

**LARISSA COLLIS VENDRAMINI**

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CAFEÍNA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE  
(DRPAD)**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo –  
Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.**

**SÃO PAULO  
2010**

**LARISSA COLLIS VENDRAMINI**

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CAFEÍNA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE  
(DRPAD)**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo –  
Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências**

**Coordenadora:  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Miriam Aparecida Boim**

**Orientadora:  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Ita Pfeferman Heilberg**

**Co-orientadora:  
Dra. Alessandra Calábria Baxmann**

**SÃO PAULO  
2010**

**Vendramini, Larissa Collis**

**Avaliação do consumo de cafeína em pacientes com Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) / Larissa Collis Vendramini -- São Paulo, 2010.**

Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Nefrologia.

Caffeine intake in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) patients.

1. Doença renal policística, rins policísticos, Cafeína, Adenosina monofosfato cíclico, Volume Renal.

Este trabalho foi realizado na Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dra. Ita Pfeferman Heilberg.

Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Suzana e José Valter**, minha imensa gratidão pelo amor, pelos constantes incentivos e por me darem o alicerce da vida para a busca do saber que não se aprende nos livros.

À minha mãe **Suzana**, pelo grande companheirismo de todas as horas e etapas, me incentivando com otimismo para a realização de meus objetivos e por viver meus sonhos como se fossem seus próprios sonhos.

Ao meu pai, **José Valter** com muito carinho, por me fazer enxergar o quanto sou capaz de realizar tudo aquilo a que me proponho, sem medo das dificuldades que eu possa vir a enfrentar.

Ao meu querido irmão, **Lucas**, por todo o amor e amizade fundamentais em todos os momentos da minha vida.

À minha professora e orientadora, **Dr<sup>a</sup> Ita Pfeferman Heilberg**, que será sempre um exemplo de educadora, com quem tive o privilégio de trabalhar na realização deste mestrado. Agradeço imensamente pela oportunidade, pelo seu incansável e permanente encorajamento em todos os momentos, pela compreensão, competência, sabedoria, confiança depositada e por acreditar nos meus ideais, essencial para que eu seguisse na trajetória do meu conhecimento.

À minha querida amiga e co-orientadora, **Alessandra Calábria Baxmann**, pelos constantes ensinamentos, pela dedicação, pelo apoio, atenção, compreensão e amizade desde a época da especialização até a concretização desta nova etapa em minha vida. Na sua total dedicação, me fez aprender a cada dia um pouco mais. Obrigada por ficar sempre por perto, pelas palavras confortantes e por acreditar em mim.

Ao Dr<sup>o</sup> **José Luiz Nishiura**, pelo grande exemplo de profissional, por me ensinar com muita competência e sabedoria muito do que tenho aprendido e por ser um grande incentivador para que eu gostasse cada dia mais do tema desta dissertação.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por todos os momentos de felicidade e de realização, pela saúde e pela força que me concedeu, para que conseguisse chegar até aqui.

Aos meus amigos com carinho, Leandro da Cunha Baia, Leila Froeder, Viviane Barcelos Menon, Vivian Barbosa Pinheiro, Samara Rodrigues Moreira Eloi, Priscila Reina Siliano e Renato Ferraz que seguiram comigo este percurso, pela atenção e pela força, compartilhando momentos de aprendizado e alegria.

Agradeço com muita saudade, a todos os meus amigos, que mesmo distantes sabem de toda minha felicidade na realização desta nova etapa.

Os meus mais sinceros e incessantes agradecimentos a todos os pacientes do ambulatório de Rins Policísticos da UNIFESP e a todos os estudantes e funcionários da Disciplina de Nefrologia que contribuíram para que meu trabalho fosse realizado.

*Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.*

*Martin Luther King*



## ÍNDICE

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	viii
Introdução.....	01
Objetivos.....	08
Pacientes e Métodos.....	10
Resultados.....	15
Gráficos e Tabelas.....	18
Discussão.....	25
Conclusões.....	31
Referências Bibliográficas.....	33
Anexo.....	42
– Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	43
Artigo submetido à publicação.....	45

## RESUMO

A cafeína tem sido considerada um fator de risco para o crescimento dos cistos na Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) devido ao aumento de secreção de fluido e proliferação celular induzidos pelo acúmulo de adenosina monofosfato cíclico (AMPc'), resultante da inibição da fosfodiesterase. O presente estudo teve como objetivos quantificar a ingestão de cafeína discriminando entre suas fontes dietéticas, avaliar o conhecimento sobre a necessidade de restrição de cafeína pelos pacientes com DRPAD e determinar a associação entre o consumo de cafeína e os dados clínicos e laboratoriais destes pacientes. A avaliação dos hábitos alimentares e do consumo de cafeína foi realizada através de três recordatórios de 24 horas, em dias não consecutivos e o conhecimento sobre a restrição de cafeína, considerado como orientação prévia, foi avaliado ao término da última entrevista com o paciente. Foram incluídos no estudo 102 pacientes com DRPAD (68F/34M, 38±14 anos), acompanhados no Ambulatório de Rins Policísticos da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e 102 indivíduos saudáveis (74F/28M, 39±12 anos). Os dados clínicos, laboratoriais e parâmetros ultrassonográficos renais foram obtidos do prontuário destes pacientes. A ingestão de cafeína foi significativamente menor no grupo de pacientes DRPAD quando comparados aos controles (85,7 *versus* 134 mg/dia) e o volume renal não se correlacionou com a ingestão de cafeína. De acordo com as respostas, detectou-se que 63% dos pacientes DRPAD foram previamente orientados quanto à restrição de cafeína. Os pacientes não-orientados, que consumiam significativamente mais cafeína do que os orientados, eram significativamente mais velhos, e apresentavam níveis significativamente maiores de creatinina sérica e menores de Taxa de Filtração

Glomerular (TFG) estimada. A porcentagem de pacientes hipertensos e com Doença Renal Crônica (DRC) estágio 3 era maior neste grupo, porém sem atingir significância estatística. O volume renal tendeu a ser maior no grupo de pacientes não-orientados, mas sem significância estatística. A análise de regressão linear multivariada revelou que a idade, presença de hipertensão e DRC estágio 3 se associaram com o volume renal na amostra total. Em conclusão, o consumo de cafeína encontrou-se reduzido na presente amostra de pacientes com DRPAD, provavelmente, devido à orientação prévia quanto à necessidade de restrição. A cafeína não se associou de maneira independente com o volume renal, o qual sofreu maiores influências da idade, presença de hipertensão e DRC.

---

## ***Introdução***

Os cistos renais podem ser de origem hereditária ou não. Dentre as formas adquiridas (não hereditárias) os fatores implicados na formação de cistos são: idade, tratamento dialítico, drogas, ação de hormônios, entre outros<sup>1</sup>.

As formas hereditárias de doenças císticas ocorrem devido a mutações gênicas, sendo as mais comuns, a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) e a Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR)<sup>2</sup>. A DRPAD é caracterizada pela formação de cistos ao longo de todo o néfron e seu aumento progressivo leva à destruição da arquitetura renal e substituição do parênquima pela presença maciça de inúmeros cistos de diversos tamanhos<sup>3</sup>. Esta doença genética é considerada como uma das mais comuns doenças hereditárias no ser humano, com uma prevalência estimada em 0,1% na população geral<sup>4</sup>, afetando de 4 a 6 milhões de pessoas ao redor do mundo e sendo responsável por quase 10% de pacientes em hemodiálise<sup>5</sup>.

A doença cística dominante apresenta-se sob duas formas clínicas distintas, a DRPAD tipo I que representa de 85 a 90% dos casos, e é causada por mutação no gene PKD1 localizado no cromossomo 16 (16p.13.3)<sup>5-7</sup> e a DRPAD tipo II, causada por mutações no gene PKD2, localizado no cromossomo 4 (4q13-q23), responsável de 10 a 15% dos casos. Mais raramente, algumas mutações podem ocorrer em ambos os genes, PKD1 e PKD2, resultando num padrão complexo de DRPAD<sup>7,8</sup>. O gene PKD1 é responsável pela codificação da proteína policistina 1 (PC1)<sup>9,10</sup> tendo sido identificadas mais de 200 mutações diferentes neste gene. Mais do que 60 mutações diferentes foram encontradas no gene PKD2, que codifica a policistina 2 (PC2). Embora tenha sido sugerida alguma associação entre as

mutações e a severidade da DRPAD, há uma ampla variação intrafamiliar quanto à idade do início e progressão da DRPAD de tal modo que efeitos modificadores de outros genes, além do ambiente, podem influenciar o fenótipo dos pacientes com DRPAD. Conseqüentemente, a identificação da mutação específica não é prognóstica em nenhum paciente portador de DRPAD<sup>11</sup>. Na DRPAD, cada célula epitelial do túbulo renal abriga uma mutação germinativa (“primeiro golpe”). Contudo, somente um número pequeno de néfrons (menos do que 1%)<sup>12</sup> desenvolve cistos renais. Sugere-se que as células estejam protegidas pelo alelo herdado do progenitor sem DRPAD. Quando este alelo é inativado por uma segunda mutação somática (mecanismo do “segundo golpe”), a célula divide-se repetidamente iniciando um programa de crescimento de cistos aberrante e infinito. A severidade de DRPAD é uma conseqüência direta da freqüência com que este processo cistogênico ocorre nos rins ao longo da vida do paciente<sup>13</sup>. Este mecanismo de “dois golpes” que consiste em uma mutação germinativa de um alelo e uma mutação somática no outro alelo é uma hipótese bastante atraente porque explicaria a natureza focal do desenvolvimento dos cistos assim como a grande variabilidade fenotípica observada na maioria das famílias com DRPAD<sup>14</sup>.

Os dois tipos de DRPAD têm características patológicas e fisiológicas bastante similares, mas o tipo II tem um início clínico mais tardio e uma progressão mais lenta para a insuficiência renal terminal (em média 69 anos) do que a DRPAD tipo I (53 anos)<sup>15</sup>. Sugere-se ainda que pacientes com a mutação no gene PKD1 tem risco aumentado para aneurismas intracraniais, levando assim a um pior prognóstico daqueles com a mutação no gene PKD1<sup>16,17</sup>.

