

Estudo dos Níveis Urinários de Cafeína e Metabólitos da Cafeína em Adultos Americanos com Doença Arterial Coronariana: Um Estudo Transversal com Dados do NHANES (2009-2014)

Study on Urinary Caffeine and Caffeine Metabolite Levels in American Adults with Coronary Heart Disease: A Cross-Sectional NHANES Study (2009-2014)

Qianqian Li,^{1,2} Gan Ke,^{1,2} Mengdie Liu,^{1,2} Yanjun Chen,² Ye Luo,² Liangxian Qiu²

Shenzhen University,¹ Shenzhen – China

Peking University Shenzhen Hospital – Department of Cardiovascular Medicine,² Shenzhen – China

Resumo

Fundamento: Nos últimos anos, a influência da alimentação e do estilo de vida sobre a doença arterial coronariana (DAC) tem despertado crescente interesse. A cafeína, um componente alimentar amplamente consumido, e seus metabólitos podem exercer efeitos sobre a saúde cardiovascular.

Objetivo: Investigar a associação entre os níveis urinários de cafeína e de seus metabólitos com a ocorrência de DAC, bem como avaliar se essas associações variam entre diferentes subgrupos populacionais.

Métodos: Foram analisados dados do banco NHANES (2009-2014) por meio de modelos de regressão logística multivariada e técnicas de suavização por curvas. Os participantes foram categorizados em grupo controle (n = 5.005) e grupo com DAC (n = 222), conforme a presença ou ausência da doença. Os níveis urinários de cafeína e de seus metabólitos foram quantificados. A regressão logística multivariada foi empregada para avaliar a associação entre os níveis urinários dessas substâncias e a incidência de DAC, e a análise de curvas suavizadas permitiu explorar possíveis relações não lineares. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Níveis mais elevados de paraxantina urinária estiveram associados a menor risco de DAC. Por outro lado, concentrações mais altas de cafeína urinária apresentaram associação positiva com a incidência de DAC entre indivíduos mexicano-americanos, associação esta não observada em outros grupos raciais/étnicos.

Conclusão: Concentrações urinárias reduzidas de paraxantina podem indicar menor risco de DAC, enquanto níveis elevados de cafeína urinária podem refletir risco aumentado em populações específicas.

Palavras-chave: Cafeína; Doença Cardiovascular; Metabólitos do Café; Raça.

Abstract

Background: In recent years, the impact of diet and lifestyle on coronary heart disease (CHD) has garnered significant attention. Caffeine, a common dietary component, and its metabolites may influence cardiovascular health.

Objective: This study aimed to investigate the association between urinary levels of caffeine and its metabolites and the incidence of CHD as well as to assess how these associations vary across different population groups.

Methods: Data from the NHANES database (2009-2014) were analyzed using multivariable logistic regression models and smooth curve fitting techniques. Participants were categorized into a control group (n = 5,005) and a CHD group (n = 222) based on CHD status. Urinary levels of caffeine and its metabolites were measured and recorded. Multivariable logistic regression was used to evaluate the association between urinary caffeine/metabolite levels and CHD incidence, while smooth curve fitting was employed to explore potential nonlinear relationships. A significance level of 5% was used to determine statistical significance.

Results: Higher urinary paraxanthine levels were associated with a lower risk of CHD. In contrast, elevated urinary caffeine levels were positively associated with CHD incidence among Mexican Americans, an association not observed in other racial/ethnic groups.

Correspondência: Yanjun Chen •

Shenzhen University – Beijing University Shenzhen Hospital, Futian District, Shenzhen, Guangdong Province, China Shenzhen 518060 – China

E-mail: chenyanjunhyd@163.com

Artigo recebido em 07/08/2024, revisado em 10/02/2025, aceito em 19/03/2025

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

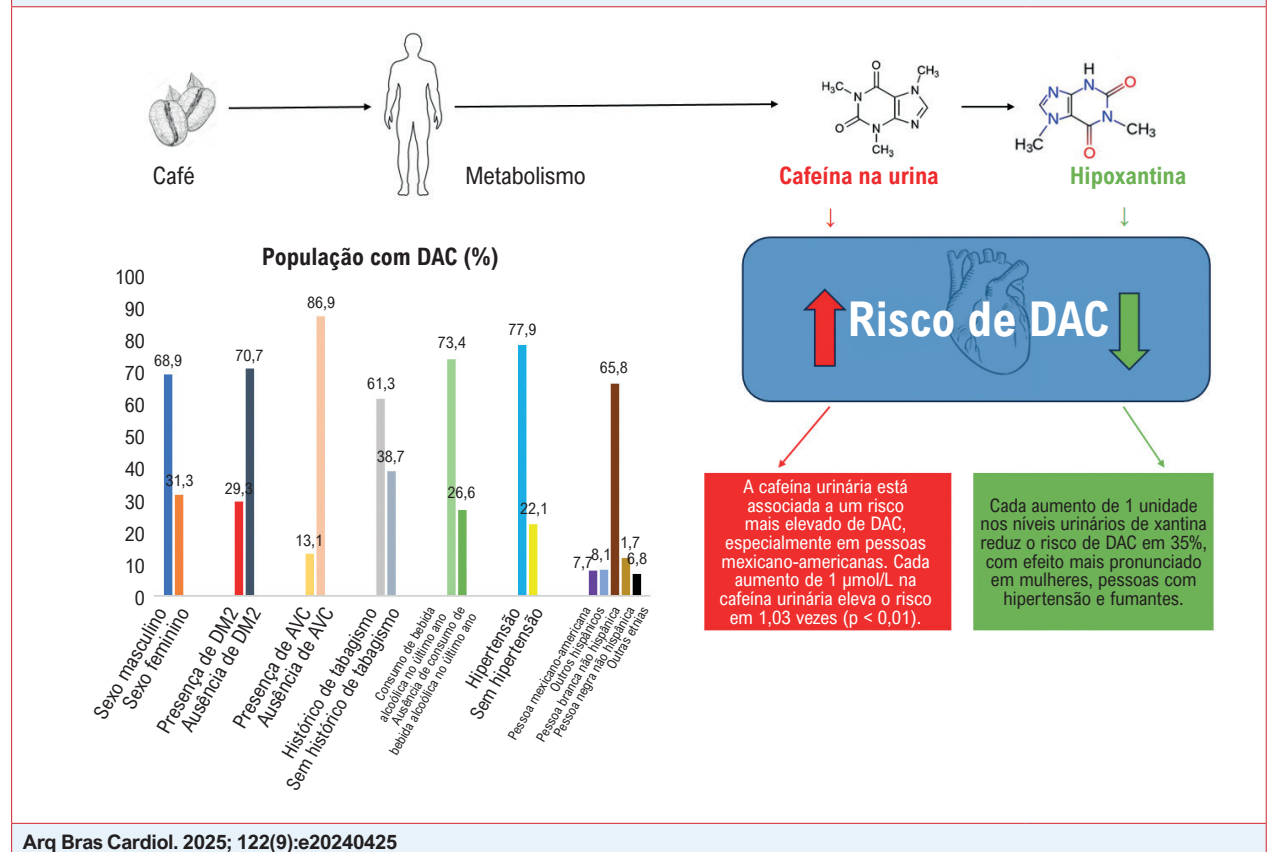
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240425>

Conclusion: Lower urinary paraxanthine levels may reflect a reduced risk of CHD, while higher urinary caffeine levels could indicate an increased CHD risk in specific populations.

Keywords: Caffeine; Cardiovascular Disease; Coffee Metabolites; Race.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Estudo dos Níveis Urinários de Cafeína e Metabólitos da Cafeína em Adultos Americanos com Doença Arterial Coronariana: Um Estudo Transversal com Dados do NHANES (2009-2014)



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(9):e20240425

AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DM2: diabetes melito tipo 2.

Introdução

Nas últimas décadas, a doença arterial coronariana (DAC) consolidou-se como uma das principais causas de mortalidade, sendo responsável por mais de 370.000 óbitos anuais.¹ Além dos fatores de risco tradicionais, como tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2 (DM2) e obesidade, fatores emergentes também têm sido identificados, incluindo inflamação sistêmica, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e menopausa precoce ou cirúrgica.

Modificações na alimentação demonstraram reduzir a incidência de DAC.² Compostos naturais com ação farmacológica — em especial a cafeína — são frequentemente utilizados como terapias complementares nas doenças cardiovasculares.³ O café, bebida mais consumida no mundo, contém cafeína (1,3,7-trimetilxantina), que é majoritariamente ingerida por meio de alimentos e bebidas.^{4,5} Embora a cafeína

possa provocar aumento transitório da pressão arterial em indivíduos não habituados ao seu consumo, a ingestão regular de café tem sido associada à redução do risco de arritmias e insuficiência cardíaca, melhora da sensibilidade à insulina e menor risco de desenvolvimento de DM2.

