UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Efeitos do guaraná (*Paullinia cupana*) na saúde cardiovascular: uma
revisão sistemática.**

ANDRESSA FERREIRA CAMPOS

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth
Aparecida Ferraz da Silva Torres

Área de concentração: Nutrição em
Saúde Pública

São Paulo

2018

**Efeitos do guaraná (*Paullinia cupana*) na saúde cardiovascular: uma
revisão sistemática.**

ANDRESSA FERREIRA CAMPOS

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth
Aparecida Ferraz da Silva Torres

Área de concentração: Nutrição em
Saúde Pública

São Paulo

2018

*“Você não sabe o quanto eu caminhei, pra chegar até aqui,
Percorri milhas e milhas antes de dormir, eu nem cochilei
Os mais belos montes escalei, nas noites escuras de frio chorei...”
A vida ensina e o tempo traz o tom, pra nascer uma canção,
Com a fé do dia a dia encontro a solução, encontro a solução
Quando bate a saudade eu vou pro mar, fecho os meus olhos...
Meu caminho só meu pai pode mudar”*

*“A vida não é tão fácil, porém se torna mais simples
quando a gente consegue manter a fé em si mesmo,
mesmo quando você se deparar com as próprias limitações,
as conquistas em meio as dificuldades, sobrepõem-se”*

À minha amada família, por ser meu maior exemplo de amor, de vida e dedicação, por todo apoio, torcida e inspiração. Amo vocês, do início ao fim.

A todas as pessoas que torceram e fizeram parte desta conquista.

Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

É com enorme sentimento de gratidão que olho para trás e lembro com emoção a jornada percorrida até aqui, tudo valeu a pena e nada teria sido possível sem tantas pessoas queridas e especiais em minha vida. O mestrado foi fundamental para meu amadurecimento e crescimento profissional e pessoal.

À Deus, pai todo poderoso, o qual me conduziu e protegeu em todos os momentos.

Aos meus pais, Wiliam e Elenir, por serem meus maiores incentivadores e por sempre acreditarem no meu potencial. Por vocês eu não meço esforços, serei infinitamente grata por tudo!!

Ao meu irmão Thiago, pela eterna amizade e cuidado com nossos pais.

Ao meu amor, Yezous, pelo companheirismo e incentivo, você se fez presente em todos os momentos, mesmo longe, esteve sempre ao meu lado.

À Profa. Dra. Elizabeth Torres pela oportunidade e confiança nesse período de convivência, serei eternamente grata.

Ao grupo de pesquisa pela convivência e auxílios durante o desenvolvimento do trabalho.

Aos funcionários da Faculdade de Saúde Pública, sempre solícitos e prestativos.

Aos meus amigos sergipanos Mari, Dan e Flavinha, pelo companheirismo, convívio e amizade da vida.

Às minhas amigas Bete e Ana Carol por serem parceiras em todos os momentos dessa nossa vida acadêmica, obrigada pelos conselhos e amizade.

À tantas amigas queridas construídas durante esses anos, vocês foram minha família em São Paulo e cruciais durante esse caminho, obrigada pelos incentivos e companheirismo.

Aos professores que tive oportunidade de aprender durante cada disciplina do Mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

E a todos aqueles que, direta ou indiretamente, acreditaram em mim e me incentivaram a correr atrás dos meus sonhos.

RESUMO

CAMPOS, A.F. Efeitos do guaraná (*Paullinia cupana*) na saúde cardiovascular: uma revisão sistemática. [Dissertação de Mestrado em Nutrição em Saúde Pública] - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018

Introdução: O consumo de alimentos fontes de substâncias bioativas podem representar uma abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres, tornando-se uma alternativa na prevenção e controle das doenças cardiovasculares e suas complicações associadas, as quais apresentam significativas taxas de mortalidade e alocação de recursos públicos no Brasil. O guaraná (*Paullinia cupana*), planta nativa brasileira, apresenta em sua semente significativa concentração polifenóis atribuindo característica antioxidante, tornando-se objeto de interesse científico. **Objetivo:** Avaliar por meio de uma revisão sistemática os efeitos do guaraná (*Paullinia cupana*) na saúde cardiovascular em humanos. **Metodologia:** A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (CRD42018083312) e foram seguidas as propostas da *Colaboração Cochrane* e *checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*. Os estudos foram selecionados nas bases de dados: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *The Cochrane Library*, *Embase* e *Lilacs*. Considerou-se o período de publicação de Dezembro de 2000 a Dezembro de 2017. Na estratégia de busca foram considerados os seguintes grupos de descritores: população (seres humanos), exposição (guaraná) e desfechos (indicadores de risco cardiovascular). Os critérios de elegibilidade foram: estudos realizados em humanos de qualquer faixa etária; nos idiomas Português, Inglês e Espanhol; descritores de acordo com os indicadores de risco cardiovascular. Artigos potencialmente elegíveis foram selecionados por dois revisores separadamente. **Resultados:** Foram identificados 142 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 5 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram analisados. Investigações experimentais sugeriram que o consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) podem estar associados à efeitos positivos no metabolismo lipídico, principalmente nas concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e desfecho para eventos ateroscleróticos, parâmetros pressóricos, enzimas e marcadores do estresse oxidativo. Essas implicações tendeciam ao guaraná um efeito cardioprotetor, imunomodulador, antiaterogênico, contribuintes de maneira geral, para redução de fatores de risco às doenças cardiovasculares. **Discussão:** Embora muitos benefícios provenientes do guaraná (*Paullinia cupana*) já tenham sido relatados, são escassos os estudos relacionando o consumo ou suplementação com desfechos cardiovasculares. Diversos compostos bioativos estão presentes em sua composição, sendo poucos os estudos que conseguiram definir qual o princípio ativo responsável diretamente por estas alegações à saúde cardiovascular, além

de não haver consenso em relação a dosagem, além das suas diversificadas formas de administração e consumo. Porém diante dos estudos analisados, estes apresentam implicações as quais tendenciam ao consumo do guaraná o efeito cardioprotetor, imunomodulador, antiaterogênico, contribuintes de maneira geral, para redução de fatores de risco às doenças cardiovasculares.

Conclusão: Este é o primeiro estudo de revisão sistemática com a temática abordada, porém são necessários mais estudos com elevada qualidade metodológica, favorecendo melhor compreensão dos benefícios do guaraná em detrimentos aos fatores de risco cardiovascular, possibilitando evidências mais consistente, agregando benefícios quanto aos desfechos e impactos a nível de saúde pública, principalmente por tratar-se de um fruto nativo brasileiro.

Descritores: Guaraná, *Paullinia cupana*, Doenças Cardiovasculares, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

CAMPOS, A.F. Effects of guarana (*Paullinia cupana*) on cardiovascular health: a systematic review. [Master's Dissertation in Nutrition in Public Health] - Faculty of Public Health University of São Paulo, São Paulo, 2018

Introduction: The use of biological calorie sources may be a strategy to inhibit the damage caused by excess free radicals, becoming an alternative in the prevention and control of cardiovascular diseases and their associated complications, such as mortality rates, allocation of public resources in Brazil. Guaraná (*Paullinia cupana*), a native Brazilian plant, presents in its seed a high concentration of polyphenols attributing the antioxidant functionality, becoming an object of scientific interest. **Objective:** To evaluate for a systematic review of the effects of guarana (*Paullinia cupana*) on cardiovascular health in humans. **Methodology:** The systematic journal was registered in PROSPERO (CRD42018083312) and were followed as proposals of the Cochrane Collaboration and PRISMA checklist (Preferred Reports Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes). The authors were selected in the databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase and Lilacs. The research strategy used was the following in the following indicators: cardiovascular risk indicators. The eligibility criteria were: studies in humans of any age group; in Portuguese, English and Spanish; Descriptors according to cardiovascular risk indicators. The eligible processes were selected by two reviewers separately. **Results:** 142 articles were identified. After reading the titles and abstracts, the five items selected were the eligibility criteria and were. Experimental experiments that can be consumed and guarana (*Paullinia cupana*) supplementation may be associated with positive effects for lipid metabolism, especially on low density lipoprotein (LDL) molecules and for atherosclerotic events, blood pressure parameters, enzymes and markers of oxidative stress. Keywords with the objective of protecting the cardioprotector, immunomodulator, antiatherogenic, general contributor, to reduce cardiovascular risk factors. **Discussion:** The scaly benefits of guarana (*Paullinia cupana*) have been related, there are few studies related to consumption or supplementation with cardiovascular outcomes. Several bioactive compounds are present in its composition, and few studies have been able to define what is the active factor for these cardiovascular claims, besides having no relation to the dosage, in addition to its diversified forms of administration and consumption. The role of immunomodulatory, antiatherogenic, and generally contributing contributors to reducing risk factors for cardiovascular disease. **Conclusion:** This is the first systematic review study with an approach approached, however, with the same cardiovascular risk indicators, making it possible to obtain the most consistent,

adding benefit to outcomes and public health care, mainly because it is treated of a Brazilian native fruit.

Descriptors: Guaraná, *Paullinia cupana*, Cardiovascular Diseases, Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fruto do Guaranazeiro	26
Figura 2: Formas comerciais do guaraná	28
Figura 3: Metilxantinas da semente do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	29
Figura 4: Fluxo da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática através da recomendação PRISMA.	45
Quadro 1: Bases de dados eletrônicas utilizadas e suas principais finalidades.	38
Quadro 2: Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática	39
Quadro 3: Definição dos critérios de elegibilidade	41
Quadro 4: Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados	86
Quadro 5: Itens do <i>checklist</i> a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise	87
Quadro 6: Exemplo de estratégia de busca utilizada	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição química das sementes de guaraná de Maués (Estado do Amazonas) e Pariquera-Açu (Estado de São Paulo)	30
Tabela 2: Número de artigos encontrados por descritor em saúde cardiovascular, de acordo com cada base de dados eletrônicas	44
Tabela 3: Características dos estudos elegíveis da revisão sistemática de associação entre o consumo ou suplementação do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) e fatores de risco cardiovascular	48
Tabela 4: Descrição dos estudos sobre consumo ou suplementação do guaraná e indicadores de fatores de risco cardiovascular em humanos: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados	49
Tabela 5: Associações significativas encontradas nos estudos em detrimento ao consumo ou suplementação do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) e indicadores de risco cardiovascular em humanos	50
Tabela 6: Sumário da avaliação do risco de viés	51

LISTA DE SIGLAS

AOPP Proteína Oxidativa Avançada

AVC Acidente Vascular Cerebral

AVE Acidente Vascular Encefálico

Cat Catalase

CC Circunferência da cintura

CT Colesterol Total

DC Doença cardíaca

DCNT Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV Doenças Cardiovasculares

DM *Diabetes Mellitus*

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EC Evidências Científicas

EPA Extrato Purificado do Guaraná

FDA *Food and Drug Administration*

GPx Glutathione Peroxidase

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL Lipoproteína de Alta Densidade (*Hight Density Lipoprotein*)

IAM Infarto Agudo do Miocárdio

IDL Lipoproteína de Densidade Intermediária (*Intermediate Density Lipoprotein*)

IFn- γ Interferon gama

IL-10 Interleucina 10

IL-1 β Interleucina 1-beta

IL-6 Interleucina 6

IMC Índice de Massa Corporal

LDL Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low Density Lipoprotein*)

LOX Lipoxigenase

MCF-7 Célula de Adenocarcinoma Mamário

NF-κB Fator nuclear kappa B

NO Óxido Nítrico

OMS Organização Mundial da Saúde

PADiast Pressão arterial diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

PASist Pressão arterial sistólica

PBE Problemática Baseada em Evidências

PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO *Prospective International Bank of Systematic Reviews*

REVMAN *Review Manager*

RS Revisão Sistemática

SBC Sociedade Brasileira de Cardiologia

SM Síndrome metabólica

SOD Superóxido dismutase

TGI Tratogratrointestinal

TNF-α Fator de necrose tumoral alfa

VIGITEL Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (*Very Low Density Lipoprotein*)

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
1.1 Doenças Cardiovasculares	
1.1.1 Hábitos, comportamentos e doenças cardiovasculares	15
1.1.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares	17
1.1.3 Indicadores de risco para as doenças cardiovasculares	19
1.2 Polifenóis: potencial antioxidante, benefícios à saúde e biodisponibilidade	22
1.3 O guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	25
1.3.1 Composição fitoquímica do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	28
1.3.2 Propriedades terapêuticas do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	30
2. JUSTIFICATIVA	34
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo geral	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. MÉTODOS	36
4.1 Revisão Sistemática	36
4.1 Identificação dos estudos	38
4.2 Questão norteadora	40
4.3 Critérios de elegibilidade	40
4.4 Critérios de exclusão	41
4.5 Avaliação e análise dos dados	41
4.6 Avaliação da qualidade	42
4.7 Financiamento	43
4.8 Conflito de interesse	43
5. RESULTADOS	44
5.1 Consumo ou suplementação do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) e indicadores de risco cardiovascular	52
6. DISCUSSÃO	61
7. CONCLUSÃO	66
8. COMENTÁRIOS GERAIS	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXOS	86
APÊNDICES	90

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares

1.1.1 Hábitos, comportamentos e doenças cardiovasculares

A urbanização, a industrialização e a globalização exerceram uma grande influência sobre o estilo de vida, dieta e consequentemente, o estado nutricional da população. A adoção de dietas inadequadas ricas em gordura, principalmente gorduras *trans* e saturadas, sal e açúcar e pobres em carboidratos complexos, vitaminas e minerais, com baixa ingestão de frutas e legumes, aliadas a um estilo de vida mais sedentário, são responsáveis pelo aumento das doenças tais como obesidade, diabetes, cardiovasculares como a hipertensão, osteoporose e câncer, as quais tornaram-se importantes problemas de saúde pública (LANCAROTTE *et al.*, 2010; SILVEIRA *et al.*, 2015).

Quanto as doenças cardiovasculares (DCV), as mais importantes em termos de saúde pública são as doenças hipertensivas, as isquêmicas do coração e as cerebrovasculares. Essas enfermidades têm em comum, fatores de risco modificáveis, especialmente tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, excesso de peso e alterações metabólicas como as dislipidemias (SILVA; LUIZ; PEREIRA, 2015). Estes fatores comportamentais são responsáveis por cerca de 80% dos casos de doença arterial coronariana e cerebrovascular (JARDIM *et al.*, 2014). Fatores não modificáveis também têm papel importante na ocorrência dessas doenças como sexo, idade e herança genética (LANCAROTTE *et al.*, 2010; SILVA; LUIZ; PEREIRA, 2015).

Os efeitos de uma dieta não saudável e do sedentarismo podem ser identificados nos indivíduos quando há elevação da pressão arterial, da glicose, das concentrações plasmáticas de lipídeos, além do sobrepeso e obesidade. Estes fatores de risco podem ser medidos em serviços de atendimento básico e indicam um risco aumentado de desenvolver infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e outras complicações (JARDIM *et al.*, 2014).

Entende-se que o conhecimento, embora não suficiente para mudança de comportamento, seja fundamental para que sejam fornecidos subsídios para as pessoas adquirirem autonomia para uma tomada de decisão mais consciente e condizente com sua real situação e necessidades de saúde (OLIVEIRA e PÜSCHEL, 2013). Estratégias governamentais de promoção da saúde são necessárias, visando a aumentar o conhecimento sobre fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e, como consequência, modificar o estilo de vida destas pessoas (BORGES *et al.*, 2009). Assim sendo, as modificações nos comportamentos não saudáveis presentes no estilo de vida das pessoas podem excluir ou controlar os fatores de risco, o que pode diminuir o risco de recorrência e melhorar o prognóstico de indivíduos (OLIVEIRA e PÜSCHEL, 2013)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que três quartos da mortalidade cardiovascular pode ser diminuída com adequadas mudanças no estilo de vida, sendo esse o grande desafio das diversas diretrizes existentes em prevenção cardiovascular (WHO, 2011; JARDIM *et al.*, 2014). Especialistas da Organização Mundial de Saúde (OMS) elegeram os hábitos alimentares como um importante determinante modificável das doenças crônicas, tendo um efeito duradouro capaz de moldar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mais tardiamente. As doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* tipo 2, apresentam fatores de risco comuns, como estilo de vida pouco saudável, incluindo sobrepeso e obesidade, falta de atividade física vigorosa ou moderada e dieta inadequada (FUCHS *et al.*, 2008).

Atualmente, está difundida a relação entre hábitos alimentares de um indivíduo ou população com seu estado de saúde. Esta relação pode ser avaliada pelo tipo de alimento em si ou por grupos alimentares; por seus componentes (nutrientes) ou ainda por padrões alimentares (MOREIRA *et al.*, 2015). Os alimentos de origem vegetal, além dos nutrientes, apresentam em sua composição os compostos bioativos, constituintes extra nutricionais que ocorrem tipicamente em pequenas quantidades nos alimentos, exercem efeito benéfico aos organismos por possuírem potente capacidade antioxidante (LIMA, 2008). Classificam-se como antioxidantes, os compostos que retardam ou impedem a oxidação de macromoléculas ou estruturas celulares, protegendo os sistemas

biológicos dos efeitos prejudiciais desses processos inflamatórios causados por doenças (DEL RÉ e JORGE, 2012).

Os polifenóis vegetais, um grande grupo de antioxidantes naturais, parecem ser os responsáveis por explicar os efeitos protetores dos vegetais e frutas contra o câncer e as doenças cardiovasculares, tendo despertado interesse dos pesquisadores devido suas atividades antioxidantes (OLIVEIRA *et al.*, 2012; GORZYNIK-DEBICKA *et al.*, 2018).

1.1.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbimortalidade nas sociedades de hábitos de vida ocidentais (FARIA-NETO *et al.*, 2016) com maior impacto em países de baixa e média renda (LENTSCK; LATORRE; MATHIAS, 2015). No Brasil, representam a primeira causa de óbito em todas as regiões do país (CONCEIÇÃO *et al.*, 2015; FARIA-NETO *et al.*, 2016) e estima-se que 34% das mortes em adultos atribuem-se às DCV (WHO, 2014).

As DCV estão inseridas nas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais compõem a Síndrome plurimetabólica (obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus* e dislipidemia), causada por fatores de risco resultantes de mudanças de hábitos de vida (RIBAS e DA SILVA, 2014). As DCV compreendem um grupo de doenças as quais destacam-se as cardiopatias reumáticas, doenças hipertensivas, doenças isquêmicas do coração, doenças cardiopulmonares e da circulação pulmonar, doenças cerebrovasculares, doenças das artérias, das arteríolas e dos capilares, doenças das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos (WHO, 2011).

Dados da OMS, contabilizam que nas últimas décadas, das 50 milhões de mortes, as doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 30% desta taxa de mortalidade, ou seja, 17 milhões de pessoas (SIMÃO *et al.*, 2013; AUDI *et al.*, 2016). O número de pessoas que morrerão por DCV, principalmente doença cardíaca (DC) e acidente vascular cerebral (AVC) é estimado em cerca de 23,3 milhões em 2030, permanecendo como a principal causa de morte no mundo (JARDIM *et al.*, 2014).

Esse fato é explicado principalmente pela elevada prevalência de fatores de risco, como tabagismo, excesso de peso, inatividade física, dislipidemias, diabetes e hipertensão arterial (HAS) na população (CONCEIÇÃO *et al.*, 2015). Cinco fatores de risco para essas enfermidades estão relacionados com as condições de vida e estima-se que sejam os responsáveis por mais de 40% da mortalidade global: hipertensão arterial (13%), tabagismo (9%), glicemia elevada (6%), inatividade física (6%), sobrepeso e obesidade (5%) (AUDI *et al.*, 2016).

O controle de tais fatores de risco, a partir de ações que modifiquem estes riscos e previnam o aparecimento das doenças cardiovasculares é uma prioridade de saúde pública (JARDIM *et al.*, 2014; CONCEIÇÃO *et al.*, 2015). Além da elevada mortalidade, as DCV estão relacionadas ao aumento de taxas de internações hospitalares (LENTSCK; LATORRE; MATHIAS, 2015; FARIA-NETO *et al.*, 2016). Este grupo de doenças é responsável em promover um grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida do paciente e do seu núcleo familiar, geram altos custos ao Estado, em decorrência da alta frequência de internações, licenças médicas e aposentadorias precoces (SILVA; LUIZ; PEREIRA, 2015; FARIA-NETO *et al.*, 2016). Este impacto poderá ser ainda maior nos próximos anos, pois a taxa de mortalidade das DCV está aumentando em algumas regiões do País. Assim, o controle dos fatores de risco para a doença aterosclerótica, base fisiopatológica dos eventos isquêmicos coronarianos e de parcela significativa dos eventos isquêmicos cerebrovasculares, é de fundamental importância para mudança deste cenário (FARIA-NETO *et al.*, 2016).