A Doença Renal Crônica (DRC) é a complicação renal mais séria da DRPAD. Aproximadamente 50% dos pacientes com DRPAD desenvolvem insuficiência renal terminal ao redor dos 60 anos. Entre os fatores que afetam a progressão da DRPAD figuram os genéticos (mutação germinativa nos genes PKD1 ou PKD2, tipo de mutação, haploinsuficiência, transheterozigose, genes modificadores) e fatores ambientais, incluindo os dietéticos<sup>18,19</sup>.

Dentre as manifestações renais de DRPAD, destacam-se a hematúria microscópica ou macroscópica, observada em 50% dos pacientes, a hipertensão arterial, a infecção do trato urinário e a nefrolitíase. Tanto a hipertensão quanto a litíase renal e a perda de função renal estão relacionadas com o aumento do volume renal na DRPAD. Em estudo anterior em nosso Serviço, Nishiura e cols<sup>20</sup> observaram que um volume renal superior a 500 ml foi um importante preditor independente da ocorrência de litíase, mesmo quando ajustado para a idade e presença de hipertensão associada.

Na DRPAD, a proliferação das células epiteliais císticas e o acúmulo de secreção fluida no interior dos cistos são estimulados pela adenosina 3'-5' monofosfato cíclico (AMP cíclico ou AMPc')<sup>21-23</sup>. O AMPc' é uma molécula sintetizada a partir do ATP, por ação da enzima adenil-ciclase, e é considerado um segundo mensageiro, agindo como transdutor de sinais intra-celulares, e mediando ações de hormônios. A hidrólise do AMPc' é catalisada pela enzima fosfodiesterase. Dessa forma, agentes mediados por receptores ou hormônios, que aumentam a atividade da adenil-ciclase como a arginina vasopressina (AVP), prostaglandina E2 (PGE2) ou ainda substâncias inibidoras da fosfodiesterase como a teofilina e a cafeína elevam os níveis de AMPc' estimulando o crescimento dos cistos na DRPAD<sup>24</sup>.

No que se refere ao papel da dieta, estudos em ratos e camundongos com diferentes modelos de doença renal policística têm demonstrado que componentes dietéticos como soja, linhaça e ácido linoléico conjugado podem interferir sobre a progressão da doença policística para DRC, reduzindo o tamanho dos cistos ou retardando seu crescimento<sup>25-29</sup>. Em modelos experimentais de doença renal policística, observou-se redução do crescimento de cistos após suplementação com soja<sup>26,27,30,31</sup> devido a menor proliferação celular, apoptose e importante redução de fibrose intersticial e inflamação, além de redução da creatinina sérica<sup>27,31</sup>. Cahill e cols<sup>32</sup>, também relataram benefícios da proteína da soja em estudo experimental tais como redução da inflamação, menor dano oxidativo, proliferação celular e proteinúria, indicando uma melhor função renal. Por outro lado, não foram observadas alterações significantes na creatinina sérica, no tamanho do rim e no crescimento dos cistos<sup>32</sup>. Apesar de observar redução do crescimento de cistos e fibrose com o uso da soja, Ogborn e cols<sup>28</sup> não observaram diminuição da creatinina sérica em animais que consumiram soja em pó, contrapondo-se ao encontrado em seu estudo anterior<sup>27</sup>. Aukema e cols<sup>26</sup> observaram que em todos os animais com DRP que consumiram soja como fonte protéica, os pesos renais e a área ocupada por cistos eram menores, porém com significância estatística apenas entre as fêmeas.

Em outros estudos experimentais onde se utilizou apenas óleo de linhaça<sup>29,33</sup> ou associado a proteína da soja<sup>34</sup> também se observou redução na proliferação celular, menor dano oxidativo e menor inflamação. Os animais que consumiram dieta com óleo de linhaça apresentaram menores níveis de ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -6 e maiores níveis de  $\omega$ -3 em tecido renal<sup>29</sup>.



Entretanto, embora os estudos experimentais tenham encontrado resultados promissores reduzindo a inflamação com o uso da linhaça, em um estudo clínico realizado em pacientes com DRPAD avançada, com perda de função renal e grande volume renal, no qual foi administrado ácido graxo poliinsaturado eicosapentaenóico (EPA) durante 2 anos na dose de 2,4 g/dia, não foram observados efeitos benéficos no volume e na função renal<sup>35</sup>. É possível que os efeitos não tenham sido melhores devido à intervenção dietética tardia, diferentemente dos estudos experimentais onde a administração da soja e/ou linhaça são iniciadas mais precocemente<sup>35</sup>.

Apesar de o tratamento medicamentoso para retardar a progressão de DRP não estar totalmente estabelecido, recentemente, opções terapêuticas promissoras estão sendo testadas em estudos clínicos em andamento<sup>36</sup>. A administração de antagonistas do receptor V2 da vasopressina como o Tolvaptan, que inibiu o crescimento dos cistos em modelos animais, já está sendo testada em estudos clínicos<sup>37</sup>. Da mesma forma, a supressão da liberação da vasopressina induzida pelo aumento na ingestão de água, que apresentou efeito protetor em ratos<sup>38</sup> também se constitui em alternativa terapêutica<sup>39</sup> em estudos clínicos pilotos<sup>40</sup>.

Por outro lado, a cafeína, tem sido relacionada ao aumento do tamanho dos cistos devido ao aumento de secreção de fluido e proliferação celular induzidos pelo acúmulo de AMPc', resultante da inibição da fosfodiesterase<sup>41</sup>. A cafeína (1,3,7-trimetilxantina), é um derivado da xantina, quimicamente relacionada com outras xantinas como a teofilina (1,3-dimetilxantina) e a teobromina (3,7-dimetilxantina)<sup>42</sup>. As maiores fontes de cafeína são cafés (expresso, instantâneo e coado), refrigerantes (cola e guaraná), chás (preto,

mate), achocolatados e chocolates (branco, ao leite e meio-amargo)<sup>42,43</sup>. Estima-se que aproximadamente 80 a 90 % da população adulta<sup>44</sup> consuma diariamente alguma fonte de cafeína, sendo esta considerada a substância psicoativa mais consumida em todo o mundo<sup>42</sup>. No entanto, as suas principais fontes, seu consumo diário e a sua quantidade nos alimentos e nas bebidas variam ao redor do mundo<sup>45</sup>.

Belibi et al<sup>41</sup>, cultivaram células de cistos de pacientes com DRPAD e também células de córtex renal humano normal com o objetivo de avaliar o efeito da cafeína isolada e em combinação com agonistas da adenil-ciclase sobre o acúmulo de AMPc'. Estes autores observaram que a cafeína aumentou os níveis de AMPc' nas células císticas, ativando a via de quinases reguladoras de sinal extracelular (ERK) e estimulando a proliferação celular e a secreção de fluido transepitelial. Por outro lado, Tanner et al<sup>46</sup>, não observaram efeito do consumo de cafeína sobre o desenvolvimento, número ou tamanho dos cistos em um modelo animal de doença renal policística, embora tenham observado um aumento significativo na pressão arterial.

De qualquer modo, os pacientes com DRPAD são orientados a restringir o consumo de alimentos que contêm cafeína, com base apenas nos resultados destes estudos experimentais. É importante ressaltar que até o presente momento, não existem estudos clínicos que tenham avaliado o consumo de cafeína em pacientes com DRPAD ou que tenham encontrado associação entre a ingestão de cafeína e o crescimento dos cistos ou do volume renal.

---

## ***Objetivos***

1. Quantificar a ingestão de cafeína discriminando entre suas fontes dietéticas em pacientes DRPAD e avaliar o conhecimento sobre a necessidade de restrição de cafeína nestes pacientes.
2. Determinar a associação entre o consumo de cafeína e dados clínicos e laboratoriais de pacientes com DRPAD.

---

## ***Pacientes e Métodos***

---

### Seleção de pacientes

Foram incluídos 102 pacientes adultos, acompanhados no Ambulatório de Rins Policísticos da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e 102 indivíduos saudáveis.

O diagnóstico de DRPAD baseou-se na presença de antecedentes familiares da doença (um progenitor, pai ou mãe afetado) e dados obtidos a partir da ultrassonografia renal, preenchendo os critérios propostos por Pei<sup>47</sup>, apresentados na tabela abaixo, para cada faixa etária.

Idade (em anos)	Cistos (número)
< 40	3 (uni ou bilateral)
40 - 59	2 em cada rim
≥ 60	4 em cada rim

O volume renal analisado no presente estudo foi determinado pela fórmula do elipsóide =  $4/3 \pi \times (\text{diâmetro anteroposterior} + \text{largura}/4)^2 \times \text{comprimento}/2$ <sup>48</sup>, e para fins da presente análise estatística, foi considerado o volume renal total obtido pela soma de volume dos dois rins<sup>49</sup>.

Os dados clínicos como tempo de história, presença hipertensão, e/ ou doença renal crônica bem como os dados laboratoriais foram obtidos do prontuário dos pacientes. Pacientes com diagnóstico pré-estabelecido de hipertensão arterial e aqueles sob tratamento medicamentoso para hipertensão foram considerados como hipertensos. A creatinina sérica havia sido determinada pela reação de Jaffé modificada<sup>50</sup> (Hitachi 912, Roche), e a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi estimada através da equação do estudo de

---

Modificação de Dieta em Doença Renal (Modification of Diet in Renal Disease), o MDRD<sup>51</sup>. De acordo com a classificação do KDIGO<sup>52</sup>, a doença renal crônica (DRC) em estágio 1 foi definida como dano renal ocasionado pela presença de cistos nos exames de imagem, e TFG estimada  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>52</sup>. A DRC em estágio 2 foi definida pela presença de dano renal associada a TFG entre 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, e o estágio 3 da DRC por TFG inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>52</sup>.

O contato inicial com os pacientes ocorreu durante a pré-consulta, com abordagem informal para questionamento sobre a participação, voluntária, no estudo proposto. Todos os pacientes incluídos no estudo foram informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP (vide Anexo).