Diversos estudos descreveram uma relação inversa entre o consumo de café e a mortalidade por todas as causas. O hábito de consumir café regularmente está associado a menor risco de doenças cardiovasculares e desfechos adversos, incluindo DAC, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral. O consumo prolongado também tem sido relacionado à redução do risco de DM2, depressão, obesidade e certos tipos de câncer.^{6,7}

Notavelmente, concentrações elevadas de cafeína e teofilina na urina têm demonstrado correlação negativa com doenças cardiovasculares,⁸ sendo essa associação mais evidente

Artigo Original

em mulheres.⁹ No entanto, a maior parte das evidências atuais baseia-se em relatos autorreferidos de consumo de café, os quais podem apresentar variações substanciais devido à marca, origem e tipo da bebida — fatores que influenciam diretamente o teor de cafeína. Poucos estudos exploraram a relação entre metabólitos da cafeína e doenças cardiovasculares, e muitos não consideram a variabilidade introduzida pelas diferentes formas de preparo, origem e processamento do café. Além disso, possíveis imprecisões nos dados autorreferidos comprometem a confiabilidade dos resultados.

A concentração de cafeína e seus metabólitos excretados na urina representa um marcador mais objetivo e confiável da ingestão de café. Contudo, diferenças individuais no metabolismo da cafeína podem resultar em variabilidade nos níveis circulantes desses compostos. Para compreender melhor a associação entre as concentrações urinárias de cafeína e seus metabólitos e a presença de DAC, realizamos uma análise transversal utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) referentes ao período de 2009 a 2014. Este estudo teve como objetivo investigar possíveis relações entre biomarcadores urinários de exposição à cafeína e a incidência de DAC.

Métodos

População do estudo

O NHANES é uma pesquisa nutricional transversal realizada nos Estados Unidos por meio de amostragem probabilística estratificada em múltiplos estágios. A coleta e a disseminação dos dados foram aprovadas pelo *National Center for Health Statistics*.¹⁰ Incluímos dados de adultos com 20 anos de idade ou mais que participaram do NHANES entre 2009 e 2014.¹¹ Durante e após a coleta dos dados, não tivemos acesso a nenhuma informação pessoalmente identificável.

Inicialmente, foram considerados 30.468 participantes. Após a aplicação dos critérios de exclusão, a análise final incluiu 5.227 indivíduos. Foram excluídos: participantes com menos de 20 anos de idade ($n = 13.261$), indivíduos com dados incompletos sobre doença arterial coronariana ($n = 67$) e participantes com dados ausentes sobre cafeína e seus metabólitos ($n = 11.913$). Após a aplicação desses critérios de exclusão, restaram 5.227 participantes para a análise final (Figura 1).

Fatores de exposição

A teobromina (3,7-dimetilxantina), a teofilina (1,3-dimetilxantina) e a paraxantina (1,7-dimetilxantina) são os principais metabólitos da cafeína no organismo humano.¹² Neste estudo, as concentrações urinárias de cafeína e seus metabólitos foram utilizadas como variáveis de exposição. As amostras de urina foram coletadas entre 10h e 12h, após jejum noturno de 9 horas. Após o recebimento, as amostras foram processadas e armazenadas, sendo posteriormente enviadas à Divisão de Ciências Laboratoriais do *National Center for Environmental Health*, dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em Atlanta, Geórgia, para análise.

Cromatografia líquida de alta eficiência com ionização por *eletrospray* acoplada à espectrometria de massas em

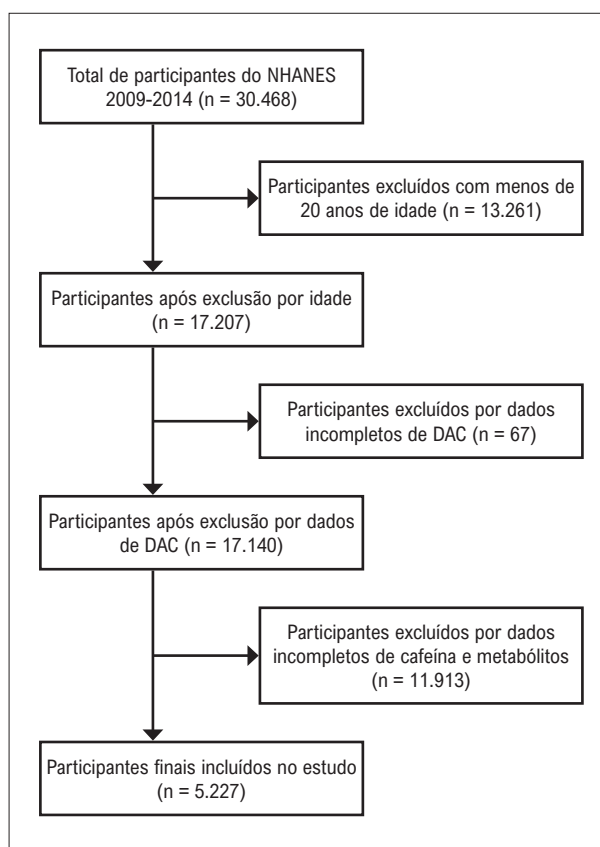


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos participantes. DAC: doença arterial coronariana; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

tandem com analisador de quadrupolo foi utilizada, em combinação com padrões internos marcados com isótopos estáveis, para quantificar a cafeína e seus metabólitos na urina.¹³ Em seguida, os dados foram revisados quanto à qualidade; valores incertos ou incompletos foram devolvidos ao laboratório para verificação.

Variável desfecho

O diagnóstico de DAC foi baseado em registros clínicos e exames de imagem, como a angiografia coronariana. Os dados foram obtidos por entrevistas pessoais assistidas por computador (CAPI), conduzidas por entrevistadores treinados. O questionário e a metodologia estão disponíveis no site do NHANES.

Covariáveis

As seguintes covariáveis foram incluídas para ajuste de potenciais fatores de confusão na relação entre os níveis de cafeína/metabólitos e a doença arterial coronariana: sexo, idade, raça/etnia, histórico de hipertensão, hipercolesterolemia, DM2, acidente vascular cerebral e tabagismo (definido como o consumo de pelo menos 100 cigarros ao longo da vida). Variáveis adicionais incluíram consumo de álcool (definido como o consumo de pelo menos 12 bebidas alcoólicas por

ano), atividade física (avaliada em equivalentes metabólicos de tarefa [*metabolic equivalents of task*, METs]) e índice de massa corporal (IMC, kg/m²).¹¹ O IMC foi calculado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²). As medidas antropométricas foram obtidas por técnicos de saúde treinados em unidades móveis de exame, enquanto as demais covariáveis foram coletadas por meio do sistema CAPI.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R e o EmpowerStats.¹⁴ Considerou-se significância estatística para valores de *p* bilaterais < 0,05. Variáveis contínuas com dados ausentes foram excluídas da análise, enquanto variáveis categóricas ausentes foram tratadas como uma categoria separada.

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, com apoio de visualização gráfica por histogramas. Quando a distribuição foi normal, os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), e as comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste *t* para amostras independentes. Para dados não normalmente distribuídos, os resultados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3), e as comparações entre grupos foram conduzidas pelo teste de Mann-Whitney. Conforme detalhado no Apêndice 1, as variáveis contínuas deste estudo não apresentaram distribuição normal.

Variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos (*n*) e percentuais (%), e as diferenças entre grupos foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado. Quando as frequências esperadas foram < 10, aplicou-se o teste exato de Fisher.

A análise de regressão logística multivariada foi empregada para investigar a associação entre os níveis urinários de cafeína e seus metabólitos e a presença de doença arterial coronariana. Para variáveis contínuas com distribuição não normal, os dados foram estratificados em quartis (Q1-Q4). O quartil Q1, representando os 25% mais baixos dos valores, foi utilizado como grupo de referência. Os quartis Q2, Q3 e Q4 representaram níveis progressivamente mais elevados, permitindo interpretação mais clara das tendências ao longo da distribuição. Ressalta-se que Q4 corresponde aos 25% mais altos dos dados e não faz parte de uma divisão em quintis.

Ao agrupar os dados em quartis (Q1-Q4), foi possível avaliar de forma mais clara as tendências ao longo da distribuição da variável de interesse. O Q1, como menor nível de exposição, serviu como grupo de referência, fornecendo uma base para comparação com os quartis superiores (Q2, Q3 e Q4). Essa abordagem permitiu avaliar em maior detalhe o comportamento da variável à medida que os níveis de exposição aumentavam. O Q4 destacou as características do grupo com maior exposição, evidenciando diferenças em relação aos demais quartis. Tal método favorece a clareza na observação de tendências e padrões no conjunto de dados.

Selecionou-se o Q1 como grupo de referência por representar o menor nível de exposição, geralmente associado ao menor risco, o que o torna adequado como grupo controle. Os demais quartis (Q2-Q4) refletem níveis crescentes de

exposição, permitindo uma comparação estruturada entre gradientes de exposição e favorecendo a interpretação das diferenças entre os grupos.

Neste estudo, foram construídos três modelos: o modelo 1 não foi ajustado; o modelo 2 foi ajustado por sexo, idade e raça/etnia; e o modelo 3 foi adicionalmente ajustado por sexo, idade, raça/etnia, estatura, histórico de hipertensão, hipercolesterolemia, DM2 e acidente vascular cerebral, bem como histórico de tabagismo (definido como o consumo de pelo menos 100 cigarros ao longo da vida), consumo de álcool (≥ 12 bebidas alcoólicas/ano) e IMC (kg/m²).

Esses modelos foram utilizados para explorar a associação entre os níveis urinários de cafeína e seus metabólitos e a DAC, considerando possíveis fatores de confusão. Além disso, empregou-se ajuste por curvas suaves para examinar possíveis relações não lineares entre os níveis de cafeína/metabólitos e a DAC. Também foram realizadas análises de subgrupos para explorar essas associações dentro de estratos populacionais específicos e identificar possíveis modificadores de efeito.