A partir deste perfil epidemiológico, da identificação dos fatores de risco e do resultado da aplicação dos programas de controle, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu como meta a redução de 25% das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas as doenças cardiovasculares até o ano de 2025. Em sintonia com esta proposta global e considerando que a realidade epidemiológica no Brasil, apresenta índices igualmente alarmantes de 30% de mortes por DCV dentre todas as outras causas relacionadas, a diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), resolveu elaborar o “Programa Nacional de Prevenção Cardiovascular” e implementá-lo no país com objetivo de modificar esta realidade epidemiológica (SIMÃO *et al.*, 2013).

1.1.3 Indicadores de risco para as doenças cardiovasculares

ATEROSCLEROSE

Aterosclerose, doença inflamatória crônica que está intimamente ligada à elevada concentração sérica de Colesterol Total (CT), e é responsável pelo espessamento da parede da camada média e íntima das artérias, e também pela elasticidade arterial reduzida (GARCEZ *et al.*, 2014). A *Low Density Lipoprotein* (LDL, lipoproteína de baixa densidade) é reconhecida como um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares devido à sua contribuição para a aterosclerose, além de estar associado com a obesidade central e síndrome metabólica (VELAYUTHAM; BABU; LIU, 2008; MANICA-CATTANI *et al.*, 2012). Depósitos de LDL oxidada nas paredes das artérias induzem modificações em lipoproteínas, estimulam reações inflamatórias e levam à formação de placas ateroscleróticas, as quais reduzem o fluxo sanguíneo, gerando doença coronária (VELAYUTHAM; BABU; LIU, 2008).

As alterações dos lipídeos plasmáticos e suas lipoproteínas estão associadas à elevação do risco cardiovascular. Elevações do colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) guardam estreita correlação com aumento do risco cardiovascular, independentemente da faixa etária. Embora a manifestação clínica dos eventos aterotrombóticos ocorra habitualmente após a quarta década de vida, a exposição prematura a um ambiente hiperlipidêmico pode levar à deposição lipídica na parede arterial já nas primeiras semanas após a concepção (FARIA-NETO *et al.*, 2016).

DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente os seus efeitos. Suas complicações crônicas decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção, dano ou falência de vários órgãos.

O risco de desenvolver DM cresce continuamente com o aumento do índice de massa corporal (IMC) e da idade. Além disso, o risco para o desenvolvimento de complicações crônicas está diretamente associado à elevação no IMC. Dos indivíduos acometidos pelo diabetes, 80 a 90% têm excesso de peso (OLIVEIRA; VALENTE; LEITE, 2010). Está associada ao aumento da mortalidade e ao alto

risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. É, causa de cegueira, insuficiência renal e amputações de membros, sendo responsável por gastos expressivos em saúde, além de substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (ASSUNÇÃO; SANTOS; GIGANTE, 2001). Também dentre as consequências mais frequentes do DM encontram-se o infarto agudo do miocárdio (IAM), o acidente vascular encefálico (AVE), os abortos e as mortes perinatais (SANTOS; ROCHA; VIANA, 2015).

SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados a deposição central de gordura e a resistência insulínica está por sua vez, fortemente associada a uma elevada morbimortalidade cardiovascular, mesmo na ausência de diabetes tipo 2 (SABOYA *et al.*, 2016). A presença de pelo menos três dos cinco critérios seguintes qualifica o indivíduo como portador da síndrome metabólica: obesidade abdominal, triglicerídeos elevados, baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL), e pressão arterial e glicemia de jejum aumentadas. Evidências também demonstraram que há associação significativa entre condicionantes da síndrome metabólica e fatores de risco comportamentais, como o sedentarismo (CARVALHO *et al.*, 2016). Junto ao sedentarismo, o excesso ponderal de peso é responsável pelo surgimento de dislipidemias e por aumentos da pressão arterial. Naqueles com excesso ponderal, pelo menos um fator de risco secundário é encontrado; quanto maior o índice de massa corporal (IMC), maior a chance de exames bioquímicos alterados, aumentando as probabilidades no aparecimento de dois ou mais fatores de risco (CARVALHO *et al.*, 2016).

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica com maior prevalência entre adultos e constitui importante fator de risco para complicações cerebrovasculares, arterial coronariana e vascular de extremidades (RADOVANOVIC *et al.*, 2014). Configura-se como aumento dos níveis tensionais dos vasos sanguíneos, levando a alteração na pressão arterial (COSTA *et al.*, 2012). Com o envelhecimento da população, aumenta a prevalência da HAS

(SKOREK; DE SOUZA; DE FREITAS, 2013). Um dos desafios na prevenção e tratamento da HAS é aumentar a sua detecção, o que se inicia com a apropriada aferição da Pressão Arterial. Esse simples procedimento pode detectar indivíduos assintomáticos com elevados níveis pressóricos, o que permite o início precoce do tratamento (SKOREK; DE SOUZA; DE FREITAS, 2013).

OBESIDADE

A obesidade é caracterizada como um processo de acúmulo excessivo, ou anormal, de gordura corporal, com implicações adversas e potencialmente significativas à manutenção da saúde, resultante do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético, que vem crescendo anualmente e adquirindo proporções alarmantes (WHO, 2010; BARROSO *et al.*, 2017). Com etiologia funcionalmente relacionada a fatores sociais, psicológicos, genéticos e físicos, a obesidade é uma das maiores epidemias do mundo ocidental, sendo, atualmente, concebida como um grave problema de saúde pública (MENSORIO e JUNIOR, 2016). Para identificar o grau de obesidade de um indivíduo, um dos indicadores mais referidos é o Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela fórmula matemática P/m^2 , ou peso, em quilogramas, dividido pela estatura, em metros e centímetros, ao quadrado. Quando o IMC estiver acima de 25 kg/m² aponta-se sobrepeso e acima de 30 kg/m² identifica-se Obesidade. Quanto à gravidade, pode-se classificar a obesidade em Grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), Grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e Grau III, ou Obesidade Mórbida, quando o IMC está acima de 40 kg/m², referências correspondente a indivíduos de 18 a < 60 anos (WHO, 2012). Diversos estudos demonstram que há relação entre excesso de gordura corporal e o risco de doenças, a obesidade é a causa fisiopatológica mais prevalente da resistência insulínica, que se associa a maior número de fatores cardiometabólicos e revela predisposição para o desenvolvimento posterior da síndrome metabólica, *diabetes mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular (GARCEZ *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2016)

DISLIPIDEMIA

Dislipidemia é um quadro clínico que se caracteriza por concentrações anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue, determinadas por fatores genéticos e/ou ambientais. A elevação de lipoproteínas aterogênicas - como a

Low Density Lipoprotein (LDL, Lipoproteína de Baixa Densidade), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL, Lipoproteína de Densidade Intermediária), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL, Lipoproteína de Muito Baixa Densidade) e remanescentes de quilomícron -, é alteração associada à agressão ao endotélio vascular e ao início da formação de placas ateroscleróticas. Além disso, a diminuição daquelas anti-aterogênicas, as *Hight Density Lipoprotein* (HDL, Lipoproteínas de Alta Densidade) também se associa a esse processo patológico, tornando a susceptibilidade ao risco cardiovascular aumentada (WELTY, 2013; PIRES *et al.*, 2014; MAGALHÃES *et al.*, 2015). Entre os fatores associados as dislipidemias, determinantes sociodemográficos como a escolaridade e a renda, bem como fatores comportamentais, dietéticos, estado nutricional e indicadores de inflamação, vem ganhando destaque (MORAES; CHECCHIO; FREITAS, 2013). A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relacionado a obesidade (PIRES *et al.*, 2014).

1.2 Polifenóis: potencial antioxidante, benéficos à saúde e biodisponibilidade.

Atualmente a atenção dos pesquisadores tem-se voltado para efeitos de compostos bioativos como polifenóis na prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, podendo citar as cardiovasculares, oncológicas e as relacionadas ao envelhecimento (FURLAN e RODRIGUES, 2016). São compostos orgânicos caracterizados pela presença de múltiplas unidades estruturais de fenol, encontrados em alimentos de origem vegetal como frutas, sucos, chás, café e vinho tinto, sendo estes os principais antioxidantes da nossa dieta, assim como os legumes, cereais, chocolate e leguminosas secas (FURLAN e RODRIGUES, 2016; GORZYNIK-DEBICKA *et al.*, 2018).

Compostos bioativos de vegetais (fitoquímicos) compreendem uma grande variedade de classes de compostos químicos com diferentes propriedades físico-químicas (polaridade, solubilidade, capacidade de formar pontes de hidrogênio, potencial de oxidorredução) que irão determinar tanto o tipo como a eficiência de atividade, assim como o meio e a estrutura celular em que podem atuar (OLIVEIRA e BASTOS, 2011). Os polifenóis são os antioxidantes mais abundantes na dieta e compreendem o maior grupo dentre

os compostos bioativos nos vegetais, sendo subdivididos em classes, de acordo com o número de anéis de fenol que contêm e aos elementos estruturais que ligam-se uns aos outros (FURLAN e RODRIGUES, 2016; ROBASKEWICZ; DAMBRÓS; SANTIN, 2016).

Esses compostos podem ser provenientes de produtos de origem animal (ácido graxo da família ômega 3, ácidos graxos conjugados), vegetal (carotenóides, fitoesteróis, terpenos, compostos fenólicos) ou micro-organismos (OLIVEIRA e BASTOS, 2011). Os compostos antioxidantes naturais têm sido isolados de diferentes partes de plantas tais como sementes, frutas, folhas e raízes (MANCINI-FILHO *et al.*, 1998; CONEGLIAN *et al.*, 2011). Os principais grupos de polifenóis são: flavonóides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas, sendo os flavonóides os mais facilmente encontrados por serem mais abrangentes (ROBASKEWICZ; DAMBRÓS; SANTIN, 2016).

O consumo de alimentos e bebidas com alto conteúdo fenólico está associado à prevenção de doença coronariana, câncer e outras doenças denominadas civilizacionais (GAWLIK-DZIKIA *et al.*, 2013), estudos sugerem que metabólitos como os polifenóis, flavonóides, antocianinas entre outros, presentes em frutos e plantas atuarão na nutrição preventiva, já que beneficiam o organismo com ação antioxidante atenuando danos oxidativos gerados pelos radicais livres nas células (FURLAN e RODRIGUES, 2016).

Os compostos fenólicos exibem extensas propriedades fisiológicas como antialérgica, antiaterogênica, antiinflamatória, antimicrobiana, antitrombótica, cardioprotetora e vasodilatadora, além do potencial atribuído à ação antioxidante em alimentos (EFRAIM; ALVES; JARDIM, 2011; DEL RÉ e JORGE, 2012).

Atualmente estes compostos são alvo de grande interesse científico, devido efeitos benéficos à saúde humana, atuando na prevenção e minimizando doenças como *diabetes mellitus* e doenças neurodegenerativas (SCARBERT *et al.*, 2005; D'ARCHIVIO *et al.*, 2007; D'ARCHIVIO *et al.*, 2010; SMOLIGA; BAUR; HAUSENBLAS, 2011), limita o desenvolvimento de lesões ateromatosas, inibindo a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (MARRUGAT *et al.*, 2004; COVAS *et al.*, 2006; D'ARCHIVIO *et al.*, 2007).

Os efeitos benéficos exercidos pelos polifenóis podem estar relacionados às suas atividades antioxidantes, atuam como sequestradores de radicais livres e inibem a peroxidação lipídica e outros processos mediados por radicais livres

(BARBOSA *et al.*, 2010; OLIVEIRA e BASTOS, 2011) apresentam a capacidade de ligar-se a superfície de eritrócitos e de outras células do sangue como plaquetas e linfócitos, protegendo-as dos ataques de espécies reativas (PETTI e SCULLY, 2009; KOREN; KOHEN; GINSBURG, 2010; BOUYAED, *et al.*, 2012; TURECK *et al.*, 2013). É principalmente em virtude dessas propriedades que eles exercem seus efeitos protetores, modulando a defesa antioxidante, frente a processos inflamatórios e mutagênicos, os quais estão relacionados a várias doenças e não há dúvida de que sejam essenciais para a manutenção da saúde, recebendo cada vez mais atenção como potenciais agentes terapêuticos para várias doenças crônicas degenerativas, câncer, diabetes e doenças cardiovasculares (D'ARCHIVIO *et al.*, 2007; OLIVEIRA e BASTOS, 2011; TURECK *et al.*, 2013).

Entretanto, a extensão dos efeitos protetores *in vivo* depende da biodisponibilidade destes compostos no processo de absorção no metabolismo e subsequentemente interação com os respectivos alvos (VICENTE, 2009). O termo biodisponibilidade de nutrientes foi estabelecido, primeiramente, nos Estados Unidos pela entidade *Food and Drug Administration* (FDA) como uma maneira de entender e identificar a proporção em que determinada substância ativa era absorvida e tornava-se disponível no sítio de ação do órgão-alvo (CALLOU e SILVA, 2016).

O estudo da biodisponibilidade de nutrientes é uma área atual do campo da nutrição e visa identificar e analisar os fatores que possam comprometer ou promover a absorção dos nutrientes, assim como o entendimento das rotas metabólicas específicas de cada substância e da influência dos mecanismos regulatórios para a manutenção da homeostase do organismo (CALLOU e SILVA, 2016). Vários fatores alteram a biodisponibilidade desses compostos nos alimentos, sendo desde a complexidade da matriz alimentícia, a forma química do composto de interesse, estrutura e quantidade de outros compostos ingeridos concomitantemente (fatores exógenos), incluindo a liberação desses da matriz alimentar durante a digestão gastrointestinal, esvaziamento gástrico, metabolismo do composto e grau de conjugação, possíveis interações com proteínas na circulação sanguínea e tecidos, composição da microbiota intestinal e excreção, além do perfil genético do indivíduo (fatores endógenos) (PETTI e SCULLY, 2009; OLIVEIRA e BASTOS, 2011; SMOLIGA; BAUR; HAUSENBLAS, 2011; BOUYAED

et al., 2012). Avaliados em conjunto, estes fatores respondem pelas variações intra e inter-individuais na biodisponibilidade de uma determinada substância (OLIVEIRA e BASTOS, 2011).

Os polifenóis estão presentes em todas as dietas quando há consumo de frutas e vegetais. Acredita-se que a quantidade ingerida por indivíduos que consomem regularmente frutas e vegetais, atinja cerca de 1g/dia. O consumo é altamente variável de indivíduo para indivíduo, em razão das preferências alimentares de cada um (OLIVEIRA e BASTOS, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013). As isoflavonas e o ácido gálico são os polifenóis mais bem absorvidos nos seres humanos, seguidos das catequinas, flavonas e os glicosídeos de quercitina (SCALBERT *et al.*, 2005; MANACH *et al.*, 2005). O organismo não apresenta mecanismos específicos para o acúmulo ou retenção dos compostos fenólicos a curto prazo, ao contrário do que acontece com algumas vitaminas e minerais (OLIVEIRA e BASTOS, 2011). O conhecimento da biodisponibilidade dos vários polifenóis alimentares ajudará a identificar aqueles que são mais capazes de exercer efeitos protetores saudáveis e permitirá uma avaliação mais correta da ingestão real de polifenóis, possibilitando intervenções precisas em benefício à saúde humana.

1.3 O Guaraná (*Paullinia cupana*)

O guaraná é fruto do guaranazeiro (*Paullinia cupana*, variedade *sorbilis* (Martius) Duke), uma planta nativa da região Amazônica, de baixo crescimento e cultivada exclusivamente no Brasil. É uma espécie vegetal arbustiva e trepadeira, pertencentes à família das Sapindáceas, cujo nome provém do termo indígena "varana", que significa árvore que sobe apoiada em outra (MEHR *et al.*, 1996; CEPLAC, 2011; DALONSO e PETKOWICZ, 2012).

O gênero *Paullinia* compreende cerca de 180 espécies distribuídas pelo continente americano, sendo duas destas, localizadas na região da floresta Amazônica e diferem-se quanto à forma, tamanho e cor do fruto, além da localização geográfica, sendo elas: *Paullinia cupana* Mart var. '*typica*', distribuindo-se na Venezuela e Colômbia e *Paullinia cupana* Mart var. '*sorbilis*', encontrada somente no Brasil, a qual é econômica e comercialmente utilizada e mais estudada (SHIMPL *et al.*, 2013; TRICAUD; PINTON; PEREIRA, 2016).

Guaraná, também conhecido por guaraná-da-amazônia, guaranaina, guaraná, uarana ou narana, é uma fruta esférica, enegrecida e brilhante, assumindo uma forma de cápsula com um a três folhetos, dentro do qual existe apenas uma semente. Quando maduro apresenta casca de coloração predominante vermelho e laranja. Depois de alcançar a plena maturidade, abre parcialmente expondo as sementes. O pericarpo é marrom-escuro parcialmente coberto por uma substância branca (arilo) servindo para a dispersão do fruto da semente, a missão que é efetuada principalmente, pelas aves (KUSKOSKI *et al*, 2005; SHIMPL *et al.*, 2013).

Figura 1: Fruto do Guaranazeiro

Fonte: Embrapa.

Devido ao alto potencial desta planta em detrimento às suas características medicinais como propriedade estimulantes, afrodisíacas e cicatrizantes (MARQUES *et al*, 2016), além da rentabilidade e importância econômica e social no Brasil, o guaraná tornou-se uma importante matéria-prima, sendo responsável por aproximadamente 70% da produção de refrigerantes e bebidas energéticas (SUFRAMA, 2013; MACHADO *et al.*, 2018), o restante é comercializado principalmente em drogarias por meio de formulações em pó, cápsulas e comprimidos, as vezes também misturados a outros ingredientes (MACHADO *et al.*, 2018).

O Brasil é o maior produtor de guaraná do mundo, em cultivos racionais e sistemáticos com uma área plantada de 15.182 hectares e uma produção de 3658 toneladas em 2015 (MARQUES *et al.*, 2016; IBGE, 2016). Os principais estados produtores são Bahia, Amazonas, Mato Grosso, Acre e Pará (SILVIO *et al.*, 2015; TRICAUD; PINTON; PEREIRA, 2016). Seu cultivo data da época pré-

colombiana, quando era produzido e consumido por diversas tribos indígenas, dentre as quais Maués e Andiras, localizados no “baixo Amazonas” (SUFRAMA, 2003), onde os primeiros relatos indicam que os nativos de Maués utilizavam a bebida antes de irem às lutas e em longas caminhadas para aumentar a resistência a sede, calor e fadiga (ATROCH *et al.*, 2009). O primeiro relato sobre o uso do guaraná como bebida ocorreu em 1669, quando, durante a expedição jesuíta à Amazônia, o missionário João Felipe Bettendorf observou que os índios sateré-mawé consumiam uma bebida estimulante que apresentava propriedades diuréticas e efeitos terapêuticos contra a dor de cabeça, febre e câibras (SHIMPL *et al.*, 2013). O maior estado produtor do país, Bahia, por apresentar condições mais propícias ao desenvolvimento da planta, com boa distribuição de chuvas ao longo do ano, solos de maior fertilidade e baixa incidência de doenças como a antracnose. O cultivo é de grande importância socioeconômica para a região em virtude de ser explorado por pequenas propriedades e por ser uma atividade típica de agricultura familiar (CEPLAC, 2011).

O processamento utilizado para a obtenção do guaraná em pó atualmente é semelhante a utilizada pelos índios Satere-Maué. Após a colheita, os frutos maduros (que são vermelhos a amarelos), em cachos, são amontoados durante dois ou três dias, para sofrer leve fermentação, facilitando seu posterior despulpamento, realizado manualmente ou mecanicamente. As sementes são separadas da casca e do arilo, lavadas e secas por 10 a 12 horas ao sol. Em seguida, ocorre o processo de torrefação das sementes, realizada em fornos, normalmente de barro, até atingirem o “ponto de estalo”, que indica umidade entre 8 a 10%. As sementes no ponto de torrefação ideal são selecionadas pela sua coloração, descascadas e moídas, produzindo o pó de guaraná (SMITH e ATROCH, 2010; DALONSO e PETKOWICZ, 2012).