### **Avaliação dietética e parâmetros antropométricos**

Na primeira avaliação do hábito alimentar foram realizadas medidas de peso e altura em balança antropométrica, utilizadas para cálculo de índice de massa corpórea (IMC). A ingestão alimentar e de cafeína foram avaliadas através de recordatório alimentar de 24 horas, em três dias não-consecutivos (2 dias de semana e 1 de final de semana) e as estimativas representaram a média dos três dias. Os dados da ingestão alimentar foram coletados por um entrevistador treinado (nutricionista) que descreveu detalhadamente todos os alimentos e bebidas reportados. Durante a avaliação, réplicas de alimentos em diferentes porções auxiliaram os pacientes e os indivíduos saudáveis a relatar corretamente a quantidade consumida. Um livro com fotos de diversas porções de alimentos e preparações também foi utilizado<sup>53</sup>. Após o último recordatório

---

de 24 horas, os pacientes foram questionados quanto à alguma orientação dietética prévia para Doença Renal Policística. Se a resposta fosse “Sim”, os pacientes eram questionados sobre que tipo de orientação dietética haviam recebido. Para não suggestionar os pacientes, apenas aqueles que responderam espontaneamente que haviam sido previamente orientados a restringir alimentos ricos em cafeína, foram considerados como “orientados”. Na ausência desta orientação, os pacientes foram classificados como “não-orientados”.

A ingestão de energia e de macro e micronutrientes foram calculadas através de um programa computadorizado, desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo (Nutwin). A tabela de composição de alimentos utilizada neste programa provém do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA)<sup>54</sup>.

A ingestão de cafeína foi calculada com base nos resultados de estudos que quantificaram o teor de cafeína em diferentes fontes alimentares do Brasil, como café (coado, instantâneo e expresso), chás (mate e preto), chocolates (ao leite, meio-amargo e branco) e refrigerantes regulares ou dietéticos (à base de cola e guaraná)<sup>43,55,56</sup>. O único alimento que permaneceu com a quantidade de cafeína determinada pelo United States Department of Agriculture (USDA) foi o achocolatado em pó. A *Tabela 1* apresenta a quantidade de cafeína em diferentes fontes dietéticas.



---

## **Análise Estatística**

As variáveis paramétricas foram expressas em média  $\pm$  Desvio padrão (DP), e as variáveis não-paramétricas foram expressas em mediana (valor mínimo – valor máximo). Para a comparação entre os três grupos (orientados, não-orientados e controles) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis 1-Way ANOVA. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados utilizando o teste de Mann-Whitney ou Qui-quadrado (variáveis categóricas). O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para determinar a correlação entre ingestão de cafeína e volume renal. A análise de regressão linear univariada foi realizada com o objetivo de diminuir o “pool” de variáveis que entrariam na análise de regressão multivariada. Nesta análise as variáveis independentes como idade, ingestão de cafeína, tempo de diagnóstico, presença de hipertensão e DRC estágios 1/2 ou 3 foram testadas, mas apenas aquelas com significância estatística (valor de  $p < 0,05$ ) foram mantidas no modelo final. A análise de regressão linear multivariada pelo método *Backward* foi utilizada para descrever a associação entre volume renal e variáveis independentes. O volume renal foi convertido em logaritmo base 10 por não apresentar distribuição normal. O nível de significância foi definido como  $p < 0,05$ . O software utilizado para as análises foi o programa SPSS 12.0 para Windows.

---

## ***Resultados***

---

Cento e dois (102) pacientes adultos com DRPAD (68F/34M, 38±14 anos) e 102 indivíduos saudáveis (74F/28M, 39± 12 anos) foram incluídos no presente estudo. Em comparação ao controle, o total de pacientes com DRPAD não apresentou diferenças significantes quanto às médias de idade (37,6 ± 13,7 vs 39,3 ± 11,9 anos, NS); IMC (24,8 ± 4,8 vs 25,7 ± 4,5 kg/m<sup>2</sup>, NS), ingestão de energia (1966 ± 601 vs 2018 ± 608 kcal, NS), proteínas (1,2 ± 0,3 vs 1,2 ± 0,4 g/kg, NS), carboidratos (246 ± 78 vs 268 ± 81g, NS) e lipídeos (70 ± 26 vs 68 ± 24g, NS). Diferentemente, a ingestão de cafeína (134,2 ± 116,1 vs 85,7 ± 76,5 mg, p=< 0,001), foi significativamente menor no grupo de pacientes DRPAD. A *Tabela 2* mostra os parâmetros antropométricos e nutricionais dos pacientes DRPAD subdivididos em orientados e não-orientados e dos controles. De acordo com a resposta à questão sobre já terem sido previamente orientados a respeito da necessidade de restringir o consumo de cafeína, 64 dos 102 pacientes (63%) foram considerados como “orientados” quanto à esta recomendação nutricional. O IMC não apresentou diferença estatística entre os três grupos. No entanto, os pacientes DRPAD não-orientados apresentaram idade significativamente maior em comparação aos grupos orientados e controles. Embora a ingestão média de macronutrientes (proteínas, lipídeos e carboidratos) não tenha diferido entre os grupos, a ingestão média de cafeína foi significativamente menor no grupo de pacientes orientados em comparação aos não-orientados e aos controles. Conforme mostrado na *Tabela 3*, o café foi o alimento que mais contribuiu para a ingestão de cafeína em todos os grupos, seguido pelos refrigerantes, achocolatado, chocolates e chás.

---

A *Tabela 4* mostra as características clínicas e laboratoriais de pacientes com DRPAD. Os pacientes não-orientados apresentaram média de creatinina sérica significativamente maior e de TFG significativamente menor em comparação aos orientados. A porcentagem de pacientes com DRC estágio 3 e com hipertensão foi mais elevada nos pacientes não-orientados em comparação aos orientados (47 *versus* 33% e 71 *versus* 58%, respectivamente), porém sem atingir significância estatística. O volume renal tendeu a ser maior no grupo de pacientes não-orientados, mas sem significância estatística.

A análise do coeficiente de correlação de Pearson revelou que o consumo de cafeína não se correlacionou com o volume renal na amostra total de pacientes com DRPAD, conforme ilustrado no Gráfico 1.

A análise de regressão linear univariada revelou que a idade, presença de hipertensão, DRC estágio 3 e tempo de história foram variáveis significantes, mas o consumo de cafeína não (dados não mostrados em Tabela). A análise multivariada (*Tabela 5*) demonstrou que as únicas variáveis independentes que se associaram com o volume renal foram a idade ( $p < 0,035$ ), a presença de hipertensão ( $p < 0,037$ ) e a DRC estágio 3 ( $p < 0,0001$ ).

---

## ***Gráficos e Tabelas***

---

Tabela 1 – Quantidade de cafeína em alimentos.

<b>Alimentos</b>	<b>Medida caseira</b>	<b>Quantidade de cafeína (mg)</b>
<b>Café expresso<sup>1</sup></b>	<b>1 xícara (60 ml)</b>	<b>59,8</b>
<b>Café instantâneo<sup>1</sup></b>	<b>1 xícara (60 ml)</b>	<b>44,1</b>
<b>Café coado<sup>1</sup></b>	<b>1 xícara (60 ml)</b>	<b>36,5</b>
<b>Chá preto<sup>2</sup></b>	<b>1 xícara (150 ml)</b>	<b>34,6</b>
<b>Refrigerante de cola<sup>2</sup></b>	<b>1 lata (350 ml)</b>	<b>30,9</b>
<b>Chocolate meio-amargo<sup>2</sup></b>	<b>Barra pequena (30 g)</b>	<b>26,4</b>
<b>Chocolate ao leite<sup>2</sup></b>	<b>Barra pequena (30 g)</b>	<b>11,4</b>
<b>Chá mate<sup>2</sup></b>	<b>1 xícara (150 ml)</b>	<b>10,3</b>
<b>Chocolate branco<sup>2</sup></b>	<b>Barra pequena (30 g)</b>	<b>5,7</b>
<b>Achocolatado<sup>3</sup></b>	<b>1 colher de sopa</b>	<b>3,7</b>
<b>Refrigerante de guaraná<sup>2</sup></b>	<b>1 lata (350 ml)</b>	<b>3,8</b>

---

Fonte: <sup>1</sup> Camargo, M.C.R; Toledo, M.C.F. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 1998. <sup>2</sup> Camargo, M.C.R; Toledo, M.C.F. *J Sci Food Agric*, 1999. <sup>3</sup> U.S. Department of Agriculture *National Nutrient Database for Standard Reference*, 2003.

Tabela 2– Parâmetros antropométricos e nutricionais.

Parâmetros	Controles (n=102)	DRPAD		p
		Não-orientados (n=38)	Orientados (n=64)	
Gênero (F/M)	74/28	24/14	44/20	
Idade (anos)	38 ± 14	44 ± 12 <sup>a</sup>	37 ± 11 <sup>b</sup>	0,019
IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	24,8 ± 4,8	25,9 ± 4,2	25,6 ± 4,7	0,157
Energia (kcal/dia)	1966 ± 601	1941 ± 590	2063 ± 619	0,527
Proteínas (g/kg/dia)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,247
Carboidratos (g/dia)	246 ± 78	259 ± 76	274 ± 85	0,158
Lipídeos (g/dia)	70 ± 26	67 ± 24	69 ± 26	0,764
Ingestão de cafeína (mg/dia)	134 ± 116	113 ± 92	69 ± 60 <sup>a,b</sup>	< 0,001

Média ± DP. IMC, Índice de Massa Corporal.<sup>a</sup> p<0,05 versus controles; <sup>b</sup> p<0,05 versus não-orientados.

Tabela 3 – Média da ingestão de cafeína (mg) de diferentes fontes dietéticas.

<b>Grupos</b>	<b>Controles</b>	<b>Não-orientados</b>	<b>Orientados</b>
<b>Cafés</b>	<b>115,9 ± 117,9*</b>	<b>99,0 ± 89,9*</b>	<b>60,7 ± 59,9*</b>
<b>Refrigerantes</b>	<b>12,5 ± 21,1</b>	<b>9,8 ± 13,6</b>	<b>5,2 ± 9,1</b>
<b>Chocolates e achocolatado</b>	<b>3,9 ± 4,6</b>	<b>1,3 ± 2,5</b>	<b>2,5 ± 4,9</b>
<b>Chás</b>	<b>1,8 ± 5,1</b>	<b>2,6 ± 9,4</b>	<b>1,0 ± 3,4</b>

*Média ± DP. Grupos: cafés (expresso, instantâneo e coado); refrigerantes (cola e guaraná); chocolates (branco, ao leite e meio-amargo); chás (verde, mate e preto). \*p < 0,0001 versus refrigerantes, chocolates e achocolatado, e chás.*



Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais.

