana	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	NS
	36 (18H/18M)	18-52	Cafeína (CP)	5,25 mg/PC + 0 mg	1 semana	NS	NS	–	NS
				5,25 mg/PC + 5,25 mg/PC					
	36 (18H/18M)	18-52	Cafeína (CC)	mg/PC	1 semana	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	NS
James e Gregg ¹³	96(42H/54M)	17-52	Cafeína	5,25 mg/PC	1 semana	↑ em relação ao placebo (MAPA)	↑ em relação ao placebo (MAPA)	–	NS
	96(42H/54M)	17-52	Placebo	0 mg	1 semana	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	↑ em relação à cafeína
Lovallo et al. ⁴⁰	97(49H/48M)	28±0,6	Placebo (PP)	0mg	5 dias	NS	NS	–	–
	97(49H/48M)	28±0,6	Placebo (PC)	0 mg + 750 mg	5 dias	↑ em relação ao PP, C300 e C600	↑ em relação ao PP, C300 e C600	–	–
	97(49H/48M)	28±0,6	Cafeína (C300)	300 mg + 750 mg	5 dias	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	–
	97(49H/48M)	28±0,6	Cafeína (C600)	600 mg + 750 mg	5 dias	↑ em relação ao PP	↑ em relação ao PP	–	–
Rakic et al. ¹⁵	12(3H/9M)	71,5±1,2	Cafeína	300 mg	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
	9(3H/6M)	72,6±1,5	Placebo	0 mg	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
Robertson et al. ¹⁴	18(6H/12M)	21-52	Cafeína	750 mg	1 semana	NS	NS	–	–
	18(6H/12M)	21-52	Placebo	0 mg	1 semana	NS	NS	–	–
Watson et al. ³⁶	20	23-38	Cafeína	400 mg	1 semana	NS	NS	–	–
	20	23-38	Placebo	0 mg	1 semana	NS	NS	–	–
Watson et al.* ³⁵	34	38±2	Cafeína	400 mg	3 meses	NS	NS	–	NS
	34	38±2	Placebo	0 mg	3 meses	NS	NS	–	NS

Sujeitos

Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos p<0,05)

Referência	Idade		Tratamentos	Dose diária	Duração	Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos p<0,05)			
	N (total)	(anos)				PAS	PAD	PAM	FC

Sujeitos hipertensos ou pré-hipertensos

Eggertsen et al. ²³	23(13H/10M)	28-74	Cafeína	3-4 xícaras	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
	23(13H/10M)	28-74	Placebo	0 xícaras	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
Hodgson et al. ²⁴	13(10H/3M)	59,8±2,6	Cafeína	5 xícaras	1 semana	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
	13(10H/3M)	59,8±2,6	Chá verde	5 xícaras	1 semana	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
	13(10H/3M)	59,8±2,6	Chá preto	5 xícaras	1 semana	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	NS
MacDonald et al. ²⁹	50(23H/27M)	26-67	Cafeína	3 xícaras	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
	50(23H/27M)	26-67	Placebo (DECAF)	3 xícaras	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
	50(23H/27M)	26-67	Controle	0 xícaras	2 semanas	↑ em relação à cafeína	↑ em relação à cafeína (MAPA)	–	–
	50(23H/27M)	26-67	Normal dieta	Livre	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
Rakic et al. ¹⁵	14(2H/12M)	76,5±1,2	Cafeína	300 mg	2 semanas	(MAPA)	↑ em relação ao placebo (MAPA)	–	–
	13(2H/11M)	77,4±2,1	Placebo	0 mg	2 semanas	NS (MAPA)	NS (MAPA)	–	–
Robertson et al. ¹⁹	9(3H/6M)	31±4	Cafeína	750 mg	1 semana	NS	NS	–	–
	9(4H/5M)	29±4	Placebo	0 mg	1 semana	NS	NS	–	–

* Amostra diabético tipo 1; # Amostra obesos; ↑ aumento significativo; ↓ redução significativa; –: sem mensuração da variável; NS: não significante; H: Homens; M: Mulheres; DECAF: dose descafeïnada; CAF: dose cafeína; CAFA: dose de cafeína aguda; E: infusão de enalapril; T: infusão de tempol; MAPA: monitorização ambulatorial de pressão arterial

Tabela 2 – Estudos sobre o efeito da ingestão crônica do café ou cafeína em ratos sobre a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de repouso

Referência	N (total)	Tratamentos	Dose diária	Duração	Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos $p < 0,05$)			
					PAS	PAD	PAM	FC
Ratos normotensos								
Choi et al. ¹⁶	5	Cafeína SHAM	1mg/ml	24 dias	NS	–	–	–
	5	Placebo SHAM	0 mg	24 dias	NS	–	–	–
Kost et al. ¹⁷	3	Cafeína SHAM	1mg/ml	15 dias	NS	NS	NS	NS
	2	Placebo SHAM	0 mg	15 dias	NS	NS	NS	NS
Ohnishi et al. ¹⁸	8	Cafeína SHAM	1mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
	8	Placebo SHAM	0 mg	6 semanas	NS	–	–	–
White e Nguyen ⁴¹	12	Cafeína	2mg/ml	13 dias	↑ em relação ao controle	–	–	↑ em relação ao controle
	12	Cafeína	0,4mg/ml	13 dias	NS	–	–	NS
	12	Controle	0 mg	13 dias	NS	–	–	NS
Ratos hipertensos								
Choi et al. ¹⁶	5	Cafeína (2K1C)	1mg/ml	24 dias	↑ em relação ao placebo (2K1C) nos dias 7 e 14.	–	–	–
	5	Placebo (2K1C)	0 mg	24 dias	NS	–	–	–
	6	Cafeína (DOCA)	1mg/ml	24 dias	NS	–	–	–
Kost et al. ¹⁷	6	Placebo (DOCA)	9mg/ml (NaCl)	24 dias	↑ em relação à cafeína (DOCA) nos dias 7,14 e 24.	–	–	–
	5	Cafeína (2K1C)	1mg/ml	31 dias	↑ em relação ao combinado 10 dias após	↑ em relação ao combinado 10 dias	↑ em relação ao combinado 10 dias	↑ em relação ao placebo (2K1C) 3

					SHAM e placebo 31 dias. ↑ em relação ao combinado (2K1C) 10 dias após SHAM	após SHAM e placebo 31 dias. ↑ em relação ao combinado (2K1C) 10 dias após SHAM	após SHAM e placebo 31 dias. ↑ em relação ao combinado (2K1C) 10 dias após SHAM	dias após SHAM
	5	Placebo (2K1C)	0 mg/ml	31 dias				NS
	5	Combinado SHAM	1mg/ml	31 dias	NS	NS	NS	NS
Tanner e Tanner ⁴²	6	Cafeína (PKD)	0,1mg/ml	3 meses	-	-	↑ em relação ao controle (PKD)	NS
	5	Cafeína (PKD)	0,2mg/ml	3 meses	-	-	↑ cafeína 0,32 mg/ml e controle (PKD)	NS
Pressão Arterial Repouso (Resultados significativos p<0,05)								
Referência	N (total)	Tratamentos	Dose diária	Duração	PAS	PAD	PAM	FC
	17	Controle (PKD)	0mg	3 meses	-	-	NS	NS
	5	Cafeína	0,2mg/ml	3 meses	-	-	NS	-
	5	Cafeína	0,32mg/ml	3 meses	-	-	NS	-
	19	Controle	0mg	3 meses	-	-	NS	-
					↑ em relação ao placebo	↑ em relação ao placebo semanas 20-	↑ em relação ao placebo semanas 20-	↑ em relação ao placebo semana
Tofovic et al. ⁴³	6	Cafeína (ZSF1)	1mg/ml	30 semanas	semanas 20-29	29	29	30
	6	Placebo (ZSF1)	0 mg/ml	30 semanas	NS	NS	NS	NS
Tofovic et al. ⁴⁴	7	Cafeína (ZSF1)	1mg/ml	8 semanas	NS	NS	-	NS
	8	Placebo (ZSF1)	0 mg/ml	8 semanas	NS	NS	-	NS
Tofovic et al. ⁴⁵	9	Cafeína (ZSF1)	1mg/ml	9 semanas	-	-	NS	↑ em relação ao controle T
	9	Cafeína + T (ZSF1)	1mg/ml + 1mmol/L	9 semanas	-	-	NS	↓ em relação à

								cafeína
Ohnishi et al. ¹⁸	9	Controle T (ZSF1)	1mmol/L	9 semanas	–	–	NS	NS
	10	Controle (ZSF1)	0 mg/ml	9 semanas	–	–	NS	NS
		Grupo 1 (CAF (2K1C))	1mg/ml	6 semanas	↑ em relação ao grupo 2 ou não CAF semanas 2,4 e 5		–	–
	18	Controle 1 (2K1C)	0 mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
		Grupo 2 (CAF (2K1C))	1mg/ml	6 semanas	↑ em relação ao não CAF semana 6		–	–
	8	Não CAF (2K1C)	0 mg/ml	6 semanas	↑ em relação ao SHAM CAF e SHAM placebo		–	–
		Cafeína + E (2K1C)	1mg/ml	6 semanas	↑ em relação ao placebo+E semanas 4,5 e 6.		–	–
	8	Placebo +E (2K1C)	0 mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
	8	Cafeína (SHR)	1mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
	8	Placebo (SHR)	0 mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
	8	Cafeína SHAM	1mg/ml	6 semanas	NS	–	–	–
	8	Placebo SHAM	0 mg	6 semanas	NS	–	–	–

↑ aumento significativo; ↓ redução significativa; –: sem mensuração da variável; NS: não significante; SHAM: rato que passou por cirurgia; 2K1C: rato com hipertensão renovascular; DOCA: rato hipertenso com acetato deoxicorticosterona; PKD: rato com doença policística nos rins e hipertensão; ZSF1: rato hipertenso, hiperlipidêmico, diabético e com disfunção renal; SHR: rato espontaneamente hipertenso; NaCl: ingestão de cloreto de sódio.