Aprovação ética

Este estudo baseou-se em dados públicos do NHANES, anonimizados e disponíveis no site oficial do programa. Portanto, não foi necessária aprovação ética.

Resultados

Características básicas da população do estudo.

O teste de normalidade confirmou que as variáveis contínuas não seguiam uma distribuição normal (ver Apêndice 1). Portanto, as variáveis contínuas sem distribuição normal foram apresentadas como medianas e intervalos interquartis (IIQ), e as comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste de Mann-Whitney U. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens (*n*, %) e comparadas entre os grupos utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando as frequências esperadas eram inferiores a 10. Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os participantes do grupo com doença arterial coronariana eram significativamente mais velhos (mediana de idade: 72 [IIQ: 63-80] anos) do que aqueles do grupo controle (mediana de idade: 48 [IIQ: 34-62] anos; *p* < 0,001). O grupo com DAC também apresentou maiores prevalências de hipertensão, hipercolesterolemia, DM2 e acidente vascular cerebral, além de maior histórico de tabagismo e consumo de álcool (todos *p* < 0,001). Além disso, foram observadas diferenças significativas na distribuição étnica entre os grupos (*p* = 0,001).

Dos metabólitos urinários analisados, apenas os níveis de paraxantina diferiram significativamente entre os grupos (*p* = 0,018) (Tabela 1).

Os resultados da associação entre os níveis urinários de cafeína e a DAC estão apresentados na Tabela 2. Na análise não ajustada, os níveis de cafeína urinária como variável contínua não se associaram significativamente à DAC (todos

Artigo Original

Tabela 1 – Características basais e níveis urinários de cafeína e seus metabólitos entre os participantes do estudo

Variável	Grupo com DAC (n = 222)	Grupo controle (n = 5.005)	Diferença padronizada	Valor de p	Valor de p ajustado (se aplicável)*
Idade (anos)	72 (63 a 80)	48 (34 a 62)	1,5 (1,3 a 1,6)	<0,001	—
Sexo			0,4 (0,3 a 0,6)	<0,001	—
Masculino	153 (68,9%)	2.390 (47,8%)			
Feminino	69 (31,1%)	2.615 (52,2%)			
Raça/Etnia			0,5 (0,4 a 0,6)	<0,001	—
Mexicano-americano	17 (7,7%)	700 (14,0%)			
Outro hispânico	18 (8,1%)	504 (10,1%)			
Branco não hispânico	146 (65,8%)	2.111 (42,2%)			
Negro não hispânico	26 (11,7%)	1.074 (21,5%)			
Outra/multirracial	15 (6,8%)	616 (12,3%)			
Hipertensão			1,0 (0,8 a 1,1)	<0,001	—
Sim	173 (77,9%)	1.735 (34,7%)			
Não	48 (21,6%)	3.262 (65,2%)			
Não sabe	1 (0,5%)	8 (0,2%)			
Hipercolesterolemia			1,0 (0,9 a 1,1)	<0,001	—
Sim	163 (73,4%)	1.552 (31,0%)			
Não	56 (25,2%)	2.887 (57,7%)			
Não sabe	3 (1,4%)	31 (0,6%)			
Ausente	0 (0,0%)	535 (10,7%)			
DM2			0,5 (0,4 a 0,6)	<0,001	—
Sim	65 (29,3%)	550 (11,0%)			
Não	147 (66,2%)	4.333 (86,6%)			
Limítrofe	10 (4,5%)	117 (2,3%)			
Não sabe	0 (0,0%)	5 (0,1%)			
Acidente vascular cerebral			0,4 (0,3 a 0,5)	<0,001	—
Sim	29 (13,1%)	138 (2,8%)			
Não	192 (86,5%)	4.864 (97,2%)			
Não sabe	1 (0,5%)	3 (0,1%)			
Fumou ≥100 cigarros na vida			0,4 (0,2 a 0,5)	<0,001	—
Sim	136 (61,3%)	2.160 (43,2%)			
Não	86 (38,7%)	2.844 (56,8%)			
Não sabe	0 (0,0%)	1 (0,0%)			
≥12 doses de bebida alcoólica/ano			0,2 (0,0 a 0,3)	0,195	—
Sim	156 (70,3%)	3.278 (65,5%)			
Não	54 (24,3%)	1.249 (25,0%)			
Não sabe	0 (0,0%)	2 (0,0%)			
Ausente	12 (5,4%)	476 (9,5%)			

Atividade física (MET)			0,4 (0,3 a 0,6)	<0,001	—
<4	91 (41,0%)	1.264 (25,3%)			
4–8	70 (31,5%)	1.392 (27,8%)			
≥8	61 (27,5%)	2.349 (46,9%)			
IMC (kg/m²)	28,86 (25,80 a 32,98)	28,00 (24,30 a 32,42)	0,2 (0,0 a 0,3)	0,023	0,007
Teofilina urinária (μmol/L)	1,645 (0,625 a 3,538)	1,88 (0,639 a 3,84)	0,1 (–0,1 a 0,2)	0,532	0,367
Paraxantina urinária (μmol/L)	16,6 (4,738 a 29,325)	17,5 (5,72 a 37,4)	0,2 (0,0 a 0,3)	0,018	0,098
Teobromina urinária (μmol/L)	13,5 (6,285 a 29,8)	15,3 (6,36 a 34,0)	0,1 (–0,1 a 0,2)	0,367	0,289
Cafeína urinária (μmol/L)	5,465 (1,533 a 12,2)	4,23 (1,01 a 10,8)	0,1 (–0,0 a 0,2)	0,086	0,045

DAC: doença arterial coronariana; DM2: diabetes melito tipo 2; IMC: índice de massa corporal; MET: metabolic equivalent of task.

Tabela 2 – Associação entre níveis urinários de cafeína (μmol/L) e DAC

Variável	Modelo 1, OR (IC 95%), valor p	Modelo 2, OR (IC 95%), valor p	Modelo 3, OR (IC 95%), valor p
Cafeína (μmol/L)	1,01 (1,00-1,02), 0,0859	1,00 (0,99-1,01), 0,9476	0,99 (0,98-1,01), 0,3973
Quartis de cafeína			
Q1 (Referência)	—	—	—
Q2	1,37 (0,91-2,06), 0,1257	1,20 (0,78-1,85), 0,3998	1,13 (0,73-1,77), 0,5799
Q3	1,42 (0,95-2,13), 0,0874	1,18 (0,77-1,81), 0,4479	1,01 (0,65-1,59), 0,9487
Q4	1,54 (1,04-2,30), 0,0318	1,10 (0,72-1,68), 0,6571	0,94 (0,61-1,47), 0,8006
Sexo			
Masculino	1,00 (1,00-1,00), 0,009	1,00 (1,00-1,00), 0,545	1,00 (1,00-1,00), 0,804
Feminino	1,00 (1,00-1,00), 0,721	1,00 (1,00-1,00), 0,282	1,00 (1,00-1,00), 0,155
Raça/etnia			
Mexicano-americano	1,03 (1,01-1,05), 0,0081	1,03 (1,00-1,05), 0,0700	1,02 (0,98-1,06), 0,2327
Outro hispânico	1,03 (0,99-1,07), 0,1409	1,02 (0,97-1,06), 0,4538	1,00 (0,95-1,05), 0,9737
Branco não hispânico	0,99 (0,98-1,01), 0,3734	0,99 (0,97-1,01), 0,2670	0,98 (0,97-1,00), 0,0826
Negro não hispânico	1,00 (0,95-1,05), 0,9936	0,99 (0,94-1,04), 0,6900	0,99 (0,93-1,04), 0,6351

os valores de $p > 0,05$). Quando os níveis de cafeína foram categorizados em quartis, os indivíduos no quartil mais alto (Q4) apresentaram um aumento estatisticamente significativo no risco de DAC (OR 1,54; IC 95%: 1,04-2,30; $p = 0,0318$) em comparação com aqueles no quartil mais baixo (Q1). Isso indica que os participantes no Q4 tinham 54% mais chances de DAC do que aqueles no Q1.

Análises adicionais foram estratificadas por sexo e raça/etnia. Na análise estratificada por sexo, os níveis urinários de cafeína

não se associaram significativamente à incidência de DAC em homens ou mulheres (OR 1,00; IC 95%: 1,00-1,00; $p = 0,009$, o que provavelmente reflete artefato do modelo ou colinearidade).

Na análise estratificada por raça, uma associação positiva significativa foi observada apenas entre participantes mexicano-americanos, nos quais cada aumento de 1 μmol/L nos níveis urinários de cafeína se associou a um aumento de 3% no risco de DAC (OR 1,03; IC 95%: 1,03-1,05; $p = 0,0081$). Nenhuma associação estatisticamente significativa

Artigo Original

foi encontrada nos demais grupos raciais/étnicos (todos os $p > 0,05$).

Essas associações estão representadas visualmente na Figura 2A, que mostra uma curva suavizada ilustrando a relação entre a concentração urinária de cafeína e a incidência de DAC.

As associações entre os níveis urinários dos metabólitos da cafeína e a DAC estão apresentadas na Tabela 3.

A relação entre os metabólitos urinários da cafeína e a DAC é explorada mais detalhadamente por meio do ajuste de curvas suavizadas na Figura 2.