Parâmetros	DRPAD		p
	Não-orientados (n=38)	Orientados (n=64)	
Tempo de história (meses)	91 ± 92	111 ± 98	0,152
DRC 1/2 n [%]	20 (53)	43 (67)	0,211
DRC 3 n [%]	18 (47)	21 (33)	0,211
Hipertensão n[%]	27 (71)	37 (58)	0,260
Creatinina sérica (mg/dl)	1,6 ± 1,3 <sup>a</sup>	1,1 ± 0,5	0,035
TFG (ml/min por 1.73 m <sup>2</sup> )	64 ± 37 <sup>a</sup>	80 ± 31	0,021
Volume renal (ml)	872 (301- 3848)	833 (219- 8157)	0,404

Variáveis paramétricas expressas como média ± DP, e o volume renal (variável não-paramétrica) como mediana (percentil 25<sup>th</sup> a 75<sup>th</sup>). DRC, Doença Renal Crônica estágios 1/2 e 3;<sup>a</sup>p < 0,05 versus orientados.

---

Tabela 5 – Regressão linear múltipla para associação entre Volume renal e variáveis independentes.

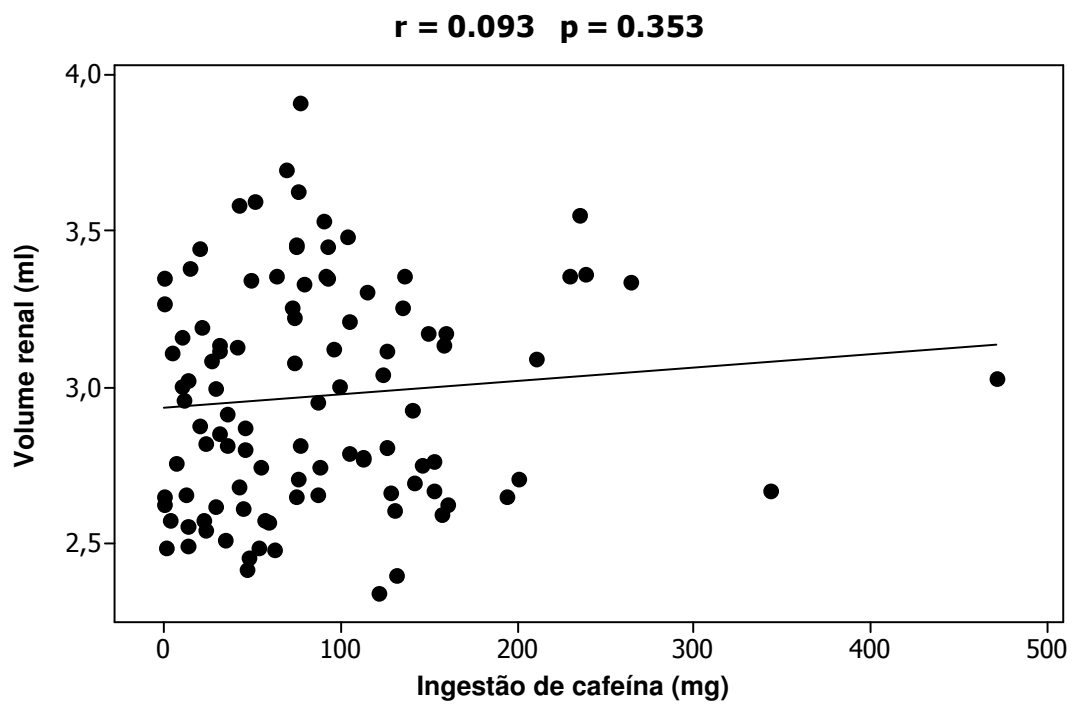
<b>Variáveis independentes</b>	<b><math>\beta</math> (SE)</b>	<b><math>p</math></b>
<b>Constante</b>	<b>3,062 (0,189)</b>	<b>0,0001</b>
<b>DRC estágio 3</b>	<b>-0,265 (0,069)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Hipertensão (S/N)</b>	<b>0,150 (0,071)</b>	<b>0,037</b>
<b>Idade (anos)</b>	<b>0,006 (0,002)</b>	<b>0,035</b>

---

$\bar{R}^2$  ajustado para o modelo= 0,41

---

Gráfico 1 - Correlação entre ingestão de cafeína e volume renal.



---

## ***Discussão***

---

A cafeína inibe a enzima fosfodiesterase, que degrada o AMPc' e portanto pode potencialmente levar a um aumento nos níveis de AMPc'. Além disto, a cafeína também ativa a via de quinases reguladoras de sinal extracelular (ERK)<sup>22</sup> resultando em estímulo da proliferação celular<sup>23,57</sup> e da secreção de fluido transepitelial. Com base nesses efeitos, pacientes com DRPAD têm sido orientados a reduzir o consumo de cafeína<sup>41</sup>. Os resultados de um estudo experimental realizado com cultura de células císticas de pacientes com DRPAD, investigando os efeitos da cafeína sobre o acúmulo de AMPc', confirmam estes efeitos<sup>41</sup>. No entanto, apesar de uma ingestão crônica de cafeína ter induzido um aumento significativo na pressão arterial em um modelo animal de rim policístico (Han:SPRD) , não foi observado aumento no tamanho dos cistos<sup>46</sup>. Apesar destas evidências experimentais, não existe até o presente momento nenhum estudo clínico que tenha avaliado a ingestão de cafeína em pacientes com DRPAD.

Os resultados do presente estudo mostraram uma média de ingestão de cafeína reduzida nos pacientes DRPAD (85,7 mg/dia), provavelmente pelo fato de grande parte dos pacientes (63%) já apresentarem conhecimento prévio da necessidade de restringir a cafeína. Considerando que os pacientes previamente orientados consumiam a mesma quantidade de carboidratos, proteínas e lipídeos em comparação aos pacientes não-orientados, diferindo consideravelmente apenas quanto à ingestão de cafeína, acreditamos que este subgrupo realmente aderiu às orientações de restrição de alimentos com cafeína e também que os recordatórios de 24 horas foram aplicados corretamente.

O consumo médio de cafeína observado no grupo de indivíduos saudáveis (134 mg/dia) foi inferior ao reportado por um estudo transversal realizado na população brasileira, envolvendo indivíduos saudáveis de todas as idades (171 mg/dia)<sup>55</sup>, mas foi

---

muito mais baixo se comparado à estimativas de consumo para um indivíduo de 60-70 quilos de outras populações tais como a dos Estados Unidos (200 mg/dia), Inglaterra (280 mg/dia) e Dinamarca (490 mg/dia)<sup>58</sup>. É possível que nestes países, o tempo mais frio seja um fator que contribua para o maior consumo de bebidas quentes, ricas em cafeína como os cafés e chás.

No presente estudo, o café foi o alimento que mais contribuiu para o total de cafeína consumida em todos os grupos, quando comparado aos refrigerantes, achocolatado, chocolates e chás. Esses resultados estão de acordo com os dados observados na população brasileira<sup>55</sup> e americana<sup>58,59</sup>, que também mostraram que o café foi o alimento que mais contribuiu para a ingestão de cafeína. Por outro lado, a principal fonte de cafeína na Inglaterra foi o chá<sup>58</sup>.

Finalmente, o ultimo objetivo do presente estudo foi determinar a associação entre a ingestão de cafeína e dados clínicos/ laboratoriais na população de pacientes com DRPAD. O consumo de cafeína não se correlacionou com o volume renal na amostra total de pacientes com DRPAD. O volume renal dos pacientes não-orientados, que apresentavam consumo de cafeína significativamente maior, tendeu a ser maior em comparação aos orientados. No entanto, o grupo de pacientes não-orientados era de idade significativamente maior, apresentava níveis mais elevados de creatinina sérica, menor TFG estimada, e uma maior porcentagem de indivíduos com Hipertensão e DRC estágio 3, embora sem atingir significância estatística. Considerando que o volume renal aumenta com a idade, está diretamente associado com a presença de hipertensão e pode levar à perda progressiva de função renal na DRPAD<sup>49</sup>, uma análise univariada foi realizada para isolar as variáveis dependentes significantes. Posteriormente, realizou-se então uma análise de regressão linear multivariada no sentido de corrigir o viés de todos estes fatores interferentes sobre o

---

aumento do volume renal. A análise de regressão linear múltipla revelou que o volume renal se associou com a presença de hipertensão, DRC estágio 3 e idade, mas não com a ingestão de cafeína.

O baixo consumo de cafeína observado na população de pacientes com DRPAD pode ter contribuído para a falta de correlação entre a ingestão de cafeína e o volume renal. Embora os resultados de estudos experimentais realizados com cultura de células císticas de pacientes com DRPAD<sup>41</sup> não possam ser comparados aos achados clínicos do presente estudo, a capacidade da cafeína em elevar o AMPc' renal depende da quantidade ingerida, e dessa forma, quanto maior a quantidade consumida, maiores níveis de cafeína seriam alcançadas, conforme observado previamente por Belibi e cols<sup>41</sup>. Embora extrapolações de estudos em animais não sejam precisas, a quantidade de cafeína que implicou no aumento da pressão arterial em um modelo animal de rim policístico (Han:SPRD) foi equivalente a uma ingestão humana de aproximadamente 4 xícaras de café por dia (contendo 380 mg de cafeína), de acordo com Tanner e cols<sup>46</sup>. Doses maiores de cafeína, equivalentes a 9 xícaras de café por dia (765 mg de cafeína) elevaram a pressão arterial, com uma tendência à piora da função renal. No entanto, isto não resultou em maior número ou em um aumento dos cistos neste modelo animal de doença renal policística<sup>46</sup>. Com base nestes achados, considerando que a cafeína é um inibidor fraco da fosfodiesterase<sup>60</sup> e que os níveis plasmáticos de cafeína alcançados após a ingestão de café são muito menores do que os necessários degradar o AMPc', os pesquisadores no referido estudo<sup>46</sup> levantaram a hipótese de que a cafeína possa interferir de maneira negativa sobre a progressão da doença renal policística devido à elevação na pressão arterial, e não por alterações nos níveis de AMPc'.