O guaraná comercial pode ser encontrado de quatro formas diferentes: guaraná em rama (grão torrado); guaraná em bastão (pasta do grão torrado, triturado, pilado e misturado com água em forma de bastão); guaraná em pó (grão torrado e moído); xaropes e essências, sendo esta a forma mais disponível no mercado (EMBRAPA, 2008; MAJHENIČ; ŠKERGET; ŽELIKO *et al.*, 2007). A parte do guaraná mais utilizada comercialmente são as sementes secas, devido ao seu grande teor de cafeína (MACHADO *et al.*, 2018).

Figura 2: Formas comerciais do guaraná

Fonte: Embrapa, 2008, adaptado.

O guaraná em pó, forma como o produto normalmente é comercializado, é resultante da semente finamente triturada, moída ou pilada após secagem (TFOUNI *et al.*, 2007). Apesar do processo de torrefação das sementes, fator que pode diminuir a quantidade de polifenóis, o extrato do guaraná em pó é uma boa fonte de compostos antioxidantes, oferecendo possíveis efeitos benéficos à saúde quando consumidos diariamente (ANTUNES, 2011; SILVA *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2018). A quantidade de cafeína no guaraná em pó pode variar de acordo com a procedência da matéria-prima (região de plantio), o método de cultivo, presença de contaminantes químicos e métodos de secagem (PRADO JUNIOR *et al.*, 2017).

1.3.1 Composição fitoquímica do guaraná (*Paullinia cupana*)

A semente do guaraná contém concentrações expressivas de compostos fenólicos, estes com comprovada atividade antioxidante (MARTINS, 2010). É possível encontrar uma alta porcentagem (3,2 – 7%) de cafeína (1,3,7 trimetilxantina) (HECKMAM; WEIL; GONZALEZ, 2010; DALONSO e PETKOWICZ, 2012), sendo esta, presente em mais de 60 espécies de plantas, como por exemplo no guaraná em cafés, chás, além de chocolates, cacau, bebidas derivadas de cola e diversos medicamentos (HARLAND, 2000; YAMAGUCHI-SASAKI *et al.*, 2007).

O guaraná é um dos vegetais mais ricos em cafeína, considerada a xantina mais consumida mundialmente, atingindo cerca de 80% da população mundial (OGAWA e UEKI, 2007). A concentração média deste composto representa cerca de 3ª 6% do peso do fruto (YAMAGUTI-SASAKI *et al.*, 2007;

MARTINS, 2010; YONEKURA *et al.*, 2016). O teor médio de cafeína encontrado no guaraná em pó, dependendo da marca considerada, pode ser até quatro vezes maior quando comparado ao teor encontrado em pó de café. (MARTINS, 2010; DALONSO e PETKOWICZ, 2012). A cafeína é ingrediente ativo do guaraná, e é amplamente responsável por sua característica estimulante (MACHADO *et al.*, 2018).

A semente do guaraná apresenta diversos compostos bioativos em sua composição tais como metilxantinas, em maior concentração a cafeína, além de proporções menores de outros alcalóides purínicos como a teobromina (3,7-dimetilxantina) e a teofilina (1,3-dimetilxantina); também contém taninos (catequinas, epicatequinas e proantocianidinas), saponinas e vestígios de outros compostos (BITTENCOURT *et al.*, 2014; MARQUES *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2018).

Figura 3: Metilxantinas da semente do guaraná (*Paullinia cupana*)

Fonte: Hamerski; Somner; Tamaio, 2013, adaptado.

Análises realizadas por ANTUNES (2011) com diferentes tipos de extratos de guaraná verificaram a presença de compostos fenólicos totais, utilizando o guaraná em pó comercial apresentou elevado conteúdo de fenólicos totais e proantocianidinas extraíveis, principalmente quando foi comparado as frações polpa, casca e semente do guaraná *in natura*. Foram encontrados valores significativos para catequina, epicatequina, proantocianidina B1, proantocianidina B2, cafeína e teobromina. Sendo assim, foi possível considerar o guaraná em pó como uma fonte de polifenóis, sendo a concentração de catequinas pelo menos dez vezes mais concentrada do que a maioria dos alimentos considerados fonte deste composto, como o chá verde e o chocolate (MAJHENIČ; ŠKERGET; ŽELIKO, 2007; KLEIN; LONGHINI; MELLO, 2012; MACHADO *et al.*, 2018).

As informações sobre a composição do guaraná ainda são incompletas, devido algumas substâncias não foram propriamente identificadas e caracterizados. A Tabela 1 mostra a composição química da semente do guaraná.

Tabela 1 Composição química das sementes de guaraná de Maués (Estado do Amazonas) e Pariquera-Açu (Estado de São Paulo). Dados em grama por 100g.

Substância	Maués	Pariquera-Açu
Amido	60,88	59,79
Taninos	9,6	8,45
Proteína	8,56	7,6
Açúcar Total Solúvel	7,79	7,81
Açúcar Reduzido	4,89	2,3
Cafeína	3,79	3,22
Fibra	3,15	2,42
Cinzas	1,46	2,13
Unidade	10,46	8,75

Fonte: SCHIMPL *et al.*, 2013

1.3.2 Propriedades terapêuticas do guaraná (*Paullinia cupana*)

O guaraná (*Paullinia cupana* Kunth, *Sapindaceae*) é uma planta originalmente da região amazônica, e suas sementes torradas são utilizadas há muito tempo por tribos indígenas, devido seu potencial estimulante, afrodisíaco, e propriedades curativas (HENMAN, 1982; MARQUES *et al.*, 2016). É popularmente usado na medicina como estimulante do sistema nervoso central (MAJHENIČ; ŠKERGET; ŽELIKO, 2007) e do sistema cardiovascular para tratar o estresse físico e mental (HENMAN, 1982; YAMAGUTI-SASAKI *et al.*, 2007; MACHADO *et al.*, 2018) e para melhora da disposição e redução de fadiga (WEBB, 2006).

A partir da década de 90, as investigações foram intensificadas a respeito de uma série de propriedades funcionais, sendo indicadas características cardiotônica e cardioprotetora, adipogênese (LIMA *et al.*, 2017), atividade antiplaquetária (TFOUNI *et al.*, 2007; KREWER *et al.*, 2011; HARROLD *et al.*, 2013; PORTELLA e BARCELOS, 2013). Popularmente, o guaraná em pó é utilizado como estimulante devido as concentrações de cafeína em sua

composição, além de propriedades antidiarréicas, analgésicas, antipiréticas, no tratamento de enxaqueca e alegações afrodisíacas (HENMAN, 1982; MAJHENIČ; ŠKERGET; ŽELIKO, 2007; MARQUES *et al.*, 2016), ação anticancerígena e quimioprolifática da carcinogênese (ESPINOLA *et al.*, 1997; FUKUMASU *et al.*, 2008), antimicrobianas e antioxidantes (BASILE *et al.*, 2005 e YAMAGUTI-SASAKI *et al.*, 2007; DALONSO e PETKOWICZ, 2012; SCHIMPL *et al.*, 2013), antiproliferativa (HERTZ *et al.*, 2015), energética e ação termogênica (ANDERSEN e FOGH, 2001), antidepressiva (AUDI e DE MELLO, 2000) e qualidades ansiolíticas (RANGEL; MELLO; AUDI, 2013). Além de utilização na prevenção de doenças orais contra *Streptococcus mutans* (YAMAGUTI-SASAKI *et al.*, 2007), bem como mecanismo para reduzir os efeitos oxidativos e distúrbios metabólicos no organismo (PORTELLA *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2016).

Além dessas propriedades, que podem ser atribuídas à presença de cafeína e outros alcalóides, outras propriedades medicinais das sementes de guaraná foram investigadas, como a inibição da agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo* (BYDLOWSKI, YUNKER E SUBBIAH, 1988). A proteção contra lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina *in vivo* (CAMPOS *et al.*, 2003), atividade antigenotóxica *in vivo* (FUKUMASU *et al.*, 2008). Foi observada a capacidade antioxidante *in vivo* do guaraná em pó, em dose referida a 3g/200ml de água, resultando na diminuição do tempo de concentração (*lag time*) da oxidação de LDL, além da proteção de DNA à ação dos radicais livres em participantes com sobrepeso e obesidade (MARTINS, 2010).

BITTENCOURT *et al* (2013) realizou um estudo com células e concluíram que o guaraná exerce efeitos antioxidantes no metabolismo do óxido nítrico (NO), principalmente quando a concentração deste está elevado. O efeito antidepressivo foi avaliado com resultados promissores e com efeito benéfico sobre a cognição, sem alteração da atividade locomotora, o extrato semipurificado do guaraná também mostra um efeito panicolítico (a uma dose de 8 mg/kg) (AUDI *et al.*, 2010; OTOBONE *et al.*, 2005, 2007; RONCON *et al.*, 2011).

Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de grupos paralelos avaliou os efeitos agudos de um suplemento com e sem extrato de guaraná, realizado com 129 adultos jovens saudáveis (18-24 anos), observaram

melhoraram a cognição, fornecendo evidências que a associação do extrato a um suplemento multivitamínico-mineral pode melhorar o desempenho cognitivo e reduzir a fadiga mental associada ao esforço mental sustentado (KENNEDY *et al.*, 2008)

HASKELL *et al* (2007) confirmaram que o guaraná pode trazer benefícios ao desempenho cognitivo e ao humor em adultos jovens. Esse estudo testou 4 diferentes doses de extrato de guaraná: 37,5, 75, 150 e 300mg. Sendo o nível de alerta aumentou conforme o aumento da dose, entretanto os resultados cognitivos de forma geral tiveram desempenho melhor com as duas doses mais baixas. Um outro estudo realizado por PAI e colaboradores (2004), objetivou medir o desempenho cognitivo e humor antes e depois de doses de extrato de guaraná (75mg), ginseng, uma combinação dos dois ou placebo. O guaraná influenciou o desempenho em tarefas que necessitavam de atenção, entretanto com alguma redução na acurácia. A velocidade na realização de tarefas também aumentou, assim como tarefas de subtração seriada e verificação de sentenças. O extrato utilizado apresentava pouca concentração de cafeína (9mg), sendo o resultado não atribuído a ela, além do fato de sua meia-vida ser de aproximadamente 6 horas em humanos não fumantes e a melhora no desempenho em continuar aparente mesmo após o período. Os autores frisam que o estudo foi realizado em uma população de jovens saudáveis e que os resultados não podem ser generalizados a outras populações.

OLIVEIRA *et al* (2013) estudaram o controle de fogachos, os quais caracterizam-se por episódios de sensação de calor, sudorese intensa e ruborização, que podem ser acompanhados por palpitações e ansiedade, em mulheres portadoras de câncer de mama. As pacientes acompanhadas receberam 50 mg de extrato de guaraná por via oral durante duas vezes ao dia e no período de seis semana, cujo extrato continha 7,79% de cafeína e 1,47% de tanino. Avaliaram se tanto a frequência quanto a gravidade dos episódios dos fogachos. Como resultado foram observadas a redução na frequência e na gravidade dos episódios, mas os mecanismos de ação observado nos estudos em detrimento aos efeitos do guaraná para controlar os fogachos não está claro,

o uso do guaraná pareceu seguro, porem há necessidade da realização de mais estudos.

Um estudo realizado por LIMA *et al* (2005) avaliou o efeito da suplementação de guaraná no período de 14 dias, sobre aspectos do metabolismo lipídico em ratos sedentários e treinados. Para isolar o efeito da cafeína de outros componentes do guaraná, foram adotadas duas doses diferentes de extrato integral (G1-0.130 g / kg; G2-0.325 g / kg) ou extrato descafeinado (DG1, DG2). O grupo que não recebeu nenhum dos extratos ganhou mais peso, sendo que os que receberam a maior concentração de extrato obtiveram menor ganho de gordura. As alterações no metabolismo lipídico de ratos suplementados relatados estão associadas ao teor de metilxantina do guaraná.

---

2. JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade no Brasil, principalmente por conta da adoção de maus hábitos de vida por parte da sociedade. Atualmente, está difundida a relação entre hábitos alimentares de um indivíduo ou população com seu estado de saúde, sendo assim o consumo de alimentos ricos em polifenóis pode contribuir positivamente nos parâmetros cardiovasculares e desfechos em saúde. O aumento de publicações sobre os efeitos benéficos dos polifenóis à saúde é notório, estes são amplamente distribuídos em plantas, abundantes em frutas e vegetais e exercem benefícios terapêuticos devido, principalmente, a sua importante capacidade antioxidante. Destaca-se o guaraná (*Paullinia cupana*), como um alimento de origem vegetal com elevadas concentrações de compostos bioativos, apresentando uma diversidade de propriedades farmacológicas relatadas na literatura científica. Diante das heterogeneidades metodológicas encontradas na literatura e das lacunas de informações sobre o guaraná (*Paullinia cupana*), as revisões sistemáticas são necessárias, pois propõem compilar evidências, permitindo tomadas de decisão em saúde. Este tipo de estudo, pode auxiliar a fornecer subsídios para conhecer as metodologias utilizadas para avaliar o consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) sobre parâmetros cardiovasculares em humanos, possibilitar formulação de políticas em saúde pública como estratégia no auxílio à prevenção e controle dos fatores de risco cardiovascular e disseminação do consumo de um alimento nativo do Brasil. Desta forma, este estudo permite investigar as possíveis associações que compreende esta relação, tornando-se pertinente por não haver na literatura nenhum registro envolvendo a temática proposta.

3. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar os efeitos da ingestão do guaraná na saúde cardiovascular, por meio de uma revisão sistemática.

4.2 Objetivos Específicos

- Verificar se há associação inversa entre os efeitos da ingestão do guaraná sobre os fatores de risco cardiovascular: o perfil lipídico, glicêmico e pressão arterial em humanos;
- Identificar os efeitos da ingestão do guaraná sobre a capacidade antioxidante total e atividade das enzimas antioxidantes *in vivo*;
- Verificar se há indícios do consumo do guaraná possibilitando uma ação cardioprotetora;
- Observar se há associação terapêutica entre o consumo do guaraná e manifestações cardiovasculares em humanos.

4.MÉTODOS

4.1 Revisão Sistemática

A revisão sistemática (RS) da literatura é atividade fundamental para a prática baseada em evidência (PBE), pois condensa o conhecimento fracionado em um único estudo, possibilitando ao pesquisador uma cobertura mais abrangente com a realização de um estudo clínico. Atualmente são conduzidas para investigar custo-efetividade, perguntas de diagnóstico e prognóstico, associações genéticas e formulação de políticas (GALVÃO *et al.*, 2015).

O método permite refinar os resultados de vários estudos, propondo identificar os de menor rigor acadêmico e os de maior confiabilidade (CALIRI e MARZIALE, 2000; PEREIRA e BACHION, 2006; SAMPAIO e MANCINI, 2007), procura reunir resultados de estudos primários para aumentar a qualidade das evidências obtidas por meio das amostras fracionadas de cada estudo (HEMINGWAY; BRERETON, 2009). Combinam os achados de vários estudos menores, criando melhores resultados, permitindo provar as inconsistências ou a falta de evidências apontando a necessidade de mais e melhores estudos primários (CHALMER e GLASZIOU, 2009; GUYATT *et al.*, 2011).

Consiste em uma metodologia clara e bem definida, planejada para responder a uma pergunta específica, utilizando métodos através da identificação, seleção, avaliação crítica de estudos e análise de dados. Toda esta estrutura é utilizada para evitar viés (tendenciosidade), visando minimizar os erros nas conclusões, possibilitando que diferentes pesquisadores que seguirem os mesmos passos descritos, cheguem às mesmas conclusões. É, portanto, uma apropriação das melhores evidências externas, contribuindo para a tomada de decisão baseada em evidências (PEREIRA e BACHION, 2006; GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO e PEREIRA, 2014). Sua importância está associada à necessidade de se ter respostas seguras para os diversos procedimentos da prática médica e para o desenvolvimento de programas de saúde pública. Dificilmente um único estudo pode trazer evidências definitivas e o enorme

volume de publicação torna inviável a leitura e avaliação (GREENHALGH, 2008; GUYATT *et al.*, 2011).

Difere da revisão tradicional, conhecida também como revisão narrativa da literatura, pois responde a uma pergunta mais pontual. (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011). As revisões bibliográficas tradicionais possuem desvantagens, pois os trabalhos são combinados de maneira subjetiva, podendo dificultar a identificação, controle e exclusão de vieses, apesar da revisão sistemática ser, também, susceptível a vícios, se forem considerados tantos os intrínsecos a cada ensaio clínico como os de seleção, sendo necessário o controle de todas as etapas de construção (ALDERSON e GREEN, 2004; PAI *et al.*, 2004). Para superar possíveis vieses em cada etapa exige-se o planejamento de um protocolo rigoroso sobre busca e seleção das evidências, avaliação da validade e aplicabilidade, síntese e interpretação dos dados oriundos das evidências científicas (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

A revisão sistemática é realizada com base em um protocolo que determina a priori os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, as bases de dados selecionadas para a pesquisa, e estabelece os critérios para a avaliação da qualidade dos estudos e seleção daqueles que comporão a análise agregada (ALDERSON e GREEN, 2004; PAI *et al.*, 2004). Deste modo, os métodos utilizados para realizar a elaboração de revisões sistemáticas preveem: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados para realização de metanálise; (7) avaliação da qualidade das evidências; e (8) redação e publicação dos resultados (GALVÃO e PEREIRA, 2014). Cada um desses momentos é planejado no protocolo da revisão sistemática considerando critérios que os validam, para minimizar o viés e outorgar qualidade à metodologia (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

Uma RS não necessariamente inclui uma metanálise, pois nem sempre é possível ou apropriado, caso existam poucos ou nenhum estudo comparável ou homogêneos, visto que uma metanálise é “uma síntese estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito” (BRASIL, 2011).

A condução desse estudo de revisão sistemática, o qual propôs verificar os efeitos do consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) sobre os efeitos risco cardiovasculares em humanos, foi realizada de acordo com as diretrizes do *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (LIBETATI *et al.*, 2009) e a avaliação do risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados foi estabelecida pela *Cochrane Collaboration*. (HIGGINS e GREEN, 2011). No início do estudo não foram encontradas outras revisões sistemáticas com a temática proposta nas bases de dados eletrônicas *Cochrane Library*, *Embase*, *Lilacs*, *Pubmed*, *Scopus* ou *Web of Science*; nem no Prospective International Bank of Systematic Reviews (PROSPERO). Para elaboração, o presente protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO mediante número CRD42018083312.

4.2 Identificação dos estudos

As pesquisas foram realizadas por meio de seis bases de dados eletrônicas (*Cochrane Library*, *Embase*, *Lilacs*, *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*), apresentadas no Quadro 1. Foi considerado o período para seleção dos estudos publicados Dezembro de 2000 até Dezembro de 2017. Propõem uma estratégia de busca ampla que contemple as principais bases de dados bibliográficos da grande área da saúde, afim de contribuir para a minimização de vieses de seleção e publicação de artigos. Além disso, as referências dos artigos foram analisadas, e os autores correspondentes foram contatados quando necessário, a fim de agregar informações faltantes ou questionamentos, além da disponibilidade do estudo original. A última busca para a etapa de identificação dos estudos foi realizada em 10 de Janeiro de 2018.

Quadro 1: Bases de dados eletrônicas utilizadas e suas principais finalidades.