3.4 MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELA CAFEÍNA EM HUMANOS

Os ajustes cardiovasculares induzidos pela ingestão crônica da cafeína em humanos podem ocorrer tanto em indivíduos normotensos como em pré-hipertensos ou hipertensos. Tais modificações ocorrem principalmente na PA e FC de repouso. Contudo, a maioria dos estudos não observou modificações na PA e FC em indivíduos hipertensos ou pré-hipertensos após a ingestão de 3-5 xícaras de café por dia durante 1-2 semanas. Apenas um estudo¹⁵ observou aumento da PAS e PAD depois da ingestão crônica de 300mg/dia de cafeína, durante um período de duas semanas. Porém, em outro estudo¹⁹, esse aumento ocorreu somente nos dois primeiros dias com ingestão de 750mg/dia de cafeína durante sete dias. Esse aumento pode ser explicado pelo efeito agudo da cafeína no sistema cardiovascular, pois uma dose entre 200-400 mg/dia de cafeína pode aumentar a PA em normotensos²⁰ e hipertensos²¹.

Essa elevação aguda na PA pela cafeína pode estar relacionada ao efeito antagonista da cafeína sobre os receptores de adenosina²². Porém, quando foi analisado o efeito crônico do estudo de Robertson et al.¹⁹, não foram encontradas modificações na PA e FC, corroborando os estudos de Eggertsen et al.²³ e Hodgson et al.²⁴. A não modificação no comportamento cardiovascular a longo prazo sugere uma tolerância ao consumo de cafeína, podendo se relacionar com a diminuição dos receptores de adenosina nos hipertensos²¹. Com respeito ao método de medida da PA, alguns estudos^{13,15,23-29} utilizaram monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA). Essa estratégia metodológica possibilita maiores inferências sobre as modificações na PA ao longo do dia, evitando vieses comuns, como a questão do “avental branco”. Nesse sentido, o estudo de Rakic et al.¹⁵, por meio da MAPA, observou aumento da PAS no período da manhã em amostra submetida a 300 mg de cafeína durante um período de 2 semanas.

Entretanto, os estudos citados anteriormente^{13,15,25} observaram diferenças significativas da PAS e PAD entre o grupo que ingeriu cafeína e o grupo que não ingeriu (placebo ou controle). Diferentemente, no estudo de McDonald et al.²⁹, houve o aumento da PAS (medida clínica) e da PAD (MAPA - manhã) no grupo

controle, o qual consumia cafeína usualmente e foi submetido a duas semanas sem ingestão do produto. Por alguma razão ainda não esclarecida, a abstinência abrupta à cafeína poderia repercutir sobre os valores de PA, talvez atuando no sistema nervoso central ou sobre os receptores de adenosina. Porém, o estudo de Farag et al.²⁷ observou aumento na PAS e PAD no período diurno e noturno (MAPA) em indivíduos normotensos, submetidos a 300 mg de cafeína durante 14 dias. Dessa forma, os dados sugerem que a cafeína pode, de alguma forma, ter relação direta com o comportamento da PA de repouso.

Com relação à PA média (PAM) e FC, a maioria dos estudos com indivíduos hipertensos não mensurou essas variáveis. Contudo, dois estudos^{23,24} verificaram que a ingestão crônica de cafeína não modificou as respostas da FC de repouso. Isso pode estar relacionado ao efeito baroreflexo que a FC sofre em decorrência de ajustes na PA, pois quando há mudança nessa variável, a FC pode sofrer ajustes em decorrência da modulação simpática ou parassimpática no coração. Entretanto, como não houve diferença na PA nesse estudo, isso pode ter inibido o efeito baroreflexo da FC. Porém, estudos mostraram que a ingestão de cafeína pode alterar as respostas do baroreflexo pelo antagonismo de adenosina, o que pode modificar as respostas no sistema nervoso autônomo, com aumento das respostas simpáticas ao coração, aumentando a FC com ingestão de cafeína³⁰.

Quando foram analisadas as modificações cardiovasculares em indivíduos normotensos, alguns estudos mostraram aumento nos valores de PAS, PAD, PAM e FC depois da ingestão crônica de cafeína^{13,25,31,32} ou nenhuma modificação dessas variáveis^{14,15,28,33-36}. Porém, a ingestão da cafeína por ser influenciada por outros fatores. Van Dusseldorp et al.²⁶, por exemplo, observaram diferenças significativas na PAS entre a ingestão de café cozido e a ingestão de café cozido e filtrado, sugerindo que o preparo do café pode influenciar nos ajustes cardiovasculares. Com relação à FC, três estudos^{13,25,28} mostraram diminuição no comportamento dessa variável, mesmo com o aumento da PA^{13,25}. Essa diminuição da FC pode ter relação com algum ajuste cardiovascular na tentativa de compensar o aumento da PA⁷. Contudo, os mecanismos que poderiam explicar tais resultados ainda são desconhecidos.

Outros estudos^{27,37-40} também observaram aumento nas respostas da PA. Contudo, vale ressaltar uma característica do delineamento utilizado. Tais experimentos submeteram a amostra à ingestão crônica de cafeína, mas as medidas cardiovasculares ocorreram após a ingestão aguda da cafeína. Ou seja, o objetivo desses estudos foi analisar o efeito pressórico da cafeína em relação à sua tolerância. Nessa perspectiva, é possível que a ingestão aguda da cafeína eleve a PA por um período de tempo limitado.

3.5 MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELA CAFEÍNA EM ANIMAIS

Quando são analisados os estudos com ratos normotensos ou hipertensos, percebe-se certa diferença metodológica em relação à ingestão de cafeína em humanos. Geralmente, nos estudos com animais, a cafeína é diluída em uma porção de água. Nesse sentido, os ratos podem ingerir quantidades diferentes de cafeína, dependendo da ingestão de água. Outro fator é a diversidade das espécies dos ratos, os quais podem sofrer modificações fisiológicas seja por cirurgia, alterações genéticas ou por consumo de droga.

Alguns estudos¹⁶⁻¹⁸ não observaram mudanças na PAS, PAD, PAM e FC de ratos normotensos com ingestão de 1mg/ml de cafeína durante períodos entre 24 dias e seis semanas. Por outro lado, o estudo de White e Nguyen⁴¹ observou aumento da PAS e FC. Porém, os autores utilizaram dosagem maior de cafeína (2 mg/ml), o que pode ter influenciado nos resultados.

Com relação a mudanças no comportamento da PAS, PAD e PAM em ratos hipertensos, alguns estudos observaram aumentos somente na PAS^{16,18}, somente na PAD⁴², na PAS, PAD e PAM^{17,43} ou ainda não observaram qualquer modificação^{44,45}. Porém, Choi et al.¹⁶ observaram aumento na PAS do grupo placebo quando comparado com o grupo cafeína. Isso pode estar relacionado com a ingestão de 0,9% de cloreto de sódio no grupo placebo durante 24 dias. Ou seja, o consumo de cloreto de sódio pode provocar maiores ajustes na PA quando comparado com apenas ingestão de cafeína.

Com relação à FC em ratos hipertensos, apenas Kost et al.¹⁷, Tofovic et al.⁴³ e Tofovic et al.⁴⁵ encontraram aumento na FC. Isso sugere que esta variável não deve ser muito afetada com a utilização da cafeína.

3.6 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES RELACIONADOS À CAFEÍNA

Os mecanismos fisiológicos das respostas cardiovasculares envolvidos na ingestão de cafeína em ratos e humanos ainda não são conclusivos. Porém, eles podem sofrer influências do tempo da ingestão (aguda x crônica), abstinência da cafeína, quantidade da cafeína, estado clínico da amostra (normotensos x hipertensos), sexo, infusão de drogas e preparo do café. Desse modo, os possíveis mecanismos que podem regular a PA e FC estão relacionados ao efeito antagonista nos receptores de adenosina, inibição da fosfodiesterase, ativação do sistema nervoso simpático (por liberação de catecolaminas da medula adrenal), estímulo do córtex adrenal (liberação de corticosteróides) e efeito no sistema renal (diurese, natriurese e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona)⁴⁶.

O mecanismo de inibição da fosfodiesterase pela ingestão aguda de cafeína pode influenciar o tônus vascular, pelo aumento do AMP e GMP cíclico⁴⁷. Contudo, esse efeito de inibição acontece em concentrações muito elevadas de cafeína (*in vitro* 390 ± 500 umol/L), sendo comum a vasoconstrição induzida pela cafeína em humanos. Porém, um estudo observou vasodilatação depois da ingestão de *enprofylline* (derivado de xantina)⁴⁸. Dessa forma, a inibição da fosfodiesterase não parece ser o principal mecanismo de mediação dos efeitos cardiovasculares da cafeína.