Associação entre níveis urinários de cafeína e DAC

Os resultados da associação entre os metabólitos urinários da cafeína e a DAC estão apresentados na Tabela 3. No Modelo 1, os níveis urinários de teofilina e teobromina não mostraram associação estatisticamente significativa com DAC (todos os valores de $p > 0,05$). Quando os níveis de teofilina e teobromina foram categorizados em quartis, nenhuma

associação significativa foi observada em nenhum dos modelos. Após o ajuste para potenciais fatores de confusão nos Modelos 2 e 3, esses achados permaneceram não significativos. O ajuste de curvas suavizadas para teofilina e teobromina (Figuras 2B e 2C, respectivamente) também não demonstrou associação clara com o risco de DAC.

Em contraste, os níveis urinários de paraxantina mostraram uma associação inversa significativa com DAC no modelo não ajustado (Modelo 1: OR 0,99; IC 95% 0,99-1,00; $p = 0,0177$). No entanto, essa associação deixou de ser estatisticamente significativa após o ajuste para covariáveis nos Modelos 2 e 3.

Para uma avaliação adicional da relação, a paraxantina também foi analisada como variável categórica dividida em quartis. No Modelo 1, indivíduos no quartil mais alto de paraxantina urinária (Q4) apresentaram risco significativamente menor de DAC em comparação com aqueles no quartil mais baixo (OR 0,65; IC 95% 0,43-0,97; $p = 0,036$). Contudo, essa associação inversa perdeu significância estatística após o ajuste nos Modelos 2 e 3 (todos os valores de $p > 0,05$).

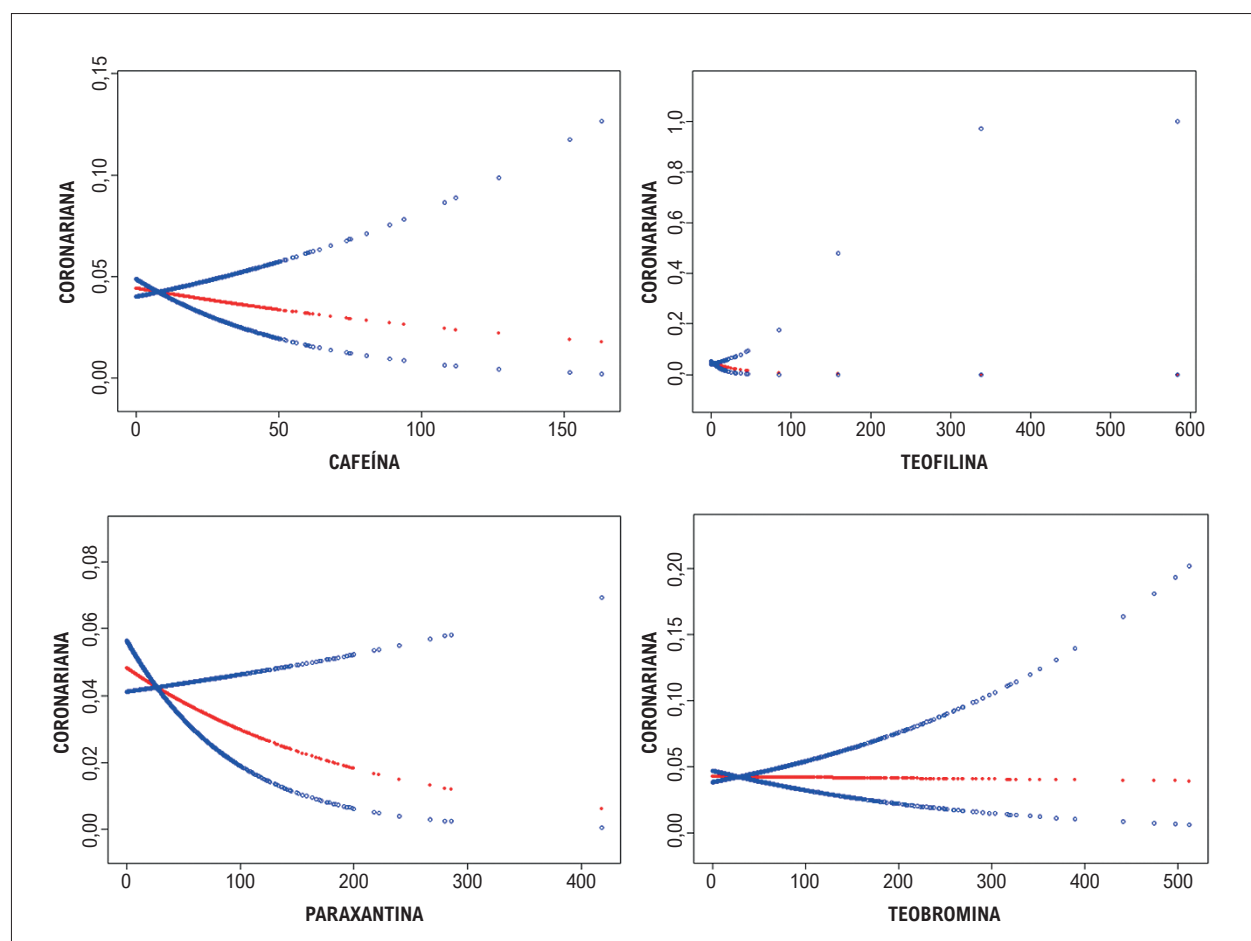


Figura 2 – Gráficos de curvas suavizadas exibindo a relação entre os níveis urinários de cafeína e seus metabólitos ($\mu\text{mol/L}$) e a incidência de DAC. A linha vermelha representa a curva ajustada que mostra a associação estimada, enquanto a área azul sombreada denota o intervalo de confiança de 95%. Os modelos foram ajustados por sexo, idade, raça/etnia, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito tipo 2, AVC, tabagismo, consumo de álcool e IMC. AVC: acidente vascular cerebral; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 3 – Associação entre níveis urinários dos metabólitos da cafeína (μmol/L) e DAC

Variável	Modelo 1, OR (IC 95%), p-valor	Modelo 2, OR (IC 95%), p-valor	Modelo 3, OR (IC 95%), p-valor
Teofilina (μmol/L)	0,98 (0,93 a 1,02), 0,3320	0,98 (0,94 a 1,02), 0,3084	0,97 (0,93 a 1,02), 0,2592
Quartis de teofilina			
Q1 (Referência)	—	—	—
Q2	1,10 (0,76 a 1,59), 0,6243	1,00 (0,67 a 1,49), 0,9914	0,94 (0,62 a 1,42), 0,7712
Q3	0,94 (0,64 a 1,38), 0,7660	0,89 (0,59 a 1,34), 0,5788	0,83 (0,54 a 1,27), 0,3800
Q4	0,92 (0,63 a 1,36), 0,6883	0,90 (0,59 a 1,36), 0,6020	0,85 (0,55 a 1,31), 0,4527
Teobromina (μmol/L)	1,00 (0,99 a 1,00), 0,3674	1,00 (1,00 a 1,00), 0,6186	1,00 (1,00 a 1,00), 0,9285
Quartis de teobromina			
Q1 (Referência)	—	—	—
Q2	1,12 (0,77 a 1,62), 0,5605	1,19 (0,80 a 1,76), 0,3965	1,09 (0,73 a 1,64), 0,6724
Q3	1,09 (0,75 a 1,58), 0,6515	1,14 (0,76 a 1,70), 0,5217	1,10 (0,73 a 1,68), 0,6430
Q4	0,76 (0,51 a 1,14), 0,1816	0,84 (0,54 a 1,30), 0,4293	0,89 (0,57 a 1,40), 0,6291
Paraxantina (μmol/L)	0,99 (0,99 a 1,00), 0,0177	1,00 (0,99 a 1,00), 0,1037	0,99 (0,99 a 1,00), 0,1154
Quartis de paraxantina			
Q1 (Referência)	—	—	—
Q2	0,90 (0,62 a 1,31), 0,5866	0,76 (0,51 a 1,13), 0,1789	0,74 (0,49 a 1,11), 0,1461
Q3	1,01 (0,71 a 1,45), 0,9409	0,99 (0,67 a 1,45), 0,9396	0,97 (0,65 a 1,45), 0,8707
Q4	0,65 (0,43 a 0,97), 0,0360	0,68 (0,44 a 1,04), 0,0779	0,65 (0,42 a 1,03), 0,0655

DAC: doença arterial coronariana.

As concentrações urinárias de teofilina, paraxantina, teobromina e cafeína foram comparadas entre o grupo com cardiopatia congênita e o grupo controle, conforme detalhado na Tabela 4.

Esta análise utilizou três modelos: um modelo não ajustado (Modelo 1) e dois modelos ajustados — Modelo 2 (Ajuste 1) e Modelo 3 (Ajuste 2). A Tabela 4 compara as concentrações urinárias de quatro compostos (teofilina, paraxantina, teobromina e cafeína) entre dois grupos: indivíduos sem doença arterial coronariana (grupo controle; n = 5.005) e indivíduos com doença arterial coronariana (grupo com DAC; n = 222). Para cada composto, é apresentada a diferença na concentração urinária média entre o grupo com DAC e o grupo controle, juntamente com o IC 95% correspondente e o valor de p. A diferença reflete a estimativa da diferença média de concentração entre os dois grupos. O IC 95% fornece a faixa dentro da qual a verdadeira diferença provavelmente se encontra. Um valor de p inferior a 0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa.