Base de Dados	Endereço Eletrônico
<i>Cochrane Library</i>	http://www.cochranelibrary.com/
<i>Embase</i>	https://www.embase.com/
<i>Lilacs</i>	https://lilacs.bvsalud.org/
<i>Pubmed</i>	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
<i>Scopus</i>	https://www.scopus.com/
<i>Web of Science</i>	https://login.webofknowledge.com/

Os descritores assim como os seus respectivos termos utilizados para a seleção dos estudos nas bases de dados eletrônicas selecionadas, foram localizados através da lista do *Medical Subject Headings (MeSH Terms)*, disponível na *United States National Library of Medicine*, apresentados no Quadro 2. Para cada estratégia foi utilizada a lógica booleana com o operador “OR” (aditivo), e entre as linhas o operador “AND” (delimitador). Tais descritores e seus respectivos termos os quais fossem relacionados, foram inseridos nas bases de dados de acordo com a seguinte ordem:

1. População: *Human* OR *Humans*
2. Exposição: *Guaraná* OR *Paullinia cupana*
3. Desfechos: Indicadores de risco cardiovascular (itens 3 ao 9 do Quadro 2 foram adicionados separadamente)

Como estratégia de busca foram utilizados descritores referente a

Descritores*	Termos relacionados
1. Human	Human OR Humans OR <i>in vivo</i>
2. Guaraná	Guarana OR <i>Paullinia cupana</i>
3. Systolic Blood Pressure	Systolic blood pressure OR High blood pressure OR Hypertension
4. Waist Circunference	Abdominal Obesity OR Waist circumference OR Abdominal Fat OR Adiposity OR Central Adiposity OR Central Fat OR Central Fatness OR Central Obesity
5. Fasting Blood Glucose	High Blood Glucose OR Hyperglycemia OR Glucose intolerance OR Insulin resistance
6. Triglycerides	Triglycerides OR Hypertriglyceridemia OR Triacylglycerol OR Dyslipidemia
7. LDL Cholesterol	LDL Cholesterol OR Low Density Lipoprotein Cholesterol
8. HDL Cholesterol	HDL Cholesterol OR High Density Lipoprotein Cholesterol
9. Metabolic Syndrome	Metabolic Syndrome OR Plurimetabolic Syndrome OR Metabolic syndrome x OR Syndrome X OR Ideal cardiovascular health OR Metabolic disorders

população, exposição e desfechos de risco cardiovascular, excluindo o parâmetro relacionado ao tipo de estudo, devido em rastreo piloto realizado anteriormente houve restrição significativa na quantidade de artigos, podendo ocorrer eliminação de artigos potencialmente relevantes para a construção da revisão sistemática.

Quadro 2: Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática

*O operador booleano “AND” foi utilizado entre os descritores para restringir a busca

Dois pesquisadores avaliaram os artigos de forma independente, decidindo pela “inclusão” ou “exclusão” dos dados, sendo as discordâncias resolvidas por consenso. Os artigos potencialmente relevantes foram utilizados na íntegra e avaliados de acordo com os critérios estabelecidos de elegibilidade e exclusão.

4.3 Questão norteadora

Assim, o presente estudo propõe a seguinte questão:

O consumo e/ou suplementação do guaraná (Paullinia cupana) tem ação na saúde cardiovascular e no controle dos fatores de risco em humanos?

4.4 Critérios de elegibilidade

Foram considerados como critério de inclusão: ensaios clínicos experimentais, os quais relacionam e avaliam o consumo e/ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) em detrimento à saúde cardiovascular e fatores de risco associados; conduzidos em humanos; artigos publicados em português, inglês e espanhol, periódicos publicados de Dezembro de 2000 a Dezembro de 2017; estudos identificados de acordo com as bases de dados eleitas, de periódicos nacionais e internacionais; os estudos os quais atenderam a estes critérios, foram selecionados. Para identificação inicial dos estudos, utilizou-se o questionário apresentado no Apêndice 1.

Para população dos estudos foram considerados participantes humanos, adultos e idosos, sem distinção de gênero (feminino e masculino), portadores de doenças cardiovasculares com ou sem associação de fatores de risco (hipertensão, colesterol elevado, sejam tabagistas, sedentários, e/ou diabéticos), fazendo uso contínuo ou não de tratamento medicamentoso associado.

No critério exposição, foram considerados os estudos com administração ou suplementação utilizando o guaraná (*Paullinia cupana*), em suas diversas formas de administração (em pó e diluído, por infusão ou cápsulas isoladas). A administração poderia ser realizada em doses fracionadas (diárias ou semanal) ou em dose única (mega dose). Foram consideradas as intervenções com a presença de grupo controle, sendo considerados os participantes que receberam

placebo ou outro tipo de intervenção ou nenhuma intervenção.

Foram estabelecidos como desfechos principais, os componentes referentes à síndrome metabólica, uma vez que estes são comumente utilizados para indicar risco cardiovascular. Para tanto, os critérios de elegibilidade encontram-se resumidos no Quadro 3.

Quadro 3: Definição dos critérios de elegibilidade

Crítérios de Elegibilidade	Estudo Clínico Randomizado
População	Conduzidos em humanos, sem determinação de faixa etária, portadores de doenças cardiovasculares com ou sem associação de fatores de risco.
Exposição	Consumo ou suplementação do guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)
Desfecho	Indicadores de risco cardiovascular (pressão arterial sistólica, circunferência da cintura, glicemia de jejum, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, lipoproteína de alta intensidade (HDL) colesterol, e síndrome metabólica) *. As variáveis podem ser analisadas individualmente e também associação (por exemplo síndrome metabólica)

*Outros termos relacionados estão descritos no Quadro 2 (itens 3 ao 9)

4.5 Critérios de exclusão

Foram considerados estudos excluídos da seleção, os quais não preencheram um ou mais dos seguintes critérios:

- 1) Artigos de revisão;
- 2) Publicações em teses ou dissertações;
- 3) Relato do consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) em associação com outros compostos, sem que houvesse comparação com grupo que utilizasse somente o guaraná.
- 4) Estudos os quais não apresentavam desfechos cardiovasculares em associação com consumo ou suplementação de guaraná.

4.6 Avaliação e análise dos dados

Artigos elegíveis foram selecionados através da seguinte sequência:

- 1) Identificação de artigos publicados nos idiomas Inglês, Português e Espanhol;
- 2) Seleção de título dos artigos;
- 3) Seleção dos resumos dos artigos;

- 4) Leitura do artigo completo para determinar se o mesmo preenchia os critérios prévios de elegibilidade.

Os artigos foram salvos no gerenciador de referência *EndNote Web 7.0* (Thomson Research Soft., Carlsbad, Estados Unidos). A avaliação dos aspectos metodológicos (leitura, avaliação e posteriormente, a extração dos dados dos artigos originais) foi realizada com auxílio de dois avaliadores (Andressa Ferreira Campos e Mariana de Oliveira Ávila), de forma independente, resultando em uma classificação quanto à qualidade dos mesmos e suas eventuais discordâncias resolvidas por consenso.

Após a seleção preliminar dos títulos e resumos dos estudos, os artigos identificados como relevantes, foram impressos para a leitura na íntegra. Os dados extraídos de cada artigo possibilitaram preencher o formulário de extração de dados por cada revisor (Apêndice 2), incluindo dados referente a identificação como autor, título do artigo, tamanho da amostra, características do estudo, característica da intervenção (composição, dosagem utilizada e período), definição da exposição e desfecho, possíveis vieses, conclusões principais e outras observações relatadas.

O *check-list* PRISMA (ANEXO 2, Quadro 5) foi utilizado para nortear o desenvolvimento da RS. A recomendação PRISMA consiste em um *checklist* com 27 itens, objetiva ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e metanálises (MOHER *et al*, 2015), não tem como finalidade ser um instrumento de avaliação das revisões sistemáticas e metanálises, mas pode ser utilizado para tal, pois estabelecem padrões de apresentação que foram considerados indispensáveis à transparência da aplicação do método da revisão (SILVEIRA *et al.*, 2015).

4.7 Avaliação da qualidade

Considera-se viés como qualquer resultado, análise ou interferência que desvie da verdade, ou processos que levem a este desfecho, por exemplo: deficiência nas coletas de dados, análises estatísticas e interpretações, publicação inconsistentes de dados, possibilitando conclusões incertas. Objetivou diminuir vieses a fim de agregar conhecimentos em potenciais comparações e guiar a interpretação dos resultados obtidos. Durante essa etapa, os estudos foram avaliados a partir da presença de vieses de seleção

(diferenças sistemáticas entre grupos), de desempenho (interesse de investigação e diferenças sistemáticas em atenção à saúde), perdas de seguimentos (diferenças sistemáticas de abandono ou desistência nos grupos dos estudos) e de detecção (diferenças sistemáticas na avaliação dos desfechos).

A análise de vieses dos artigos originais incluídos para a revisão sistemática, foi realizada por meio da ferramenta para avaliação de risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados descrita na *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenção), versão 5.1.0. (Anexo 1, Quadro 4). O Manual encontra-se disponível no programa *Review Manager* (REVMAN), criado para a elaboração e manutenção de revisões sistemáticas. (HIGGINS e GREEN, 2011; REVMAN, 2012). O sumário referente a avaliação do risco de viés dos estudos encontra-se representado na Tabela 6.

4.8 Financiamento

Esta dissertação possui apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Bolsa de Mestrado.

4.9 Conflito de interesse

A construção da revisão sistemática não apresenta conflito de interesse em sua estruturação e condução.

5.RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta os resultados para cada descritor de saúde cardiovascular a partir das seis bases de dados eletrônicas selecionadas nesta revisão, possibilitando uma resultante de 142 artigos encontrados de acordo com as estratégias de busca definidas.

Quanto aos indicadores de risco cardiovascular, a pressão arterial

Tabela 2: Número de artigos encontrados por descritor em saúde cardiovascular, de acordo com cada base de dados eletrônicas

Descritores/ Bases de Dados	Cochrane	Embase	Lilacs	Pubmed	Scopus	Web of Science	Total
1. Systolic Blood Pressure	6	2	7	16	20	3	54
2. Waist Circunference	1	-	1	5	4	-	11
3. Fasting Blood Glucose	3	-	-	3	7	1	14
4. Triglycerides	2	10	1	4	6	3	26
5. LDL Cholesterol	1	2	1	4	5	2	15
6. HDL Cholesterol	1	-	1	2	3	-	7
7. Metabolic Syndrome	-	1	1	7	5	1	52
Total	14	15	12	41	50	10	142

sistólica foi o mais abordado, seguido pela síndrome metabólica e posteriormente os parâmetros relacionados aos triglicerídeos e perfil de LDL colesterol. Em contrapartida, o HDL colesterol foi o indicador que obteve menos dados rastreados.

A figura 4 resume o processo de seleção dos estudos. Foram identificados 142 estudos, de acordo com os descritores definidos, após a exclusão de duplicatas (87), 55 artigos foram selecionados. Seguindo os critérios de seleção, após a revisão dos títulos e resumos, 28 artigos foram impressos para serem lidos e revisados na íntegra. Como motivos de exclusão foram subdivididos em

associação do guaraná com outros compostos em formulações utilizadas nos estudos, ou apresentavam outros desfechos em saúde ou outro tipo de estudo e metodologia adotada, os títulos dos estudos excluídos nas etapas de seleção encontram-se no Apêndice 3. Sendo assim, após todas as etapas de seleção dos estudos, 5 artigos foram selecionados e incluídos para análise dos dados e interpretação dos resultados.

Figura 4: Fluxo da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática através da recomendação PRISMA

Dos artigos elegíveis, 4 foram conduzidos no Brasil (Tabela 3), destacando o município brasileiro de Maués, localizado no interior do estado do Amazonas, o qual é considerado um dos mais antigos produtores e consumidores do fruto, apenas 1 estudo selecionado foi conduzido no exterior, Austrália. A metodologia dos estudos compilados foi de característica

experimental, como previamente definida nos critérios de inclusão. Apesar de ter sido selecionado um artigo publicado em 2004, verificou-se um grande interesse crescente por essa temática nos últimos sete anos (80% dos estudos foram publicados após 2011). Dois artigos (KREWER *et al.*, 2011 e PORTELLA *et al.*, 2013) avaliaram a mesma população, entretanto, ambos foram incluídos nesta revisão, uma vez analisaram desfechos diferentes ou exposições com outras covariáveis no modelo de ajuste.

Foi possível verificar a ampla heterogeneidade nas metodologias apresentadas, destacando as formas de administração ou suplementação do objeto de estudo (guaraná) sendo citados por meio cápsulas (MEYER e BALL, 2004; KREWER *et al.*, 2014), consumo autorrelatado (KREWER *et al.*, 2011; PORTELLA *et al.*, 2013) e por meio de diluição em água (YONEKURA *et al.*, 2016). Além das diferentes formas de exposição do guaraná (Tabela 4), houve uma diversidade quanto as dosagens e medidas de concentração utilizadas, e a composição fotoquímica da exposição em diferentes compostos bioativos (cafeína, catequinas e outros). Pode-se avaliar diferentes parâmetros de desfecho quanto aos fatores de risco cardiovascular propostos, como perfis lipídicos (LDL colesterol, HDL colesterol), enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase), pressão arterial (sistólica e diastólica), composição corporal (IMC e CC), glicemia, síndrome metabólica e diversas associações.

A Tabela 5 apresenta as associações descritas nos artigos selecionados de acordo com cada indicador de risco cardiovascular. A exposição analisada refere-se ao consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*), sendo descrito na mesma linha do primeiro autor do artigo. As colunas estão divididas em associações estatisticamente significativas de acordo com o parâmetro de risco cardiovascular analisado por cada estudo. Quando o artigo não avaliou determinado desfecho, ilustrou-se com um traço (-). O desfecho referente ao perfil lipídico foi o resultado mais avaliado (60% dos estudos) e com associação positiva. Dois artigos analisaram a pressão arterial sistólica, obesidade e síndrome metabólica e AOPP (proteína oxidativa avançada), quanto as outras associações referentes a pressão arterial diastólica, circunferência da cintura e

componentes do metabolismo oxidativo (catalase, glutathione peroxidase, IL-1 β , IL-10, IFN- γ , TNF- α e IL-6) foram associados apenas um estudo de cada fator.

Para avaliar os principais riscos de viés, os dados foram compilados na Tabela 6 baseados na *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Quanto o viés de seleção, este foi um dos principais verificados entre os estudos selecionados, principalmente quanto a geração de sequência aleatória devido as metodologias ou delineamento dos estudos não apresentarem explicitamente sobre controle, alocação randômica dos participantes. Sobre os vieses de desempenho, viés de detecção e viés de comunicação não houveram dados suficientes para permitir o julgamento destes. Apenas o estudo de YONEKURA *et al* (2016) apresentou características referente ao viés de atrito, devido ao estudo ser iniciado com 15 e posteriormente terminou com 12 indivíduos, quanto aos outros estudos, estes não apresentaram perda de amostra durante o desenvolvimento do experimento. De maneira geral, a seleção dos estudos quanto avaliação dos principais vieses apresentou baixo risco.

TABELA 3: Características dos estudos elegíveis da revisão sistemática de associação entre o consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) e fatores de risco cardiovascular

Primeiro Autor	Ano de Publicação	Local do Estudo	Nome do Estudo – Título do Artigo	Amostra (n)	Idade da amostra (anos)	Desenho do Estudo
MEYER e BALL, 2004	2004	Tasmânia, Austrália	Psychological and Cardiovascular Effects of Guaraná and Yerba Mate: A Comparison with Coffee	18 indivíduos do sexo feminino	17-35 anos	Experimental Randomizado
KREWER et al., 2011	2011	Maués Amazonas-Brasil	Habitual Intake of Guaraná and Metabolic Morbidities: An Epidemiological Study of an Elderly Amazonian Population	637 idosos	(≥60 anos)	Experimental
PORTELLA et al., 2013	2013	Maués Amazonas-Brasil	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth) effects on LDL oxidation in elderly people: an <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> study	42 idosos (22H e 20M)	(≥60 anos)	Experimental
KREWER et al., 2014	2014	Brasil	Guaraná, a supplement rich in caffeine and catechin, modulates cytokines: evidence from human <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> protocols	14 adultos saudáveis com sobrepeso e sem comorbidades (6H e 8M)	ND	Experimental Randomizado
YONEKURA et al., 2016	2016	São Paulo – Brasil	Bioavailability of catechins from guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects	12 indivíduos saudáveis com excesso de peso (11 M e 1H)	20-65 anos	Experimental

Siglas: ND: Não disponível

TABELA 4: Descrição dos estudos sobre consumo ou suplementação do guaraná e indicadores de fatores de risco cardiovascular em humanos: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados

Primeiro Autor	Método de avaliação da exposição e Período	Consumo ou suplementação (Dose)	Desfecho	Índice Estatístico	Covariáveis no Modelo Ajustado	Risco de Viés
MEYER e BALL, 2004	Cápsula – 2 dias diferentes de intervenção, durante 1 semana	Cápsula de guaraná (100 mg de cafeína)	PA, função cognitiva e estado de alerta pós almoço	Prevalência	PA sistólica e PA diastólica, frequência de pulso, classificação de humor e raciocínio lógico.	Viés de Seleção
KREWER et al., 2011	Ingestão e não ingestão de guaraná habitualmente	Consumo autorrelatado	Obesidade, SM, CC, PA sistólica e PA diastólica, medicações, LDL colesterol e AOPP.	Razão de Chance, Prevalência	IMC, PA, glicemia e SM, idade, tabagismo, sexo, doenças cardiovasculares e uso de medicamentos	Viés de Seleção
PORTELLA et al., 2013	Consumo habitual (5x/semanal) e não ingestão.	Consumo autorrelatado	Oxidação sérica e LDL colesterol.	Prevalência	IMC, PA, CC, glicose, parâmetros lipídicos.	Viés de Seleção
KREWER et al., 2014	Cápsula - 14 dias	90 mg/dia (12,24% cafeína, 6,7% teobromina, 4,3% catequinas)	Citocinas inflamatórias, glicemia, IMC, CC, PA.	Prevalência	Modulação de citocinas pró inflamatórias (IL- β , IL-6, TNF- α , IFN- γ e IL-10), glicose, IMC, CC, idade	Viés de Seleção
YONEKURA et al., 2016	Ingestão por diluição (em pó) – 15 dias	3 g de guaraná/dia (90 mg catequina, 60 mg epicatequina e 20 mg proantocianidinas) – 300 ml água	Enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase) e biomarcadores do estresse oxidativo (LDL oxidativo)	Prevalência	IMC, CC, enzimas antioxidantes e catequinas plasmáticas	Viés de Seleção Viés de Atrito

Siglas: PA: Pressão arterial; CC: Circunferência da cintura; LDL: Lipoproteína de baixa densidade – colesterol; SM: Síndrome metabólica; IMC: Índice de Massa Corporal; AOPP: Produtos de oxidação de proteínas; Cat: Catalase; GPx.: Glutathione Peroxidase; IL-1 β : Interleucina 1-beta; IL-10: Interleucina 10; IFN- γ : Interferon gama; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6.

TABELA 5: Associações significativas encontradas nos estudos em detrimento ao consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) e indicadores de risco cardiovascular em humanos

ESTUDOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES	PRESSÃO ARTERIAL		CC	PERFIL LIPÍDICO		OBESIDADE	SM	COMPONENTES DO METABOLISMO OXIDATIVO							
	PASist	PADiast		LDL	HDL			AOPP	Cat.	GPx.	IL-1 β	IL-10	IFn- γ	TnF- α	IL-6
MEYER e BALL, 2004	SIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KREWER <i>et al.</i> , 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	-	SIM	SIM	SIM	-	-	-	-	-	-	-
PORTELLA <i>et al.</i> , 2013	-	-	-	SIM	-	SIM	SIM	SIM	-	-	-	-	-	-	-
KREWER <i>et al.</i> , 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
YONEKURA <i>et al.</i> , 2016	-	-	-	SIM	-	-	-	-	SIM	SIM	-	-	-	-	-
Total	2	1	1	3	-	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1

Siglas: PASist: Pressão arterial sistólica; PADiast: Pressão arterial diastólica; CC: Circunferência da cintura; LDL: Lipoproteína de baixa densidade – colesterol; HDL: Lipoproteína de alta densidade – colesterol; SM: Síndrome metabólica; AOPP: Produtos de oxidação de proteínas; Cat: Catalase; GPx.: Glutathione Peroxidase; IL-1 β : Interleucina 1-beta; IL-10: Interleucina 10; IFn- γ : Interferon gama; TnF- α : Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6.

TABELA 6: Sumário da avaliação do risco de viés

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS							
FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAR O RISCO DE VIES							
AUTOR, ANO E LOCAL DE ESTUDO	VIES DE SELEÇÃO		VIES DE DESEMPENHO	VIES DE DETECÇÃO	VIES DE ATRITO	VIES DE COMUNICAÇÃO	OUTRO VIES
	GERAÇÃO DE SEQUENCIA ALEATORIA	OCULTAÇÃO DE ALOCÇÃO	CEGAMENTO DOS PARTICIPANTES E PESSOAL	CEGAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	DADOS DOS RESULTADOS INCOMPLETOS	RELATÓRIOS SELETIVOS	OUTRAS FONTES DE VIES
MEYER e BALL, 2004	Os autores referem alocação randômica, mas não explicito.	Suplementação por cápsulas, os pesquisadores descreveram cuidados para manter as concentrações iguais de cafeína por grupo em estudo.	Não foi feita menção ao cegamento	Informação insuficiente para permitir o julgamento	O estudo iniciou e terminou com 18 indivíduos do sexo feminino	Não há sugestões de dados não apresentados	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés
KREWER et al., 2011	Estudo controlado, mas não explicito.	Avaliaram o consumo autorrelatado	Não foi feita menção ao cegamento	Informação insuficiente para permitir o julgamento	O estudo iniciou e terminou com 637 indivíduos idosos	Não há sugestões de dados não apresentados	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés
PORTELLA et al., 2013	Estudo controlado mas não explicito.	Avaliaram o consumo autorrelatado	Não foi feita menção ao cegamento	Informação insuficiente para permitir o julgamento	O estudo iniciou e terminou com 42 indivíduos	Não há sugestões de dados não apresentados	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés
KREWER et al., 2014	Delineamento controlado por placebo, randomizado.	Voluntários suplementados por cápsulas	Não foi feita menção ao cegamento	Informação insuficiente para permitir o julgamento	O estudo iniciou e terminou com 14 voluntários	Não há sugestões de dados não apresentados	Considera-se um estudo piloto pelo <i>n</i> utilizado
YONEKURA et al., 2016	Não é feita referência em relação a alocação dos sujeitos	Consumo controlado (3g de guaraná diluídos em 300ml de água)	Não foi feita menção ao cegamento	Informação insuficiente para permitir o julgamento	O estudo iniciou com 15 e terminou com 12 indivíduos	Não há sugestões de dados não apresentados	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

5.1 Consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) e indicadores de risco cardiovascular

PRESSÃO ARTERIAL

Dois estudos investigaram a relação do consumo e suplementação do guaraná e parâmetros relacionados a pressão arterial. Estudo desenvolvido com 637 idosos em Maués, Amazonas, realizado por KREWER *et al* (2011), dividiu os participantes em dois grupos de acordo com o consumo habitual de guaraná: consomem guaraná e não consomem guaraná. O grupo que relatou consumo apresentou menor prevalência de hipertensão, além de menor pressão sistólica e diastólica. A análise múltipla dos dados mostrou que os resultados foram independentes para idade e sexo, indicando um efeito protetor do consumo habitual de guaraná. Além disso, os idosos que não consumiam guaraná apresentaram maior prevalência de histórico de infarto de miocárdio e acidente vascular cerebral.

Estudo conduzido por MEYER e BALL (2004), propôs avaliar os efeitos psicológicos e cardiovasculares do café, guaraná e erva-mate no funcionamento cardiovascular, humor e desempenho cognitivo e determinar o potencial dessas bebidas quanto efeitos de sonolência no pós-almoço. Setenta e uma participantes do sexo feminino, entre 17 e 35 anos de idade foram recrutados de um curso de psicologia introdutória na Universidade da Tasmânia, Austrália, dentre as quais 18 participantes foram suplementadas somente com guaraná, sendo as cápsulas apresentavam concentração de 100mg de cafeína. O experimento exploratório foi realizado em dois dias (almoço / não almoço), durante três sessões (antes de beber a bebida, e mais tarde 60 e 150 minutos depois de beber as bebidas). Como resultado foi observado que o guaraná aumentou pressão arterial sistólica e precisão em uma tarefa de vigilância. Os autores recomendam pesquisas adicionais antes de quaisquer conclusões definitivas sobre os efeitos de guaraná, porém consideram um indício em perfis pressóricos.

CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA

Quanto ao parâmetro circunferência da cintura, apenas um estudo (KREWER *et al.*, 2011), citou e obteve associação positiva com esta medida em detrimento ao consumo do guaraná. Os participantes foram estratificados em dois grupos baseados em dados referentes ao consumo auto relatados: aqueles que habitualmente ingeriam e aqueles que nunca ingeriram guaraná. No grupo que relatou nunca consumir guaraná, as principais motivações eram antipatia do sabor e da experiência da taquicardia como consequência da alta concentração de cafeína; entre os idosos que relatavam consumir habitualmente, notou-se que os mesmos consumiam em sua maioria, desde jovens, além disso faziam uso pelo menos duas ou mais vezes por semana. Sendo assim, quanto ao parâmetro referente a circunferência da cintura foi possível obter como resultado que idosos do sexo masculino, sendo o grupo que consumia o guaraná mostrou menor circunferência da cintura dos participantes que relataram não consumir; entre o sexo feminino não houve diferença entre os grupos.

KREWER *et al* (2011), sugerem um possível efeito protetor do consumo do guaraná. Além, da menor prevalência de obesidade no grupo de consumo, a associação entre o consumo e menor medida da circunferência da cintura em homens tem impacto epidemiológico potencial uma vez que esta é associada com maior mortalidade, sendo considerada como uma medida de obesidade abdominal correlacionada com o risco cardiovascular.

PERFIL LIPÍDICO

Investigações experimentais sugeriram que o consumo de guaraná (*Paullinia cupana*) está associado a uma menor prevalência de doenças metabólicas cardiovasculares e tem efeitos positivos sobre o metabolismo lipídico, principalmente relacionado aos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), sendo a oxidação do LDL colesterol um evento inicial importante no desenvolvimento da aterosclerose. O guaraná, semelhante a outros alimentos ricos em cafeína e catequinas, como o chá verde (*Camellia sinensis*), por exemplo, o qual já foi bem estudado pela literatura (BABU e LIU, 2008). Estes compostos apresentam efeito sobre a oxidação do LDL, o que poderia explicar parcialmente os efeitos protetores em doenças cardiometabólicas (VELAYUTHAM *et al.*, 2008), essas suposições levam a

verificar se o guaraná pode ter uma possível atividade antiaterogênica, promovendo efeito cardioprotetor ao inibir a agregação plaquetária. Sabe-se que a peroxidação lipídica induzida por radicais livres é associada com a patogênese de várias doenças, o guaraná tem efeito associado a este processo por apresentar alto teor de tanino em suas sementes, que atingem concentrações entre 16% e 31% de concentração (PORTELLA *et al.*, 2013).

No estudo conduzido por PORTELLA *et al.* (2013), foi encontrada uma associação entre o consumo habitual de guaraná e concentrações mais baixas de colesterol (total e LDL) e produtos da oxidação avançada de proteínas (AOPP). O efeito potencial do guaraná sobre os níveis de LDL, bem como sobre os AOPP, poderia fornecer uma possível explicação causal para a menor prevalência de algumas doenças metabólicas cardiovasculares observadas no estudo de Maués. Como suposições, na condição real *in vivo*, os polifenóis e metilxantinas no plasma podem funcionar em conjunto para evitar a oxidação do LDL. Os autores sugerem que os polifenóis do guaraná exercem efeitos preventivos sobre o LDL-colesterol, onde estes, poderiam incorporar em partículas de LDL, transformando o soro de indivíduos que ingeriram o guaraná, menos suscetível à oxidação.

É importante ponderar algumas considerações associadas com o desenho metodológico do protocolo *in vivo*. Como o estudo foi realizado utilizando um grupo de sujeitos idosos, e sem controle para as quantidades de guaraná ingeridas ou a ingestão de alimentos ricos em antioxidantes ou compostos bioativos, é importante conduzir estudos controlados adicionais sobre o possível efeito da ingestão de guaraná sobre a oxidação do LDL níveis para confirmar os resultados descritos. As catequinas estudadas *in vivo* promovem ação de inibição de enzimas pró-oxidantes e indução de enzimas antioxidantes, sendo assim, torna o guaraná como um promissor protetor contra aterogênese.

Um segundo estudo KREWER *et al.* (2011), examinaram a prevalência de doenças metabólicas em detrimento a ingestão habitual do guaraná e se houve interferência nos componentes do metabolismo oxidativo. Ao comparar a associação entre idosos que habitualmente consumiam guaraná e aqueles que não relatavam o consumo, resultou-se que os idosos do sexo masculino, quanto aos marcadores bioquímicos, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos: consomem guaraná e não consomem, exceto os produtos da

oxidação avançada de proteínas (AOPP), estes foram menores entre os que consumiam guaraná. Porém, entre o sexo feminino, o grupo de consumo habitual apresentou menores concentrações de LDL-colesterol e valores AOPP foram significativamente reduzidas.

Este estudo descreve um importante resultado sobre a associação entre a ingestão do guaraná e concentrações de AOPP. Alterações nas concentrações de AOPP estão relacionadas ao controle glicêmico deficiente, um importante fator na geração de oxidação proteica em pacientes com diabetes tipo 2, repercutindo em complicações da doença, principalmente nefropatia, sendo que AOPP um dos agentes causais (CAKATAY, 2005). A oxidação de proteínas e a glicosilação são modificações pós-tradução implicadas no desenvolvimento patológico de muitas doenças relacionadas à idade, doença crônica, dislipidemia, complicações diabéticas e outras também relacionadas ao estresse oxidativo (KREWER *et al.*, 2011). Os resultados encontrados em detrimento aos AOPP possivelmente estão relacionados aos taninos encontrados também no guaraná, demonstrando um maior número de usuários habituais de guaraná apresentou baixos níveis de AOPP, sugerindo um efeito protetor do guaraná relacionado ao dano oxidativo da proteína, o efeito do guaraná sobre esses marcadores do metabolismo oxidativo, como os níveis de AOPP em humanos, nunca foi antes descrito.

YONEKURA e colaboradores (2016), avaliaram os efeitos do guaraná sobre as atividades das enzimas antioxidantes fase II e biomarcadores de estresse oxidativo, entre eles a oxidação LDL *ex vivo*, em indivíduos saudáveis com sobrepeso. Doze participantes (1 mulheres e 1 homem de 23 a 63 anos de idade) completaram um período de 15 dias de ingestão diária de 3 g de sementes de guaraná em pó (composição de 90 mg catequina e 60 mg epicatequina) diluídas em 300ml de água. Amostras de sangue foram coletadas no primeiro e último dia do período de intervenção, jejum e 1 h pós-dose. A intervenção não teve efeito no peso corporal, IMC, circunferência da cintura e glicemia em jejum.

A ingestão única de guaraná melhorou significativamente a oxidação de LDL plasmática *ex vivo* e o tempo de atraso na oxidação do LDL aumentou no primeiro dia de estudo. Diferentemente das catequinas, a cafeína permaneceu na circulação e ainda pode ser detectado em indivíduos em jejum em o dia seguinte ao consumo da bebida guaraná. No entanto, o aumento da cafeína

plasmática em indivíduos em jejum no dia 15 não refletiu em maior tempo de retardamento da oxidação do LDL. Compostos antioxidantes precisam estar presentes na corrente sanguínea a fim de exercer efeito direto sobre as lipoproteínas plasmáticas e para auxiliar na eliminação dos radicais livres na circulação e nos tecidos.

Este foi um estudo piloto sobre o guaraná e teve pequeno número de participantes. No entanto, uma melhoria significativa de muitos marcadores de estresse oxidativo pode ser observado e eles confirmam que o guaraná é uma rica fonte de catequinas que são biodisponível e contribuem para reduzir o estresse oxidativo em indivíduos clinicamente saudáveis com excesso de peso, por uma ação antioxidante das catequinas absorvidas e *up-regulation* de enzimas antioxidantes. Mais estudos são necessários a fim de esclarecer detalhes sobre os mecanismos subjacentes dos efeitos do guaraná na saúde humana.

OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Estudo controlado realizado por PORTELLA *et al* (2013) para analisar a associação entre o consumo habitual de guaraná e a prevalência de doenças metabólicas (obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia) em uma população idosa que vivia na região ribeirinha da Amazônia (Maués-AM), observou uma menor prevalência de obesidade e síndrome metabólica nos indivíduos que relataram consumo habitual de guaraná do que em indivíduos que relataram nunca ingerir guaraná.

O estudo de KREWER e outros (2011), avaliou as associações entre a ingestão de guaraná relatada e distúrbios metabólicos como obesidade e síndrome metabólica. Os participantes foram classificados nos seguintes grupos com base em seu índice de massa corporal (IMC): $IMC > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ (obesos), $IMC \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ e $< 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ (excesso de peso), grupo controle (sem excesso de peso) referente ao $IMC < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$. A hipertensão foi considerada presente quando o indivíduo apresentava pressão arterial sistólica (PAS) $> 140 \text{ mmHg}$ e / ou pressão arterial diastólica (PAD) $> 90 \text{ mmHg}$, quando medida em um mínimo de duas ocasiões separadas por um mês, ou quando drogas anti-hipertensivas foram utilizadas. Também foram incluídos sujeitos com hipertensão grave, isto é, PAS $> 160 \text{ mmHg}$ e / ou PAD $\geq 100 \text{ mmHg}$. *Diabetes mellitus* (tipo 2) foi

considerado presente quando duas medidas independentes demonstraram que o indivíduo tinha níveis de glicose acima de 126 mg/dL ou se o indivíduo estava usando drogas hipoglicemiantes. A síndrome metabólica foi diagnosticada quando o participante preenchia três ou mais dos seguintes critérios: (1) hipertensão arterial: pressão arterial $\geq 130 / 85$ mmHg ou em tratamento para hipertensão; (2) hipertrigliceridemia: plasma em jejum triglicerídeos ≥ 150 mg / dL; (3) HDL baixo: colesterol HDL em jejum < 40 mg / dL em homens, < 50 mg / dL em mulheres; (4) hiperglicemia: nível de glicose em jejum de ≥ 110 mg / dL ou sob tratamento para diabetes; (5) obesidade central: circunferência da cintura > 88 ou > 102 cm em mulheres e homens, respectivamente. O grupo que relatou consumo habitual do guaraná, apresentou menor prevalência de obesidade e síndrome metabólica, sendo os resultados independentes para idade e sexo, indicando um efeito protetor ao consumo do guaraná.

COMPONENTES DO METABOLISMO OXIDATIVO

KREWER *et al* (2014) estudaram a modulação de citocinas pelo guaraná *in vitro* e *in vivo*, em 14 adultos saudáveis. Os resultados *in vivo* concluíram que o guaraná teve efeito positivo diminuindo os níveis de citocinas associadas com metabolismo inflamatório, as quais podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, resultados que vão ao encontro de estudos que sugerem o efeito benéfico da cafeína em biomarcadores de inflamação. Esse efeito pode estar relacionado com os efeitos antiobesogênicos dos compostos bioativos, principalmente as catequinas e cafeína. Entretanto, o estudo foi realizado em adultos saudáveis, sendo necessário haver estudos com pacientes os quais apresentam obesidade ou síndrome metabólica, pois evidências mostram que nessas condições há maior secreção de citocinas inflamatórias e algumas interleucinas. O estudo analisou se a suplementação de guaraná poderia modular diferencialmente os níveis de citocinas pró-inflamatórias: interleucina 6 (Il-6), fator de necrose tumoral alfa (TnF α), interleucina 1 beta (Il-1 β), interferon-gama (IFN γ) e interleucina 10 (Il-10) conforme protocolos *in vitro* e *in vivo*. O protocolo *in vivo* foi realizado com 14 adultos saudáveis que receberam suplementos diários de guaraná ou cápsula de placebo, as cápsulas continham uma dose mínima de pó de guaraná (90 mg por dia) com teor estimado de cafeína (12,24%), teobromina (6,7%) e catequina (4,3%).

O presente estudo foi realizado em um curto período (14 dias) e as concentrações de citocinas foram determinadas em amostras de sangue coletadas em jejum no início, no sétimo e décimo quarto dia de tratamento. A suplementação de guaraná diminuiu significativamente os níveis de todas as citocinas inflamatórias a partir do 7º dia de suplementação. O efeito decrescente do guaraná sobre os níveis de citocinas inflamatórias no sangue foi mantido após 14 dias de suplementação. Além disso, os níveis de IL-10 dos voluntários que ingeriram a cápsula de guaraná também aumentaram. A análise multivariada mostrou que os resultados foram independentes das variáveis sexo, idade ou IMC, as quais poderiam influenciar o efeito do guaraná sobre os níveis de citocinas.

As citocinas são fatores imunomoduladores que incluem interleucinas e interferons que são estimulados em resposta à inflamação, infecção e trauma. Além disso, evidências também demonstraram que em doenças metabólicas, como obesidade e diabetes tipo 2, há uma secreção aumentada de algumas interleucinas e citocinas inflamatórias. A resposta inflamatória dessas doenças promove a ativação de fatores transcricionais e citocinas pró-inflamatórias, o que pode levar a uma resposta inflamatória não resolvida associada a um alto risco de morbidades cardiovasculares (VARELLA e FORTE, 2001)

O NF-Kb (fator de transcrição nuclear kappa das células B) é um grupo de proteínas que participa na expressão de uma ampla variedade de genes que estão envolvidos na regulação de respostas imunes e inflamatórias que desempenha um papel importante na inflamação, na resposta auto-imune, proliferação celular e na apoptose, tal como regula vários genes relacionados com estes processos (SALIM e XAVIER, 2014). Essa molécula pode ser estimulada por diversas variáveis de estresse celular, como espécies reativas de oxigênio, induz a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e outras moléculas. O guaraná é um alimento antioxidante que regula o estresse oxidativo celular causado por altas concentrações de óxido nítrico, sendo assim os autores especulam que o guaraná diminui o nível de citocinas pró-inflamatórias do NF-KB pela regulação negativa. Entretanto, estudos adicionais são necessários para determinar se o guaraná modula diferencialmente genes relacionados à resposta inflamatória celular.

INF- γ , também chamado de interferon tipo II, desempenha um papel

fundamental na imunidade inata e adaptativa contra infecções bacterianas intracelulares, virais e células tumorais, é altamente expresso em lesões ateroscleróticas e emergiu como um fator significativo na aterogênese. É possível que o efeito decrescente do guaraná sobre os níveis de INF- γ possa estar associado ao efeito positivo do guaraná sobre variáveis metabólicas, como perfil lipídico, pressão arterial e peso corporal, associadas a inflamação crônica e de baixo grau (KREWER *et al.*, 2014). Algumas moléculas, incluindo citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que são produzidas por adipócitos e macrófagos, são importantes moduladores da inflamação crônica, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade e da aterosclerose, sendo este efeito, provavelmente relacionado ao teor de cafeína do guaraná (KREWER *et al.*, 2014).

Outra preocupação metodológica importante relacionada a este estudo é em questão ao baixo número de indivíduos que foram suplementados com guaraná ($n = 14$), por isso, este estudo foi considerado uma investigação piloto que requer confirmação por outros experimentos envolvendo mais indivíduos. Apesar do baixo número amostral, os resultados são relevantes, pois os sujeitos que participaram desta investigação foram criteriosamente selecionados para evitar interferências ambientais e biológicas nos resultados obtidos. Foi o primeiro estudo que descreveu o efeito do guaraná sobre os níveis de citocinas humanas e demonstrou um efeito imunomodulador independente da perda de peso corporal. O efeito potencial do guaraná sobre os biomarcadores da inflamação do sangue foi testado, sendo que a suplementação de guaraná diminuiu significativamente os níveis de todas as citocinas inflamatórias a partir do 7º dia de suplementação. O efeito decrescente do guaraná sobre os níveis de citocinas inflamatórias no sangue foi mantido após 14 dias de suplementação. Além disso, os níveis de IL-10 dos voluntários que ingeriram a cápsula de guaraná também aumentaram. Uma análise multivariada também foi realizada para avaliar se sexo, idade ou IMC poderiam influenciar o efeito do guaraná sobre os níveis de citocinas. A análise mostrou que os resultados foram independentes dessas variáveis.