Com relação à adenosina, uma de suas principais funções é provocar vasodilatação e foram caracterizados quatro subtipos de receptores de adenosina: A1, A2a, A2b e A3⁴⁹. Por exemplo, Ledent et al.⁵⁰ observaram vasodilatação após infusão de adenosina em camundongos com falta de receptores A2a e PA elevada. De fato, a cafeína pode aumentar a PA pelo efeito antagonista nos receptores A1 e

A_{2a} de adenosina, os quais podem ser bloqueados por cafeína em baixas concentrações, mesmo após o consumo de algumas xícaras²². Em homens normotensos, a infusão de cafeína intravenosa mostra reduções nos efeitos hemodinâmicos da adenosina⁴⁸. Já em ratos normotensos, foram observadas reduções de adenosina após duas semanas de ingestão de cafeína⁴¹. A adenosina também inibe a liberação de neurotransmissores como, por exemplo, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, glutamato e GABA⁵¹. Isso pode estar relacionado à ativação dos canais de potássio através dos receptores A₁. Ao bloquear estes receptores, a cafeína pode facilitar a liberação de neurotransmissores. Entretanto, a cafeína não atua somente nos seus receptores de adenosina. Em ratos normotensos, com ingestão diária de café semelhante à de humanos, ocorreu aumento na concentração plasmática de adenosina⁵². Em ratos hipertensos, ocorreu diminuição na excreção de adenosina⁴⁵. Contudo, ainda existem controvérsias na literatura sobre os possíveis efeitos da liberação de adenosina após ingestão de cafeína, pois há relativamente poucos estudos que tentaram explicar esses mecanismos.

A administração aguda de cafeína pode aumentar a concentração plasmática de catecolaminas, especialmente adrenalina³⁸ e da excreção urinária de catecolaminas^{6, 14, 53-56}. O aumento da adrenalina plasmática é semelhante em indivíduos normotensos e hipertensos⁵⁷. Especula-se, também, que o aumento de catecolaminas plasmáticas é devido à inibição do metabolismo extraneuronal de catecolaminas⁵⁸. A cafeína pode aumentar a PA em normotensos⁵⁹, hipertensos⁶⁰, pacientes com inibição do aumento de catecolaminas plasmáticas⁵⁷ e em indivíduos sem resposta simpática⁶¹. Dessa forma, a resposta pressora para a cafeína parecer não ser pelo aumento de catecolaminas circulantes e ativação do sistema nervoso simpático.

Com relação ao efeito da cafeína no córtex adrenal, em indivíduos normotensos e hipertensos, existem evidências de aumento⁶² ou não no cortisol³⁸. Os corticosteróides podem influenciar o tônus vascular, melhorando a reatividade com outras substâncias vasoativas⁶³. Contudo, os estudos são limitados e impedem maiores inferências.

A respeito da ingestão de cafeína sobre o sistema renal, alguns estudos observaram aumento no volume urinário e na excreção de sódio em

humanos^{6,64,50} e animais^{16,42}. Contudo, esse efeito parece não ser consensual. Por exemplo, Ohnishi et al.¹⁸ não encontraram diferença no volume urinário em ratos hipertensos, enquanto outros dados mostraram diminuição do volume urinário de ratos hipertensos e aumento na resistência vascular renal após ingestão crônica de cafeína⁴³⁻⁴⁵. Com relação ao papel do peptídeo atrial natriurético sobre os efeitos diuréticos e natriuréticos da cafeína, um estudo observou aumento significativo na circulação desse peptídeo durante duas semanas de consumo de cafeína²³. Contudo, ainda são necessários mais experimentos para melhor compreensão desse fenômeno.

Com relação à renina plasmática, a cafeína aumentou as concentrações de angiotensina II, o que poderia ter causado a vasoconstrição renal⁶⁵. Agudamente, a cafeína pode aumentar a atividade da renina plasmática em animais¹⁸ e humanos^{6, 14}, provavelmente através do antagonismo dos receptores de adenosina em células justaglomerulares⁶⁶. Porém, alguns estudos não mostraram mudança na atividade da renina plasmática^{56,64}, ou o aumento foi atenuado após administração crônica de cafeína^{19,23}. Assim, a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos efeitos cardiovasculares da cafeína ainda permanece obscuro.

Sobre os efeitos hemodinâmicos, a ingestão de cafeína pode ocasionar aumento na resistência vascular^{13,39,54,57,67-70}. Esse efeito tem sido acompanhado por uma diminuição na FC^{13,19,53,57,59,70}. Em alguns casos, a FC ou não foi alterada ou se reduziu após altas doses de cafeína^{14,31,69,71}. A diminuição da FC pode ser uma resposta à ação de bradicardia reflexa pressora ou a um efeito direto sobre o nodo sino-atrial. Um estudo de Hibino et al.⁷ analisou a ativação dos barorreceptores, após ingestão aguda de 240 mg de cafeína durante 30 min, e observou aumento da atividade parassimpática (por análise espectral da variabilidade da FC) em normotensos. Ou seja, a ingestão aguda de cafeína provocou diminuição da resposta simpática ao coração.

3.7 CONCLUSÃO

Foram encontrados diversos estudos que analisaram o comportamento da PA após a ingestão crônica de cafeína, mas ainda não há evidências claras em relação a muitos dos mecanismos fisiológicos envolvidos nos ajustes cardiovasculares. Isso pode ser compreendido na medida em que a PA é uma variável influenciada por diversos fatores, e a contribuição efetiva de cada mecanismo ainda não está esclarecida. Além disso, diferenças em relação ao delineamento em cada estudo podem limitar as conclusões.

No entanto, a maioria dos estudos com humanos normotensos e hipertensos ou com ratos normotensos, não verificou aumento na PA após ingestão crônica de cafeína. Por outro lado, nos estudos com ratos hipertensos, a PA aumentou após essa ingestão. Nesse sentido, é provável que haja alguma relação entre hipertensão arterial e aumento da PA pelo uso continuado da cafeína. Nesse sentido, pode ser interessante que pessoas hipertensas utilizassem com cautela a ingestão diária de cafeína.

3.8 REFERÊNCIAS

1. Mandel HG. Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1231-4.
2. Altimari LR, Fontes EB, Okano AH, Triana RO, Chacon-Mikahil MPT, Moraes AC. A ingestão de cafeína aumenta o tempo para fadiga neuromuscular e o desempenho físico durante exercício supramáximo no ciclismo. *Braz J Biomotricity* 2008;2:195-203.
3. Greer F, McLean C, Graham TE. Caffeine, performance, and metabolism during repeated Wingate exercise tests. *J Appl Physiol* 1998;85:1502-8.
4. Barrett-Connor E, Chang JC, Sharon LE. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. *JAMA* 1994;271:280-3.
5. Farag NH, Vincent AS, McKey BS, Al'Absi M, Whitsett TL, Lovallo WR. Sex differences in the hemodynamic responses to mental stress: Effect of caffeine consumption. *Psychophysiol* 2006;43:337-43.

6. Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *New Engl J Med* 1978;298:181-6.
7. 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;127:1422-7.
8. Yamada Y, Nakazato Y, Ohga A. The mode of action of caffeine on catecholamine release from perfused adrenal glands of cat. *Br J Pharmacol* 1989;98:351-6.
9. Davis JM, Zuowei Z, Howard SS, Kristen AM, James B, Gregory AH. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:399-404.
10. Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2005;15:69-78.
11. Tarnopolsky MA. Effect of caffeine on the neuromuscular system – potential as an ergogenic aid. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:1284-9.
12. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med* 2004;66:63-71.
13. James JE, Gregg ME. Hemodynamic effects of dietary caffeine sleep restriction, and laboratory stress. *Psychophysiol* 2004;41:914-23.
14. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981;67:1111-7.
15. Rakic V, Burke V, Beilin LJ. Effects of coffee on ambulatory blood pressure in older men and women - a randomized controlled trial. *Hypertension* 1999;33:869-73.
16. Choi KC, Lee J, Moon KH, Park KK, Kim SW, Kim NH. Chronic caffeine ingestion exacerbates 2-kidney, 1-clip hypertension and ameliorates deoxycortico-sterone acetate-salt hypertension in rats. *Nephron* 1993;65:619-22.
17. Kost CK, Li P, Pfeiffer CA, Jackson EK. Telemetric blood pressure monitoring in benign 2-kidney, 1-clip renovascular hypertension: effect of chronic caffeine ingestion. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:1963-70.
18. Ohnishi A, Branch RA, Jackson K, Hamilton R, Biaggioni I, Deray G. Chronic caffeine administration exacerbates renovascular, but not genetic hypertension in rats. *J Clin Invest* 1986; 78:1045–1050.

19. Robertson D, Hollister AS, Kincaid D, Workman R, Goldberg MR, Tung CS, et al. Caffeine and hypertension. *Am J Med* 1984;77:54-60.
20. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;51:759-67.
21. Goldstein IB, Shapiro D. The effects of stress and caffeine on hypertensives. *Psychosom Med* 1987;49:226-35.
22. Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmac Toxicol* 1995;76:93-101.
23. Eggertsen E, Andreasson AE, Hedner T, Karlberg BE, Hansson L. Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *J Int Med* 1993;233:351-5.
24. Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, Lawrence JB, Jordan N. Effects on blood pressure of drinking green and black tea. *J Hypertens* 1999;17:457-63.
25. van Dusseldorp M, Smits P, Thien T, Katan MB. Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure. A 12-week, double-blind trial. *Hypertension* 1989;14:563-9.
26. van Dusseldorp M, Smits P, Lenders JWM, Thien T, Katan MB. Boiled coffee and blood pressure. A 14-week controlled trial. *Hypertension* 1991;18:607-13.
27. Farag NH, Vincent AS, Sung BH, Whitsett TL, Wilson MF, Lovallo WR. Caffeine Tolerance is Incomplete: Persistent Blood Pressure Responses in the Ambulatory Setting. *Am J Hypertens* 2005;18:714-9.
28. Hofer I, Battig K. Cardiovascular, behavioral, and subjective effects of caffeine under field conditions. *Pharmac Biochem Behav* 1994;48:899-908.
29. MacDonald TM, Sharpe K, Fowler G, Lyons D, Freestone S, Lovell HG, et al. Caffeine restriction: effect on mild hypertension. *Br Med J* 1991;303:1235-8.
30. Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Caffeine attenuates early post-exercise hypotension in middle-aged subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:184-88.
31. Ammon HPT, Bieck PR, Mandalaz D, Verspohl EJ. Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:701-6.
32. Goldstein IB, Shapiro D, Hui KK, Yu JL. Blood pressure response to the 'second cup of coffee'. *Psychosom Med* 1990;52:337-45.
33. Bak AA, Grobbee DE. Caffeine, blood pressure, and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 1991;53:971-5.