---

É importante salientar que o teor de cafeína presente na preparação final de café coado brasileiro<sup>55,56</sup> é de 144mg/237 ml (8 onças), contrastando com os 95 mg/237 ml (8 onças) presentes no café coado americano<sup>54</sup>. No entanto, apesar de ser mais forte, o café no Brasil é comumente consumido em xícaras que contêm apenas 60 ml. Com relação à quantidade, os hábitos dietéticos dos indivíduos saudáveis indicaram uma média de ingestão ao redor de 3 xícaras/dia. Dados de outro estudo que avaliou o consumo de café na população brasileira através de um questionário de frequência alimentar quantitativo e qualitativo revelaram uma ingestão média de 4,5 xícaras de café/dia<sup>55</sup>. Dessa forma, a menor quantidade de café presente nas tradicionais xícaras de café brasileiro (60ml), pode contrabalancear seu maior teor de cafeína, não resultando finalmente em um elevado consumo de cafeína pela nossa população.

Uma limitação do presente estudo refere-se à medida do volume renal, já que esta é mais apropriadamente avaliada através da ressonância magnética<sup>61</sup>, principalmente quando o objetivo é avaliar o fluxo sanguíneo renal e a progressão da doença. No entanto, este exame de imagem não é utilizado de rotina, devido ao seu alto custo. De qualquer forma, conforme demonstrado por Grantham e cols.<sup>49</sup>, o volume renal determinado tanto pelo ultrassom quanto pela tomografia computadorizada, está diretamente relacionada com a presença de hipertensão e perda progressiva de função renal em DRPAD.

A característica transversal e o tamanho da amostra podem representar outra limitação do presente estudo. Entretanto, considerando as diferenças mundiais no consumo de cafeína, os métodos de preparação do café (coado, expresso e instantâneo), o volume da xícara, etc, são necessários estudos que avaliem a ingestão de cafeína em diferentes populações. Além disso, devido à ausência de estudos em



---

humanos que relacionem o consumo de cafeína com piora da função renal, são necessários estudos epidemiológicos observacionais envolvendo um número maior de pacientes, para uma melhor avaliação da associação entre ingestão de cafeína e o aumento de volume cístico ou renal em pacientes com DRPAD.

No entanto, alguns pontos importantes devem ser ressaltados. A realização de um estudo clínico randomizado que investigue o papel da restrição de cafeína em DRPAD não parece ser muito provável, uma vez que a inclusão de um grupo sem restrição de cafeína seria considerada antiética. Este argumento é compreensível e por esta razão, até o momento, as hipóteses geradas por estudos experimentais já estão sendo empregadas na prática clínica. Por outro lado, a incorporação prematura da recomendação nutricional de restringir a cafeína, faz com que a realização de estudos longitudinais seja difícil de ser conduzida, uma vez que o conhecimento sobre a necessidade de restringir cafeína já está amplamente difundido pelos pacientes com DRPAD. No presente estudo, é possível que a porcentagem de pacientes orientados tenha sido subestimada nesta avaliação, considerando que apenas os pacientes que responderam espontaneamente à questão sobre a orientação dietética prévia foram classificados como orientados. De qualquer forma, o presente estudo reforça a incerteza quanto à veracidade destas recomendações nutricionais para os pacientes com DRPAD, uma vez que teoricamente, a ingestão de cafeína não pode ser considerada um marcador relacionado com a progressão da doença renal policística, a menos que um estudo longitudinal seja realizado resultando em orientações baseadas em evidências clínicas.

---

## ***Conclusões***

---

Os dados do presente estudo sugeriram que:

- A ingestão de cafeína foi significativamente menor no grupo de pacientes DRPAD quando comparados aos controles (85,7 *versus* 134 mg/dia).

- O café foi o alimento que mais contribuiu para a ingestão média de cafeína em comparação aos refrigerantes, chocolates, achocolatado e chás tanto nos pacientes DRPAD quanto nos indivíduos controles.

- De acordo com as respostas obtidas dos pacientes com DRPAD, 63% foram considerados como previamente orientados quanto à restrição de cafeína. Embora os pacientes DRPAD não-orientados e os controles tenham apresentado maior consumo de cafeína ( $113 \pm 92$  e  $134 \pm 116$  mg/dia) do que os orientados ( $69 \pm 60$ mg/dia), estas cifras ainda são inferiores se comparadas às descritas na população americana e outras.

- Os pacientes não-orientados, que consumiam significativamente mais cafeína do que os orientados, eram significativamente mais velhos, e apresentavam níveis significativamente maiores de creatinina sérica e menores de TFG estimada. O volume renal tendeu a ser maior no grupo de pacientes não-orientados, mas sem significância estatística. No entanto, a porcentagem de pacientes hipertensos e com DRC estágio 3 era maior neste grupo, sem diferenças estatísticas.

- A análise de regressão linear multivariada mostrou associação significativa entre o volume renal com a idade, presença de hipertensão e DRC estágio 3, mas não com a ingestão de cafeína.

---

## ***Referências Bibliográficas***

1. Wilson PD: Polycystic Kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1868-1873.
2. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A: Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13:26-56.
3. Harris PC, Ward CJ, Peral B, Hughes J: Polycystic Kidney disease.1: identification and analysis of the primary defect. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1125-1133.
4. Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Hum Mol Gent* 1999; 8: 1861-1866.
5. Wilson PD: Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-64.
6. Nardiello A, Lagomarsino E, Baquedano P, Aglony I: Quistes renales, manifestación de diversas patologías. *Rev Med Chil* 2007; 135: 111-120.
7. Igarashi P, Somlo S: Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2384-2398.
8. Harris PC: Molecular basis of polycystic kidney disease: PKD1, PKD2 and PKHD1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 309-314.
9. International PKD Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995; 81: 289-298.
10. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millán JL, Gamble V, Harris PC: The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10: 151-160.
11. Zhou J: Molecular mechanisms of polycystic kidney disease. *Nephrology Rounds* 2004; 2: 1-6.

12. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP: Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987; 31: 1145-1152.
13. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE: Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
14. Ong AC, Harris PC: Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234-1247.
15. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, Torra R, Breuning M, Ravine D: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-107.
16. Igarashi P, Somlo S: Polycystic Kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1371-1373.
17. Chapman AB: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1399-1407.
18. Peters DJM, Breuning MH: Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet* 2001; 358: 1439-1444.
19. Bastos AP, Piontek K, Silva AM, Martini D, Menezes LF, Fonseca JM, Fonseca II, Germino GG, Onuchic LF: *Pkd1* Haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2389-2402.

20. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP: Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 838–844.
21. Sullivan LP, Wallace DP, Grantham JJ: Chloride and fluid secretion in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 903-916.
22. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, Eppler JW, Wallace DP, Nagao S, Rome LA, Sullivan LP, Grantham JJ: cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 2000; 57:1460-1471.
23. Hanaoka K, Guggino WB: cAMP Regulates cell proliferation and cyst formation in Autosomal Polycystic Kidney Disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1179-1187.
24. Grantham JJ: Renal cell proliferation and the two faces of cyclic adenosine monophosphate. *J Lab Clin Med* 1997; 130:459-460.
25. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Weiler HA, Fitzpatrick-Wong S, Aukema HM: Dietary conjugated linoleic acid reduces PGE2 release and interstitial injury in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:1214-1221.
26. Aukema HM, Housini I, Rawling JM: Dietary soy protein effects on inherited polycystic kidney disease are influenced by gender and protein level. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 300-308.
27. Ogborn MR, Bankovic-Calic N, Shoemith C, Buist R, Peeling J: Soy protein modification of rat polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1998; 274: F541-F549.

28. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA, Bankovic-Calic N: Modification of polycystic kidney disease and fatty acid status by soy protein diet. *Kidney Int* 2000; 57:159-166.
29. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Weiler HA, Aukema H: Dietary flax oil reduces renal injury, oxidized LDL content, and tissue n-6/n-3 FA ratio in experimental polycystic kidney disease. *Lipids* 2002; 37:1059-1065.
30. Tomobe K, Philbrick DJ, Ogborn MR, Takahashi H, Holub BJ: Effect of dietary soy protein and genistein on disease progression in mice with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 55-61.
31. Fair DE, Ogborn MR, Weiler HA, Bankovic-Calic N, Nitschmann EP, Fitzpatrick-Wong SC, Aukema HM: Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han;SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134: 1504-1507.
32. Cahill LE, Peng CY, Bankovic-Calic N, Sankaran D, Ogborn MR, Aukema HM: Dietary soya protein during pregnancy and lactation in rats with hereditary kidney disease attenuates disease progression in offspring. *Br J Nutr* 2007; 97: 77-84.
33. Sankaran D, Lu J, Bankovic-Calic N, Ogborn MR, Aukema HM: Modulation of renal injury in *pcy* mice by dietary fat containing n-3 fatty acids depends on the level and type of fat. *Lipids* 2004; 39: 207-214.
34. Sankaran D, Bankovic-Calic N, Cahill L, Yu-Chen Peng C, Ogborn MR, Aukema HM: Late dietary intervention limits benefits of soy protein or flax oil in experimental polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 106: 122-128.



35. Higarashihara E, Nutahara K, Horie S, Muto S, Hosoya T, Hanaoka K, Tuchiya K, Kamura K, Takaichi K, Ubara Y, Itomura M, Hamazaki T: The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2847-2852.
36. Torres VE: Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 17: 190–204, 2010
37. Torres VE: Role of Vasopressin Antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1212–1218, 2008
38. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP: Increased water intake decreases progression of Polycystic Kidney Disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 17: 2220–2227, 2006
39. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ: A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1140–1150, 2009
40. Barashi I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY: A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 693–697, 2010
41. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ: The effect of caffeine on Renal Epithelial cells from patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2723-2729.
42. Bolognani D, Coppolino G, Barillà A, Campo S, Criseo M, Tripodo D, Buemi M: Caffeine and the kidney: what evidence right now?. *J Ren Nutr* 2007; 17: 225-34.

43. Camargo MCR, Toledo MC: HPLC determination of caffeine in tea, chocolate products and carbonated beverages. *J Sci Food Agric* 1999; 79: 1861–1864.
44. Cornelis MC, El- Sohemy A, Campos H: Genetic polymorfism of the adenosine A<sub>2A</sub> receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 240–244.
45. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E: Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010; 75: R77–87.
46. Tanner GA, Tanner JA: Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1089-1095.
47. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Peterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205–212.
48. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM: Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-685.
49. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennet WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP : Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-2130.

50. Bartels H, Böhmer M, Heierli C: Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clin Chim Acta* 1972; 37:193–197.
51. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
52. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100.
53. MONTEIRO, Jacqueline Pontes ; Pfrimer K ; TREMESCHIN, M. H. ; Molina MC ; CHIARELLO, P. G. . **Consumo Alimentar - Visualizando Porções**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. v. 1. 80 p.
54. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2005. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>
55. Camargo MC, Toledo MC, Farah HG: Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. *Food Addit Contam* 1999; 16: 79–87.
56. Camargo MCR, Toledo MCF. Teor de cafeína em cafés brasileiros. *Ciênc Tecnol Aliment* 1998; 18: 421-424.
57. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, Helmkamp GM Jr, Grantham JJ: Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 964-973.

58. Barone JJ, Roberts HR: Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 119–129.
59. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ: Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 110-113.
60. Mangoo-Karim R, Uchic ME, Grant M, Shumate WA, Calvet JP, Park CH, Grantham JJ: Renal epithelial fluid secretion and cyst growth: the role of cyclic AMP. *FASEB J* 1989; 3: 2629-2632.
61. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF, Arya K, Risk D, Felmlee JP, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP: Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 112–120.

---

## ***Anexo***

---

**ANEXO – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São PauloSão Paulo, 8 de agosto de 2008.  
**CEP 0663/08**

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) LARISSA COLLIS VENDRAMINI  
Co-Investigadores: Ita Pfeferman Heilberg  
Disciplina/Departamento: Nefrologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo  
Patrocinador: Recursos Próprios.

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Avaliação do consumo de cafeína em pacientes com Doença Renal Policística Autossômica Dominante”**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional de nutrição.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, nenhum procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar o consumo de cafeína em população com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e correlacionar com o tamanho do volume renal.

RESUMO: Serão recrutados 150 pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de DRPAD regularmente atendidos no ambulatório de Rins Policísticos da Nefrologia da Unifesp. Como grupo controle serão incluídos 150 indivíduos saudáveis, incluindo familiares não afetados. Os pacientes foram submetidos previamente à avaliação clínica e à dosagem de parâmetros bioquímicos e realização de ultrassom para confirmação da presença de DRPAD. Para avaliar o consumo de cafeína, os pacientes serão submetidos a 3 recordatórios de 24 horas em ocasiões não consecutivas e realizadas avaliações antropométricas, recordatório alimentar de 24 horas. A ingestão de todos os nutrientes incluindo a de cafeína, será calculada através de programa computadorizado.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Até o presente momento, nenhum estudo que avalie o consumo alimentar de cafeína foi realizado em pacientes com DRPAD.

MATERIAL E MÉTODO: Descritos os procedimentos, que serão realizados por equipe especializada.

TCLE: Apresentado adequadamente de acordo com a res 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo.

CRONOGRAMA: 24 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **3/8/2009 e 3/8/2010**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.



Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0663/08

**CAFFEINE INTAKE IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD) PATIENTS.**

Larissa Collis Vendramini<sup>1</sup>, José Luiz Nishiura<sup>1</sup>, Alessandra Calábria Baxmann<sup>1</sup>, Ita Pfeferman Heilberg<sup>1</sup>.

*<sup>1</sup>Nephrology Division, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.*

**Running Title:** Caffeine Intake and ADPKD

Category: Hereditary and Genetic Diseases

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, caffeine, cyclic AMP, nutrition.

**Address correspondence to:**

Ita Pfeferman Heilberg, M.D., PhD.

Nephrology Division,

Universidade Federal de São Paulo.

Rua Botucatu ,740

Vila Clementino - São Paulo –SP

Brazil

04023-900

Phone: +55 (11) 5904-1697

Fax: +55 (11) 5904-1684

E-mail: [IPHEILBERG@NEFRO.EPM.BR](mailto:IPHEILBERG@NEFRO.EPM.BR)



## **ABSTRACT**

*Background and objectives:* Caffeine is considered a risk factor for cyst enlargement in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) patients because of increases in fluid secretion and cellular proliferation induced by 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) accumulation.

*Design, setting, participants & measurements:* Caffeine consumption was determined through a 24-hour dietary recall on three nonconsecutive days in 102 adult ADPKD patients and 102 healthy volunteers (controls) and awareness of the need for caffeine restriction was assessed. Clinical and laboratorial data were obtained from their medical records.

*Results:* Mean caffeine intake was significantly lower in ADPKD compared to controls (85.7 vs 134 mg/day) and renal volume did not correlate with caffeine intake. Sixty-three percent (63%) of patients were aware of caffeine restriction recommendations. The unaware patients, who consumed significantly more caffeine than the aware, were significantly older, presented significantly higher serum creatinine and lower eGFR, and exhibited non-significant increases in the median renal volume and percentage of hypertension and CKD stage 3. However, a multiple linear regression revealed that age, hypertension and CKD stage 3 were independently associated with renal volume in the whole sample.

*Conclusions:* Caffeine consumption was low in ADPKD patients probably due to awareness of the need for caffeine restriction by most of them. Age, hypertension and CKD, but not caffeine intake were considered as independent risk factors associated with renal volume in this cohort. A larger study conducted also in other populations is still warranted to further evaluate the association between renal volume and caffeine intake.

**Key words:** ADPKD, cyclic AMP, caffeine.

## **INTRODUCTION**

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common of the inherited renal cystic diseases, characterized by the development of renal cysts and various extrarenal manifestations. Disruption of normal polycystins function by mutations in the genes PKD1 or PKD2 predispose to cyst formation through loss of mechanical cues in tubular epithelial cells that regulate tissue morphogenesis<sup>1</sup>.

ADPKD patients may remain asymptomatic for years or present sign or symptoms such as flank pain, hematuria, urinary tract infections, hypertension and nephrolithiasis<sup>2</sup>. Multiple cysts generally increase in size and number with age, ultimately resulting in end-stage renal disease. Magnetic resonance imaging data from an observational trial of ADPKD showed that kidneys increase on average 5.3% per year, but with a wide range of variability, and that renal volume can be used to monitor disease progression before a measurable decline in function<sup>3</sup>.

Currently, there are no established treatments to retard the progression of the disease, but several promising therapeutic options are being tested in ongoing clinical trials<sup>4</sup>. Arginine vasopressin (AVP) is the major stimulus that leads to increase in intracellular cAMP levels in cyst epithelial cells, contributing to cyst and kidney enlargement<sup>4</sup>. Administration of arginine vasopressin (AVP) V2 receptor antagonists inhibit the development of polycystic kidney disease in animal models and clinical studies have been initiated with Tolvaptan<sup>5</sup>. In the same way, suppression of AVP release by high water intake is protective in rats<sup>6</sup> and a promising alternative approach in humans<sup>7,8</sup>.

Receptor-mediated agents that increase the activity of adenylyl cyclase and inhibitors of phosphodiesterase (PDE) such as caffeine, a 1,3,7-trimethylxanthine<sup>9</sup>, thus have the potential to accelerate the progression of ADPKD. In a very elegant experimental study conducted by Belibi et al<sup>10</sup>, a V2 receptor agonist (DDAVP), increased intracellular levels of cAMP in cyst epithelial cells and this effect was further increased by concentrations of caffeine in a clinically relevant range. Subsequently, chronic caffeine administration in Han:SPRD rats was shown to exacerbate hypertension in this animal model, although no effect on GFR or cyst development had been observed<sup>11</sup>. Although it has been recommended that ADPKD patients reduce the use of caffeine based on these findings, studies in humans are pending.

In the present study, we aimed to determine the consumption of caffeine by ADPKD patients discriminating between the various dietary sources, to evaluate their awareness of the need for caffeine restriction and seek for associations between clinical/ laboratorial data with caffeine intake.

## **MATERIALS AND METHODS**

A hundred-two (102) adult patients evaluated at the Nephrology Division from Universidade Federal de São Paulo, who had received a diagnosis of ADPKD because of the presence of an affected progenitor or sibling with ADPKD and renal cysts detected by ultrasound using diagnostic criteria as established by Pei et al<sup>12</sup>, were selected to participate in the present study. A hundred-two (102) age-matched healthy volunteers with similar body mass index (BMI) were recruited as controls. A written consent was obtained from all of them, and the study was approved by the local Ethics Committee.

***Assessment of Dietary Habit and anthropometric parameters.*** All participants were submitted to an anthropometric evaluation consisting of measurements of body weight, height, and calculation of BMI as weight (kg)/height (m<sup>2</sup>). A complete investigation of nutrient consumption including caffeine was assessed through a 24-hour dietary recall (24R), on three nonconsecutive days (2 weekdays and 1 weekend day)<sup>13</sup>, and present estimates represented the average of them. Food intake data were collected by a trained interviewer (one of the authors, LV) who had shown visual aids to assist them in estimating the amount consumed during the interview. A 5-step method developed by the USDA for collecting 24R, which consists of multiple memory cues to help patients to remember and describe food they consumed, was used to minimize misreporting<sup>14</sup>. Following the last 24R, ADPKD patients were asked whether or not they had been previously given any dietary advice for Polycystic Renal Disease. If the answer was “yes”, the patients were then asked which sort of recommendation they have heard about. For the purpose of the present analysis, in order to avoid suggestibility, only patients that

spontaneously answered that they were told to reduce caffeine-containing foods were considered as “aware”. All others were classified as “unaware”. Daily energy and macronutrients intakes were calculated with a computerized program developed in our department. The food composition table used in the program was from the US Department of Agriculture. Caffeine intake was calculated according to data from Camargo et al<sup>15,16</sup>, which quantified the caffeine content in Brazilian food: coffee (instant, brewed and espresso), regular or diet soft drinks (cola or guarana), teas (yerba mate and black) and chocolate bars (dark, white and semi-sweet), as shown in Table 1.

Clinical and laboratorial parameters from ADPKD patients were obtained from their medical records. Hypertension was considered on the basis of a history of hypertension, blood pressure measurements and use of antihypertensive medications. Renal volume was measured by ultrasound and calculated based on kidney length, width and anteroposterior diameter, through a modified ellipsoid formula<sup>17</sup>. Values from both kidneys were combined to yield the total kidney volume<sup>3</sup>. Serum creatinine had been determined according to a modified Jaffe´ reaction<sup>18</sup> in Hitachi 912 (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland) by an isotope dilution mass spectrometry traceable method. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was obtained using the re-expressed four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation<sup>19</sup>. Stages of Chronic Kidney Disease (CKD) were defined according to the guidelines from KDIGO<sup>20</sup>.

### ***Statistical analysis***

Parametric variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD), whereas nonparametric variables were given as median and interquartile range. Comparisons among the three groups were performed through Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks (ANOVA). Clinical and laboratorial parameters were compared by Mann-Whitney or Chi-square test (categorical variables). The Pearson's correlation coefficient was used to determine the correlation between caffeine intake and renal volume. A univariate linear analysis was used to reduce the pool of variables entered into the multiple regression analysis. The independent variables were age, caffeine intake, time since diagnosis, presence of hypertension or CKD1/2 or 3. A backward multiple linear regression analysis was performed to describe the association between renal volume and the statistical significant explanatory variables kept in the model. For the purpose of this analysis, because of the absence of normal distribution for renal volume, it has been converted in a logarithmic (log<sub>10</sub>) scale. The level of significance was defined as  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

A total of 102 ADPKD patients (68 women and 34 men) and 102 healthy individuals (74 women and 28 men) participated in this study. When compared to controls, ADPKD group as a whole, presented similar mean age ( $37.6 \pm 13.7$  vs  $39.3 \pm 11.9$  yrs old, NS) and mean values of BMI ( $24.8 \pm 4.8$  vs  $25.7 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>, NS), daily intakes of energy ( $1966 \pm 601$  vs  $2018 \pm 608$  kcal, NS), protein ( $1.2 \pm 0.3$  vs  $1.2 \pm 0.4$  g/kg, NS), carbohydrate ( $246 \pm 78$  vs  $268 \pm 81$ g, NS) and lipids ( $70 \pm 26$  vs  $68 \pm 24$ g, NS), with the exception of caffeine intake ( $134.2 \pm 116.1$  vs  $85.7 \pm 76.5$  mg,  $p < 0.001$ ), which was significantly lower.

According to the response to the question of “awareness” for the need of caffeine restriction, 64 out of the 102 patients (63%) were considered as aware of this nutritional advice, as shown in Table 2. BMI was comparable among the three groups and unaware patients were significantly older than controls and aware groups. While mean daily intake of macronutrients (protein, lipids and carbohydrate) did not differ between groups, mean caffeine intake was significantly lower among aware patients when compared to both unaware and control groups. As shown in Table 3, coffee was the food that mostly contributed to caffeine intake in all groups, followed by soft drinks, chocolate products and teas. Clinical and laboratorial characteristics of ADPKD patients are presented in Table 4. Time since diagnosis did not differ between groups. Unaware ADPKD patients presented significantly higher serum creatinine and lower eGFR when compared to aware patients. The percentage of patients in CKD stage 3 and with hypertension was higher but not statistically different

between unaware and aware ADPKD patients. There was a trend for a higher median renal volume in unaware group, without reaching statistical significance.

There has been no correlation between caffeine intake and renal volume in the whole sample (n=102), as depicted in Figure 1. The univariate analysis showed that age, hypertension, CKD stage 3 and time since diagnosis were significant variables but caffeine intake was not (data not shown in tables). The backward multiple linear regression (Table 5) revealed that the only independent variables associated with renal volume were age, presence of hypertension and CKD stage 3.



## **DISCUSSION**

Caffeine, present in coffee, teas, chocolates, colas and other items, is one of the most consumed stimulants throughout the world<sup>21</sup>, with an estimated 80-90% of adults reporting regular consumption of these products<sup>22</sup>. However, major sources of caffeine, the total daily intake and its content in foods or beverages vary globally<sup>9</sup>. In view of the knowledge that caffeine is responsible for PDE inhibition, leading to increased levels of cAMP and activating the extracellular signal-regulated kinase (ERK)<sup>23</sup> pathway with consequent increases in cell proliferation<sup>24,25</sup> and fluid secretion in ADPKD cystic epithelium, patients with ADPKD are being advised to reduce caffeine consumption<sup>10</sup>. Data from a cell culture study showing the effects of caffeine on the accumulation of cAMP in cells retrieved from renal cysts of ADPKD patients, strongly support such recommendations<sup>10</sup>. However, despite of increases in arterial blood pressure induced by chronic caffeine intake in a non-orthologous animal model of PKD, no effect on cyst development had been observed<sup>11</sup>. To our knowledge, human studies focusing on caffeine consumption by ADPKD patients have not been reported yet.

Our results showed a low mean caffeine intake in ADPKD patients (85.7 mg/day), probably due to awareness of the need for caffeine restriction by most of them (63%). Given that aware ADPKD patients were consuming the same amount of energy, carbohydrate, protein and lipids as the unaware patients, differing considerably from them only with respect to caffeine intake, it suggests that this sub-group was indeed adhering to a policy of caffeine rich foods restriction and that the dietary record had adequately addressed this issue.

Mean daily caffeine consumption by healthy subjects in the present series was somewhat lower (134 mg/day) than reports from a larger cross-sectional study in Brazilian population involving people of all ages (171 mg/day)<sup>16</sup>, but much lower if compared to estimates for a 60-70 kg individual from other populations such as United States (US, 200mg/day), United Kingdom (UK, 280mg/day) and Denmark (DK, 490mg/day)<sup>26</sup>. It is possible that in these countries, colder weather accounts for the higher intakes of caffeine rich hot beverages such as coffee or tea.

In the present series, coffee consumption accounted for the majority of the daily caffeine intake in all groups when compared to soft drinks, chocolate products and teas. These findings are in accordance with those from Brazilian population<sup>15</sup> and also with American data<sup>26,27</sup> showing that the major contributor for caffeine intake in the US population is provided by coffee. Conversely, the major source of caffeine intake in UK is from tea<sup>26</sup>.

Finally, the last purpose of the present study was to determine the association between caffeine intake and clinical/laboratorial findings in this sample of ADPKD patients. A direct correlation between caffeine intake and renal volume was not found in the whole ADPKD sample. There has been a trend for higher median renal volume among unaware patients, who consumed significantly more caffeine than the aware ones. However, this unaware group was significantly older, presented a significantly higher mean serum creatinine and lower eGFR, and exhibited non-significant increases in the percentage of hypertensive and CKD stage 3 patients. Since renal volume increases with age, and is directly associated with the presence of hypertension ultimately leading to progressive loss of renal function in the ADPKD setting<sup>3</sup>, a univariate analysis

was performed to isolate the significant dependent variables and a multivariate linear regression was then used to adjust the bias of all these interfering factors in kidney enlargement. The backward multiple linear regression showed that renal volume was associated with the presence of hypertension, CKD stage 3 and age, but not with caffeine intake.

The low consumption of caffeine found in the present series of ADPKD patients might have contributed to the lack of correlation between caffeine intake and renal volume. Although the results from cell culture studies cannot be compared to our clinical observations, the extent to which caffeine may elevate renal tissue levels of cAMP depends on the amount that is ingested and thus higher levels of caffeine would be expected with greater ingested amounts of caffeine, as discussed by Belibi et al<sup>10</sup>. Albeit extrapolations from animal studies may not be precise, the caffeine amount which exacerbated hypertension in Han:SPRD rats was equivalent to a human intake of approximately 4 cups of coffee per day (380 mg of caffeine), according to Tanner et al<sup>11</sup>. Greater doses of caffeine, equivalent to 9 cups of coffee per day (765 mg of caffeine) increased mean arterial pressure as well, with a trend toward a lower GFR, but did not result in more or larger kidney cysts in this PKD model<sup>11</sup>. Based on these findings and given that caffeine is a weak phosphodiesterase inhibitor<sup>28</sup> and that caffeine plasma levels achieved after coffee drinking are much less than those needed to affect cAMP breakdown, these investigators<sup>11</sup> raised the possibility that caffeine might have affected this disease through the effects on arterial pressure and not by means of changing cAMP.

It is noteworthy that the content of caffeine in brewed Brazilian coffee<sup>15,16</sup> is 144 mg/ 8oz (237ml cup), contrasting with 95 mg/ 8oz in the same preparation of American coffee<sup>29</sup>. However, despite stronger, coffee in Brazil is commonly consumed in a cup containing 60 ml. In terms of quantity, the dietary habit of our control group indicated the consumption of around 3 cups/day on average. Data from another series of our population had shown average intakes of 4.5 cups/day, determined by a frequency questionnaire<sup>16</sup>. Therefore, the lower volume of coffee provided by such cups in these amounts, may counteract their high caffeine content, not resulting in elevated rates of caffeine consumption.

One potential limitation in our study refers to the measurement of kidney volume. We are aware that the renal volume measured by magnetic resonance imaging (MRI) is more appropriate<sup>30</sup>, especially when the goal is to determine renal blood flow and progression. Nevertheless, MRI is not employed in ADPKD patients on a routine basis because of its high cost. Anyway, Grantham *et al*<sup>β</sup> have shown that renal volume determined by either ultrasound or CT scan, is also directly associated with hypertension and progressive loss of renal function in ADPKD.

The cross-sectional characteristic of the present study and the sample size may represent another limitation. Because of differences in worldwide caffeine consumption, methods of preparation (brewed, espresso or instant), cup sizes and other peculiarities, scientific information about caffeine intake in different populations is still warranted. Moreover, due to the shortage of human data linking coffee intake with worsening of ADPKD, observational studies searching for associations between caffeine intake with either cysts or renal

enlargement in a clinical setting should still need to be replicated in larger samples.

Nevertheless, some important points must be raised. Conducting a randomized clinical trial to address the role of caffeine restriction in ADPKD seems difficult, since the inclusion of a non-restricted control group would now be considered unethical. This argument is understandable and thus far, hypothesis-generating experimental studies have already been integrated into clinical practice. On the other hand, the premature incorporation of a caffeine restriction policy, renders longitudinal studies even more difficult to perform, because awareness is already spread among patients or non-health professionals. In the present series, the possibility that the percentage of awareness had been underestimated cannot be discarded, considering that only those patients who spontaneously responded to the question of dietary advice were considered as truly aware. Anyway, present data reinforces the uncertainty about how to confidently counsel ADPKD patients, because theoretically, caffeine intake cannot be considered a surrogate marker of outcomes related to disease progression in ADPKD, unless a longitudinal study is performed.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

Research supported by grants from Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## **REFERENCES**

1. Torres VE, Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 76: 146–168, 2009
2. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP: Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:838–44, 2009
3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP: Volume progression in polycystic Kidney disease. *N Engl J Med* 354: 2122–2130, 2006.
4. Torres VE: Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 17: 190–204, 2010
5. Torres VE: Role of Vasopressin Antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1212–1218, 2008
6. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP: Increased water intake decreases progression of Polycystic Kidney Disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 17: 2220–2227, 2006
7. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ: A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1140–1150, 2009

8. Barashi I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY: A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 693–697, 2010
9. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E: Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 75: R77–87, 2010
10. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ: The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2723–2729, 2002
11. Tanner GA, Tanner JA: Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 38: 1089–1095, 2001
12. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Peterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 205–212, 2009
13. Ma Y, Olendzki BC, Pagoto SL, Hurley TG, Magner RP, Ockene IS, Schneider KL, Merriam PA, Hébert JR: Number of 24-hour diet recalls needed to estimate energy intake. *Ann Epidemiol* 19: 553–559, 2009
14. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, Paul DR, Sebastian RS, Kuczyński KJ, Ingwersen LA, Staples RC, Cleveland LE: The US Department of Agriculture Automated Multiple-

- Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr* 88: 324-332, 2008
15. Camargo MCR, Toledo MC: HPLC determination of caffeine in tea, chocolate products and carbonated beverages. *J Sci Food Agric* 79: 1861–1864, 1999
16. Camargo MC, Toledo MC, Farah HG: Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. *Food Addit Contam* 16: 79–87, 1999
17. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM: Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 63: 678–685, 2003
18. Bartels H, Böhmer M, Heierli C: Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clin Chim Acta* 37:193–197, 1972
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461–470, 1999
20. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089–2100, 2005
21. Bolignano D, Coppolino G, Barillà A, Campo S, Criseo M, Tripodo D, Buemi M: Caffeine and the kidney: what evidence right now? *J Ren Nutr* 17: 225–234, 2007



22. Cornelis MC, El- Sohemy A, Campos H: Genetic polymorfism of the adenosine A<sub>2A</sub> receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 86: 240–244, 2007
23. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, Eppler JW, Wallace DP, Nagao S, Rome LA, Sullivan LP, Grantham JJ: cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 57:1460-1471, 2000
24. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, Helmkamp GM Jr, Grantham JJ: Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 66: 964-973, 2004
25. Hanaoka K, Guggino WB: cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 11: 1179-1187 2000
26. Barone JJ, Roberts HR: Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 34: 119–129, 1996
27. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ: Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc* 105: 110-113, 2005
28. Mangoo-Karim R, Uchic ME, Grant M, Shumate WA, Calvet JP, Park CH, Grantham JJ: Renal epithelial fluid secretion and cyst growth: the role of cyclic AMP. *FASEB J* 3: 2629-2632, 1989
29. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2005. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18.

Nutrient                      Data                      Laboratory                      Home                      Page,

<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>

30. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF, Arya K, Risk D, Felmlee JP, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP: Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 112–120, 2007

Figure 1. Correlation between caffeine intake and renal volume.

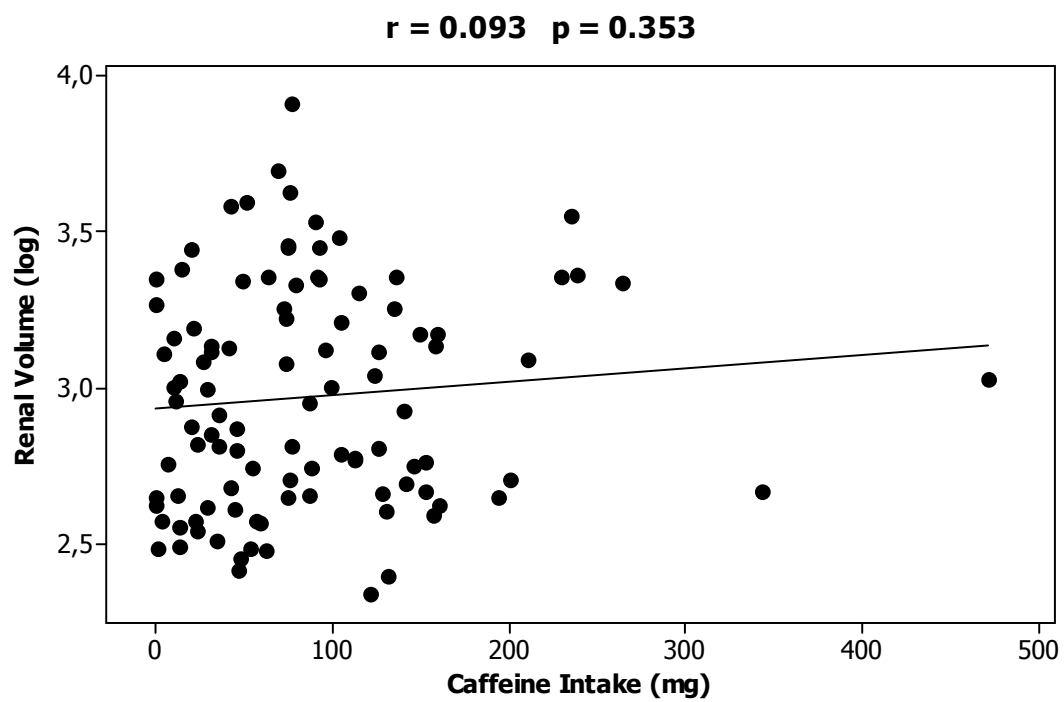


Table 1. Caffeine content in different sources.

Caffeine-containing foods	Household measurement	Amount of caffeine (mg)
Coffee (espresso)	1 cup (60 ml)	59.8
Coffee (instant)	1 cup (60 ml)	44.1
Coffee (brewed)	1 cup (60 ml)	36.5
Black tea	1 cup (150 ml)	34.6
Cola soft drinks	1 can (350 ml)	30.9
Semisweet chocolate	1 bar (30 g)	26.4
Dark sweet chocolate	bar (30 g)	11.4
Yerba Mate tea	1 cup (150 ml)	10.3
White chocolate	1 bar (30 g)	5.7
Chocolate powder	1 tablespoon	3.7
Guarana soft drinks	1 can (350 ml)	3.8

From: Camargo et al<sup>15,16</sup>

Table 2. Anthropometric and nutritional parameters.

Parameters	Controls (n=102)	ADPKD		p
		Unaware (n=38)	Aware (n=64)	
Gender (F/M)	74/28	24/14	44/20	
Age (years)	38 ± 14	44 ± 12 <sup>a</sup>	37 ± 11 <sup>b</sup>	0.019
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	24.8 ± 4.8	25.9 ± 4.2	25.6 ± 4.7	0.157
Energy (kcal/day)	1966 ± 601	1941 ± 590	2063 ± 619	0.527
Protein (g/kg/day)	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.247
Carbohydrate (g/day)	246 ± 78	259 ± 76	274 ± 85	0.158
Lipids (g/day)	70 ± 26	67 ± 24	69 ± 26	0.764
Caffeine intake (mg/day)	134 ± 116	113 ± 92	69 ± 60 <sup>a,b</sup>	0.001

Mean ± SD; significant differences *versus*: <sup>a</sup> controls; <sup>b</sup> unaware.

Table 3. Mean caffeine daily intake (mg) from main dietary sources.

Groups	Controls	Unaware	Aware
Coffee	115.9 ± 117.9 <sup>a</sup>	99.0 ± 89.9 <sup>a</sup>	60.7 ± 59.9 <sup>a</sup>
Soft drinks	12.5 ± 21.1	9.8 ± 13.6	5.2 ± 9.1
Chocolate products	3.9 ± 4.6	1.3 ± 2.5	2.5 ± 4.9
Teas	1.8 ± 5.1	2.6 ± 9.4	1.0 ± 3.4

Mean ± SD. Groups: coffee (espresso, instant and brewed); soft drinks (cola and guarana); chocolate products (chocolate powder, dark, semi-sweet and white chocolates); teas (mate and black) <sup>a</sup> p < 0.0001 *versus* soft drinks, chocolate products and teas.

Table 4. Clinical and laboratorial characteristics.

Parameters	ADPKD		p
	Unaware (n=38)	Aware (n=64)	
Time since diagnosis (months)	91 ± 92	111 ± 98	0.152
CKD 1/2 n [%]	20 (53)	43 (67)	0.211
CKD 3 n [%]	18 (47)	21 (33)	0.211
Hypertension n[%]	27 (71)	37 (58)	0.260
Serum creatinine (mg/dl)	1.6 ± 1.3 <sup>a</sup>	1.1 ± 0.5	0.035
eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	64 ± 37 <sup>a</sup>	80 ± 31	0.021
Renal Volume (ml)	872 (301- 3848)	833 (219- 8157)	0.404

Parametric variables are expressed as mean ± SD and renal volume (nonparametric variable) as median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile). Significant differences: <sup>a</sup>versus aware.

Table 5. Backward multiple linear regression with renal volume as dependent variable.

Independent variables	$\beta$ (SE)	$p$
Intercept	3.062 (0.189)	0.0001
CKD stage 3	-0.265 (0.069)	0.0001
Hypertension	0.150 (0.071)	0.037
Age	0.006 (0.002)	0.035

---