Os resultados mostraram que, no modelo não ajustado, a teofilina apresentou uma diferença de -0,4 (-0,9 a 0,1; p = 0,0923), sem significância estatística. No Ajuste 1, a diferença foi de -0,8 (-1,5 a -0,1; p = 0,0196), com significância estatística. No Ajuste 2, a diferença foi de

-0,7 (-1,5 a -0,0; p = 0,0412), também estatisticamente significativa. Após o ajuste, a concentração de teofilina no grupo com doença arterial coronariana foi significativamente menor do que no grupo controle. Em relação à paraxantina, o modelo não ajustado indicou uma diferença de -4,8 (-8,0 a -1,7; p = 0,0028), estatisticamente significativa. No Ajuste 1, a diferença foi de -5,1 (-8,4 a -1,8; p = 0,0023), também significativa. No Ajuste 2, a diferença foi de -4,1 (-7,3 a -0,8; p = 0,0135), mantendo a significância estatística. Os níveis de paraxantina foram consistentemente menores em todos os modelos, quando comparados ao grupo controle.

A teobromina, no modelo não ajustado, apresentou uma diferença de -2,5 (-8,2 a 3,2; p = 0,3925), sem significância. No Ajuste 1, a diferença foi de -0,1 (-5,9 a 5,7; p = 0,9689), também sem significância. No Ajuste 2, a diferença permaneceu em -0,1 (-5,9 a 5,7; p = 0,9770), igualmente sem significância estatística. Portanto, não houve diferença significativa nas concentrações de teobromina entre os grupos. A cafeína, no modelo não ajustado, apresentou uma diferença de 1,2 (-0,4 a 2,8; p = 0,1327), sem significância. No Ajuste 1, a diferença foi de -0,9 (-2,5 a 0,8; p = 0,2966), também sem significância. No Ajuste 2, a diferença foi de -0,5 (-2,1 a 1,1; p = 0,5534), igualmente sem significância. Após o ajuste, não houve diferença estatisticamente significativa na concentração de cafeína entre os dois grupos.

Artigo Original

Tabela 4 – Comparação dos níveis urinários de cafeína e de seus metabólitos (μmol/L) entre o grupo com DAC e o grupo controle

Metabólito	Grupo	Modelo 1, OR (IC 95%), valor p	Modelo 2, OR (IC 95%), valor p	Modelo 3, OR (IC 95%), valor p
Teofilina	Controle (n = 5.005)	Referência	Referência	Referência
	DAC (n = 222)	-0,4 (-0,9 a 0,1), 0,0923	-0,8 (-1,5 a -0,1), 0,0196	-0,7 (-1,5 a -0,0), 0,0412
Paraxantina	Controle (n = 5.005)	Referência	Referência	Referência
	DAC (n = 222)	-4,8 (-8,0 a -1,7), 0,0028	-5,1 (-8,4 a -1,8), 0,0023	-4,1 (-7,3 a -0,8), 0,0135
Teobromina	Controle (n = 5.005)	Referência	Referência	Referência
	DAC (n = 222)	-2,5 (-8,2 a 3,2), 0,3925	-0,1 (-5,9 a 5,7), 0,9689	-0,1 (-5,9 a 5,7), 0,9770
Cafeína	Controle (n = 5.005)	Referência	Referência	Referência
	DAC (n = 222)	1,2 (-0,4 a 2,8), 0,1327	-0,9 (-2,5 a 0,8), 0,2966	-0,5 (-2,1 a 1,1), 0,5534

DAC: doença arterial coronariana.

Dessa forma, pode-se concluir que as concentrações de teofilina e paraxantina no grupo com doença arterial coronariana foram significativamente menores em comparação ao grupo controle, especialmente após os ajustes, que mantiveram a significância estatística. Isso sugere que esses compostos podem estar associados à DAC. Por outro lado, não houve diferença significativa nas concentrações de teobromina e cafeína entre os grupos, o que indica que esses compostos podem não estar diretamente relacionados à DAC. O impacto dos diferentes modelos de ajuste sobre os resultados foi limitado, mas os dados ajustados são considerados mais confiáveis.

Análise por subgrupos

A Tabela 5 apresenta os resultados da análise estratificada da teofilina, paraxantina, teobromina e cafeína em diferentes subgrupos, incluindo os valores de efeito, ICs 95% e valores p. Por meio da análise estratificada, é possível observar as diferenças nas concentrações dos compostos e sua significância estatística entre diferentes grupos com características distintas.

As variáveis de subgrupos analisadas incluíram sexo, idade, raça, presença de hipertensão arterial, níveis elevados de colesterol, DM2, tercís de IMC, histórico de AVC, tabagismo, consumo de álcool no último ano e escore MET. O escore MET foi utilizado para avaliar a capacidade funcional: um escore <4 reflete limitação funcional grave e está fortemente associado a maior risco cardiovascular; um escore entre 4-6 indica limitação moderada, geralmente manifestada como dispnéia ou fadiga durante atividade física moderada (por exemplo, caminhar pequenas distâncias ou realizar tarefas leves); um escore >8 geralmente reflete baixo risco cardiovascular. O tamanho amostral (N) refere-se ao número de indivíduos em cada subgrupo. Para cada subgrupo, são apresentados a diferença na concentração de quatro compostos químicos entre indivíduos com DAC e o grupo controle, juntamente com o IC 95% e o valor p correspondente, indicando significância estatística.

A análise estratificada revelou que, na maioria dos subgrupos, a diferença na concentração de teofilina entre indivíduos com DAC e os controles não foi estatisticamente significativa (p

> 0,05). Por exemplo, entre indivíduos sem hipertensão, a diferença observada foi de -1,3 (IC 95%: -4,8 a 2,2), com valor de p = 0,4758, indicando ausência de associação significativa. No geral, os níveis de teofilina não diferiram de forma relevante entre os subgrupos. Em contraste, a paraxantina apresentou uma diferença significativa e relativamente consistente em vários subgrupos. Entre as mulheres, a diferença foi de -7,4 (p = 0,0379), e entre os homens, -4,8 (p = 0,0538). Uma diferença acentuada também foi observada entre indivíduos brancos não hispânicos (-7,3; p = 0,0034), enquanto não foram detectadas alterações significativas em outros grupos raciais. Entre indivíduos com hipertensão, a diferença atingiu -9,7 (p = 0,0299) e, no grupo com IMC elevado, foi de -6,5 (p = 0,0457). Participantes sem histórico de tabagismo apresentaram diferença de -7,0 (p = 0,0265).

Para participantes com escores MET <4, a diferença na concentração de paraxantina foi de -6,7 (p = 0,0362). Isso indica que os níveis de paraxantina foram significativamente mais baixos na maioria dos subgrupos em comparação ao grupo controle, com diferenças mais marcantes observadas entre mulheres, brancos não hispânicos e indivíduos com condições específicas de saúde, como hipertensão, ausência de histórico de tabagismo, IMC elevado e baixa capacidade funcional (escore MET reduzido). Em contraste, as concentrações de teobromina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum subgrupo (p > 0,05), sugerindo apenas uma relação fraca ou inconsistente com a DAC. A cafeína, no entanto, apresentou variação significativa em alguns subgrupos: entre os homens, a diferença foi de 2,2 (p = 0,0081), enquanto nenhuma diferença significativa foi observada entre as mulheres (p = 0,7220); entre mexicanos-americanos, a diferença atingiu 9,0 (p = 0,0006), sem achados significativos em outras categorias raciais. Além disso, indivíduos sem DM2 apresentaram diferença de 2,1 (p = 0,0165). Esses achados sugerem que concentrações elevadas de cafeína podem ter maior relevância em homens, mexicanos-americanos e pessoas sem DM2, embora esse padrão não tenha sido consistente em todos os subgrupos.