34. Coffey CS, Steiner D, Baker BA, Allison DB. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing ephedrine, caffeine, and other ingredients from herbal sources for treatment of overweight and obesity in the absence of lifestyle treatment. *Int J Obesity* 2004;28:1411-9.
35. Watson JM, Jenkins EJE, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free - living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:455-9.
36. Watson J, Deary I, Kerr D. Central and peripheral effects of sustained caffeine use: tolerance is incomplete. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:400-6.
37. James JE. Psychophysiological effects of habitual caffeine consumption. *Int J Behavioral Med* 1994;3:247-63.
38. Debrah K, Haigh R, Sherwin R, Murphy J, Kerr D. Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. *Clin Sci* 1995;89:475-80.
39. Farag NH, Vincent AS, McKey BS, Whitsett TL, Lovallo WR. Hemodynamic mechanisms underlying the incomplete tolerance to caffeine's pressor effects. *Am J Cardiol* 2005;95:1389-92.
40. Lovallo WR, Wilson MF, Vincent AS, Sung BH, McKey BS, Whitsett TL. Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. *Hypertension* 2004;43:760-5.
41. White PJ, Nguyen TT. Chronic caffeine treatment causes changes in cardiac adenosine receptor function in rats. *Pharmacology* 2002;65:129-35.
42. Tanner GA, Tanner JA. Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2001;38:1089-95.
43. Tofovic SP, Kost CK, Jackson EK, Bastacky S I. Long-term caffeine consumption exacerbates renal failure in obese, diabetic ZSF1 (fa/fa^{cp}) rats. *Kid Int* 2002;61:1433-44.
44. Tofovic SP, Kusaka H, Jackson EK, Bastacky S I. Renal and metabolic effects of caffeine in obese (fa/fa^{cp}), diabetic, hypertensive ZSF1 Rats. *Renal Failure* 2001;23:159-73.
45. Tofovic SP, Salah EM, Jackson EK, Melhem M. Early renal injury induced by caffeine consumption in obese, diabetic ZSF1 rats. *Renal Failure* 2007;29:891-902.
46. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:831-9.

47. Kramer GL, Wells JN. Effects of phosphodiesterase inhibitors on cyclic nucleotide levels and relaxation of pig coronary arteries. *Mol Pharmacol* 1979;16:813-22.
48. Smits P, Schouten J, Thien T. Cardiovascular effects of two xanthines and the relation to adenosine antagonism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:593-9.
49. Olah ME, Stiles GL. Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;35:581-606.
50. Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, Yacoubi M, Vanderhagen JJ, et al. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature* 1997;388:674-8.
51. Fredholm BB, Dunwiddie TV. How does adenosine inhibit transmitter release? *Trends Pharmacol Sci* 1988;9:130-4.
52. Conlay LA, Conant JA, de Bros F, Wurtman R. Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature* 1997;389:136.
53. Smits P, Thien T, van't Laar A. Circulatory effects of coffee in relation to the pharmacokinetics of caffeine. *Am J Cardiol* 1985;56:958-63.
54. Pincomb GA, Lovallo WR, Passey RB, Wilson MF. Effect of behavior state on caffeine's ability to alter blood pressure. *Am J Cardiol* 1988;61:798-802.
55. Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosom Med* 1990;52:320-36.
56. Nussberger J, Mooser V, Maridor G, Juillerat L, Waeber B, Brunner HR. Caffeine-induced diuresis and atrial natriuretic peptides. *Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:685-691.
57. Smits P, Pieters G, Thien T. The role of epinephrine in the circulatory effects of coffee. *Clin Pharmacol Ther* 1986a; 40:431-7.
58. Kalsner S. Mechanism of potentiation of contractor responses to catecholamines by methylxanthines in aortic strips. *Br J Pharmacol* 1971;43:379-88.
59. Izzo JL, Ghosal A, Kwong T, Freeman RB, Jaenike JR. Age and prior caffeine use alter the cardiovascular and adrenomedullary responses to oral caffeine. *Am J Cardiol* 1983;52:769-73.
60. Potter JF, Haigh RA, Harper GD, Fortherby M, Hurd S, MacDonald IA. Blood pressure, plasma catecholamine and renin responses to caffeine in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens* 1993;7:273-8.

61. van Soeren M, Mohr T, Kjaer M, Graham TE. Acute effects of caffeine ingestion at rest in humans with impaired epinephrine responses. *J Appl Physiol* 1996;80:999-1005.
62. Lovallo WR, al'Absi M, Blick K, Whitsett TL, Wilson MF. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. *Pharmac. Biochem Behav* 1996;55:365-9.
63. Walker BR, Williams BC. Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze. *Clin Sci* 1992;82:597-605.
64. Passmore AP, Kondowe GB, Johnston GD. Renal and cardiovascular effects of caffeine: a dose-response study. *Clin Sci* 1987;72:749-56.
65. Brown NJ, Ryder D, Nadeau J. Caffeine attenuates the renal vascular response to angiotensin II infusion. *Hypertension* 1993;22:847-52.
66. Kuan CJ, Wells JN, Jackson EK. Endogeneous adenosine restrains renin release in conscious rats. *Circul Res* 1990;66:637-46.
67. Pincomb GA, Lovallo WR, Passey RB, Whitsett TL, Silverstein SM, Wilson MF. Effects of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men. *Am J Cardiol* 1985;56:119-122.
68. Lovallo WR, Pincomb GA, Sung BH, Everson SA, Passey RB, Wilson MF. Hypertension risk and caffeine's effect on cardiovascular activity during mental stress in young men. *Health Psychol* 1991;10:236-43.
69. Casiglia E, Paleari CD, Petuccio S, Bongiovi S, Colangeli G, Baccilieri MS, et al. Haemodynamic effects of coffee and purified caffeine in normal volunteers: a placebo-controlled clinical study. *J Hum Hypertens* 1992;6:95-9.
70. Sung BH, Whitsett TL, Lovallo WR, al'Absi M, Pincomb GA, Wilson MF. Prolonged increase in blood pressure by a single oral dose of caffeine in mildly hypertensive men. *Am J Hypertens* 1994;7:755-8.
71. Bender AM, Donnerstein RL, Samson RA, Zhu D, Goldberg SJ. Hemodynamic effects of acute caffeine ingestion in young adults. *Am J Cardiol* 1997;79:696-9.

4 EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO E DA INGESTÃO DE CAFEÍNA SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR DE RATOS

4.1 INTRODUÇÃO

A cafeína é uma substância consumida pela população em muitos países, estando presente em diferentes alimentos, tais como refrigerante do tipo cola, chocolates, chás, café e bebidas energéticas ¹. Além disso, a cafeína tem sido utilizada por atletas na prática esportiva com finalidade de aumento do desempenho físico ²⁻⁶ e, até o presente momento, não há limitação quanto ao seu uso pelo Comitê Olímpico Internacional.

Não são conhecidos todos os efeitos da utilização de médio/longo prazo da cafeína sobre os órgãos e sistemas. No entanto, a cafeína tem sido utilizada em doses agudas para aumentar o desempenho físico de atletas. O efeito da cafeína sobre o desempenho físico pode ser resultado da atuação da substância sobre alguma porção do sistema nervoso central mediante antagonismo dos receptores de adenosina, levando a um aumento na liberação de neurotransmissores dopaminérgicos e afetando a percepção subjetiva de esforço ⁷. Além disso, atua na propagação de sinais neurais entre o cérebro e a junção neuromuscular ^{8,9} e sobre o músculo esquelético, facilitando o processo de estimulação-contração ¹⁰.

Podem existir alterações fisiológicas importantes, agudas e crônicas, decorrentes do uso da cafeína, como redução na estrutura mineral óssea de humanos ¹² e animais ¹³, alteração na resistência vascular periférica ^{14,15} e elevações agudas na pressão arterial e frequência cardíaca de humanos ^{16,17}. Estudos mostram que flutuações da frequência cardíaca, batimento a batimento (intervalos R-R), refletem a interação do sistema nervoso simpático e parassimpático. Esses estudos oferecem uma janela para o estudo do sistema nervoso autônomo a partir do estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)¹⁸.

A VFC reflete o controle autonômico do coração, e seus resultados podem ser expressos no domínio do tempo e da frequência. Com relação aos componentes no domínio da frequência, foi observada por transformações matemáticas que a faixa de baixa frequência (LF) (0,04-0,15 Hz) corresponde à atividade simpática ao coração e a faixa de alta frequência (HF) (0,15-0,4Hz) corresponde à atividade parassimpática ao coração¹⁸. Um estudo de Hibino et al.¹⁷ analisou a ativação dos barorreceptores, após ingestão aguda de 240 mg de cafeína durante 30 min, e observou aumento da atividade parassimpática (HF) em indivíduos normotensos.

Em estudo com indivíduos normais e portadores de doença coronariana, Namdar et al.¹⁹ observaram que a cafeína não altera a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso. No entanto, a cafeína promoveu alterações na microcirculação cardíaca, em repouso e após exercício físico, caracterizadas pela redução da perfusão cardíaca e a aumento da resistência coronariana. Por outro lado, a utilização regular da cafeína pode não ser de todo prejudicial, como os dados de um estudo recente que concluiu redução na chance de infarto nas pessoas que ingeriam cafeína²⁰.

As informações disponíveis sobre o efeito da cafeína no organismo foram provenientes de experimentos que investigaram o efeito isolado da cafeína. O treinamento físico reduz a chance de doenças cardíacas e, diferentemente da cafeína, diminui a resistência vascular periférica e a pressão arterial de repouso²¹⁻²⁴. Considerando que a cafeína pode provocar alterações cardiovasculares quando utilizada em longo prazo, torna-se necessário investigar seus efeitos nestes tecidos, quando utilizada cronicamente em protocolos de treinamento físico.

Desse modo, o presente estudo analisou a estrutura morfológica cardíaca, a pressão arterial (PA) de repouso, a frequência cardíaca (FC) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de ratos submetidos a um período de treinamento físico com suplementação de cafeína.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Animais

Foram utilizados 60 ratos machos, Wistar, com aproximadamente 250 gramas, obtidos do Biotério do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina – CCB/UEL. Os procedimentos experimentais foram realizados no laboratório do departamento de Histologia, onde os animais foram separados por grupos, mantidos em gaiolas isoladas, em temperatura ambiente e ciclo de claro/escuro de 12 horas. Foi fornecida ração normocalórica NUVILAB[®] e água potável *ad libitum*. As coletas de PA, FC e VFC de repouso foram realizadas no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina.

Este estudo foi encaminhado para análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo animais.

4.2.2 Grupos Experimentais

Os animais foram divididos em quatro grupos de 15 animais, sendo eles: controle (CO), controle com cafeína (COCAF), treinados controle (TCO) e treinados com cafeína (TCAF). Os animais dos grupos TCO e TCAF foram submetidos ao treinamento físico de natação.

4.2.3 Suplementação de Cafeína

Os animais dos grupos COCAF e TCAF foram suplementados com 1mg/ml de cafeína diluída em água potável. A suplementação de cafeína foi durante um período de 29 dias, por meio de ingestão voluntária. Os grupos dos animais CO e

TCO receberam água potável. O volume de ingestão líquida e o consumo de ração foram avaliados no primeiro, décimo e vigésimo dia de treinamento.

4.2.4 Treinamento Físico

Os animais dos grupos TCO e TCAF, foram submetidos ao treinamento de natação, por um período de 21 dias, realizados cinco vezes por semana, em intensidade baixo-moderada, em tanques individuais e com temperatura da água em aproximadamente 28°C e 32°C (Tabela 1). Os animais foram submetidos a um período de familiarização com o ambiente aquático, durante cinco dias. Durante este período, os animais foram colocados nos tanques com 10 cm de água no primeiro dia, aumentando gradativamente a cada dia, até completar 30 cm de profundidade. Os animais que não apresentaram comportamento de natação voluntária foram excluídos.

Tabela 1 – Protocolo de treinamento.

Dia	Duração	Carga adicional
1º e 2º	7 min	-
3º ao 5º	10 min	-
6º ao 8º	15 min	3% do peso corporal
9º ao 12º	20 min	3-4% do peso corporal
13º ao 16º	25 min	4% do peso corporal
17º ao 20º	30 min	4% do peso corporal
21º	40 min	4% do peso corporal

A partir do sexto dia de treinamento foi acrescentada uma carga correspondente a aproximadamente 3-5% do peso corporal do animal, para adequar a intensidade do treinamento. De acordo com Gobatto et al. ²⁵, a máxima fase estável de lactato, que representa a intensidade máxima de exercício onde a capacidade de remoção do lactato sanguíneo permite compensar a sua produção,

foi observada em cargas de até 5% do peso corporal do animal, o que permite a conclusão de que cargas inferiores a 6% do peso corporal podem ser consideradas como aeróbicas para ratos sedentários.

4.2.5 Mensuração do Peso Corporal e do Coração

Os animais foram pesados semanalmente em balança analógica (Micronal®). O peso do coração foi realizado após o sacrifício, depois da retirada do órgão.

4.2.6 Aferição da Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca

4.2.6.1 Canulação da Artéria e Veia Femorais

A canulação dos animais foi realizada um dia depois do término do protocolo de exercício, no período da manhã. Os animais foram submetidos à cirurgia sob anestesia de pentobarbital (50mg/ml) para implantação de catéteres na artéria e veia femorais. Os vasos foram dissecados, e os catéteres de polietileno PE-10 (4-5 cm) foram soldados a segmentos de polietileno PE-50 (12-13cm), previamente preenchidos com solução salina e anticoagulante (15 U/mL de heparina em solução salina) e obstruídos com pino de metal. Após a implantação dos catéteres, os mesmos foram exteriorizados na região dorsal do animal através de um trocáter por via subcutânea, e fixados à pele por sutura cirúrgica.

O catéter arterial foi utilizado para registro da pressão arterial de repouso. Após 24 horas da canulação, permitindo a recuperação dos animais dos efeitos anestésicos, os animais foram submetidos ao registro basal da pressão arterial. Os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório e de registro da pressão arterial.

4.2.6.2 Registro da Pressão Arterial e da Freqüência Cardíaca

O registro direto da PA e da FC foi realizado através de uma cânula previamente implantada na artéria femoral, no período da manhã. O registro foi feito com os animais acordados e com livre movimentação. A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (Powerlab modelo MLT0380) e conectado a um sistema de registro computadorizado (Powerlab/ADInstruments). Os resultados do registro da PAM foram calculados pelo próprio programa. Durante o período de registro os animais foram mantidos em caixas individuais em ambiente silencioso.

4.2.6.3 Análise Espectral da VFC

O registro basal de pelo menos 10 minutos de gravações da FC nos grupos foram submetidos à análise da VFC no domínio da freqüência. As gravações foram processadas utilizando-se o software informático, que se aplica um algoritmo para detectar a inflexão dos pontos ciclo-a-ciclo de uma onda periódica, determinando os valores de cada batimento das pressões sistólicas e diastólicas. Os intervalos de pulso (PI) de séries temporais também foram gerados para medir o intervalo de tempo entre as leituras adjacentes da pressão diastólica. A variabilidade global da PI foi avaliada com base na variância das séries temporais. A variabilidade do PI no domínio da freqüência foi avaliada pela análise espectral, nos componentes de: VAR variabilidade total, LF (baixa freqüência), HF (alta freqüência) e LF/HF (razão baixa e alta freqüência) os resultados foram expresso em valores absolutos (ms^2), normalizados (norm) e porcentagem (%), de acordo com Rubini et al.²⁶

4.2.7 Sacrifício dos animais

Os animais foram sacrificados após 21 dias do protocolo de exercício, depois da última mensuração da PA e VFC, mediante inalação de éter.

4.2.8 Procedimentos Histológicos

O coração foi removido, lavado em solução salina, depois pesado. O coração foi fixado em solução de Bouin aquosa, durante 24 horas, desidratado em solução de álcool etílico a 70%, 90% e álcool absoluto. A seguir o material foi diafanizado em xilol, e incluído em parafina.

Foram realizados cortes de 7 µm em micrótomo (Leica®) e fixados em lâminas de vidro, para coloração por soluções de hematoxilina/eosina.

4.2.9 Coloração de Hematoxilina e Eosina

Os cortes dos corações foram desparafinizados em banhos de xilol e álcool-xilol (v/v) e reidratados em solução de álcool etílico absoluto, 90%, 70% e água. A seguir, foram corados em hematoxilina (durante 45 segundos) e lavados em água corrente durante 5 minutos, corados em eosina (1 minuto), lavados rapidamente em água e álcool a 70% e desidratado em soluções de álcool 90%, 100% e xilol. Em seguida, foram cobertos com lamínulas fixadas com Bálsamo do Canadá e analisadas em microscópio óptico.

4.2.10 Análise Histológica

A avaliação histológica dos cortes seriados corados em H/E foi analisada através da descrição qualitativa do parecer de três avaliadores treinados. Foi selecionada uma lâmina para cada animal, de todos os grupos, e realizada a média dos escores dos avaliadores. Para o coração foi adotado os critérios de avaliação:

- MIOCÁRDIO:
 - Áreas de necrose/fibrose;
 - Necrose de fibras: perda de estriações transversais, núcleos picnóticos, edema e floculação de citoplasma.

- Presença de infiltrado inflamatório.

Para a avaliação de possíveis lesões no músculo cardíaco foram utilizados os critérios descritos na Tabela 2, de acordo com Brasileiro et al. ²⁷.

Tabela 2 – Critérios para avaliação patológica do músculo estriado esquelético e cardíaco.

	Escore			
	Grau 0 Ausente	Grau 1 Leve	Grau 2 Moderado	Grau 3 Acentuado
Dissociação de fibras musculares (edema)	Ausente	1 espaço claro por campo 100x	2-4 espaços claros por campo 100x	>5 espaços claros por campo 100x
Infiltrado neutrofílico (neutrófilos)	Ausente	1-10 neutrófilos por campo 400x	11-20 neutrófilos por campo 400x	>20 neutrófilos por campo 400x
Necrose de fibras musculares (necrose)	Ausente	1 fibra por campo (100x)	2-3 fibras por campo (100x)	>4 fibras por campo (100x)

4.2.11 Tratamento Estatístico

Os dados foram analisados por métodos descritivos, expressos em média e erro padrão (dados paramétricos) ou mediana e quartis (dados não-paramétricos). A normalidade das variáveis foi analisada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para a comparação entre grupos foi utilizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade da amostra. Sendo os dados homogêneos, foi utilizado o teste ANOVA *One-Way*. Quando a homogeneidade dos dados não foi comprovada, foi utilizado o correspondente não-paramétrico *Kruskall-Wallis*. O teste *post-hoc* LSD, foi utilizado para identificar as diferenças específicas, adotando significância de $P < 0,05$. O teste Qui-Quadrado com correção de *Yates* foi utilizado para detectar as diferenças entre a frequência das lesões entre os grupos.

4.2.12 Resultados

Com relação aos valores de PA média (PAM) e FC de repouso, os grupos não demonstraram diferença significativa após o protocolo experimental. Entretanto, em relação à VFC no tacograma houve diminuição nos componentes de LF norm e LF/HF no grupo TCAF em relação ao grupo COCAF ($p < 0,02$ e $p < 0,03$, respectivamente). Houve também aumento no grupo COCAF em relação ao grupo CO no componente LF norm ($p < 0,05$). Com relação aos outros componentes, não houve diferença entre os grupos. A Tabela 3 ilustra os dados de PAM, FC e VFC nos diferentes grupos.

Tabela 3 – Comportamentos das variáveis, pressão arterial media (PAM), frequência cardíaca (FC) e componente da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso nos diferentes tipos de grupos (média \pm erro padrão).

Variáveis	CO	COCAF	TCO	TCAF	P
PAM (mmHg)	108,7 \pm 3,91 (n=7)	107,4 \pm 3,93 (n=8)	100,7 \pm 9,95 (n=6)	106,4 \pm 8,64 (n=7)	0,861
FC (bpm)	363,5 \pm 13,9 (n=7)	383,9 \pm 21,9 (n=8)	328,2 \pm 23,6 (n=6)	408,6 \pm 33,6 (n=7)	0,172
VAR ms²	8,16 \pm 1,78 (n=5)	15,7 \pm 6,82 (n=7)	7,99 \pm 3,28 (n=4)	4,05 \pm 0,88 (n=6)	0,305
LF ms²	0,78 \pm 0,49 (n=5)	4,13 \pm 2,50 (n=7)	1,29 \pm 0,64 (n=4)	0,14 \pm 0,07 (n=6)	0,296
HF ms²	3,85 \pm 0,93 (n=5)	6,70 \pm 2,90 (n=7)	3,62 \pm 2,04 (n=4)	2,22 \pm 0,44 (n=6)	0,430
LF%	12,7 \pm 5,09 (n=5)	25,3 \pm 6,15 (n=7)	21,8 \pm 10,5 (n=4)	3,47 \pm 1,58 (n=6)	0,059
HF%	67,8 \pm 7,22 (n=5)	57,4 \pm 6,50 (n=7)	57,5 \pm 9,53 (n=4)	76,4 \pm 3,48 (n=6)	0,148
LF norm	9,7 \pm 7,39 (n=5)	29,3 \pm 6,78 [†] (n=7)	24,0 \pm 10,9 (n=4)	4,12 \pm 1,80 [‡] (n=6)	0,049
HF norm	49,8 \pm 21 (n=5)	70,6 \pm 6,78 (n=7)	75,9 \pm 10,9 (n=4)	95,8 \pm 1,8 (n=6)	0,065
LF/HF	0,25 \pm 0,13 (n=5)	0,59 \pm 0,19 (n=7)	0,45 \pm 0,27 (n=4)	0,05 \pm 0,02 [‡] (n=6)	0,030

CO= grupo controle; COCAF= grupo controle cafeína; TCO= grupo treinado controle; TCAF= grupo treinado cafeína; VAR= variabilidade total; LF= baixa frequência (0,04-0,15Hz); HF= alta frequência (0,15-0,4 Hz); LF/HF= razão entre baixa e alta frequência; norm= valores normalizados; ms²= valores absolutos; %= valores em porcentagem; [†] = diferença significativa em relação ao CO ($p < 0,05$); [‡] = diferença significativa em relação ao COCAF ($p < 0,05$)

A Tabela 4 apresenta as variáveis de peso (corporal e do coração). Os resultados mostraram aumento no peso relativo do coração nos grupos TCO

($p < 0,04$) e TCAF ($p < 0,03$) em relação ao grupo CO, entretanto, houve aumento no grupo TCAF apenas em relação ao grupo COCAF ($p < 0,05$). Já o peso no sacrifício e o peso absoluto no coração dos ratos não diferiram em nenhum grupo. Com relação aos resultados histológicos do coração (Figura 1), as análises morfológicas de edema, neutrófilos e necrose dos grupos também não diferiram. A Figura 2 mostra as fotos histológicas do coração dos grupos treinados (TCO e TCAF) e controle (CO e COCAF), nas quais não houve diferença na morfologia do coração entre os grupos.

Tabela 4 – Comportamentos do peso corporal, peso do coração e peso relativo do coração após o sacrifício nos diferentes tipos de grupos (média \pm erro padrão).

Variáveis	CO (n=8)	COCAF (n=8)	TCO (n=8)	TCAF (n=8)	P
Peso do coração (g)	1,07 \pm 0,64	1,04 \pm 0,35	1,09 \pm 0,45	1,18 \pm 0,68	0,318
Peso do animal (g)	363,1 \pm 9,32	334,6 \pm 10,1	337,3 \pm 9,50	326,2 \pm 8,66	0,058
Peso relativo do coração (%g)	0,29 \pm 0,14	0,31 \pm 0,07	0,33 \pm 0,01 [†]	0,35 \pm 0,02 ^{†‡}	0,027

CO= grupo controle; COCAF= grupo controle cafeína; TCO= grupo treinado controle; TCAF= grupo treinado cafeína; [†]= diferença significativa em relação ao CO ($p < 0,05$); [‡] = diferença significativa em relação ao COCAF ($p < 0,05$)

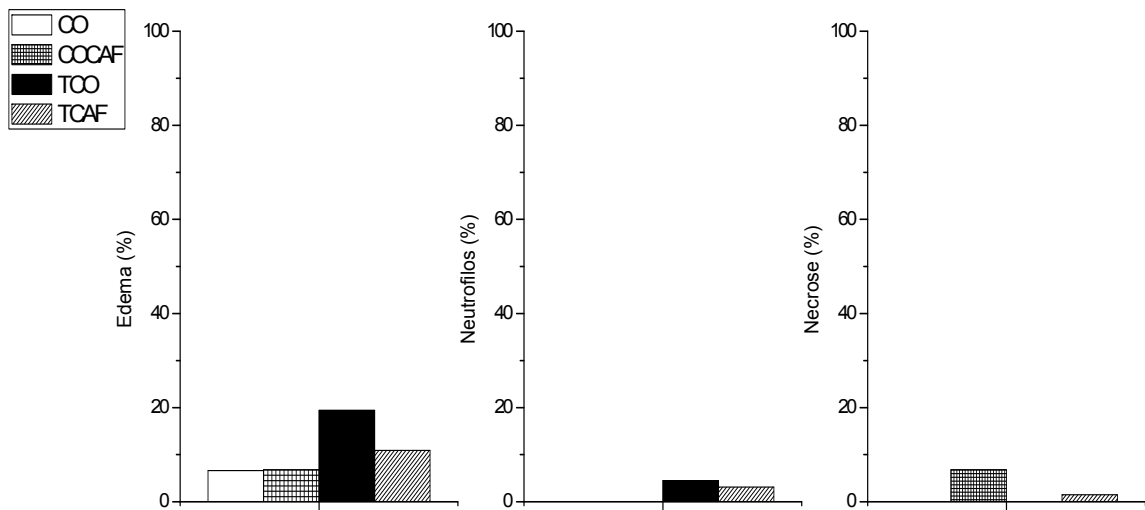


Figura 1–Avaliação das áreas de edema, infiltrado inflamatório e necrose no músculo estriado cardíaco de ratos Wistar (n=8) submetidos à suplementação de cafeína e/ou exercício físico, pelo teste de Qui-Quadrado com correção de Yates .

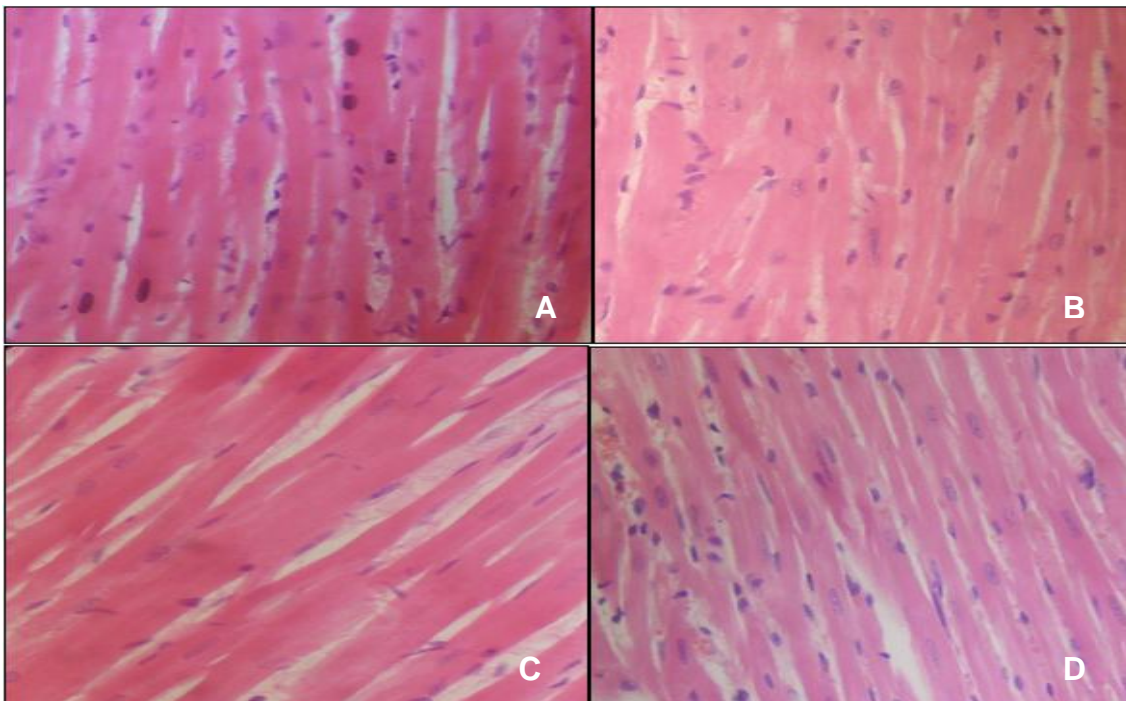


Figura 2 – Fotos de cortes histológicos do coração nos diferentes tipos de grupos. **(A)** CO= grupo controle; **(B)** COCAF= grupo controle cafeína; **(C)** TCO= grupo treinado controle; **(D)** TCAF= grupo treinado cafeína.

Com relação a todas as variáveis do presente estudo, as análises estatísticas foram tratadas como dados paramétricos. Entretanto, os dados foram não-paramétricos nas variáveis de VFC (nos componente de VAR, HF, HFnorm e LF/HF), peso coração e peso relativo do coração. Porém, as diferenças significativas encontradas nos dados não-paramétricos foram às mesmas encontradas nos dados paramétricos. Assim, para facilitar as explicações ocorridas (principalmente nos componentes de VFC), os valores foram apresentados em média e erro padrão, tal quais as demais variáveis.

4.2.13 Discussão

Os resultados não mostraram aumento da PAM e FC após a suplementação crônica de cafeína, sugerindo que ocorreu tolerância ao consumo de cafeína. No presente estudo, os mecanismos fisiológicos envolvidos nas respostas da ingestão crônica de cafeína em ratos não foram analisados. Baseado nos achados da literatura, os possíveis mecanismos que podem regular a PA e FC estão relacionados ao efeito antagonista nos receptores de adenosina, inibição da fosfodiesterase, ativação do sistema nervoso simpático (por liberação de catecolaminas da medula adrenal), estímulo do córtex adrenal (liberação de corticosteróides) e efeito no sistema renal (diurese, natriurese e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).²⁸

Com relação à PAM no grupo que ingeriu cafeína (COCAF), alguns estudos confirmam os resultados obtidos no presente estudo, com o mesmo tipo de amostra. Por exemplo, Kost et al.²⁹ não observaram mudança na PAM após 15 dias de consumo de 1mg/ml de cafeína. De forma semelhante, mas com humanos, Debrah et al.³⁰ também não observaram mudança na PAM após consumo de cafeína por uma semana (250 mg). Os possíveis mecanismos envolvidos na manutenção da PAM mesmo com a administração de cafeína estão relacionados ao efeito crônico da cafeína. Nesse caso, a utilização de cafeína pode não repercutir em aumento da noradrenalina e adrenalina, ou seja, o sistema simpático não foi ajustado para propiciar aumento na PAM.

Com relação ao comportamento da PAM no grupo treinado (TCO), alguns estudos mostraram que após um protocolo de treinamento físico há manutenção nos valores da PAM em ratos normotensos. Por exemplo, no estudo de Medeiros et al.³¹ não foram observadas mudanças na PAM após um treino de natação de 8 semanas (60 min/dia, 5 vezes por semana) com sobrecarga até atingir 5% do peso corporal. No entanto, essas repostas podem estar relacionadas ao nível inicial da PA, pois parece que amostra hipertensa pode se beneficiar mais com o efeito do treinamento físico na redução da PA³².

De forma semelhante ao ocorrido com a PAM, os resultados do presente estudo também não identificaram mudanças na FC. Contudo, a literatura mostra que a FC pode se comportar de forma diferenciada perante a cafeína. Por exemplo, Kost et al.²⁹ não observaram mudanças na FC após 1mg/ml de consumo de cafeína durante 15 dias mas, por outro lado, White e Nguyen³³ observaram aumento da FC após 13 dias de consumo de 2mg/ml de cafeína. Essa resposta na FC parece estar relacionada com a dosagem de cafeína utilizada no estudo, pois grande parte dos estudos com ratos utilizou uma dosagem de 1mg/ml de cafeína. Entretanto, a maioria dos estudos^{30,34-36} com humanos não observou mudança na FC após um consumo entre 250-450mg de cafeína em períodos que variaram de seis dias a três meses. Isso pode estar relacionado ao efeito baroreflexo que a FC sofre em decorrência de ajustes na PA, pois quando há mudança nessa variável, a FC pode se ajustar em decorrência da modulação simpática ou parassimpática no coração³⁷.

Porém, estudos mostraram que a ingestão de cafeína pode alterar as respostas do baroreflexo pelo antagonismo de adenosina, o que pode modificar as respostas no sistema nervoso autônomo, com aumento das respostas simpáticas ao coração, aumentando a FC com ingestão de cafeína³⁷. Por outro lado, os estudos de James e Gregg³⁸, Hofer e Battig³⁹ e Van Dusseldorp et al.⁴⁰ observaram diminuição da FC após um consumo entre 300-445mg de cafeína com duração entre uma a doze semanas. Essa diminuição da FC pode ter relação com algum ajuste cardiovascular na tentativa de compensar o aumento da PA. Contudo, os mecanismos que poderiam explicar tais resultados ainda não estão esclarecidos.

Com relação a mudanças no comportamento autonômico do coração, observou-se no presente estudo mudanças na VFC nos grupos suplementados com cafeína. O grupo (TCAF) que fez o treinamento de natação obteve uma queda no componente LF norm (simpático) e na razão LF/HF. Esse achado mostra que a associação entre o treinamento aeróbico e cafeína pode ter influenciado ajustes na modulação parassimpática do coração. Vários estudos já mostraram que após um período de treinamento físico há um aumento no componente HF (parassimpático) e uma diminuição ou manutenção do componente LF em humanos sedentários ¹⁸.

Poucos estudos analisaram o efeito crônico da cafeína na VFC. Um estudo ¹⁷ analisou a modulação autonômica do coração após ingestão aguda de 240 mg de cafeína durante 30 min e observou aumento da atividade parassimpática (por análise espectral da variabilidade da FC) em humanos normotensos. Ou seja, a ingestão aguda de cafeína provocou aumento da resposta parassimpática ao coração. Entretanto, no presente estudo, a resposta autonômica crônica do grupo COCAF mostrou aumento no componente LF norm (simpático). Isso pode ter ocorrido pelo efeito antagônico da cafeína sobre a adenosina, fazendo aumentar as catecolaminas circulantes (noradrenalina), acarretando em aumento na atividade do sistema nervoso simpático.

Com relação ao treinamento aeróbico, no presente estudo os ratos treinaram em uma intensidade baixa-moderada, com cargas de 3-4% do peso corporal. Gobatto et al.²⁵, investigando ratos jovens não treinados, demonstraram que cargas de 5 e 6% do peso corporal representavam um equilíbrio entre a produção e remoção de lactato sanguíneo, sendo consideradas cargas com componentes aeróbicos. No presente estudo, não foram avaliados coletas sanguíneas de lactato. Contudo, como as cargas impostas aos ratos no treinamento estavam em uma faixa abaixo de 6% do peso corporal, pode-se especular que os ratos estavam fazendo treinamento aeróbico na intensidade proposta pelo estudo. Nesse sentido, além das alterações hemodinâmicas e autonômicas, o exercício físico crônico com intensidade baixa-moderada também pode promover adaptações no sistema cardiovascular. Alguns estudos têm demonstrado aumento na massa e no volume do coração em conseqüências a sobrecarga imposta pelo exercício ^{31,41}.

No presente estudo, houve aumento no peso relativo do coração nos grupos treinados. Os dados de Cunha et al.⁴¹ corroboram os achados do presente estudo. Os autores encontraram aumento do peso relativo do coração em ratos idosos treinado com natação durante 8 semanas (30 min/dia, 5 vezes por semana) com carga de 5% do peso corporal. Essas adaptações podem ser explicadas pelo efeito que o exercício físico submete ao coração, fazendo com que ocorra um processo adaptativo com conseqüente aumento da espessura das paredes ventriculares, buscando compensar o estresse imposto ao coração. Essa adaptação cardíaca pode proporcionar uma maior eficiência do sistema cardiovascular, auxiliando a função do coração como bomba, para aumentar o fornecimento de oxigênio aos músculos que se exercitam⁴²⁻⁴³.