Apesar das limitações, em conclusão, o guaraná afeta positivamente os níveis de citocinas associadas ao metabolismo inflamatório. Este efeito pode estar associado ao efeito antiobesogênico do guaraná, anteriormente relatado,

devido às moléculas bioativas presentes em sua matriz nutricional (cafeína e catequina). Como este estudo incluiu adultos saudáveis, estudos complementares avaliando o potencial efeito anti-inflamatório da suplementação de guaraná em pacientes que sofrem de obesidade ou síndrome metabólica são necessários

Estudo elaborado por YONEKURA *et al* (2016) propuseram avaliar os efeitos do consumo de guaraná (*Paullinia cupana*) sobre as catequinas plasmáticas, atividade enzimática antioxidante (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) em indivíduos saudáveis com sobrepeso após ingestões únicas e diárias do guaraná (*Paullinia cupana*) (concentrações aproximadas de 150 mg de catequinas e 20 mg de proantocianidinas) durante um período de intervenção de 15 dias.

A atividade da catalase eritrocitária aumentou 1 h após a dose os dias de estudo e a atividade de GPx aumentaram no segundo dia de estudo. Além disso, a ingestão diária de guaraná por 15 dias aumentou as atividades de catalase e GPx em indivíduos em jejum. A atividade da SOD permaneceu inalterada após doses únicas e em indivíduos em jejum após a ingestão de 15 dias de guaraná. Sendo assim, a ingestão diária de guaraná apresentou efeitos agudos e acumulativos na GPx e na catalase, que são enzimas antioxidantes de fase II que reduzem os peróxidos. Estas enzimas antioxidantes da fase II, fazem parte do sistema de desintoxicação que protege as células contra estresse oxidativo causado por xenobióticos e espécies reativas endógenas.

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática buscou minimizar possíveis vieses, tanto na revisão da literatura, como no processo de seleção e avaliação crítica de cada artigo, possibilitando fornecer subsídios e associar as metodologias utilizadas sobre os efeitos promovidos pelo consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*), principais componentes fitoquímicos presentes em sua composição e desfechos de saúde cardiovascular em humanos.

Os achados da literatura nacional e internacional mostraram que o interesse por essa planta é recente, onde há maior concentração de publicação nos 5 últimos anos. Dos 142 artigos selecionados através das bases de dados eletrônicas pré-definidas, somente 5 estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Os principais motivos para exclusão dos demais artigos foram devido à exposição – houveram associação de outras ervas e compostos ao guaraná; desfecho – quando os indicadores de risco cardiovascular não foram especificados ou eram diferentes dos critérios de elegibilidade por esta revisão e tipo de estudo – diferentes desenhos metodológicos os quais não seguiam os critérios definidos. Os títulos dos estudos excluídos, assim como os principais motivos de exclusão durante as etapas de seleção encontram-se no Apêndice 3.

Considerando-se que somente estudos experimentais foram selecionados nesta revisão, este tipo de estudo epidemiológico presumivelmente, caracteriza-se pela manipulação artificial da intervenção por parte do pesquisador, administrando-se uma intervenção e observando-se seu efeito sobre o desfecho (NEDAL e SILVEIRA, 2016), procuram estabelecer uma relação de causa e efeito entre variáveis em estudo de forma prática (SOUZA, 2009), sendo a proposta em questão, avaliar os efeitos atribuídos na suplementação ou consumo habitual do guaraná (*Paullinia cupana*) em detrimento aos fatores de risco cardiovascular.

Para ampliar a seleção de estudos, a estratégia de busca utilizada selecionou estudos publicados em inglês e português, sendo os elegíveis apenas na língua inglesa. Dos cinco estudos selecionados para a revisão sistemática, quatro destes, foram realizados no Brasil, porém publicados em periódicos internacionais. Além disso, a estratégia foi realizada em seis diferentes bases de dados eletrônicas, proporcionando a redução deste viés,

aumentando a possibilidade de serem localizados mais estudos.

Há diferentes concentrações e formas de administração do objeto de interesse, guaraná (*Paullinia cupana*), apresentando heterogeneidade e não há na literatura presente, dados referentes a padronização de dosagens permitidas ou seguras ao consumo. Foi possível compilar diversas formas de administração ou consumo, sendo através de cápsulas isoladas como usadas nos estudos de MEYER e BALL, 2004; KREWER *et al.*, 2014 e em pó através de diluição em água (YONEKURA *et al.*, 2016).

Verificou-se também associações de compostos bioativos característicos do próprio guaraná em cada formulação, não sendo possível indicar ou apontar como somente um componente específico responsável pelo efeito benéfico ao parâmetro cardiovascular em destaque nos estudos. Como citado por PORTELLA *et al* (2016) os efeitos antioxidantes do extrato de guaraná podem ser provenientes das metilxantinas, como cafeína, teobromina e teofilina, e também a taninos, saponinas, catequinas, epicatequinas, proantocianidinas, bem como a concentrações residuais de muitos outros compostos, tornando a ação sinérgica destes como resultante de benéficos à saúde.

A heterogeneidade de associações significativas encontradas, provavelmente foi decorrente das diferentes abordagens metodológicas dos estudos, técnicas de análises, diversidade de dosagens consumidas, utilizadas e autorrelatadas, definições quanto aos parâmetros de risco cardiovascular em questão e população de estudo, além dos erros sistemáticos e aleatórios os quais influenciam potencialmente aos resultados.

Dentre as associações encontradas nos artigos elegíveis, vinte foram significativamente positivas em detrimento aos parâmetros de risco cardiometabólico, destacando 15% destas, referentes ao perfil lipídico em detrimento à LDL-colesterol (KREWER *et al.*, 2011; PORTELLA *et al.*, 2013; YONEKURA *et al.*, 2016) e 10% das associações a pressão arterial sistólica (MEYER e BALL, 2004; KREWER *et al.*, 2011), obesidade (KREWER *et al.*, 2011, PORTELLA *et al.*, 2013), síndrome metabólica (KREWER *et al.*, 2011, PORTELLA *et al.*, 2013), e ao componente do metabolismo oxidativo, AOPP (KREWER *et al.*, 2011, PORTELLA *et al.*, 2013). Em menores frações (5%), mas não menos importante, relaciona-se a pressão arterial diastólica (KREWER *et*

al., 2011), circunferência da cintura (KREWER *et al.*, 2011) e componentes do metabolismo oxidativo, como as enzimas Catalase e Glutathione Peroxidase (YONEKURA *et al.*, 2016), além de interleucinas IL-1 β , IL-10, IFN- γ , TNF- α e IL-6 (KREWER *et al.*, 2014).

Quanto aos achados referentes aos desfechos cardiovasculares um estudo de revisão conduzido por JALILI e colaboradores (2013), buscou descrever uma associação entre hipertensão e produtos fitoterápicos, destacando entre eles o guaraná, por ser conhecido devido efeito estimulante por conter cafeína, teobromina e teofilina. A cafeína, um produto estimulante do sistema nervoso central, estimulante do sistema circulatório, ações que podem ser explicadas em virtude da concentração de cafeína. Achados similares encontrados nos estudos realizados por MEYER e BALL, 2004 e KREWER *et al.*, 2011, onde voluntários que consumiam ou foram suplementados por guaraná apresentavam melhores perfis de pressão arterial sistólica.

Estudo *in vitro* e em animais mostraram que a modificação oxidativa da LDL é um evento inicial importante para o desenvolvimento da aterosclerose (NIKI *et al.*, 2011), resultado similar encontrado nos estudos de KREWER *et al.*, 2011 e PORTELLA *et al.*, 2013; onde avaliou-se o consumo habitual sem controle das quantidades de guaraná ingeridas, obtiveram resultados positivos e consistentes em relação a diminuição de parâmetros lipídicos em detrimento das concentrações de LDL colesterol na população idosa estudada. YONEKURA *et al.* (2016), também observaram os efeitos da suplementação do guaraná através da diluição em indivíduos saudáveis com sobrepeso, melhorou significativamente a oxidação de LDL plasmática.

Além destes parâmetros, sabe-se que a idade é um dos principais fatores de risco para doença vascular aterosclerótica (BRUCKDORFER *et al.*, 2008), tornando o consumo de guaraná habitualmente por populações idosas (KREWER *et al.*, 2011 e PORTELLA *et al.*, 2013) benéfico aos desfechos em eventos ateroscleróticos, os quais apresentam elevadas taxas de mortalidade no Brasil, devido as alterações dos lipídeos plasmáticos e suas lipoproteínas, estarem associados ao aumento do risco cardiovascular (FARIA-NETO *et al.*, 2016).

Os efeitos antiobesidade do guaraná em associação com outros compostos foram descritos por BOOZER *et al.*, 2001; BÉRUBÉ-PARENT *et al.*,

2005 e OPALA *et al.*, 2006. Além de encontrarem menor prevalência de obesidade nos idosos que habitualmente ingeriram guaraná, foi encontrada associação entre o consumo de guaraná e a circunferência da cintura (CC) em homens. Os dados potencialmente têm um impacto epidemiológico, uma vez que a circunferência da cintura é considerada uma medida da obesidade abdominal correlacionada com o risco cardiovascular, particularmente em homens, sendo resultados similares encontrados nos estudos de KREWER *et al.*, 2011 e KREWER *et al.*, 2014. Autores observaram que, após o ajuste para o IMC e outros fatores de risco, valores muito altos de CC foram associados a um risco aproximadamente duas vezes maior de mortalidade em homens e mulheres (JACOBS *et al.*, 2010).

LIMA *et al.*, (2017) objetivou avaliar os efeitos do guaraná sobre genes e miRNAs relacionados à adipogênese em células adiposas (3T3L1), sendo as expressões de genes e miRNA determinadas por PCR em tempo real. Os dados indicam que o guaraná tem um potencial anti-adipogênico devido à sua capacidade de modular miRNAs e genes relacionados a esse processo, demonstrando um importante papel do guaraná como um agente terapêutico. Relatam também que o extrato do guaraná (*Paullinia cupana*) apresenta composição semelhante ao chá verde (*Camellia sinensis*) e erva-mate (*Ilex paraguariensis*), que inclui uma alta concentração de cafeína, teobromina, teofilina, taninos, saponinas, catequinas, epicatequinas e proantocianinas. Nos estudos realizados por KREWER *et al.*, 2011 e PORTELLA *et al.*, 2013, foi possível correlacionar o consumo habitual do guaraná com menores parâmetros referentes a obesidade e síndrome metabólica em idosos que habitualmente faziam consumo.

Questões importantes devem ser consideradas, especialmente, ao se avaliar o consumo habitual ou suplementação de seres humanos, visto que é um sistema de interações complexas. Destaca-se também a diversidade de compostos bioativos característicos na composição do guaraná, sendo necessária a determinação precisa do composto a ser estudado e atribuí-lo o efeito causal quanto aos desfechos propostos.

Os resultados encontrados são heterogêneos devido à disparidade de desfechos analisados, as diferenças nos desenhos metodológicos adotados, assim como da baixa qualidade dos estudos identificados. A fim de superar as

limitações dos artigos selecionados e revisados, estudos experimentais com alta qualidade metodológica permanecem necessários para possibilitar evidências consistentes sobre as alegações do consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) em detrimento aos fatores de risco cardiovascular em humanos.

O presente trabalho de revisão sistemática apresentou limitações referentes a discussões devido não haver na literatura científica nenhum outro trabalho com a mesma temática que permitisse haver comparação previa de resultados, avanços metodológicos ou outras características pertinentes. Em geral, este estudo possibilitou verificar os possíveis benéficos que o consumo habitual ou suplementação proporciona à saúde cardiovascular, permitindo possíveis delineamentos, aplicações e desenvolvimentos futuros de estudos experimentais quanto aos desfechos cardiovasculares. Foram relatados e compilados todos os resultados estatisticamente significativos, porém, não foi possível a realização de uma metanálise devido a ampla heterogeneidade de metodologias e desfechos encontrados nos estudos selecionados, impossibilitando a comparação entre os resultados.

7. CONCLUSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática com o assunto em questão, porém é unânime a opinião dos autores quanto a necessidade de estudos adicionais com alto rigor metodológico, principalmente em humanos, como os estudos clínicos randomizados, possibilitando melhor compreensão e resultados consistentes a respeito dos efeitos do consumo do guaraná (*Paullinia cupana*) em parâmetros de risco cardiovascular, tornando-se uma possibilidade em desfechos e impactos a nível de saúde pública da população, principalmente por tratar-se de um fruto nativo brasileiro.

Embora muitos benefícios provenientes do guaraná (*Paullinia cupana*) já tenham sido relatados, poucos estudos conseguiram descobrir qual o princípio ativo responsável diretamente por estas alegações. Como pouco ainda é conhecido sobre os outros compostos do guaraná que não a cafeína, à qual geralmente é atribuída os efeitos encontrados, supõem-se que os extratos apresentam comportamentos complexos, sugerindo-se que, as substâncias bioativas presentes no extrato podem agir sinergicamente, entretanto, são necessários estudos complementares para a compreensão dessa ação.

Através da seleção dos estudos foram sugeridos ao guaraná um possível efeito cardioprotetor, imunomodulador, antiaterogênico, porém, os resultados obtidos não permitem afirmar solidamente os benéficos destinados ao consumo do guaraná e fatores de risco cardiovascular. Dentre as associações encontradas nos estudos selecionados, destacou-se os parâmetros referentes ao perfil lipídico em detrimento ao LDL colesterol. Os resultados encontrados são heterogêneos devido à disparidade de desfechos analisados, as diferenças nos desenhos metodológicos adotados, assim como a qualidade dos estudos identificados, impossibilitando afirmar consistentemente ao guaraná reais benefícios aos desfechos cardiovasculares, porém as evidências compiladas não são desvalorizadas e sim, possibilitam futuramente o delineamento de novos estudos, a fim de permitir melhores definições quanto as consequências do consumo deste fruto à saúde.

8. COMENTÁRIOS GERAIS

Em princípio, pretendeu-se compilar os efeitos do consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) em cada indicador de risco cardiovascular em humanos pré-definidos, e posteriormente avaliar os métodos utilizados nos artigos elegíveis por meio da associação de heterogeneidade. No entanto, não foi possível conduzir uma metanálise com a temática proposta, sendo este objetivo adaptado dentro das condições oferecidas pelos estudos selecionados.

A revisão sistemática em questão não permite afirmar que o consumo de guaraná regularmente ou sua possível inclusão na rotina alimentar poderia promover benefícios à saúde em defesa potencial contra o estresse oxidativo e distúrbios metabólicos, porém há indícios que precisam ser melhores delineados e posteriormente permitir a afirmação.

REFERÊNCIAS

ALDERSON,P; GREEN, S. Cochrane reviewer's handbook, Chichester, UK: Jhon Willy e Sons, 2004.

ANDERSEN, T.; FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. **Journal of Human Nutrition & Dietetics**, v. 14, p. 243–250, 2001.

ANTUNES, P.B. **Análise comparativa das frações polpa, casca, semente e pó comercial do guaraná (*Paullinia cupana*): caracterização química e atividade antioxidante *in vitro***. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 2011.

ASSUNÇÃO, M.C.F; SANTOS, I.S; GIGANTE, D.P. Atenção primária em diabetes no sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n.1, p. 88-95, 2001.

ATROCH, A.L. Avaliação de progênies de meios irmãos de guaranazeiro (*Paullinia cupana* var. *sobilis* (Mart.) Ducke) utilizando caracteres morfo-agronômicos. Tese de Doutorado em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva na área de concentração em Genética. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia e Universidade Federal do Amazonas, 2009.

AUDI, C. A. F. *et al.* Fatores de risco para doenças cardiovasculares em servidores de instituição prisional: estudo transversal. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n.2, p.301-310, abr-jun, 2016.

AUDI, E. A. *et al.* Effect of semi-purified constituent from guaraná seeds on performance of rats in elevated T maze. **Eur. Neuropsychopharmacol.** v. 20, n. 274, 2010.

AUDI, E. A.; MELLO, J. C. P. Efeito antidepressivo do extrato da droga vegetal guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Martius) Ducke). **Fundação Universidade Estadual de Maringá (NITPAR)**, 2000.

BABU P.V; LIU, D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. **Curr Med Chem** v.15, p. 1840–1850, 2008.

BARBOSA, A.S; FERNANDES, D.C. Comparação entre o padrão dietético e o risco de diferentes tipos de câncer: revisando as evidências científicas. **Estudos**, Goiânia, v. 40, n. 4, p. 569-584, Out-Dez, 2013.

BARBOSA, K.B.F *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.23, n.4, p.629-643, Jul-Ago., 2010

BARROSO, T.A. *et al.* Associação entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. v.30, n.5, p.416-424, 2017.

BASILE, A. *et al.* Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. **Journal of Ethnopharmacology.**, v.102, p. 32–36, 2005.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.53, n. 5, Jul. 2009.

BÉRUBÉ-PARENT, S. *et al.* Effects of encapsulated green tea and Guaraná extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. **Br J Nutr**, n.94, p. 432–436, 2005.

BITTENCOURT, L. S. *et al.* The protective effects of guaraná extract (*Paullinia cupana*) on fibroblast NIH-3T3 cells exposed to sodium nitroprusside. **Food Chem Toxicol.** v.53, p.119-125, 2013.

BITTENCOURT, L. S. *et al.* Guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) Prevents β -Amyloid Aggregation, Generation of Advanced Glycation-end Products (AGEs), and Acrolein- Induced Cytotoxicity on Human Neuronal-Like Cells. **Phytother. Res.**, v. 28, p. 1615–1624, 2014.

BOOZER, C.N. *et al.* An herbal supplement containing Ma Huang Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v.25, n.3, p.316-324, 2001.

BORGES, T.T, *et al.* Conhecimento sobre fatores de risco para doenças crônicas: estudo de base populacional. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 25, n. 7, p. 1511-1520, 2009.

BOUYAED, J. *et al.* Bioaccessible and dialysable polyphenols in selected apple varieties following in vitro digestion vs. their native patterns. **Food Chemistry**, v.131, p.1466-1472, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**. 3. ed. rev. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRUCKDORFER, K.R. Antioxidants e CVD. **Proc Nutr Soc.** n.67, v.2, p.214-222, 2008.

BYDLOWSKI, S.P; YUNKER, R.L; SUBBIAH, M.T. A novel property of an aqueous guaraná extract (*Paullinia cupana*): inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. **Braz J Med Biol Res.**, v.21, n.3, p. 535-538, 1988.

CALIRI, M. H. L.; MARZIALE, M. H. P. A prática de enfermagem baseada em evidências: conceitos e informações disponíveis online. **Revista LatinoAmericana de Enfermagem**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 103-104, Ago. 2000.

CALLOU, K. R. A; SILVA, M.C.F. Biodisponibilidade de Micronutrientes e Compostos Bioativos: Aspectos Atuais. **Rev. Elet. Estácio Rec.** v. 1, n.1, Jul., 2016.

CAMPOS, A.R. *et al.* Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 10, p. 1199-1202, 2003.

CARVALHO, R.B.N. *et al.* Fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. **Acta Paul Enferm.** v.29, n.4, p.439-45, 2016.

CAKATAY, U. Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. **Diabetes Metab.** v,31, n.6, p.551-557, 2005.

CEPLAC. Guaraná. 2011. Disponível em: <<http://www.ceplac.gov.br/radar/guarana.htm>>.

CHALMER, I.; GLASZIOU, P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. **Lancet**, v. 374, n. 9683, p. 86-89, 2009.

CONCEIÇÃO, R. D. *et al.* Check-up e progressão do risco cardiovascular: existe espaço para inovação? **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 196-201, Jun. 2015.

CONEGLIAN, S.M. *et al.* Utilização de antioxidantes nas rações. **PUBVET**, Londrina, v. 5, n. 5, 2011.

COSTA, J.V. *et al.* Análise de fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes escolares. **Rev. Latino. Am. Enfermagem**, v.20, n.2, 2012.

COVAS, M. I. *et al.* The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. **Ann Intern Med.** v. 145, n. 5, p. 333-341, 2006.

D'ARCHIVIO, M. *et al.* Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1321-1342, 2010.

D'ARCHIVIO, M. *et al.* Polyphenols, dietary sources and bioavailability. **Ann Ist Super Sanità**, v. 43, n. 4, p. 348-361, 2007.

DALONSO, N.; PETKOWICZ, C. L. O. Guarana powder polysaccharides: Characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction. **Food Chemistry**, Curitiba, v. 134, p. 1804–1812, 2012.

DEL RÉ, P.V; JORGE, N. Especiarias como antioxidantes naturais: aplicações em alimentos e implicação na saúde. **Rev. bras. plantas med**, vol.14, n.2, p.389-399, 2012.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, Out. 2011.

EFRAIM, P.; ALVES, A. B.; JARDIM, D. C. P. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. **Braz. J. Food Technol.**, Campinas, v. 14, n. 3, p. 181-201, Set. 2011.

ESPINOLA, E. B. *et al.* Pharmacological activity of Guarana (*Paullinia cupana* Mart) in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol.**, v.55, p. 223–229, 1997.

EMBRAPA - EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. 2008. Cultivo do guaranazeiro no Amazonas. Disponível em <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/#guarana>, 2008.

FARIA-NETO, J.R. *et al*, ERICA: prevalência de dislipidemia em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v.50, 2016.

FUCHS, S. C. *et al.* Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 2, p. 285-293, 2008.

FUKUMASU, H. *et al.* *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in

mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, p. 305–310, 2008.

FURLAN, A.S; RODRIGUES, L. Consumo de polifenóis e sua associação com conhecimento nutricional e atividade física. **Rev Bras Med Esporte**, v. 22, n.6, Nov-Dez, 2016.

GALVÃO, M. C. *et al.* The clinical relevance of information index (CRII): Assessing the relevance of health information to the clinical practice. **Health Information and Libraries Journal**, v. 30, n. 2, p. 110-120, 2013.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.23, n.1, p.183-184, Jan-Mar. 2014.

GALVÃO, T.F. *et al.* Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, Jun. 2015.

GARCEZ, M.R. *et al.* Prevalência de Dislipidemia Segundo Estado Nutricional em Amostra Representativa de São Paulo. **Arq Bras Cardiol**. v. 103, n. 6, p. 476-484, 2014.

GAWLIK-DZIKIA, U. *et al.* Antioxidant and anticancer activities of Chenopodium quinoa leaves extracts – *In vitro* study. **Food and Chemical Toxicology**, v. 57, p.154–160, Jul. 2013.

GORZYNIK-DEBICKA, M. *et al.* Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. **Int. J. Mol. Sci.**, n.19, v.547, 2018.

GREENHALGH, T. Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências. Artmed, 3ª Ed., Porto Alegre, 2008.

GUYATT, G. *et al.* A filosofia da medicina baseada em evidências. Diretrizes para utilização da literatura médica. 2. ed. p. 31-37. Porto Alegre: **Artmed**, 2011.

HALLIWELL, B. The antioxidante paradox: less paradoxical now?. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n.3, p. 637-644, Mar. 2013.

HAMERSKI, L; SOMNER, G.V; TAMAIO, N. *Paullinia cupana* Kunth (Sapindaceae): A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology, **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n.30, p. 2221-2229, Ago, 2013

HARROLD, J.A. *et al.* Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. **Appetite**, v.62, p.84-90, 2013.

HARLAND, B.F. Caffeine and nutrition. **Nutrition**, v. 16, n. 7-8, p. 522-526, Jul-Ago, 2000.

HASKELL, C.F. *et al.* A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. **Journal of Phycho pharmacology**, v.21. p.65-70, 2007.

HECKMAM, M.A; WEIL, J; GONZALEZ, DE M.E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. **J Food Sci.**, v. 75, n.3, p.77-87, 2010.

HEMINGWAY, P.; BRERETON, N. Whatis a systematic review. **Hayward Medical Communication**, Londres, 2009.

HENMAN, A. R. Guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*): ecological and social perspectives on an economic plant of the central Amazon basin. **Journal of Ethnopharmacology**, Irlanda, v.6, n.3, p.311-338, Nov. 1982.

HERTZ, E. *et al.* Effect of *Paullinia cupana* on MCF-7 breast cancer cell response to chemotherapeutic drugs. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 3, p. 37–43, 2015.

HIGGINS, J.; GREEN, S. (Ed.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: **The Cochrane Collaboration**, 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Levantamento sistemático da produção agrícola (in Portuguese). In: **Coagro** (Ed.), Rio de Janeiro, p. 1-113, 2016.

JARDIM, T.V. *et al.* Comparação entre fatores de risco cardiovascular em Diferentes Áreas da Saúde num Intervalo de Vinte Anos. **Arq. Bras. Cardiol.**, vol.103, n.6, pp.493-501, 2014.

JACOBS, E.J, *et al.* Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. **Arch Intern Med**, v.170, n.15, p.1293-301, 2010.

JALILI, J..M.D. Herbal Products That May Contribute to Hypertension. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.131, p 168–173, 2013.

JOHNSTON, G. A. R; BEART, P. M. Flavonoids: Some of the wisdom of sage? **Br. J. Pharmacol.**, v 142, p. 809-810, 2004.

KENNEDY, D. O. *et al.* Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*). **Appetite**, v. 50, n. 2-3, p. 506-513, Mar.-Mai. 2008.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; MELLO, J. C. P. Development of an analytical method using reversed-phase HPLC-PDA for a semipurified extract of *Paullinia cupana* var. **sorbilis** (guaraná). **Talanta**, v. 88, p. 502–506, 2012.

KOREN, E.; KOHEN, R.; GINSBURG, I. Polyphenols enhance total oxidant-scavenging capacities of human blood by binding to red blood cells. **Experimental Biology and Medicine**, v. 235, n. 6, p. 689-699, Jun. 2010.

KREWER, C.C. *et al.* Guaraná, a supplement rich in caffeine and catechin, modulates cytokines: evidence from human in vitro and in vivo protocols. **Eur Food Res Technol**: v.1, p.1-8; 2014.

KREWER, C.C. *et al.* Habitual intake of guarana and metabolic morbidities: An epidemiological study of an elderly Amazonian population. **Phytother Res.**, v.25, p. 1367-1374, 2011.

KUSKOSKI, E.M *et al.* Propiedades químicas y farmacológicas del fruto guaraná (*paullinia cupana*). **Vitae, revista de la facultad de química farmacéutica.**, Colômbia, v.12, n.2, p.45-52, 2005.

LANCAROTTE, I. *et al.* Estilo de vida e saúde cardiovascular em adolescentes de escolas do município de São Paulo. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 95, n.1, pp.61-69, 2010.

LENTSCK, M.H; LATORRE, M. R. D.O; MATHIAS, T. A. F. Tendência das internações por doenças cardiovasculares sensíveis à atenção primária. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 18, n. 2, p. 372-384, Jun, 2015.

LIBETATI, A. *et al.* The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLoS Med**, v.6, n.7, 2009.

LIMA, Alessandro de. **Caracterização química, avaliação da atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo*, e identificação dos compostos fenólicos presentes no Pequi (*Caryocar brasiliense*, Camb).** 2008. Tese (Doutorado em Bromatologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

LIMA, N. S. *et al.* Modulatory effects of Guarana (*Paullinia cupana*) on adipogenesis. **Nutrients**, v.9, n.6, 2017.

LIMA, N. S. *et al.* The effect of Guarana (*Paullinia cupana*) on metabolic and inflammatory parameters in adult male mice programmed by maternal obesity. **European Journal of Nutrition**, 2018.

LIMA, W.P. *et al.* Lipid Metabolism in trained rats: effect of guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) supplementation. **Clin Nutr Dec**, v.24, n.6, p.1019-1028, 2005.

MANICA-CATTANI, M.F. *et al.* Effect of the interleukin-1B gene on serum oxidized low-density lipoprotein levels. **Clin Biochem**, v.45, n.9, 2012.

MACHADO, F. M. S.; SIMOES, A. N. Análise custo-efetividade e índice de qualidade da refeição aplicados à Estratégia Global da OMS. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 64-72, Fev. 2008.

MACHADO, K.N. *et al.* A rapid simultaneous determination of methylxanthines and proanthocyanidins in Brazilian guaraná (*Paullinia cupana* Kunth.). **Food Chemistry**, p.180–188, 2018.

MAGALHÃES, T. C. A. *et al.* Fatores associados à dislipidemia em crianças de 4 a 7 anos de idade. **Rev. Nutr**, Campinas, v. 28, n.1, p.17-28, Jan-Fev., 2015.

MAJHENIČ, L.; ŠKERGET, M.; ŽELIKO K. Antioxidant and antimicrobial activity of guaraná seed extracts. **Food Chemistry**, v.104, n.3, p. 1258-1268, 2007.

MANACH, C. *et al.* Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, p. 230-242, 2005.

MANACH, C. *et al.* Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.79, n.5, p. 727-747, Mai. 2004.

MANCHIKANTI, L. *et al.* Evidence-based medicine, Systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 6. Systematic reviews and meta-analyses of observational studies. **Pain Physician**, v.12, n.5, p.819-850, 2009.

MANCINI-FILHO, J. *et al.* Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*, Breyne) extracts. **Boll Chim Farm.**, vol. 137, n.11, p. 443-447, Dez. 1998.

MARQUES, L. L. M. *et al.*, Guaraná (*Paullinia cupana*) seeds: Selective supercritical extraction of phenolic compounds. **Food Chemistry**, v. 212, p.703-711, 2016.

MARRUGAT, J. *et al.* Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation. **European Journal of Nutrition**, v. 43, n.3, p. 140–147, Jun. 2004.

MARTINS, C.A. **Avaliação da atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* do guaraná (*Paullinia cupana*) em pó.** Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Saúde Pública São Paulo, 2010.

MEHR, C.B. *et al.*, Supercritical carbon dioxide extraction of caffeine from guaraná. **J. of Supercritical Fluids**, vol. 9, p. 185-191, 1996.

MENSORIO, M. S; JUNIOR, Á. L. C. Obesity and coping strategies: what is highlighted by literature?. **Psic., Saúde & Doenças**, Lisboa , v. 17, n. 3, p. 468-482, 2016.

MEYER, K; BALL, P. Psychological and Cardiovascular Effects of Guaraná and Yerba Mate: A Comparison with Coffee. **Interamerican Journal of Psychology**, v. 38, n. 1, p. 87-94, 2004.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P). *Syst Rev.* v. 4, n.1, 2015.

MORAES, S.A; CHECCHIO, M. V; FREITAS, I.C.M. Dislipidemia e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, SP. Resultados do Projeto EPIDCV. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.57, n.9, 2013.

MOREIRA, P. R. S. *et al.* Análise crítica da qualidade da dieta da população brasileira segundo o Índice de Alimentação Saudável: uma revisão sistemática. **Ciênc. Saúde coletiva.**, v.20, n.12, p.3907-3923, 2015.

NEDEL, W.L; SILVEIRA, F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades. **Rev Bras Ter Intensiva.**v.28, n.3, p. 256-260, 2016.

NIKI, E. Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited. **J Clin Biochem Nutr.** v.48, p. 3-7, 2011.

OGAWA, N; UEKI, H. Clinical importance of caffeine dependence and abuse. **Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 61, n.3, p. 263-268, Jun. 2007.

OLIVEIRA, A.F; VALENTE, J.G; LEITE, I.C. Fração da carga global do diabetes mellitus atribuível ao excesso de peso e à obesidade no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v.27, n.5, 2010.

OLIVEIRA, D. M. *et al.* *Development and Validation of Methods for the Extraction of Phenolic Acids from Plasma, Urine, and Liver and Analysis by UPLC-MSJ.* **Agric. Food Chem.**, v. 61, n.25, p. 6113–6121, Jun. 2013.

OLIVEIRA, D. M.; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. **Quim. Nova**, v. 34, n. 6, p. 1051-1056, 2011.

OLIVEIRA, K. A. M. Atividade antimicrobiana e quantificação de Flavonoides e Fenóis totais em diferentes extratos de Própolis. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 33, n. 2, p. 211-222, Jul-Dez. 2012.

OLIVEIRA, L.B DE; PÜSCHEL, V.A. Conhecimento sobre a doença e mudança de estilo de vida em pessoas pós-infarto. **Rev. Eletr. Enf.** v.15, n.4. p.1026-1033, 2013.

OPALA, T. *et al.* Efficacy of 12 weeks supplementation of a botanical extract-based weight loss formula on body weight, body composition and blood chemistry in healthy, overweight subjects – a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. **Eur J Med Res**, v.11, n. 8, p.343-350, 2006.

OTOBONE, F. J. *et al.* Effect of crude extract and its semi purified constituents from guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] on cognitive performance in Morris water maze in rats. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 48, p. 723–728, 2005.

OTOBONE, F. J. *et al.* Effect of lyophilized extracts from Guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] on behavioral profiles in rats. **Phytother. Res.**, v.21, p.531–535, 2007.

PAI, M. *et al.* Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. **Nat Med J India**. n.17, p.86-95, 2004.

PEREIRA, A.L; BACHION, M.M. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. v. 27, n. 4, 2006.

PETTI, S.; SCULLY, C. Polyphenols, oral health and disease: a review. **Journal of Dentist**, v.37, n.6, p. 413-423, Jun. 2009.

PIRES, A. *et al.* Insulino-resistência, Dislipidemia e Alterações Cardiovasculares num Grupo de Crianças Obesas. **Arq Bras Cardiol.** v.104, n. 4, p. 266-273, 2014.

PORTELLA, R. L. *et al.* Guaraná (*Paullinia cupana* Kunth) effects on LDL oxidation in elderly people: An in vitro and in vivo study. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n.12, p. 1–9, 2013.

PRADO JUNIOR, G.T. *et al.* Determinação de taninos e cafeína de extratos de sementes de guaraná, *paullinia cupana* kunth sapindaceae, obtidos com diferentes graduações alcoólicas. **Anais do EVINCI – UniBrasil**, Curitiba, v.3, n.1, p. 245-245, out. 2017.

RADOVANOVIC, C. A. T. *et al.* Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. **Rev. Latino. Am. Enfermagem**, v. 22, n.4, p.547-53, 2014.

RANGEL, M. P., MELLO, J. C. P.; AUDI, E. A. Evaluation of neurotransmitters involved in the anxiolytic and panicolytic effect of the aqueous fraction of *Paullinia cupana* (guaraná) in elevated T maze. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.23, n.2, p. 358–365, 2013.

REVIEW MANGER (RevMan)Versão 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, **The Cochrane Collaboration**, 2012.

RIBAS, S.A; DA SILVA, L.C.S. Cardiovascular risk and associated factors in schoolchildren in Belém, Pará State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.30, n.3, p.577-586, 2014.

ROBASKEWICZ, F; DAMBRÓS, B.P; SANTIN, N.C. Determinação do teor de polifenóis totais e outras características físico-químicas em sucos de uva comerciais. **Unoesc & Ciência - ACBS Joaçaba**, v. 7, n. 2, p. 159-166, jul-dez, 2016.

RONCON, C. M. et al. Anxiolytic effects of a semipurified constituent of guaraná seeds on rats in the elevated T-maze test. **Planta Med.**, v. 77, p. 236–241, 2011.

SABOYA, P.P *et al.* Síndrome metabólica e qualidade de vida: uma revisão sistemática. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.24, 2016.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n.1, p. 83-89, Jan-Fev, 2007.

SANTOS, S.A; ROCHA, P.B; VIANA, L.C. Perfil metabólico de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo II: uma construção educativa. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Aracaju, v. 2, n.3, p. 65-80, Mar, 2015.

SALIM, P. H.; XAVIER, R.M. Influência dos polimorfismos genéticos (IL10/CXCL8/CXCR2/ NFκB) na susceptibilidade das doenças reumatológicas autoimunes. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 54, n. 4, p. 301-310, 2014 .

SCALBERT, A. *et al.* Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Londres, v.45, n.4, p. 287-306, 2005.

SCHIMPL, F. C. *et al.* Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v.150, n.1, p. 14–31, 2013.

SCHOLEY, A. *et al.* Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guaraná on mood, cognitive performance and functional brain activation. **Nutrients**, v.5 , n.9, p. 3589-3604, Set. 2013.

SILVA, W.G. *et al.* Guaraná - *Paullinia cupana*, (H.B.K): Estudo da oxidação das formas em pó e em bastões defumados. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v.14, n.2, p.117-123, 2015.

SILVEIRA, E.A. *et al.* Baixo consumo de frutas, verduras e legumes: fatores associados em idosos em capital no Centro-Oeste do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3689-3699, 2015.

SIMÃO, A. F. *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 6, supl. 2, p. 1-63, Dez. 2013.

SKOREK, J; DE SOUZA, R.A; DE FREITAS, J.G.A. Fatores de Risco Associados à Hipertensão Arterial Sistêmica em Comunidade da Periferia de Anápolis (GO). **Estudos**, Goiânia, v. 40, n. 2, p. 165-175, Abr-Jun. 2013.

SMITH, N.; ATROCH, A. L. Guaraná's journey from regional tonic to aphrodisiac and global energy drink. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)**, v.7, n.3, p. 279-282, Set. 2010.

SMOLIGA, J. M.; BAUR, J. A.; HAUSENBLAS, H.A. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. **Molecular Nutritional Food Research**, v. 55, n.8, p. 1129-1141, Ago. 2011.

SOUZA, M.R; RIBEIRO, A.L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v 9, n.3, p.229-238, 2009.

SOUZA, RF. O que é um estudo clínico randomizado? **Medicina**, v.42, n.1, p. 3-8, 2009.

SUFRAMA- SUPERINTENDÊNCIA DA ZONA FRANCA DE MANAUS. Potencialidades regionais, estudo da viabilidade econômica, guaraná. Manaus, **Suframa**, 2003.

SUFRAMA. Potencialidades estudo de viabilidade econômica: guaraná. In Superintendência da zona franca de Manaus – Suframa. **Instituto superior de administração e economia ISAE/Fundação Getúlio Vargas (FGV)**, Manaus, p. 1-34, 2013.

TFOUNI, S. A. V. *et al.* Contribuição do guaraná em pó (*Paullinia cupana*) como fonte de cafeína na dieta. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 1, p. 63-68, Fev. 2007.

TRICAUD, S; PINTON, F; PEREIRA, H. S. Saberes e práticas locais dos produtores de guaraná (*Paullinia cupana* Kunth var. *sorbilis*) do médio Amazonas: duas organizações locais frente à inovação. **Bol. Mus. Para. Emílio Goeldi. Cienc. Hum.**, Belém, v. 11, n. 1, p. 33-53, Jan-Abr, 2016.

TURECK, C.*et al.* Estimativa do consumo de vitaminas e minerais antioxidantes da dieta brasileira. **Nutrición clínica y dietética hospitalaria**, vol. 33, n. 3, p. 30-38, 2013.

USHIROBIRA, T. M. A. *et al.* Chemical and microbiological study of extract from seeds of guarana (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*). **Latin Am. J. Pharm**, v.26, p. 5–9, 2007.

VARELLA, P. P. V; FORTES, W.C.N. Citocinas: revisão **Rev. bras. alerga imunopatol**; v.24, n.4, p.146-154, jul.-ago. 2001.

VELAYUTHAM, P.; BABU, A.; LIU, D. Green Tea Catechins and Cardiovascular Health: An Update. **Current medicinal chemistry**, v.15, n.18, p.1840-1850, 2008.

VICENTE, S.J.V. Caracterização antioxidante do café (*Coffea arábica*, L.) e efeitos da sua administração oral em ratos. [Doutorado em nutrição em saúde pública]. São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da USP; 2009.

WEBB, G.P. Dietary supplements and functional foods. **Blackwell Publishing**, Oxford, 2006.

WELTY, F.K. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? **Curr Cardiol Rep**, v.15, n. 9, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **Obesity and overweight**. 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on noncommunicable diseases 2010**. Geneva, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Noncommunicable Diseases (NCD)**. Country Profiles, 2014.

YAMAGUTI-SASAKI, E. *et al.* Antioxidant capacity and in vitro prevention of dental plaque formation by extracts and condensed tannins of *Paullinia cupana*. **Molecules**, Basileia, v.12, n.8, p. 1950-1963, Ago. 2007.

YONEKURA, L. *et al.* Bioavailability of catechins from guaraná (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. **Food & Function**, v.13, n.7, p. 2970-2978, Jul. 2016.

ANEXOS

ANEXO 1

Quadro 4: Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados

Domínio	Embasamento para o julgamento	Julgamento do autor da revisão
Viés de Seleção		
Geração da sequência aleatória	Descrever o método usado para gerar a sequência de alocação em detalhe suficiente para permitir avaliar se foram produzidos grupos comparáveis.	Viés de seleção (viés de alocação para intervenções) devido a geração de uma sequência de aleatorização inadequada.
Ocultação de alocação	Descrever o método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes suficientes para determinar se as alocações das intervenções poderiam ter sido previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes	Viés de seleção (viés de alocação das intervenções) devido a ocultação inadequada das alocações antes da aleatorização
Viés de Desempenho		
Cegamento de participantes e da equipe do estudo. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever todas as medidas usadas para cegar os participantes e a equipe envolvida sobre qual intervenção o participante recebeu. Fornecer qualquer informação sobre a efetividade da intenção de cegamento	Viés de desempenho devido ao conhecimento pelos participantes e pela equipe das intervenções alocadas, durante o estudo.
Viés de Detecção		
Cegamento da avaliação do desfecho. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever todas as medidas usadas para cegar os avaliadores do desfecho sobre qual intervenção o participante recebeu. Fornecer qualquer informação sobre a efetividade da intenção de cegamento	Viés de detecção devido ao conhecimento das intervenções alocadas pelos avaliadores do desfecho.
Viés de Atrito		
Dados incompletos sobre o desfecho. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever se os dados relacionados a cada desfecho principal estão completos, incluindo perdas e exclusões da análise. Informe se as perdas e exclusões foram relatadas; se, presentes, os números em cada grupo de intervenção comparados com o total de participantes aleatorizados; as razões para as perdas ou exclusões e qualquer reinclusão de participantes na análise realizada pelos autores da revisão.	Viés de atrito devido a quantidade e dados incompletos sobre o desfecho; à natureza do manejo dos mesmos.
Viés de Relato		
Relato seletivo	Indicar se a possibilidade de relato seletivo de desfechos foi descrita pelos autores da revisão e o que foi verificado	Viés de relato devido à descrição seletiva de desfechos.
Outro viés		
Outras fontes de vieses	Relatar qualquer preocupação sobre viés que não tenha sido abordado nos domínios desta ferramenta. Respostas devem ser fornecidas para cada questão pré-especificadas no protocolo da revisão	Viés devido a problemas não especificados em outro local desta tabela.

Fonte: MIYAOKA, 2015, traduzido de HIGGINS e GREEN (2011) e REVMAN (2012).

ANEXO 2:

Quadro 5: Itens do checklist a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise, ou ambos.	1
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	6
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	34
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	35 e 40
MÉTODOS			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	38
CrITÉrios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	40
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	38-43
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	89
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na metanálise).	45
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	45, 90, 91
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	43
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	42 e 51
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	49

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	-
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	49 e 51
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	-
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	45 e 92-95
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	48-50
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	51
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	50
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	ND
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	51
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	-
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	61-65
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	61-65
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	61-65
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	43

ANEXO 3

Base de dados bibliográficos: PUBMED

Nome do Servidor: National Library of Medicine (www.pubmed.org)

Data da pesquisa: 10/01/2018

Período da cobertura da busca: 01/12/2000-01/12/2018

Estratégia de Busca:

(Human OR Humans OR in vivo) AND (Guarana OR Paullinia cupana) AND (Triglycerides OR Hypertriglyceridemia OR Triacylglycerol OR Dyslipidemia)

QUADRO 6: Exemplo de estratégia de busca utilizada

Busca	Estratégia	Resultado
#4	(((Triglycerides OR Hypertriglyceridemia OR Triacylglycerol OR Dyslipidemia) AND ("2000/12/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]))) AND ((Guarana OR Paullinia cupana) AND ("2000/12/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]))) AND ((Human OR Humans OR in vivo) AND ("2000/12/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat])) Filters: Publication date from 2000/12/01 to 2017/12/31	<u>4</u>
#3	Triglycerides OR Hypertriglyceridemia OR Triacylglycerol OR Dyslipidemia Filters: Publication date from 2000/12/01 to 2017/12/31	<u>103126</u>
#2	Guarana OR Paullinia cupana Filters: Publication date from 2000/12/01 to 2017/12/31	<u>231</u>
#1	Human OR Humans OR in vivo Filters: Publication date from 2000/12/01 to 2017/12/31	<u>9176347</u>

APÊNDICES

APÊNDICE 1: Questionário para avaliação dos critérios de inclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

ID: _____

AVALIADOR: _____

O estudo trata-se de um ensaio clínico?

O estudo avaliou os efeitos do consumo ou suplementação do guaraná (*Paullinia cupana*) em humanos?

O estudo investigou efeitos sobre a saúde cardiovascular, em detrimento aos seus fatores de risco?

SIM	NÃO	NÃO CLARO	NÃO MENCIONA

APÊNDICE 2: Formulário para coleta de dados dos estudos

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	
ID	
Conflito de Interesse:	
DATA:	REVISOR:
Autores:	Ano de Publicação
Período de desenvolvimento do estudo:	
País e Cidade de realização do estudo:	
Desenho do Estudo	
Característica da População	
Tamanho da Amostra em cada grupo	

CARACTERÍSTICA DA INTERVENÇÃO			
Característica da Administração		Controle do consumo ou da suplementação	
Dose única		Sim	
Semanal		Não	
Não menciona		Não menciona	
Não claro		Não claro	
Composição do Suplemento utilizado		Quantidade do consumo ou suplementação	
Mencionado	Mencionado	Não	
Não menciona	Não menciona	Não menciona	
Não claro	Não claro	Não claro	
Duração do consumo ou suplementação		Controle de associação de medicações e composto estudado	
Dias		Sim	
Semanas		Não	
Meses		Não menciona	
Não menciona		Não claro	
Não claro			
Não se aplica			
Método de tratamento em detrimento aos fatores de risco cardiovascular		Fatores de risco cardiovascular ou doença acometida a população do estudo	
Mencionado		Mencionado	
Não menciona		Não menciona	
Não claro		Não claro	

Observações:

APÊNDICE 3: Lista dos estudos excluídos			
MOTIVO DE EXCLUSÃO	AUTOR, ANO	TÍTULO	REFERENCIA
Associação com outros compostos	Haller <i>et al.</i> , 2005	Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations.	Clin Pharmacol Ther Jun;77(6):560-71.
Associação com outros compostos	Moaddeb <i>et al.</i> , 2011	Hypertensive Urgency Associated With Xenadrine EFX Use.	J Pharm Pract. Jun 6.
Outros desfechos	González <i>et al.</i> , 2015	Celiac trunk and branches dissection due to energy drink consumption and heavy resistance exercise: case report and review of literature.	Bol Asoc Med P R. Jan-Mar;107(1):38-40.
Associação com outros compostos	Arditti <i>et al.</i> , 2002	Ma Huang, from dietary supplement to abuse	Acta Clin Belg. 57 Suppl 1:34-6.
Outros desfechos	Pagano <i>et al.</i> , 2017	Acute visual loss and intraretinal hemorrhages associated to energy drink consumption.	Int Ophthalmol. Dec;37(6):1349-1351
Associação com outros compostos	Roberts <i>et al.</i> , 2005	The effect of an herbal supplement containing black tea and caffeine on metabolic parameters in humans.	Altern Med Rev. Dec;10(4):321-5.
Associação com outros compostos	Andersen e Fogh, 2001	Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients.	J Hum Nutr Diet. Jun;14(3):243-50.
Tipo de estudo	Ciszowski <i>et al.</i> , 2014	Acute caffeine poisoning resulting in atrial fibrillation after guarana extract overdose	Przegl Lek. 71(9):495-8.
Associação com outros compostos	Seifert <i>et al.</i> , 2011	Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans.	Int J Med Sci. Mar 2;8(3):192-7.
Tipo de estudo	Dallas <i>et al.</i> , 2008	Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE).	Phytomedicine. Oct;15(10):783-92
Associação com outros compostos	Fletcher <i>et al.</i> , 2017	Randomized Controlled Trial of High-Volume Energy Drink Versus Caffeine Consumption on ECG and Hemodynamic Parameters.	J Am Heart Assoc. Apr 26;6(5)

Associação com outros compostos	Bérubé-Parent <i>et al.</i> , 2005	Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men.	Br J Nutr. Sep;94(3):432-6.
Associação com outros compostos	Olszanecka <i>et al.</i> , 2017	Influence of energy drinks on hemodynamic parameters - randomized double-blind placebo controlled cross-over study	<i>European Heart Journal</i> , v.38
Associação com outros compostos	Sale <i>et al.</i> , 2006	Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males.	Int J Obes (Lond). May;30(5):764-73.
Tipo de estudo	Fahad <i>et al.</i> , 2015	Energy drinks and their adverse health effects: A systematic review of the current evidence	Postgraduate Medicine v. 127, - Issue 3
Outros desfechos	Pavan <i>et al.</i> , 2015	The Old Made New: Natural Compounds against Erectile Dysfunction.	Arch Pharm (Weinheim). Sep;348(9):607-14
Outros desfechos	Lüde <i>et al.</i> , 2016	Adverse Effects of Plant Food Supplements and Plants Consumed as Food: Results from the Poisons Centres-Based PlantLIBRA Study.	Phytother Res. Jun;30(6):988-96.
Associação com outros compostos	Haller <i>et al.</i> , 2002	Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use.	Clin Pharmacol Ther. Jun;71(6):421-32.
Outros desfechos	Wechsler e Leopold., 2003	Medical management of obesity.	Langenbecks Arch Surg. Dec;388(6):369-74
Outros desfechos	Koncic e Tomczyk., 2013	New insights into dietary supplements used in sport: active substances, pharmacological and side effects.	Curr Drug Targets. Aug;14(9):1079-92.
Outros desfechos	Liddle e Connor, 2013	Nutritional supplements and ergogenic AIDS.	Prim Care. Jun;40(2):487-505
Outros compostos	Foster <i>et al.</i> , 2013	Multiple dosing of ephedra-free dietary supplements: hemodynamic, electrocardiographic, and bacterial contamination effects.	Clin Pharmacol Ther. 2013 Mar;93(3):267-74
Associação com outros compostos	Robin M. Milton <i>et al.</i> , 2014	Hypertension in an Adolescent Secondary to Performance-Enhancement Supplement Use	Journal of Pharmacy Technology 2014, Vol. 30(3) 81–86

Associações com outros compostos	Manore, 2012	Dietary supplements for improving body composition and reducing body weight: where is the evidence?	Int J Sport Nutr Exerc Metab. Apr;22(2):139-54.
Outros desfechos	Bruno <i>et al.</i> , 2011	Hypertension in special populations: athletes.	Future Cardiol. Jul;7(4):571-84
Associação com outros compostos	Stohs <i>et al.</i> , 2011	Issues associated with the case report entitled "hypertensive urgency associated with Xenadrine EFX use".	J Pharm Pract. Dec;24(6):577-9
Associação com outros compostos	Boozer <i>et al.</i> , 2001	An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: A randomized, double-blind trial	International Journal of Obesity 25(3):316-24 · March
Outros desfechos	Kwabena <i>et al.</i> , 2013	Energy Drinks: What Teenagers (and Their Doctors) Should Know	Pediatric in Review 34;55
Outros desfechos	Jalili <i>et al.</i> , 2013	Herbal products that may contribute to hypertension.	Plast Reconstr Surg. 131(1):168-73
Associação com outros compostos	Vitalone <i>et al.</i> , 2011	Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health.	Eur J Clin Pharmacol. Mar;67(3):215-24
Outros desfechos	Feucht e Patel, 2011	Herbal medicines in pediatric neuropsychiatry	Pediatr Clin North Am. Feb;58(1):33-54
Associação com outros compostos	Alkhatib <i>et al.</i> , 2015	Acute effectiveness of a "fat-loss" product on substrate utilization, perception of hunger, mood state and rate of perceived exertion at rest and during exercise.	J Int Soc Sports Nutr. Nov 25;12:44
Outros desfechos	Seamon e Clauson, 2005	Ephedra: yesterday, DSHEA, and tomorrow--a ten year perspective on the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994.	J Herb Pharmacother. 5(3):67-86
Tipo de estudo	Higgins <i>et al.</i> , 2010	Energy Beverages: Content and Safety	Mayo Clin Proc. Nov; 85(11): 1033–1041.
Associação com outros compostos	Opala <i>et al.</i> , 2006	Efficacy of 12 weeks supplementation of a botanical extract-based weight loss formula on body weight, body composition and blood chemistry in healthy, overweight subjects--a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial.	<u>Eur J Med Res.</u> 2006 Aug 30;11(8):343-50.
Outros desfechos	McLellan e Lieberman, 2012	Do energy drinks contain active components other than caffeine?	<u>Nutr Rev.</u> Dec;70(12):730-44
Associação com outros compostos	Armstrong <i>et al.</i> , 2001.	The effect of commercial thermogenic weight loss supplement on body composition and energy expenditure in obese adults	Journal of Exercise Physiology v 4 N 2 May
Outros desfechos	Kockler <i>et al.</i> , 2001	Seizure activity and unresponsiveness after hydroxycut ingestion.	<u>Pharmacotherapy.</u> 2001 May;21(5):647-51.
Outros desfechos	Restani <i>et al.</i> , 2016	Adverse Effects of Plant Food Supplements Self-Reported by Consumers in the PlantLIBRA Survey Involving Six European Countries.	<u>PLoS One.</u> Fev 29;11(2)

Associação com outros compostos	Steyer e Ables, 2009	Complementary and alternative therapies for weight loss.	Prim Care. Jun;36(2):395-40
Outros desfechos	Lappalainen <i>et al.</i> , 2012	Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study.	Br J Nutr. Nov 28;108(10):1859-65
Outros desfechos	Wan <i>et al.</i> , 2006	Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement.	Ann Pharmacother. 2006 Mar;40(3):563-6
Tipo de estudo	Lima <i>et al.</i> , 2017	<u>Modulatory Effects of Guarana (Paullinia cupana) on Adipogenesis</u>	Nutrients. Jun 20;9(6).
Tipo de estudo	Thearle e Aronne, 2003	Obesity and pharmacologic therapy.	Endocrinol Metab Clin North Am. Dec;32(4):1005-24.
Outros desfechos	Barros <i>et al.</i> , 2016	The Correlation Between Obesity-Related Diseases and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Women in the Pre-operative Evaluation for Bariatric Surgery Assessed by Transient Hepatic Elastography.	Obes Surg. Sep;26(9):2089-209
Tipo de estudo	Pennay <i>et al.</i> , 2011	Combining energy drinks and alcohol - a recipe for trouble?	<u>Aust Fam Physician.</u> 2011 Mar;40(3):104-7.
Outros desfechos	Morelli e Zoorob, 2000	Alternative therapies: Part I. Depression, diabetes, obesity.	<u>American Family Physician</u> [01 Sep, 62(5):1051-1060]
Outros desfechos	Heckman <i>et al.</i> , 2010	Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters.	<u>J Food Sci.</u> Apr;75(3):R77-8

Andressa Ferreira Campos

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8408096853650466>

Última atualização do currículo em 18/02/2018

Graduada em Nutrição pela Universidade Tiradentes-Sergipe (UNIT). Mestranda no Programa de Nutrição em Saúde Pública - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Aprimoranda em Transtornos Alimentares ? Ambulim (IPQ-HCFMUSP). Especialista em Nutrição nas Doenças Crônicas Não Transmissíveis do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (IEP-HIAE). Foi Nutricionista Colaboradora da Liga de Controle ao Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP-2014). Teve experiência na área de Ciência e Tecnologia de Alimentos, com ênfase em Engenharia de Alimentos no Laboratório de Pesquisa em Alimentos (LPA) do Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP). Atualmente atua como Nutricionista Clínica e Personal Diet com ênfase em Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT), comportamento alimentar e transtornos alimentares Áreas de Interesse: nutrição em saúde pública, doenças crônicas não-transmissíveis, avaliação do consumo e comportamento alimentar, transtornos alimentares. contato: andressafcampos@usp.br - andressa_nutri@live.com **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Andressa Ferreira Campos
Nome em citações bibliográficas	CAMPOS, A. F.;CAMPOS, ANDRESSA F.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2016	Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP-USP, Brasil. Título: Efeitos do consumo (Paullinia cupana) na saúde cardiovascular: uma revisão sistemática, Orientador: Elizabeth Aparecida Torres.
2017	Especialização em andamento em Programa de Aprimoramento em Transtornos Alimentares. Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, IPQ-HCFMUSP, Brasil.
2014 - 2014	Especialização em Nutrição em Doenças Crônicas Não Transmissíveis. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil. Título: Impacto da Perda de Peso sobre os Riscos Cardiovasculares. Orientador: Profa Dra. Ana Maria Pitta Lotemberg.
2010 - 2013	Graduação em Bacharelado em Nutrição. Universidade Tiradentes, UNIT, Brasil.

Formação Complementar

2013 - 2013	Curso Prático de Atendimento Clínico Nutricional. (Carga horária: 80h). NTR Cursos, NTR, Brasil.
2013 - 2013	Formação do Pessoal Diet - Clínico e Domiciliar. (Carga horária: 72h). NTR Cursos, NTR, Brasil.
2011 - 2011	III Curso Básico de Terapia Nutricional. (Carga horária: 16h). Centro Especializado de Nutrição, CENUT, Brasil.

Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9804923403746874>

Última atualização do currículo em 08/06/2018

Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres concluiu o Doutorado em Ciência dos Alimentos (São Paulo, SP) pela Universidade de São Paulo, em 1988. Foi Visiting Scholar na MSU de 1986 a 1987, como bolsista Fulbright Commission. Professora Associada - desde 2000 na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Associado 3 desde 2013. Publicou 131 artigos em periódicos especializados, 5 trabalhos aceitos, e 126 trabalhos em anais de eventos. Possui 6 livros publicados, 1 processo, 1 software e 1 patente técnica além de outros 30 itens de produção técnica. Participou de 18 eventos no exterior e 87 no Brasil. Supervisionou 3 pós-doutores com bolsa da FAPESP, 1 com bolsa CAPES e supervisionou um Jovem Pesquisador com auxílio e bolsa da FAPESP. Orientou 25 dissertações de Mestrado, 18 teses de Doutorado e co-orientou 1 tese de Doutorado, atualmente orienta 5 mestres e 1 IC, em complemento orientou 24 trabalhos de Iniciação Científica nas áreas de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Nutrição e Saúde Coletiva. Vários AT foram treinados. Recebeu 6 Prêmios/Homenagens. Recentemente um trabalho foi capa da revista Food & Function 07/2016. Atua diretamente na área de Ciência e Tecnologia de Alimentos com ênfase em quatro linhas de pesquisa: 1) Lipídios, ácidos graxos, colesterol, fitoesterol e seus produtos de oxidação, HPAs. 2) Antioxidantes e substâncias bioativas. 3) Carnes, Aves e Pescados 4) Microssomos, Lipossomos e Sistemas Modelo. 5) Substâncias bioativas e performance cognitiva (revisão sistemática) 6) Segurança Global Alimentar e - Comida de Rua e Food Truck. Em suas atividades profissionais, interagiu com 165 colaboradores em co-autorias de trabalhos científicos. Em seu CVLattes, os termos mais frequentes na contextualização da produção científica, tecnológica e artístico cultural, são: aulas ministradas, comissões, grupos de trabalho, valor nutricional, segurança alimentar, lipídios, qualidade higiênico sanitária, substitutos de gordura, alimentos funcionais e tecnologia de alimentos. Em 25/04/2015 apresentou fator H=13 na base SCOPUS - ID 243086900 e ResearchGate https://www.researchgate.net/profile/Elizabeth_Torres3/reputation 31,71 em 08/06/2018 89 publicações, 932 citações fator de impacto 92,11. . **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres
Nome em citações bibliográficas	TORRES, E. A. F. S.;Torres, Elizabeth Aparecida Ferraz Da Silva;Torres, Elizabeth A. F. S.;Elizabeth Aparecida F.S. Torres;Torres, Elizabeth Aparecida F.S.;Elizabeth A. F. da S. Torres;TORRES, ELIZABETH A. F. DA S.;da Silva Torres EA;Da Silva Torres Elizabeth;DA SILVA TORRES, ELIZABETH;TORRES, E.A.F.S.;Da Silva Torres, Elizabeth AFS;Da Silva Torres, Elizabeth AF;DA SILVA TORRES, ELIZABETH A.F.

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. Av. Dr. Arnaldo, 715 HNT Cerqueira César 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617857 Fax: (11) 30617130 URL da Homepage: www.fsp.usp.br/~eatorres/

Formação acadêmica/titulação

1984 - 1988	Doutorado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: OXIDACAO LIPIDICA EM CHARQUE., Ano de obtenção: 1988