Tabela 5 – Análise por subgrupos

Subgrupo	N	Teofilina	Paraxantina	Teobromina	Cafeína
Sexo					
Masculino	2.543	-0,4 (-2,7 a 1,8), p = 0,7161	-4,8 (-9,8 a 0,1), p = 0,0538	0,4 (-6,0 a 6,8), p = 0,9105	2,2 (0,6 a 3,8), p = 0,0081
Feminino	2.684	-0,7 (-1,7 a 0,4), p = 0,2290	-7,4 (-14,5 a -0,4), p = 0,0379	-6,7 (-16,5 a 3,1), p = 0,1791	-0,5 (-3,1 a 2,1), p = 0,7220
Faixa etária (anos)					
18-39	1.685	-0,9 (-3,6 a 1,9), p = 0,5380	-11,0 (-37,5 a 15,4), p = 0,4137	-17,7 (-53,9 a 18,5), p = 0,3381	-3,9 (-11,3 a 3,6), p = 0,3106
40-57	1.740	-0,6 (-1,7 a 0,5), p = 0,2582	-2,0 (-13,3 a 9,3), p = 0,7259	-8,8 (-23,3 a 5,8), p = 0,2373	0,9 (-2,6 a 4,4), p = 0,6177
58-80	1.802	-0,8 (-3,3 a 1,7), p = 0,5434	-3,6 (-7,7 a 0,5), p = 0,0882	2,0 (-3,8 a 7,8), p = 0,5072	0,3 (-1,5 a 2,1), p = 0,7589
Raça					
Mexicano-americano	717	1,7 (-0,0 a 3,4), p = 0,0531	3,1 (-12,4 a 18,5), p = 0,6971	3,7 (-12,0 a 19,4), p = 0,6447	9,0 (3,9 a 14,1), p = 0,0006
Outro hispânico	522	0,0 (-1,4 a 1,5), p = 0,9699	1,2 (-12,3 a 14,8), p = 0,8565	-5,4 (-22,1 a 11,3), p = 0,5295	3,3 (-1,0 a 7,6), p = 0,1348
Branco não hispânico	2.257	-1,1 (-3,6 a 1,4), p = 0,3858	-7,3 (-12,2 a -2,4), p = 0,0034	-4,9 (-12,3 a 2,5), p = 0,1936	-0,9 (-2,8 a 1,1), p = 0,3745
Negro não hispânico	1.100	-0,7 (-1,6 a 0,2), p = 0,1460	-7,7 (-18,3 a 2,9), p = 0,1538	-7,7 (-22,1 a 6,7), p = 0,2933	-0,0 (-3,1 a 3,0), p = 0,9936
Outro / multirracial	631	-0,3 (-1,9 a 1,2), p = 0,6714	-2,6 (-19,8 a 14,6), p = 0,7695	-7,0 (-27,6 a 13,6), p = 0,5071	1,7 (-2,8 a 6,1), p = 0,4658
Hipertensão					
Sim	1.908	0,1 (-0,5 a 0,7), p = 0,8032	-1,4 (-5,6 a 2,9), p = 0,5379	1,5 (-4,2 a 7,2), p = 0,6026	1,5 (-0,2 a 3,3), p = 0,0869
Não	3.310	-1,3 (-4,8 a 2,2), p = 0,4758	-9,7 (-18,5 a -1,0), p = 0,0299	-7,2 (-19,2 a 4,7), p = 0,2365	-1,5 (-4,3 a 1,3), p = 0,2977
Não sabe	9	—	—	—	—
Colesterol alto					
Sim	1.715	-0,2 (-0,7 a 0,3), p = 0,4859	-3,7 (-8,3 a 1,0), p = 0,1196	-1,6 (-8,3 a 5,0), p = 0,6333	1,0 (-0,8 a 2,8), p = 0,2794
Não	2.943	-0,7 (-3,8 a 2,4), p = 0,6428	-7,0 (-15,1 a 1,1), p = 0,0924	-3,6 (-14,0 a 6,7), p = 0,4927	-0,4 (-3,1 a 2,4), p = 0,7814
Não sabe	34	-0,5 (-4,8 a 3,9), p = 0,8378	-13,2 (-57,1 a 30,7), p = 0,5605	-14,6 (-68,1 a 38,9), p = 0,5969	0,0 (-12,4 a 12,4), p = 0,9987
Dados ausentes	535	—	—	—	—
DM2					
Sim	615	-0,4 (-1,2 a 0,4), p = 0,3501	-6,8 (-13,6 a 0,0), p = 0,0513	0,1 (-8,5 a 8,7), p = 0,9758	-1,0 (-3,6 a 1,7), p = 0,4773
Não	4.480	-0,2 (-1,8 a 1,4), p = 0,7934	-2,6 (-7,6 a 2,3), p = 0,2998	-0,9 (-7,5 a 5,7), p = 0,7801	2,1 (0,4 a 3,8), p = 0,0165
Limítrofe	127	-3,2 (-22,6 a 16,3), p = 0,7500	-8,0 (-28,2 a 12,3), p = 0,4417	-11,2 (-50,9 a 28,6), p = 0,5830	-0,6 (-9,3 a 8,0), p = 0,8841
Não sabe	5	—	—	—	—

Artigo Original

IMC

Baixo (13,4 ≤ IMC ≤ 25,69)	1.724	-1,0 (-5,1 a 3,0), p = 0,6270	-5,9 (-14,0 a 2,2), p = 0,1543	-2,6 (-13,4 a 8,2), p = 0,6394	-0,6 (-3,2 a 2,1), p = 0,6778
Médio (25,7 ≤ IMC ≤ 30,59)	1.750	-0,2 (-2,1 a 1,7), p = 0,8438	-2,9 (-9,6 a 3,8), p = 0,3952	-0,5 (-9,6 a 8,5), p = 0,9080	1,9 (-0,6 a 4,3), p = 0,1384
Alto (30,7 ≤ IMC ≤ 82,1)	1.753	-0,3 (-1,0 a 0,4), p = 0,4031	-6,5 (-12,8 a -0,1), p = 0,0457	-4,9 (-13,6 a 3,7), p = 0,2616	1,5 (-0,7 a 3,7), p = 0,1743

AVC

Sim	167	-1,0 (-3,8 a 1,7), p = 0,4676	-4,6 (-13,8 a 4,6), p = 0,3249	-6,3 (-17,6 a 5,0), p = 0,2746	-1,1 (-5,5 a 3,3), p = 0,6228
Não	5.056	-0,3 (-1,8 a 1,1), p = 0,6445	-4,1 (-8,4 a 0,3), p = 0,0663	-1,2 (-7,0 a 4,6), p = 0,6889	1,3 (-0,2 a 2,8), p = 0,0862
Não sabe	4	—	—	—	—

Já fumou pelo menos 100 cigarros na vida

Sim	2.296	-0,1 (-1,6 a 1,4), p = 0,8906	-4,8 (-10,1 a 0,6), p = 0,0805	1,0 (-5,4 a 7,5), p = 0,7546	1,8 (-0,1 a 3,7), p = 0,0675
Não	2.930	-1,1 (-3,5 a 1,3), p = 0,3891	-7,0 (-13,1 a -0,8), p = 0,0265	-6,0 (-15,1 a 3,1), p = 0,1957	-0,3 (-2,4 a 1,8), p = 0,7948
Não sabe	1	—	—	—	—

Ingeriu pelo menos 12 doses de bebida alcoólica no último ano

Sim	3.434	-0,4 (-2,2 a 1,3), p = 0,6268	-4,7 (-9,7 a 0,3), p = 0,0677	-1,4 (-7,9 a 5,0), p = 0,6600	0,9 (-0,9 a 2,7), p = 0,3292
Não	1.303	-0,5 (-3,2 a 2,1), p = 0,6935	-5,5 (-12,8 a 1,8), p = 0,1398	-4,9 (-15,9 a 6,1), p = 0,3797	1,8 (-0,4 a 4,0), p = 0,1138
Não sabe	2	—	—	—	—
Dados ausentes	488	-0,5 (-2,0 a 1,0), p = 0,5035	-7,1 (-22,3 a 8,1), p = 0,3581	-5,8 (-29,3 a 17,7), p = 0,6281	1,7 (-3,3 a 6,6), p = 0,5120

MET (equivalentes metabólicos)

< 4	1.355	-0,6 (-2,8 a 1,7), p = 0,6099	-6,7 (-12,9 a -0,4), p = 0,0362	-4,8 (-12,8 a 3,2), p = 0,2381	1,6 (-0,8 a 4,0), p = 0,1847
4-8	1.462	-0,5 (-1,5 a 0,4), p = 0,2511	-3,6 (-10,3 a 3,0), p = 0,2818	2,0 (-6,4 a 10,5), p = 0,6361	-0,1 (-2,4 a 2,2), p = 0,9365
≥8	2.410	-0,0 (-3,1 a 3,1), p = 0,9958	-1,3 (-9,3 a 6,6), p = 0,7388	-0,7 (-11,9 a 10,5), p = 0,8991	1,8 (-0,8 a 4,4), p = 0,1730

AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes melito tipo 2; IMC: índice de massa corporal; MET: metabolic equivalent of task.

Discussão

Este estudo transversal de grande escala, com duração de 6 anos, forneceu insights resumidos na Figura Central, que destaca os principais achados da análise. Ela ilustra diferenças basais significativas entre os indivíduos do grupo com DAC e o grupo controle. Especificamente, os indivíduos com DAC eram geralmente mais velhos e apresentavam maior prevalência de hipertensão, hipercolesterolemia, DM2, AVC, tabagismo e consumo de álcool.

A análise dos níveis urinários de cafeína revelou uma associação positiva com a incidência de DAC, particularmente entre a população mexicano-americana, onde a associação

foi mais pronunciada (OR 1,03; IC 95%: 1,03–1,05; p = 0,0081). Para cada aumento de 1 µmol/L na concentração urinária de cafeína, o risco de DAC aumentava em 3%, com significância estatística (p < 0,01). Em contraste, não foram identificadas associações significativas entre a DAC e os níveis urinários de metabólitos da cafeína, como teobromina e teofilina. As concentrações de teofilina e hipoxantina foram significativamente menores no grupo com DAC em comparação aos controles.

As análises por subgrupos revelaram diferenças significativas nas concentrações de hipoxantina em diversos subgrupos definidos por sexo, idade, raça, status hipertensivo e tabagismo — particularmente entre mulheres, indivíduos com hipertensão

e fumantes. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre subgrupos nas concentrações de teobromina ou cafeína. Esses achados sugerem que a relação entre cafeína urinária e DAC pode ser modulada por raça e outros fatores fisiológicos, e que a hipoxantina, um metabólito da cafeína, pode estar associada à saúde cardiovascular. Este estudo oferece insights valiosos para a pesquisa clínica e básica, apoiando a identificação e prevenção de fatores de risco para a DAC.