Todavia, não foram observados no presente estudo modificações histológicas e morfológicas no coração. Mesmo com o consumo crônico da cafeína, as estruturas do coração permaneceram sem mudanças, pela ausência de necrose, neutrófilos e manutenção das fibras. Uma das adaptações ao treinamento crônico são a diminuição de mediadores inflamatórios⁴⁴ e alterações quantitativas nas células musculares cardíacas, nos vasos e no tecido intersticial do miocárdio⁴⁵. Em nosso estudo, não observamos adaptações provocadas pelo treinamento no coração dos ratos.

Porém, mesmo com os achados importantes do presente estudo, existem limitações que devem ser comentadas. Por exemplo, em algumas análises nos componentes de VFC, o número da amostra foi pequena e heterogênea. Por motivos operacionais, não foram feitas coletas de lactato sanguíneo e, por último, os processos histológicos dos vasos sanguíneos não foram realizados.

4.2.14 Conclusão

Nossos resultados sugerem que no período do estudo, o uso crônico de cafeína não modifica as respostas hemodinâmicas do coração. Entretanto, as respostas no equilíbrio simpato-vagal podem sofrer influências da cafeína, pelo aumento na resposta simpática (LF norm) ao coração. As adaptações sofridas pelo

treinamento físico acarretaram em diminuição na resposta simpática (LFnorm e LF/HF) e aumento no peso relativo do coração, sugerindo que o exercício físico tem papel benéfico nos ajustes cardiovasculares. Não ocorreram mudanças na histologia e morfologia do coração, ou seja, o uso crônico da cafeína pode não provocar cardiotoxicidade.

Estudos futuros são necessários para investigar o treinamento físico e o efeito da cafeína em ratos hipertensos, tendo como objetivo especular os seus efeitos em seres humanos normotensos e hipertensos para melhorar a qualidade de vida dessa população.

4.3 REFERÊNCIAS

1. Mandel HG. Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1231-4.
2. Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ. Effects of caffeine ingestion on metabolism and performance. *Medicine & Science in Sports* 1978;10:155-8.
3. Lopes JM, Aubier M, Jardim J, Aranda JV, Macklem PT. Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *Journal of Applied Physiology* 1983; 54:1303-5.
4. Jackman M, Wendling P, Friars D, Graham TE. Metabolic, catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *Journal of Applied Physiology* 1996; 81:1658-63.
5. Van Baak MA, Saris WH. The effect of caffeine on endurance performance after nonselective b-adrenergic blockade. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 2000; 32:499-503.
6. Altimari LR, Fontes EB, Okano AH, Triana RO, Chacon-Mikahil MPT, Moraes AC. A ingestão de cafeína aumenta o tempo para fadiga neuromuscular e o desempenho físico durante exercício supramáximo no ciclismo. *Braz J Biomotricity* 2008; 2:195-203.
7. Yamada Y, Nakazato Y, Ohga A. The mode of action of caffeine on catecholamine release from perfused adrenal glands of cat. *Br J Pharmacol* 1989; 98:351-6.

8. Davis JM, Zuowei Z, Howard SS, Kristen AM, James B, Gregory AH. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:399-404.
9. Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2005;15:69-78.
10. Tarnopolsky MA. Effect of caffeine on the neuromuscular system – potential as an ergogenic aid. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33:1284-9.
11. Egawaa T, Hamadab T, Kamedac N, Karaikea K, Maa X, Masudaa S, Iwanakaa N, Hayashi T. Caffeine acutely activates 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase and increases insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58 :1609–1617.
12. Barrett-Connor E, Chang JC, Sharon LE. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. *JAMA* 1994; 271:280-3.
13. Duarte PM, Marques MR, Bezerra JP, Bastos MF. The effects of caffeine administration on the early stage of bone healing and bone density A histometric study in rats. *Arch Oral Biol* 2009; 54; 717-22.
14. James JE, Gregg ME. Hemodynamic effects of dietary caffeine sleep restriction, and laboratory stress. *Psychophysiol* 2004; 41:914-23.
15. Farag NH, Vincent AS, McKey BS, Al'Absi M, Whitsett TL, Lovallo WR. Sex differences in the hemodynamic responses to mental stress: Effect of caffeine consumption. *Psychophysiol* 2006; 43:337-43.
16. Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *New Engl J Med* 1978; 298:181-6.
17. 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; 127:1422-7.
18. Aubert, A. E. et al. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med* 2003;33: 889-919.
19. Namdar M, Schepis T, Koepfli P, Gaemperli O, Siegrist PT, Grathwohl R, Kaufmann PA. Caffeine Impairs Myocardial Blood Flow Response to Physical Exercise in Patients with Coronary Artery Disease as well as in Age-Matched Controls. 2009; *PLoS ONE* 4(5): e5665. doi:10.1371/journal.pone.0005665.
20. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The Relationship of Coffee Consumption with Mortality. *Ann Intern Med.* 2008; 148:904-914.

21. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-53.
22. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health* 1987; 8:253–287.
23. Berlin, J.A, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132:12–28.
24. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 272: 1070-1077.
25. Gobatto CA, Sibuya CY, Azevedo JRM, Luciano E, Kokubun E, Mello MAR. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito de treinamento físico no modelo de natação de ratos wistar. *Motriz* 2001; 7:57-62.
26. Rubini R, Porta A, Baselli G, Cerutti S, Paro M. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1993; 45:181–190
27. Brasileiro JL, Fagundes DJ, Miji LON, Oshima CTF, Truya R, Marks G, Inouye CM, Santos MA. Isquemia e reperfusão de músculo sóleo de ratos sob ação da pentoxifilina. *J. Vas. Bras* 2007; 6:50-63.
28. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:831-9.
29. Kost CK, Li P, Pfeiffer CA, Jackson EK. Telemetric blood pressure monitoring in benign 2-kidney, 1-clip renovascular hypertension: effect of chronic caffeine ingestion. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:1963-70.
30. Debrah K, Haigh R, Sherwin R, Murphy J, Kerr D. Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. *Clin Sci* 1995;89:475-80.
31. Medeiros A, Gianolla RM, Kalil LM, Bacurau RF, Rosa LF, Negrão CE, Brum PA. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. *Rev. Paul. Educ. Fís.* 2000;14(1):7-15.
32. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30:714-9.
33. White PJ, Nguyen TT. Chronic caffeine treatment causes changes in cardiac adenosine receptor function in rats. *Pharmacology* 2002;65:129-35.

34. Bak AA, Grobbee DE. Caffeine, blood pressure, and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 1991;53:971-5.
35. Goldstein IB, Shapiro D, Hui KK, Yu JL. Blood pressure response to the 'second cup of coffee'. *Psychosom Med* 1990;52:337-45.
36. Watson JM, Jenkins EJE, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free - living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:455-9.
37. Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Caffeine attenuates early post-exercise hypotension in middle-aged subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:184-88.
38. James JE, Gregg ME. Hemodynamic effects of dietary caffeine sleep restriction, and laboratory stress. *Psychophysiol* 2004;41:914-23.
39. Hofer I, Battig K. Cardiovascular, behavioral, and subjective effects of caffeine under field conditions. *Pharmac Biochem Behav* 1994;48:899-908.
40. van Dusseldorp M, Smits P, Thien T, Katan MB. Effect of decaffeinated versus regular coffee on blood pressure. A 12-week, double-blind trial. *Hypertension* 1989;14:563-9.
41. Cunha VNC, Cunha RR, Segundo PR, Pacheco ME, Moreira SR, Simões HG. Oito semanas de treinamento moderado não altera a carga correspondente ao limiar de lactato em ratos idosos. *Rev Port Cien Desp* 2006; 8(2) 277–283.
42. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Durationcontrolled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(12):1751-1759.
43. Ghorayed N, Batlouni M, Pinto IMF, Dioguardi GS. Hipertrofia ventricular esquerda do atleta. Resposta adaptativa fisiológica do coração. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(3):191-197.
44. Hamer, M. The anti-hypertensive effects of exercise: Integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.*, v. 36, n. 2, p. 109-116, 2006.
45. Pimenta, L. Efeitos do exercício resistido e associado ao aeróbio no ventrículo esquerdo de ratos: estudo morfométrico e estereológico. 2008. Tese (Mestrado) – Universidade São Judas Tadeu – São Paulo.

5 CONCLUSÃO GERAL

Diante dos resultados obtidos nos dois estudos componentes dessa dissertação é possível concluir que não existe clareza sobre a atuação dos mecanismos fisiológicos que regulam a pressão arterial de repouso após o uso da cafeína.

Conclui-se também que ratos normotensos com uso crônico de cafeína não apresentam mudanças cardiovasculares e cardiotoxicidade. Entretanto, conclui-se que a cafeína provoca desequilíbrio no balanço simpato-vagal, pelo aumento da atividade simpática ao coração. Por fim, os indicadores de atuação nervosa simpática e parassimpática sugerem que o treinamento físico de baixa-moderada intensidade provoca diminuição simpática e aumento no peso relativo do coração.

REFERÊNCIAS

- 1 JAMES, JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med* 2004; 66:63-7.
- 2 NURMINEN, ML. et al. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:831-9.
- 3 CHOBANIAN, AV. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
- 4 Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007; 87(3).
- 5 PESCATELLO, LS. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533-53.
- 6 SACKS, FM. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- 7 LATERZA, MC. et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49: 1298-1306.