Estudos anteriores relataram uma associação positiva entre o consumo de café e o risco de DAC (OR 1,35; IC 95% 1,05-1,73; $p = 0,017$), bem como um aumento na probabilidade de desenvolver hipertensão.^{9,15} O consumo moderado a excessivo de café tem sido associado ao aumento da atividade inflamatória, a qual desempenha um papel fundamental na patogênese da DAC.¹⁶ O consumo excessivo de café, chá e cafeína também foi associado ao aumento da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular entre indivíduos com doenças cardiovasculares pré-existentes.¹⁷ Além disso, o café não filtrado pode elevar os níveis séricos de triglicerídeos, colesterol e lipoproteína de baixa densidade (LDL).^{18,19}

Por outro lado, alguns estudos sugerem que o consumo de café é seguro e não aumenta o risco de mortalidade. Os efeitos de diferentes métodos de preparo do café sobre os desfechos cardiovasculares e a sobrevida parecem variar. Por exemplo, café descafeinado, café moído e café instantâneo têm sido associados a uma redução significativa na incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares.²⁰ O café moído e o instantâneo sem descafeinação também foram associados a menor risco de arritmias cardíacas. Esses achados sugerem que a origem e o método de ingestão da cafeína podem influenciar os resultados da pesquisa.²¹

Nosso estudo utilizou os níveis urinários de cafeína e seus metabólitos como indicadores objetivos da ingestão real de café e encontrou uma associação positiva entre os níveis urinários de cafeína e a incidência de DAC (doença arterial coronariana) (OR 1,54; IC 95% 1,04-2,3; $p = 0,0318$), o que reforça a validade dessa abordagem. Além disso, observamos uma associação negativa entre os níveis urinários de paraxantina e a incidência de DAC. Indivíduos que consumiam quantidades baixas (1-2 xícaras/dia) ou altas (>2 xícaras/dia) de café apresentaram risco reduzido de morte em comparação aos que não bebiam café, com o maior benefício observado entre os grandes consumidores.

Vários mecanismos podem ajudar a explicar esses achados. Em primeiro lugar, o café é uma bebida complexa que contém mais de 100 compostos bioativos, sendo a cafeína o mais proeminente.^{22,23} A cafeína estimula agudamente o sistema nervoso simpático ao inibir a fosfodiesterase, aumentar os níveis intracelulares de cálcio e promover a liberação de noradrenalina e adrenalina. Esses efeitos podem melhorar a reserva cardiovascular e manter o fluxo sanguíneo coronariano, potencialmente reduzindo o risco de DAC. Em segundo lugar, a ação antagonista da cafeína sobre os receptores de adenosina pode prejudicar o aumento esperado da perfusão miocárdica durante a atividade física.²⁴ Em terceiro lugar, a ingestão de cafeína pode ajudar a regular fatores de risco cardiovascular, particularmente entre não fumantes. Além disso, o consumo de café tem sido associado a um possível efeito protetor contra a calcificação das artérias coronárias.²⁵ Em quarto

lugar, as propriedades antioxidantes da cafeína podem proteger as células endoteliais contra danos, reduzindo assim o risco de DAC. Por fim, compostos fenólicos presentes no café — especialmente os ácidos hidroxicínâmicos — podem exercer efeitos cardiovasculares benéficos por meio de ações anti-inflamatórias e antioxidantes. Em contraste, o consumo de café não filtrado a curto prazo pode aumentar os níveis séricos de triglicerídeos, colesterol e LDL.¹⁸

Neste estudo transversal de grande escala, identificamos uma associação negativa entre os níveis urinários de cafeína e a incidência de DAC entre mexicano-americanos, um padrão não observado em outros grupos étnicos. Essa disparidade pode refletir diferenças na prevalência de DAC entre diferentes grupos raciais.²⁶ Além disso, a variabilidade genética pode influenciar as respostas individuais à cafeína. Por exemplo, um estudo de Happonen et al.²⁷ sugeriu que polimorfismos genéticos específicos — como variantes no gene *COMT* — podem modular os efeitos da cafeína nos desfechos cardiovasculares. Pesquisas anteriores²⁸ também indicam que níveis elevados de cafeína plasmática em homens estão associados à redução do fluxo sanguíneo miocárdico induzido por estresse e da reserva de fluxo, enquanto alterações hemodinâmicas semelhantes não foram observadas em mulheres. No entanto, nossos achados não revelaram diferenças relacionadas ao sexo. Essas observações ressaltam a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados, de alta qualidade e grande escala, que incorporem dados genéticos para entender melhor como os polimorfismos gênicos podem influenciar a relação entre cafeína e saúde cardiovascular.

A análise de regressão mostrou que as concentrações de teofilina e hipoxantina foram significativamente menores no grupo com DAC em comparação ao grupo controle. Essa diferença permaneceu estatisticamente significativa após o ajuste, sugerindo uma possível associação entre esses compostos e a DAC. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de teobromina e cafeína entre os grupos, indicando que esses compostos podem não estar diretamente relacionados à DAC.

A teofilina é um metabólito secundário da cafeína, e seus níveis reduzidos podem refletir disfunção metabólica. Por exemplo, indivíduos com DAC podem apresentar função hepática reduzida ou menor capacidade metabólica geral, resultando em menor produção de teofilina. Além disso, inflamação sistêmica ou estresse oxidativo — comuns em condições cardiovasculares — podem interferir nas vias metabólicas da teofilina. O aumento nos níveis de teofilina após o ajuste sugere que fatores de confusão, como idade, sexo e IMC, podem ter mascarado uma associação real nos modelos não ajustados. A redução acentuada da concentração de teofilina destaca seu potencial valor diagnóstico. Estudos futuros poderiam incorporar dados genômicos, como variantes do gene *CYP1A2*, para avaliar se alterações nos níveis de teofilina podem prever o risco de DAC ou servir como marcadores para monitoramento terapêutico.

Em todos os modelos, os níveis de xantina foram consistentemente e significativamente mais baixos no grupo com DAC (variação da diferença: -4,1 a -5,1; $p < 0,05$), tanto antes quanto depois do ajuste, indicando uma associação forte e possivelmente independente com

Artigo Original

a DAC, com influência limitada de fatores de confusão. Esse achado apoia seu uso potencial como marcador metabólico isolado para a DAC. As concentrações de teobromina e cafeína não diferiram significativamente entre os grupos, sugerindo que esses compostos podem não estar diretamente envolvidos nos processos metabólicos cardiovasculares ou que seus efeitos possam estar mascarados por fatores dietéticos e de estilo de vida.

Em pesquisas futuras, a paraxantina poderia ser incluída em painéis de biomarcadores para rastreamento precoce de doenças cardíacas. Abordagens diagnósticas personalizadas podem ser desenvolvidas com a integração de dados genômicos, criando estratégias de prevenção e manejo direcionadas, que considerem sexo, raça e perfis metabólicos, com base nos papéis regulatórios da teofilina e da hipoxantina.

A análise de subgrupos revelou que a paraxantina foi o único composto significativamente reduzido na maioria dos grupos, especialmente entre mulheres, indivíduos com hipertensão, aqueles com IMC elevado e com escores de MET baixos. Esses achados sugerem que a paraxantina pode atuar como um biomarcador-chave potencial para doenças cardíacas. Como principal metabólito da cafeína, a paraxantina é conhecida por exercer efeitos anti-inflamatórios e regular o metabolismo lipídico. Sua redução acentuada em indivíduos com DAC pode refletir níveis elevados de marcadores inflamatórios ou vias metabólicas comprometidas, frequentemente associadas a condições cardiovasculares.

Em indivíduos hipertensos e com IMC elevado, níveis mais altos de estresse metabólico podem contribuir para a redução da paraxantina, provavelmente associada a distúrbios no metabolismo lipídico, disfunção hepática e inflamação sistêmica. A redução significativa da paraxantina em mulheres, pacientes hipertensos e em indivíduos com limitações funcionais graves pode indicar respostas metabólicas específicas por sexo e o efeito cumulativo da hipertensão sobre o perfil metabólico na DAC. A significância estatística observada entre brancos não hispânicos pode refletir diferenças étnicas na atividade de enzimas metabólicas, padrões de estilo de vida e suscetibilidade à doença.

Pesquisas futuras deverão focar em estudos de coorte em larga escala para validar ainda mais a xantina como biomarcador confiável para DAC. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de teofilina e teobromina, indicando associação mais fraca com DAC. A teofilina, um metabólito intermediário da cafeína, é fortemente influenciada por atividade enzimática hepática e genética (especialmente polimorfismos no gene *CYP1A2*). Como essas vias metabólicas não estão diretamente envolvidas na fisiopatologia cardiovascular, alterações em suas concentrações podem não ser indicadoras sensíveis de DAC. Além disso, a meia-vida mais longa da teofilina pode atenuar os efeitos de flutuações metabólicas transitórias.

A teobromina, um alcaloide derivado do cacau e metabólito secundário da cafeína, possui baixa eficiência metabólica e níveis relativamente estáveis no organismo, o que a torna menos propensa a refletir alterações metabólicas cardiovasculares. As diferenças nas concentrações de cafeína foram significativas apenas em subgrupos específicos, sem tendência consistente,

sugerindo associação fraca ou indireta com a DAC ou influência de fatores externos. Os níveis elevados de cafeína em homens podem ser explicados por maior consumo (p.ex., mais ingestão de café) e taxas metabólicas mais rápidas, enquanto em mulheres o estrogênio pode modular o metabolismo da cafeína, reduzindo as diferenças observadas.

Os níveis significativamente mais altos em mexicanos americanos podem ser atribuídos a polimorfismos populacionais específicos nos genes que metabolizam a cafeína, bem como a hábitos culturais e alimentares. Além disso, os níveis elevados de cafeína em indivíduos não diabéticos sugerem que o DM2 pode prejudicar a depuração da cafeína por meio de alterações no metabolismo. Em conjunto, a redução observada nos níveis de xantina pode representar um valioso marcador metabólico para DAC, apoiando seu uso em triagem precoce e intervenções clínicas. A identificação de padrões específicos por subgrupo também pode facilitar o desenvolvimento de estratégias personalizadas de prevenção e manejo da doença.

Nosso estudo apresenta diversos pontos fortes. Primeiramente, utiliza dados do NHANES para realizar uma análise com grande amostra, minimizando de forma eficaz os vieses associados a tamanhos amostrais pequenos. Em segundo lugar, os dados foram estratificados por sexo, idade e raça, e confundidores multivariáveis como hipertensão e IMC foram considerados na análise de regressão. Essa abordagem permitiu uma investigação mais precisa da relação entre a cafeína urinária e seus metabólitos com a incidência de DAC. Em terceiro lugar, em vez de depender de questionários autorrelatados sobre o consumo de cafeína, utilizamos as concentrações urinárias de cafeína e seus metabólitos como variáveis de exposição, evitando assim vieses de memória, erros de classificação e variabilidade na origem alimentar. Em quarto lugar, ao construir múltiplos modelos e incorporar uma gama de covariáveis, conseguimos gerar resultados mais robustos e confiáveis sobre a associação entre a cafeína, seus metabólitos e a DAC.

No entanto, este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, por ser um estudo transversal, não é possível estabelecer uma relação causal entre os metabólitos da cafeína e a DAC. Em segundo lugar, os participantes eram majoritariamente dos Estados Unidos, o que pode limitar a generalização dos achados para outras populações. Terceiro, devido à estratégia de estratificação do NHANES e à prevalência relativamente baixa de DAC, o número de casos no grupo com DAC foi limitado, podendo introduzir vieses nos resultados. Portanto, estudos longitudinais futuros e investigações multicêntricas e multirregionais são necessários para confirmar esses achados e elucidar melhor a relação entre a cafeína, seus metabólitos e a DAC.

Conclusão

Este estudo encontrou uma associação inversa entre os níveis urinários de paraxantina e o risco de DAC. Em contraste, os níveis urinários de cafeína mostraram associação positiva com DAC entre mexicanos americanos, enquanto nenhuma associação significativa foi observada em outros grupos étnicos. De modo geral, concentrações urinárias mais

elevadas de cafeína estiveram associadas a maior incidência de DAC, embora essa tendência não tenha sido evidente nas análises estratificadas por sexo. Esses achados podem contribuir para a predição clínica e o diagnóstico, mas são necessários mais estudos prospectivos em larga escala para confirmar esses resultados.

Agradecimentos

Agradecemos ao programa NHANES por fornecer os dados publicamente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Li Q, Ke G, Liu M; Obtenção de dados: Li Q, Ke G; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Li Q; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Chen Y; Redação do manuscrito: Li Q, Liu M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Mendpara V, Garg S, Shah P, Bhavsar J, Anamika F, Patel M, et al. Is Coffee and Tea a Threat or Ally to Cardiovascular Health? *Cureus*. 2023;15(12):e49991. doi: 10.7759/cureus.49991.
3. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, et al. Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2326. doi: 10.3390/ijerph17072326.
4. Heckman MA, Weil J, Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. *J Food Sci*. 2010;75(3):R77-87. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x.
5. Xing D, Yoo C, Gonzalez D, Jenkins V, Nottingham K, Dickerson B, et al. Dose-Response of Paraxanthine on Cognitive Function: A Double Blind, Placebo Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*. 2021;13(12):4478. doi: 10.3390/nu13124478.
6. O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Coffee for Cardioprotection and Longevity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):38-42. doi: 10.1016/j.pcad.2018.02.002.
7. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation*. 2014;129(6):643-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925.
8. Weng Z, Xu C, Xu J, Jiang Z, Liu Q, Liang J, et al. Association of Urinary Caffeine and Caffeine Metabolites with Cardiovascular Disease Risk in Adults. *Nutrition*. 2021;84:111121. doi: 10.1016/j.nut.2020.111121.
9. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood Pressure Response to Chronic Intake of Coffee and Caffeine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Hypertens*. 2005;23(5):921-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000166828.94699.1d.
10. Curtin LR, Mohadjer LK, Dohrmann SM, Kruszon-Moran D, Mirel LB, Carroll MD, et al. National Health and Nutrition Examination Survey: Sample Design, 2007-2010. *Vital Health Stat*. 2013;160(1):1-23.
11. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [Internet]. Atlanta: National Health and Nutrition Examination Survey; 2024 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
12. Petrovic D, Younes SE, Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, Ehret G, et al. Relation of 24-Hour Urinary Caffeine and Caffeine Metabolite Excretions with Self-Reported Consumption of Coffee and Other Caffeinated Beverages in the General Population. *Nutr Metab*. 2016;13:81. doi: 10.1186/s12986-016-0144-4.
13. Johnson CL, Dohrmann SM, Burt VL, Mohadjer LK. National Health and Nutrition Examination Survey: Sample Design, 2011-2014. *Vital Health Stat*. 2014;162(1):1-33.
14. Zheng S, Hua T, Yin C, Zhang W, Wang X, Qi L, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Risk of Nephrolithiasis: A Sizeable Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol*. 2025;15:1406065. doi: 10.3389/fendo.2024.1406065.
15. Zhang Z, Wang M, Yuan S, Liu X. Coffee Consumption and Risk of Coronary Artery Disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):e29-e31. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa130.
16. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoo C, Stefanadis C. Associations between Coffee Consumption and Inflammatory Markers in Healthy Persons: The ATTICA Study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):862-7. doi: 10.1093/ajcn/80.4.862.
17. Zheng H, Lin F, Xin N, Yang L, Zhu P. Association of Coffee, Tea, and Caffeine Consumption with All-Cause Risk and Specific Mortality for Cardiovascular Disease Patients. *Front Nutr*. 2022;9:842856. doi: 10.3389/fnut.2022.842856.
18. Bak AA, Grobbee DE. The Effect on Serum Cholesterol Levels of Coffee Brewed by Filtering or Boiling. *N Engl J Med*. 1989;321(21):1432-7. doi: 10.1056/NEJM198911233212103.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por The Shenzhen Science and Technology Innovation Foundation (No. JCYJ20180228162359914) e Guangdong-Shenzhen Joint Fund Youth Project (No. 2021A151511110).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

19. Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. The Effect of Coffee Consumption on Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(8):872-7. doi: 10.1038/ejcn.2012.68.
20. Chieng D, Canovas R, Segan L, Sugumar H, Voskoboinik A, Prabhu S, et al. The Impact of Coffee Subtypes on Incident Cardiovascular Disease, Arrhythmias, and Mortality: Long-Term Outcomes from the UK Biobank. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(17):2240-2249. doi: 10.1093/eurjpc/zwac189.
21. Matsumoto H, Nakatsuma K, Shimada T, Ushimaru S, Mikuri M, Yamazaki T, et al. Effect of Caffeine on Intravenous Adenosine-Induced Hyperemia in Fractional Flow Reserve Measurement. *J Invasive Cardiol*. 2014;26(11):580-5.
22. Chieng D, Kistler PM. Coffee and Tea on Cardiovascular Disease (CVD) Prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(7):399-405. doi: 10.1016/j.tcm.2021.08.004.
23. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The Effect of Coffee Consumption on Blood Pressure and the Development of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hypertens*. 2012;30(12):2245-54. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283588d73.
24. Ding M, Satija A, Bhupathiraju SN, Hu Y, Sun Q, Han J, et al. Association of Coffee Consumption with Total and Cause-Specific Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. *Circulation*. 2015;132(24):2305-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017341.
25. Miranda AM, Steluti J, Goulart AC, Benseñor IM, Lotufo PA, Marchioni DM. Coffee Consumption and Coronary Artery Calcium Score: Cross-Sectional Results of ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e007155. doi: 10.1161/JAHA.117.007155.
26. Houghton DE, Koh I, Ellis A, Key NS, Douce DR, Howard G, et al. Hemoglobin Levels and Coronary Heart Disease Risk by Age, Race, and Sex in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Am J Hematol*. 2020;95(3):258-66. doi: 10.1002/ajh.25703.
27. Happonen P, Voutilainen S, Tuomainen TP, Salonen JT. Catechol-o-Methyltransferase Gene Polymorphism Modifies the Effect of Coffee Intake on Incidence of Acute Coronary Events. *PLoS One*. 2006;1(1):e117. doi: 10.1371/journal.pone.0000117.
28. Lassen ML, Byrne C, Sheykhzade M, Wissenberg M, Hurry PK, Schmedes AV, et al. Sex Differences and Caffeine Impact in Adenosine-Induced Hyperemia. *J Nucl Med*. 2022;63(3):431-7. doi: 10.2967/jnumed.121.261970.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons