

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

**BRUNO MARGUERITTE COSTA**

**EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO,  
VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM  
PACIENTES COM DPOC**

**PONTA GROSSA  
2022**

**BRUNO MARGUERITTE COSTA**

**EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO,  
VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM  
PACIENTES COM DPOC**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.  
Orientador: Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno

**PONTA GROSSA  
2022**

C837 Costa, Bruno Margueritte  
Efeito da ingestão aguda de cafeína no desempenho físico, variabilidade e recuperação da frequência cardíaca em pacientes com DPOC / Bruno Margueritte Costa. Ponta Grossa, 2022.  
97 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas - Área de Concentração: Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno.

1. Suplementação. 2. Exercício físico. 3. Doença pulmonar. I. Okuno, Nilo Massaru. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fisiologia e Fisiopatologia. III.T.

CDD: 616.2



**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA 01/2022 DO MESTRANDO BRUNO MARGUERITTE COSTA REALIZADA NO DIA 15 DE JUNHO DE 2022, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.**

Aos quinze dias do mês de junho do ano de dois mil e vinte dois, às 13h30min, em conformidade com o Art.2º da portaria CAPES n. 36 de 19 de março de 2020, através do sistema de web conferencia da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) via plataforma Google Meet – NUTEAD/UEPG, em seção pública, sob a presidência do Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas do mestrando Bruno Margueritte Costa na linha de pesquisa Fisiopatologia do metabolismo e do sistema imune, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima-Silva – Educação Física/UTFPR e Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro – Biologia Geral/UEPG. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: “EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO, VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DPOC”. Encerrada a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como aprovado. Considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, o aluno deverá entregar uma cópia da versão final, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao Colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Alteração de título:

Sugestão:

Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima-Silva – Educação Física/UTFPR

Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro – Biologia Geral/UEPG

Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno – Educação Física/UEPG

Ponta Grossa, 15 de junho de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, afinal, d'Ele, por Ele, para Ele são todas as coisas.

A minha família, por todo o suporte e carinho durante mais essa jornada.

A Tainá, por entregar seu amor a mim ao longo desses anos.

Ao meu amigo e orientador Prof. Nilo, que há vários anos vem sendo um exemplo para mim.

Ao meu parceiro de coletas de dados, Gabriel Ferreira, que tornou possível esse estudo e compartilhou comigo todas as alegrias e frustrações da coleta de dados.

Aos professores do colegiado do PPG Ciências Biomédicas pelo ensino e conhecimento transmitidos, em especial aos professores Airton V. Pereira e Carla C. Kanunfre por me auxiliarem de todas as maneiras enquanto coordenadores do PPG.

Aos amigos do GERA FÍSIO e do HU/UEPG pelo incentivo e discussões que tornaram esse estudo melhor.

Aos pacientes que se submeteram voluntariamente ao estresse físico necessário para a realização dessa pesquisa.

A CAPES pelo apoio financeiro em todo o período do curso.

## RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por ser uma condição onde os pacientes possuem dispneia e intolerância ao esforço. Essas características tendem a tornar os pacientes mais sedentários, formando um ciclo de descondicionamento. Em outras populações, a cafeína (CAF) se mostrou como um recurso ergogênico interessante, todavia, não se tem estudos na DPOC. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência da CAF na tolerância ao esforço físico, na variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e frequência cardíaca de recuperação (FCrec) em pacientes com DPOC. Dez indivíduos com diagnóstico prévio de DPOC foram recrutados, sendo que cada participante realizou cinco visitas ao laboratório. Na primeira visita os participantes responderam a questionários e realizaram avaliações antropométricas, a mensuração da FC para análise da VFC, teste de caminhada de seis minutos e um teste incremental máximo de familiarização no ciclossimulador. Na segunda e terceira visita foram realizados os testes incrementais com ingestão de CAF ( $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou placebo (PLA) (celulose). Na quarta e quinta visita realizaram os testes de carga constante a 60% da potência máxima atingida no teste incremental máximo PLA, mas com CAF ou PLA. Durante os testes e no período de recuperação, foram monitoradas a frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio. Os valores de tempo até exaustão nos testes de esforço, bem como as variáveis autonômicas de VFC e FCrec foram registrados. Adicionalmente, cinco sujeitos foram convidados a realizar um exame de função pulmonar, com CAF, a fim de verificar o efeito broncodilatador dessa substância. Um incremento, porém, não significativo, foi observado no tempo até exaustão de 0,9% no teste incremental e 12,1% no teste de carga constante ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre as variáveis autonômicas, com exceção do delta de FCrec de 60s, que foi menor na condição CAF durante o teste de carga constante, em comparação a condição PLA (PLA =  $15,3 \pm 8,0$ bpm vs CAF =  $11,4 \pm 7,3$ bpm;  $p = 0,02$ ). Não houve efeito da CAF no volume expiratório forçado em 1s ( $\text{VEF}_1$ ) ( $p > 0,05$ ), bem como, a CAF também não alterou o comportamento da saturação periférica de oxigênio durante o teste de carga constante ( $p > 0,05$ ) e o delta dos testes máximos não se correlacionaram com o  $\Delta\text{VEF}_1$  ( $p > 0,05$ ). Esses achados indicam que a ingestão de CAF não possui um efeito ergogênico em pacientes com DPOC, devido à ausência de benefício nas variáveis do sistema respiratório, embora seja segura do ponto de vista autonômico.

Palavras-chave: suplementação; exercício físico; doença pulmonar.

## ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by dyspnea and exercise intolerance. The characteristic of the disease trend to become the patients sedentary, and triggering a deconditioning cycle. In other populations, caffeine (CAF) has showed to be an ergogenic resource, however, there are no studies in COPD. Therefore, the aim of this study is to verify the influence of CAF in exercise tolerance, heart rate variability (HRV) and heart rate recovery (HRR) in patients with COPD. Ten patients with previous COPD diagnosis were invited, in which each patient performed five visits to laboratory. In first visit, the participants answered questionnaires and were measured the anthropometrics, HRV, six-minute walk test and performed one incremental test to familiarized to ciclossimulador. In second and third visits, they performed incremental test with CAF ingestion ( $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or placebo (PLA) (cellulose). In fourth and fifth visits, they performed constant load test with 60% to maximal power in PLA incremental test, but with CAF or PLA ingestion. During and after the tests, heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation were measured. Time to exhaustion, HRV and HRR variables in both tests were recorded. Additionally, five patients were invited to perform a pulmonary function test with CAF ingestion, to verify bronchodilator effect of the CAF. An increase, but not significant, was observed in the time to exhaustion of 0.9% in the incremental test and 12.1% in the constant load test ( $p > 0.05$ ). There was not significant difference between the autonomic variables, with the exception of the  $\Delta\text{HR}_{60s}$ , which was lower in the CAF condition during the constant load test, compared to the PLA condition (PLA =  $15.3 \pm 8.0\text{bpm}$  vs CAF =  $11.4 \pm 7.3\text{bpm}$ ;  $p = 0.02$ ). There was no effect of caffeine on forced expiratory volume in 1s ( $\text{FEV}_1$ ) ( $p > 0.05$ ), and caffeine did not change the behavior of peripheral oxygen saturation during the constant load test ( $p > 0.05$ ) and delta of maximal tests did not correlate with the of  $\Delta\text{FEV}_1$  ( $p > 0.05$ ). These findings suggest that caffeine ingestion did not have an ergogenic effect in COPD patients, because a lack of effect in variables of the respiratory system, although is safe in autonomic aspect.

Key-words: supplementation; physical exercise; lung disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica.....	17
Figura 2 - Tipos de enfisema pulmonar.....	20
Figura 3 - Mecanismo de ação dos broncodilatadores.....	24
Figura 4 - Ciclo de descondicionamento na doença pulmonar obstrutiva crônica.....	28
Figura 5 - Tempo de exaustão no teste incremental, nas condições placebo e cafeína .....	51
Figura 6 - Tempo de exaustão individual no teste de carga constante, nas condições placebo e cafeína.....	52
Figura 7 - Tempo de exaustão no teste de carga constante, nas condições placebo e cafeína.....	52
Figura 8 - Volume expiratório forçado em um segundo na condição pré e pós cafeína. .....	55
Figura 9 - Comportamento da saturação periférica de oxigênio no momento intermédio e de exaustão no teste constante placebo e com cafeína.....	56
Quadro 1 Níveis de severidade da doença pulmonar obstrutiva crônica .....	18
Quadro 2 Principais índices da variabilidade de frequência cardíaca, sua descrição, e sua representação clínica .....	32
Quadro 3 Dados das principais variáveis individualizadas.....	57



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização da amostra .....	50
Tabela 2	Resultados dos questionários de consumo de cafeína, nível de atividade física e impacto da DPOC .....	50
Tabela 3	Índices da variabilidade de frequência cardíaca e frequência cardíaca de recuperação, nas condições placebo e cafeína .....	54
Tabela 4	Correlações entre os deltas do tempo de exaustão do teste incremental e constante e do volume expiratório forçado em um segundo .....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAF	Cafeína
CO	Monóxido de carbono
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	Frequência cardíaca
FCrec	Frequência cardíaca de recuperação
HF	Componente de alta frequência
ICS	Corticosteroide inalatório
IL-6	Interleucina seis
IMC	Índice de massa corporal
LABA	Beta-adrenérgico de ação longa
LAMA	Antagonista muscarínico de ação longa
LF	Componente de baixa frequência
LF/HF	Razão da baixa pela alta frequência
PCR	Proteína c-reativa
PIB	Produto interno bruto
PLA	Placebo
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre sucessivos intervalos R-R
RP	Reabilitação pulmonar
RPM	Rotações por minuto
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
TLRs	Receptores Toll-Like
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado em um segundo
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca
VO <sub>2</sub> MÁX	Consumo máximo de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução</b> .....	10
<b>2 Objetivos</b> .....	13
2.1 Objetivo Geral .....	13
2.2 Objetivos Específicos .....	13
<b>3 Revisão de Literatura</b> .....	14
3.1 Epidemiologia .....	14
3.2 Etiologia e Diagnóstico .....	16
3.3 Patogênese .....	18
3.4 Tratamento Medicamentoso .....	21
3.5 Disfunção Muscular .....	25
3.6 Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo .....	29
3.6.1 Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo .....	30
3.7 Reabilitação Pulmonar .....	32
3.8 Cafeína .....	35
3.8.1 Farmacocinética e Mecanismo de Ação da Cafeína .....	36
3.8.2 Benefícios da Cafeína no Desempenho Físico .....	38
3.8.3 Efeitos da Cafeína no Sistema Nervoso Autônomo .....	40
<b>4 Materiais e Métodos</b> .....	44
4.1 Sujeitos .....	44
4.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão .....	44
4.2 Desenho Experimental .....	44
4.3 Questionários .....	45
4.4 Avaliação Antropométrica .....	46
4.5 Teste de Caminhada de Seis Minutos .....	46
4.6 Ingestão de Cafeína .....	47
4.7 Familiarização ao Ciclossimulador .....	47
4.8 Teste Incremental Máximo .....	47
4.9 Teste de Carga Constante .....	48
4.10 Avaliações Autonômicas Cardíacas .....	48
4.11 Prova de Função Pulmonar .....	49
4.12 Análise Estatística .....	49
<b>5 Resultados</b> .....	50
<b>6 Discussão</b> .....	59
<b>7 Conclusão</b> .....	65
<b>Referências</b> .....	66
<b>Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP</b> .....	82
<b>Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	87
<b>Anexo C - Questionário de Consumo Habitual de Cafeína</b> .....	88
<b>Anexo D - Questionário do Nível de Atividade Física</b> .....	95
<b>Anexo E - Questionário de Impacto dos Sintomas da DPOC</b> .....	97

## 1 Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a terceira maior causa de mortes no mundo (BURNEY et al., 2015), e a sexta maior condição causadora de dependência funcional (MATTIUZZI; LIPPI, 2020). A DPOC caracteriza-se por ser uma doença pulmonar inflamatória progressiva com limitação persistente do fluxo aéreo, não totalmente reversível após uso de broncodilatadores (GOLD, 2020). O principal fator de risco para o desenvolvimento dessa doença é o tabagismo e a exposição a partículas nocivas, como fumaça, pesticidas agrícolas, poeira, etc. (BRANDSMA et al., 2020).

O principal sintoma respiratório da DPOC é a dispneia, a qual, em estágios iniciais da doença é percebida apenas em esforços físicos vigorosos, porém, com o aumento da severidade da DPOC, pode ser experimentado mesmo em pequenos esforços e/ou no repouso (BARNES et al., 2015). Essa sensação de dispneia aos esforços, proporciona com que os pacientes com DPOC evitem a prática regular de exercícios físicos, a fim de evitar exacerbar a falta de ar (SIGURGEIRSDOTTIR et al., 2019). Porém, ao se tornarem menos fisicamente ativos, os efeitos deletérios do sedentarismo se somam ao acometimento respiratório, tornando o indivíduo ainda menos ativo, em um processo cíclico, que tem como final a dependência funcional total do paciente (JAITOVICH; BARRETO, 2018). Ao longo do processo do ciclo de descondicionamento e do aumento da severidade da doença, outros importantes acometimentos extrapulmonares são adicionados no aspecto clínico desses pacientes, sendo os principais, disfunção muscular (BARREIRO; GEA, 2016) e disfunção do sistema nervoso autônomo (HAIDER et al., 2009).

O processo de disfunção muscular nos indivíduos com DPOC está relacionado ao descondicionamento e induz diversas alterações fisiológicas como predominância de fibras musculares glicolíticas, ao invés de oxidativas, principalmente nos músculos esqueléticos dos membros inferiores (BARREIRO; GEA, 2016), bem como, é observado redução na densidade capilar e menor captação de oxigênio pelo músculo (KIM; MOFARRAHI; HUSSAIN, 2008), o que proporciona de maneira funcional, uma menor capacidade de desenvolvimento de força e resistência muscular (JAITOVICH; BARREIRO, 2018). Por sua vez, a disfunção do sistema nervoso autônomo está relacionada a desfechos desfavoráveis de saúde, como aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovascular e mortalidade (VAN GESTEL; STEIER,

2010). Essa condição, na qual é observado maior atividade simpática em repouso, é presente tanto devido as características próprias da DPOC, como inflamação crônica e hipoxemia, assim como devido aos fatores do descondicionamento, como a predominância de fibras glicolíticas (GEORGIOPOULOU et al., 2012).

A fim de evitar o ciclo de descondicionamento, atenuar o desbalanço autonômico, bem como promover ganhos clínicos e físicos para os pacientes, além do tratamento medicamentoso com broncodilatadores, os indivíduos com DPOC são orientados a se engajar em programas de reabilitação pulmonar (RP), os quais são um processo holístico de tratamento, sendo o exercício físico um dos mais importantes aspectos dessa forma de tratamento (GOLD, 2020). Porém, devido a possibilidade de aumento da sensação de dispneia e baixa tolerância aos esforços, os pacientes com DPOC, geralmente, possuem baixa aderência a esse tratamento (JANSSENS et al., 2011). Portanto, como meio de melhorar a tolerância aos esforços desses sujeitos e/ou atenuar a sensação de dispneia, uma das possibilidades é a adoção de recursos alternativos, medicamentosos ou não, como por exemplo, os opioides ou a cafeína (CAF). Os opioides já foram documentados como uma opção para reduzir a sensação de dispneia em pacientes com DPOC, porém, essas medicações geralmente proporcionam grandes efeitos colaterais, sendo uma opção com risco/benefício discutível (ABDALLAH et al., 2017), além disso, não possuem benefício em situações de esforço físico (CURROW et al., 2019). Todavia, a CAF, bem explorado em contexto esportivo, ainda possui pouca relevância no meio clínico, com algumas indicações em condições de doenças pulmonares da prematuridade (HARPER; KESAVAN, 2021), porém, sem ser estudada profundamente na DPOC.

Em indivíduos adultos, a CAF se apresenta como um recurso ergogênico principalmente em exercício de resistência aeróbia (GRGIC et al. 2020), e na população idosa, também proporciona ganhos de capacidade funcional (DUNCAN et al., 2014). Diferentes dos dados de tolerância ao esforço, não há consenso sobre a ação da CAF nas variáveis autonômicas cardíacas, porém, pode haver atraso na reatividade vagal em alguns sujeitos nos primeiros minutos de recuperação após o encerramento de um exercício físico (BENJAMIN et al., 2019).

Portanto, devido aos resultados previamente encontrados na literatura, ainda que em outras populações (geralmente adultos e/ou atletas), bem como, os diferentes mecanismos de ação da CAF (p. e. antagonista dos receptores de adenosina e ação

no centro respiratório), a CAF pode ser interessante para indivíduos com DPOC (BARRETO et al., 2021; MITCHELL; MACFARLANE, 2020). A hipótese do presente estudo é que a cafeína induza melhora da tolerância ao esforço físico, quando administrado CAF, em pacientes com DPOC. Em relação as variáveis autonômicas cardíacas, a hipótese é que seja encontrado retardamento da reatividade vagal nos índices de fase rápida da recuperação, na sessão com uso da CAF em relação a sessão placebo (PLA), tanto em teste incremental máximo como em teste de carga constante, todavia, não se espera encontrar diferenças nos índices de fase lenta da recuperação.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo do presente estudo foi verificar a influência da CAF na tolerância ao esforço físico em pacientes com DPOC.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Avaliar o comportamento autonômico cardíaco de recuperação e variáveis do sistema respiratório.

Comparar o tempo até a exaustão e a variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e a frequência cardíaca de recuperação (FCrec) dos participantes no teste incremental e no teste de carga constante entre as sessões com ingestão de CAF e PLA;

Correlacionar o resultado obtido na espirometria após a ingestão de CAF com o resultado do teste do teste incremental e constante, após CAF.

### 3 Revisão de Literatura

#### 3.1 Epidemiologia

A DPOC afeta em torno de 19% dos brasileiros acima de 40 anos, isto é, aproximadamente 7 milhões de pessoas, sendo que a região Centro-Oeste é a mais afetada com 23% de prevalência e a região Sul a menos afetada com 12%. A prevalência entre homens é levemente superior às mulheres, sendo 16% e 13%, respectivamente (CRUZ; PEREIRA, 2020).

No mundo, acredita-se que entre 7 a 34% da população possua DPOC (ROSEBENG; KALHAN; MANNINO, 2015). Essa grande oscilação entre os dados de prevalência a nível mundial se deve a diferentes critérios de avaliação e classificação adotados por determinados países e/ou por organizações que fazem o registro (ROSEBENG; KALHAN; MANNINO, 2015). Ntritsos et al. (2018) apontaram para uma prevalência geral de 9,2% em homens e 6,1% em mulheres, porém quando analisados somente os estudos com espirometria como critério diagnóstico, a prevalência subiu para 13,0% e 7,5%, respectivamente. Outros estudos apontam para possíveis subnotificações em alguns países, como exemplo do Brasil e Estados Unidos. No Brasil, o estudo de Castro et al. (2015), com mais de 600 usuários de unidades básicas de saúde, demonstrou que apenas 16% destes reconheciam suficientemente a DPOC. Já nos Estados Unidos, o estudo de Barr et al. (2009), com mais de 1000 americanos com DPOC, verificou que apenas 10% dos participantes sabiam o valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ).

Atualmente, a DPOC é a terceira maior causa de mortes no mundo (BURNEY et al., 2015) e a sexta maior condição causadora de incapacidade (MATTIUZZI; LIPPI, 2020). Quando comparado às décadas anteriores, a mortalidade relativa diminuiu, visto que no ano 1990 entre pessoas acima de 40 anos de idade, havia cerca de 544 mortes a cada 100 mil pessoas no mundo, já em 2010 esse número reduziu para 291 casos a cada 100 mil pessoas (BURNEY et al., 2015). Essa tendência de queda ao longo dos anos na mortalidade explica-se, principalmente, pela diminuição do tabagismo, visto que esse é o principal fator de risco para esta doença (LÓPEZ-CAMPOS; TAN; SORIANO, 2016). Todavia, os números absolutos ainda são altos, onde, somente no Brasil há anualmente cerca de 40 mil mortes e no mundo mais de



3 milhões de mortes por DPOC (CRINER; HAN, 2018; MACEDO et al., 2019). Em âmbito mundial, a DPOC atinge mais fortemente idosos, sendo que foi responsável por cerca de 7,7% das mortes nesse grupo no ano de 2016, ficando atrás apenas de doenças cardíacas isquêmicas (21,6%) e acidente vascular cerebral (9,6%) (MATTIUZZI; LIPPI, 2020).

Além da elevada taxa de mortalidade, a DPOC também proporciona alto índice de hospitalização, sendo estimado cerca de 350 casos de hospitalizações a cada 100 mil pessoas acima de 25 anos nos Estados Unidos (ROSEBENG; KALHAN; MANNINO, 2015) e 270 hospitalizações a cada 100 mil brasileiros acima de 40 anos (MACEDO et al., 2019). Consequentemente, há um enorme impacto na saúde pública, visto que, anualmente, os custos médicos diretos para hospitalização de pacientes com DPOC são de cerca de 32 bilhões de dólares nos Estados Unidos e 38 bilhões de euros na União Europeia (ROSEBENG; KALHAN; MANNINO, 2015). Outro dado socioeconômico relevante é a relação com o produto interno bruto (PIB) nacional, onde países com maior PIB apresentam, proporcionalmente, menores índices de prevalência, severidade da doença e mortalidade quando comparado a países de menor PIB (BURNEY et al., 2015; LÓPEZ-CAMPOS; TAN; SORIANO, 2016; ROSEBENG; KALHAN; MANNINO, 2015).

Portanto, é possível afirmar que a DPOC continue sendo um grande problema de saúde pública ao longo das próximas décadas. Por mais que os números absolutos estejam em queda, é possível que a maior disponibilidade de testes diagnósticos proporcione o fim da tendência de queda nesses dados, devido à contenção da subnotificação. De modo semelhante, os custos hospitalares podem ser diminuídos com diagnósticos precoces, todavia, os custos com tratamento por maiores períodos de tempo podem equilibrar esses gastos. Por fim, a alternativa que apresenta melhor custo/benefício na DPOC, assim como nas demais condições crônicas, é a prevenção, a qual deve ser promovida e estimulada, evitando a exposição aos fatores de risco e melhorando hábitos do dia-a-dia (ZHU et al., 2018).

### 3.2 Etiologia e Diagnóstico

A DPOC é definida pelo Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease como uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por limitação

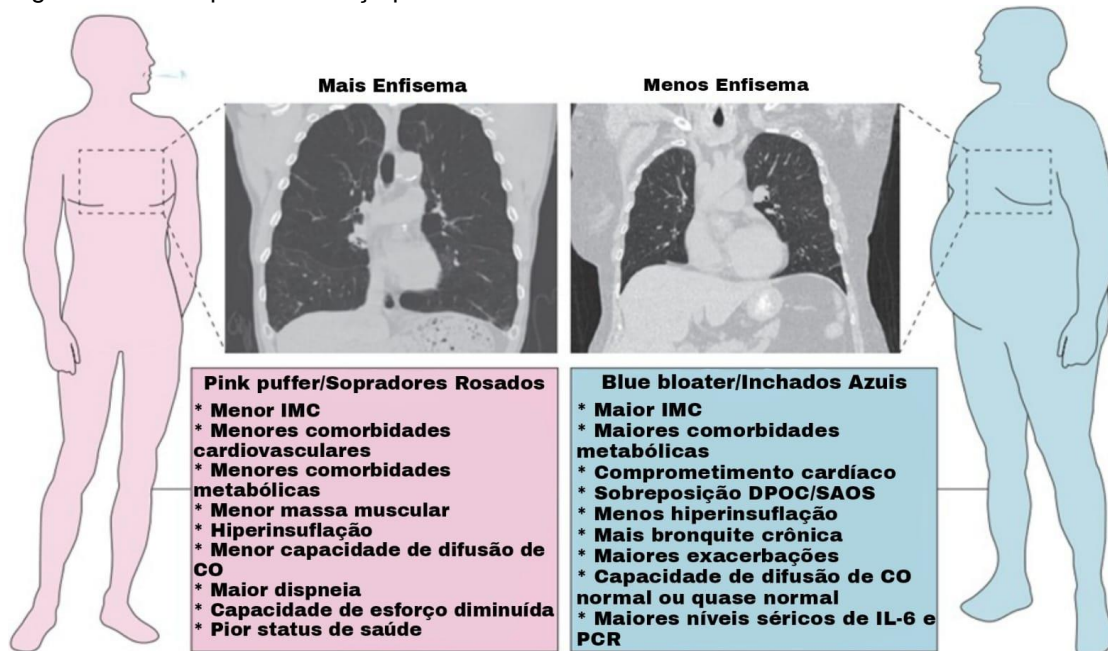
persistente do fluxo aéreo devido às anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, causadas por exposição a partículas nocivas (GOLD, 2020). Historicamente, o principal fator de risco é o tabagismo, todavia, em países em desenvolvimento, a exposição laboral e ambiental também possui relevante importância para o aparecimento e progressão da doença (BRANDSMA et al., 2020). Semelhantemente, ao longo do tempo, a DPOC foi considerada uma doença de predominância no sexo masculino, porém, nas últimas décadas teve um grande aumento no número de mulheres com a doença, tanto em prevalência quanto em mortalidade (BRANDSMA et al., 2020).

Tabagismo, poluição do ar ambiente, uso prolongado de fogão a lenha, exposição à poeira, pesticidas agrícolas, entre outras formas de fumaça e/ou poluentes químicos proporcionam dano tecidual nas vias aéreas, devido ao estresse oxidativo e por promover o processo de inflamação, principalmente, nas pequenas vias aéreas (menores que 2 mm) (AGUSTÍ; HOGG, 2019). Essa característica de acometimento nas pequenas vias aéreas proporcionam uma doença inicialmente silenciosa, sendo clinicamente perceptível em estágios mais avançados (BAGDONAS et al., 2015; BONINI; USMANI, 2015). Além do processo inflamatório associado aos fatores desencadeantes, pacientes com DPOC são comumente pessoas de meia-idade e idosos, que podem possuir outras comorbidades não-pulmonares e histórico de infecções respiratórias na infância. Essa característica heterogênea da doença pode mudar a visão tradicional da DPOC como uma doença progressiva, devido a melhor compreensão dos mecanismos de desenvolvimento e progressão da DPOC, sendo possível, no futuro, identificar mecanismos diferentes que levem a severidades diferentes (AGUSTÍ; HOGG, 2019).

Clinicamente, os indivíduos com DPOC podem apresentar dois fenótipos clássicos: “*pink puffer*” ou “*blue bloater*” (na tradução literal, sopradores rosados e inchados azuis). Nos quais, o primeiro representa o indivíduo com maior característica enfisematosa e o segundo representa o indivíduo com maior característica de bronquite crônica (BARNES et al., 2015). Outras características de cada fenótipo estão apresentadas na figura 1. Além disso, há diferenças entre os sexos, na qual, mulheres possuem maior sensação de dispneia, tosse e redução anual do VEF<sub>1</sub> do que homens, mesmo em condições equivalentes de tabagismo (maços de cigarro/ano). Essas diferenças podem ser explicadas devido a diferença no tamanho

do pulmão (mulheres possuem pulmões menores do que homens), no qual, a mesma quantidade de cigarros pode ser uma “dose” maior para mulheres do que para homens, assim como, fatores hormonais e genéticos (BRANDSMA et al., 2020).

Figura 1 – Fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica.



IMC: índice de massa corporal. CO: monóxido de carbono. IL-6: interleucina seis. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono. PCR: proteína C-reativa. Fonte: Adaptado de Barnes et al. (2015).

Indivíduos com dispneia, tosse crônica seca ou com produção de expectoração e/ou com histórico de exposição à fatores de risco são submetidos à avaliação da função pulmonar, através de espirometria, para confirmação do diagnóstico da DPOC. Valores de  $VEF_1$  dividido pela capacidade vital forçada  $\leq 0,70$  após uso de broncodilatador, confirmam a presença de obstrução persistente de via aérea (GOLD, 2020). Posteriormente, é avaliado o valor do  $VEF_1$  realizado no teste, relativizado ao valor esperado a fim de classificar o grau de severidade, sendo os valores  $\geq 80\%$  do esperado como severidade leve (GOLD I);  $50\% \leq VEF_1 < 80\%$  do esperado como moderada (GOLD II);  $30\% \leq VEF_1 < 50\%$  do esperado como severa (GOLD III);  $VEF_1 < 30\%$  do esperado como muito severa (GOLD IV) (Quadro 1). Todavia, a espirometria representa uma mensuração de obstrução global, sendo necessário outros exames para verificação do fenótipo predominante, como por exemplo a tomografia computadorizada de tórax e ressonância magnética (SHEIKH; COXSON; PARRAGA, 2016). Os recentes avanços diagnósticos e de caracterização de fenótipo predominante possuem objetivo de otimização das opções de tratamento, a fim de

utilizar uma abordagem específica para o paciente baseado na sua característica de doença e sintomas, assim como base para a busca de novas opções medicamentosas (BRANDSMA et al., 2020).

Quadro 1 – Níveis de severidade da doença pulmonar obstrutiva crônica.

GOLD I	Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ predito
GOLD II	Moderado	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ predito
GOLD III	Severo	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ predito
GOLD IV	Muito severo	$VEF_1 < 30\%$ predito

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado em um segundo.

Fonte: adaptado de GOLD (2020).

### 3.3 Patogênese

A exposição aos fatores poluentes ativa receptores de reconhecimento, como os receptores *toll-like* (TLRs), os quais levam ao aumento do número de neutrófilos e macrófagos no tecido pulmonar. Posteriormente, ocorre ativação do sistema imune adaptativo, com aumento dos linfócitos do tipo T e B nos pulmões do indivíduo. Com o aumento das células que participam das respostas inflamatórias do sistema adaptativo, há um *feedback* positivo ampliando a inflamação por neutrófilos (BARNES et al., 2015). Alguns pacientes possuem aumento no número de eosinófilos, achado semelhante ao encontrando em indivíduos com asma, e que na DPOC e na asma é um indicador do aumento do risco e frequência de exacerbações, todavia ainda não se sabe ao certo se há relação causal entre eosinófilos e exacerbações em ambas as doenças (HEWITT et al., 2016).

O grau de obstrução de vias aéreas está diretamente associado ao nível de infiltrados inflamatórios no tecido pulmonar (AGUSTÍ; HOGG, 2019; POSTMA; BUSH; VAN DER BERGE, 2015), evidenciando um importante papel do sistema imune na progressão da doença (BRANDSMA et al., 2020). Essa condição inflamatória desencadeia um estreitamento e perda funcional de pequenas vias aéreas, mesmo em regiões onde não há sinais de enfisema, sugerindo que o acometimento de pequenas vias aéreas antecede o processo enfisematoso (BONINI; USMANI, 2015; POSTMA; BUSH; VAN DER BERGE, 2015).

Com o aumento da ativação do sistema imune inato, ocorre maior secreção de proteases pelos mesmos, as quais desequilibram o balanço de atividade protease/antiprotease, dando início ao processo enfisematoso, por meio de maior degradação das fibras elastinas (BARNES et al., 2015). A destruição das elastinas

permite que os espaços aéreos se tornem totalmente inflados em mínimas pressões de distensão, resultando em diminuição do recuo elástico (HOGG; TIMENS, 2009).

Tradicionalmente definido na deficiência de alfa-1 antitripsina, enzima responsável pela proteção dos tecidos pulmonares do dano causado por enzimas proteolíticas como as liberadas pelos neutrófilos (TORRES-DURÁN et al., 2018), o enfisema ocorre principalmente pelo desbalanço das proteases causando dilatação dos espaços aéreos distais acompanhado de destruição da parede alveolar (BERG; WRIGHT, 2016). O tabagismo parece ser o fator mais impactante no desenvolvimento do enfisema, visto que indivíduos tabagistas possuem maior prevalência e severidade do enfisema do que aqueles expostos a outros fatores poluentes (AGUSTÍ; HOGG, 2019). Os principais tipos de enfisema são: enfisema centrolobular ou centroacinar, o qual é mais frequente em tabagistas; enfisema panacinar, sendo o tipo mais frequente em indivíduos com deficiência de alfa-1 antitripsina; enfisema parasseptal, mais comum em indivíduos jovens que apresentam pneumotórax espontâneo; e enfisema irregular, o qual possui pouca relevância clínica, sendo assintomáticos a maioria dos casos (BERG; WRIGHT, 2016) (Figura 2).

Figura 2 - Tipos de enfisema pulmonar.



### **Enfisema Centrolobular/Centroacinar**



### **Enfisema Panlobular/Acinar**



### **Enfisema Parasseptal**

Fonte: Adaptado de Takahashi et al. (2008).

A inflamação também ocorre em indivíduos tabagistas e/ou expostos a outros fatores de risco mesmo que esses não apresentem déficit no teste de função pulmonar (AUGUSTÍ; HOGG, 2019), e se mantém elevada mesmo após cessar o tabagismo (BARNES et al., 2015), devido ao desbalanço proteolítico, o qual resulta em degradação da matriz extracelular e promove inflamação local, contribuindo para perpetuação da inflamação, independente da cessação do tabagismo (BAGDONAS et al., 2015). Além disso, a condição inflamatória pode ser ampliada durante uma exacerbação da doença, podendo ser explicado via redução da expressão da HDAC2 (enzima responsável por desacetilar o receptor de corticoesteróide, a fim de inibir a ativação do fator nuclear  $\kappa$ B, o qual proporciona o desencadeamento de genes inflamatórios) (BARNES, 2009), tornando os níveis inflamatórios basais no pós-exacerbação mais elevados (POSTMA; BUSH; VAN DER BERGE, 2015). Todavia, o

gatilho para a exacerbação são infecções bacterianas, virais ou duplas, sendo o rinovírus humano o agente viral mais frequente (HEWITT et al., 2016).

O envelhecimento em conjunto com o estresse oxidativo e ciclos de inflamação, reparo e remodelamento também possuem grande importância para a patogenia da DPOC (BRANDSMA et al., 2019; YUAN et al., 2017). O envelhecimento das células satélites pode ser um mecanismo responsável pela falha no sistema de reparo, além disso, pode ocorrer defeito na capacidade de autofagia, promovendo acúmulo de proteínas e organelas danificadas (BARNES et al., 2015). O estresse oxidativo é ampliado devido a exposição aos fatores de risco, principalmente tabagismo, e estimula a formação de espécies reativas de oxigênio, sendo essas responsáveis por ativar o fator nuclear  $\kappa$ B, inibir antiproteases, reduzir a resposta aos corticosteroides e ativar o fator de transformação do crescimento do tipo beta, esse último, responsável por induzir fibrose nas pequenas vias aéreas (BARNES et al., 2015).

Além dos fatores poluentes, a DPOC ainda possui um importante fator genético, o qual é bem estabelecido na deficiência de alfa-1 antitripsina (AGUSTÍ; HOGG, 2019). Em indivíduos com essa condição, há menores níveis circulantes da enzima alfa-1 antitripsina. Ainda que considerada rara, essa condição hereditária é responsável por cerca de 3% dos casos de DPOC no Brasil, assim como, em outros países do mundo (RUSSO et al., 2016). Todavia, além da deficiência de alfa-1 antitripsina, novas evidências estão apontando para relevância de outros genes e/ou polimorfismos que podem aumentar a susceptibilidade do desenvolvimento da DPOC, as quais, ainda devem ser melhores estudadas (YUAN et al., 2017). Semelhantemente, a relação de eventos na infância e adolescência e o desenvolvimento posterior da DPOC tem sido investigado. Exposição aos fatores poluentes durante o período fetal e nos primeiros anos de vida e as infecções respiratórias durante a infância são os principais fatores estudados, os quais podem, futuramente, consolidar a influência epigenética no desenvolvimento da doença (POSTMA; BUSH; VAN DER BERGE, 2015).

### 3.4 Tratamento Medicamentoso

Os tratamentos medicamentosos na DPOC têm objetivo de promover atraso na progressão da doença, concomitantemente a melhora dos sintomas, principalmente

dispneia e intolerância ao esforço, conseqüentemente, promover melhor qualidade de vida, assim como, diminuir a quantidade de exacerbações e hospitalizações (HOPKINSON et al., 2019; SINGH et al., 2019). Mesmo com o tratamento medicamentoso promovendo inúmeros benefícios para os indivíduos, o fator mais relevante na progressão da doença e na taxa de mortalidade é a abstenção do tabagismo, assim como, evitar exposição aos demais fatores desencadeantes (DUFFY et al., 2019; NICI et al., 2020).

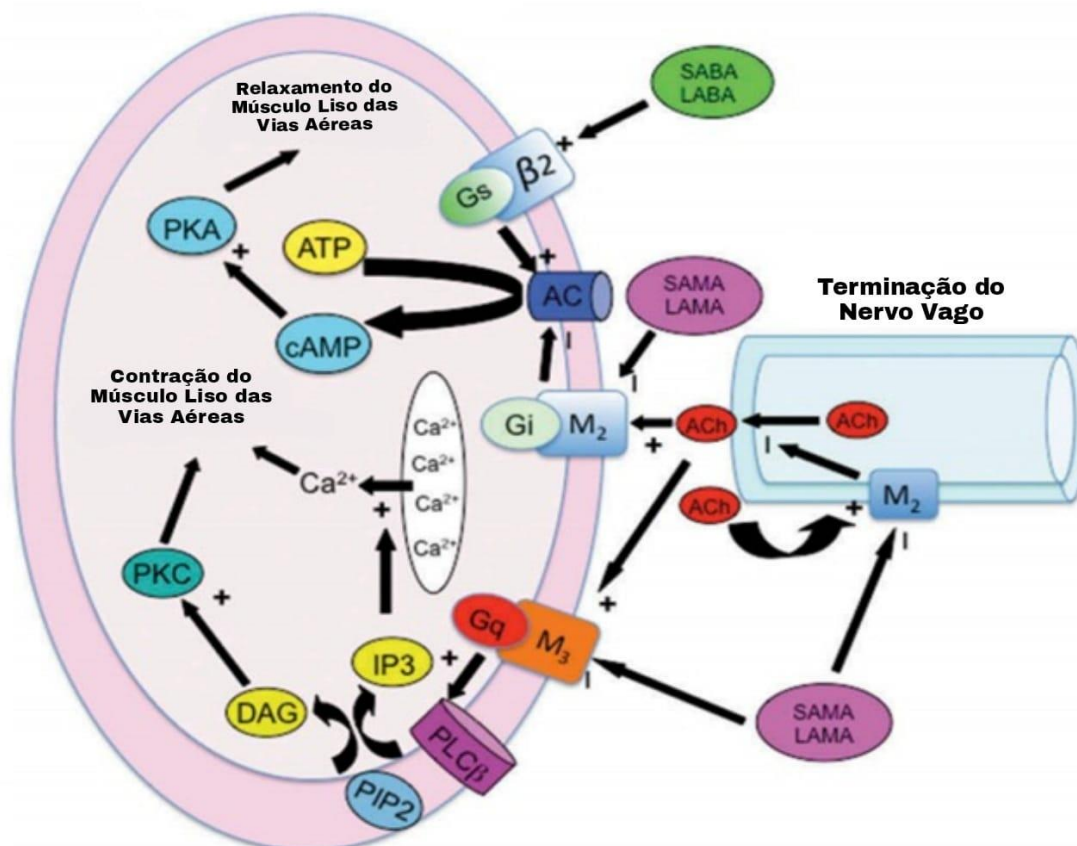
Devido aos diferentes fenótipos da DPOC, diferentes esquemas terapêuticos são propostos, todavia, eles possuem em comum o uso de broncodilatadores inalatórios, e eventualmente corticoesteroide inalatório (ICS) (CAZZOLA et al., 2019; NICI et al., 2020). Os principais broncodilatadores usados podem ser agonistas beta-adrenérgicos (BA) ou antagonistas muscarínicos (MA), com curta (SABA/SAMA) ou longa duração de ação (LABA/LAMA), sendo que os de curta duração de ação são usados em estágios iniciais da doença e os broncodilatadores de ação longa são utilizados em casos mais graves. Em geral, sugere-se uso de qualquer tipo de broncodilatador em indivíduos que não possuem elevado grau de dispneia e não tiveram hospitalizações por exacerbações no ano anterior (Grupo A). Para indivíduos que não tiveram hospitalizações no ano anterior, no entanto, possuem maior grau de dispneia, é indicado um broncodilatador de ação longa (Grupo B). Em indivíduos com histórico de hospitalização por exacerbação, mas com baixo índice de dispneia, sugere-se o uso de LAMA (Grupo C), e finalmente, em indivíduos com histórico de exacerbação e com alto grau de dispneia (Grupo D) sugere-se dupla terapia com LAMA+LABA ou LAMA+ICS ou terapia tripla em alguns casos (GOLD, 2020).

A ação do LABA promove relaxamento do músculo liso das vias aéreas. Essa classe medicamentosa ativa os receptores beta-adrenérgicos do tipo 2, que por sua vez, estão acoplados a proteína G, que desencadeia a ação de segundos mensageiros que leva ao aumento da proteína quinase A (PKA), a qual fosforila vários alvos dentro da célula, e promove inibição da cadeia leve da miosina, resultando no relaxamento do músculo liso (PELAIA et al., 2015; PELAIA; MASELLI; GALLELI, 2014). Por meio de um mecanismo diferente, o LAMA também promove broncodilatação, ao inibir a broncoconstrição. Esses medicamentos anticolinérgicos competem pelos receptores muscarínicos, sendo que, os receptores M<sub>3</sub> são mediadores da contração do músculo liso das vias aéreas. O bloqueio desses



receptores inibe a ligação com a proteína G, o qual ativa a fosfolipase C e segundos mensageiros, com objetivo de aumentar a disponibilidade de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a fim de promover contração muscular. Todavia, a inibição no receptor muscarínico pode atingir outros receptores, além do  $\text{M}_3$ , como por exemplo o  $\text{M}_2$ , levando a efeitos colaterais, no entanto, os medicamentos mais recentes são seletivos, limitando os efeitos adversos da medicação (MALERBA et al., 2018; PELAIA et al., 2015) (Figura 3).

Figura 3 – Mecanismo de ação dos broncodilatadores

**Célula do Músculo Liso das Vias Aéreas**

A ação do LABA promove ativação dos receptores beta-adrenérgicos do tipo 2, que por sua vez, estão acoplados a proteína G, que desencadeia a ação de segundos mensageiros que leva ao aumento da proteína quinase A (PKA), a qual inibe a cadeia leve da miosina e proporciona relaxamento do músculo liso das vias aéreas. Por sua vez, o LAMA compete pelos receptores muscarínicos, sendo que, os receptores M<sub>3</sub> são mediadores da contração do músculo liso das vias aéreas. O bloqueio desses receptores inibe a ligação com a proteína G e sua cascata de ação e impede a contração muscular do músculo liso. Além dos receptores M<sub>3</sub>, pode inibir os receptores M<sub>2</sub>, levando ao relaxamento do músculo liso por potencializar a ação do LABA. SABA: agonista beta-adrenérgico de ação curta. SAMA: antagonista muscarínico de ação curta.

Fonte: Adaptado de Malerba et al. (2018).

Das opções de monoterapia, o tratamento com LAMA é superior ao tratamento com LABA e é mais eficaz em reduzir o número de hospitalizações (HOPKINSON et al., 2019; RABE; WATZ, 2017). Todavia, a associação de LABA e LAMA apresenta melhores resultados na atenuação da dispneia e intolerância ao esforço, quando comparada a qualquer forma de monoterapia (DUFFY et al., 2019; NICI et al., 2020). Porém, em pacientes que mesmo com a dupla terapia possuem histórico de, ao menos, uma hospitalização devido à exacerbação, o recomendado é acrescentar o ICS (CAZZOLA et al., 2019), o qual pode ser, posteriormente, retirado caso o paciente

se torne estável e não haja ocorrência de nova hospitalização no período de um ano (NICI et al., 2020).

No entanto, o uso do ICS parece estar relacionado ao aumento do risco de pneumonia, devido seu efeito imunossupressor, o qual pode tornar os indivíduos mais suscetíveis a infecções virais e bacterianas (FINNEY et al., 2014; HOPKINSON et al., 2019), mas em indivíduos com hospitalizações recorrentes, a tripla terapia (LABA/LAMA/ICS) ainda é recomendada, visto que os benefícios sobrepõem os riscos (NICI et al., 2020). O efeito do ICS parece estar relacionado a concentração sanguínea de eosinófilos, sendo que, indivíduos com  $>300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  de sangue possuem maior redução de exacerbações, enquanto que, em pacientes com  $< 100$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  de sangue não são vistos benefícios (SINGH et al., 2019).

Todavia, outros fatores também influenciam na prescrição médica, como por exemplo: o custo financeiro e possibilidade de acesso dos pacientes aos medicamentos e pacientes que não se enquadram nos grupos estudados em grandes pesquisas (idosos acima de 80 anos, multimorbidade), os quais podem alterar a escolha do tratamento (NICI et al., 2020; SINGH et al., 2019). No cenário do Sistema Único de Saúde do Brasil, somente a partir do final de 2020, a terapia dupla (LAMA+LABA) foi disponibilizada para os usuários. Até essa data, os medicamentos utilizados no tratamento do sistema público do Brasil para DPOC eram broncodilatadores de ação curta e/ou LABA (CONITEC, 2020).

### 3.5 Disfunção Muscular

A disfunção muscular é a mais recorrente comorbidade na DPOC (BARREIRO; GEA, 2016), sendo mais evidente no tipo enfisematoso, e se caracteriza pela diminuição da resistência muscular e da capacidade de geração de força (ABDULAI et al., 2017), afetando tanto os músculos ventilatórios como os não ventilatórios (JAITOVICH; BARREIRO, 2018), no entanto, os músculos dos membros inferiores são os mais impactados negativamente (PLEGUEZUELOS et al., 2016). Não há necessariamente relação entre o grau de disfunção muscular com a severidade da doença pulmonar (DEBIGARÉ; CÔTÉ; MALTAIS, 2010), todavia os fatores que as influenciam são semelhantes, dentre os quais podemos citar: envelhecimento, desnutrição, inatividade crônica, inflamação sistêmica, tabagismo, hipoxemia,

hiperinsuflação pulmonar, disfunção mitocondrial, uso crônico de corticoides, hospitalizações e exacerbações. Apesar disso, não se sabe com precisão qual a contribuição específica de cada fator citado anteriormente para essa comorbidade, visto que esses fatores não são encontrados de maneira isolada em indivíduos com DPOC (ABDULAI et al., 2017; CHARUSUSIN et al., 2017; KIM; MOFARRAHI; HUSSAIN, 2008).

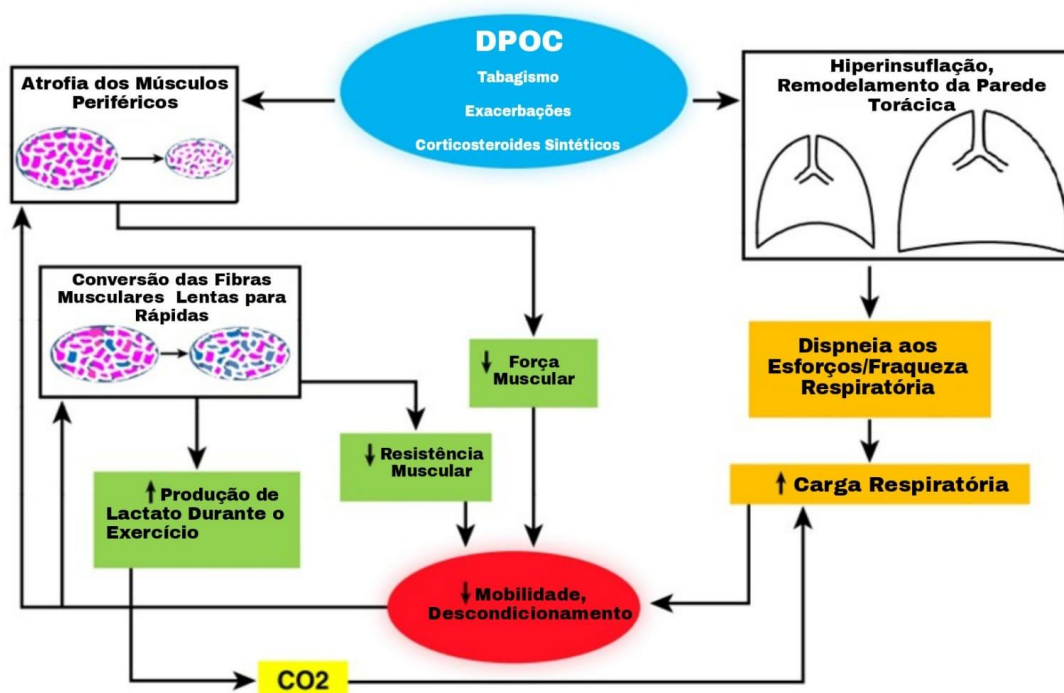
As alterações musculares podem apresentar diversas características, sendo: funcional, em que pacientes com DPOC possuem menor força, resistência e tolerância ao esforço (ABDULAI et al., 2017; JAITOVICH; BARREIRO, 2018); metabólica, devido a conversão do tipo de fibra muscular, principalmente nos membros inferiores e diafragma, mudança de densidade capilar e distribuição de oxigênio (BARREIRO; GEA, 2016; KIM; MOFARRAHI; HUSSAIN, 2008); e, anatômica, com diminuição da área de secção transversa dos músculos dos membros inferiores devido à atrofia (PLANT et al., 2010). No entanto, as manifestações entre os grupos musculares geralmente ocorrem de maneiras diferentes, por exemplo, as dos músculos respiratórios e locomotores, visto que, não estão diretamente ligadas entre si. Dessa forma, o mesmo indivíduo pode possuir todas as características citadas ou apenas algumas, podendo haver diminuição da massa muscular, mas manutenção da resistência (JAITOVICH; BARREIRO, 2018).

Dentre os músculos do sistema respiratório, o diafragma é o mais impactado (CHARUSUSIN et al., 2017), no entanto, músculos acessórios como os intercostais também são afetados (LEVINE et al., 2006). As principais alterações observadas são o encurtamento do comprimento do sarcômero, maior proporção de fibras do tipo oxidativas, aumento da densidade e atividade mitocondrial e da capilaridade por fibra (DOUCET et al., 2004; WIJNHOVEN et al., 2006). Essas adaptações ocorridas no músculo diafragma o tornam metabolicamente mais eficiente (CHARASUSIN et al., 2017) com objetivo de ajustar-se à maior carga no sistema respiratório devido a obstrução característica da DPOC, que leva a um aumento da frequência respiratória, hiperinsuflação pulmonar e diminuição da complacência pulmonar (CHARUSUSIN et al., 2017). Todavia, em compensação à adaptação que visa contrapor os efeitos deletérios da doença e garantir a manutenção da capacidade de resistência, isto é, capacidade muscular de manter uma força submáxima ao longo do tempo, o músculo diafragma perde capacidade de geração de força máxima, que pode ser visualizado

através da avaliação da pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima, onde pacientes com DPOC tem desempenho aproximadamente 20 a 40% menor que um indivíduo saudável da mesma idade (BARREIRO; GEA, 2016; KIM; MOFARRAHI; HUSSAIN, 2008).

A disfunção dos músculos locomotores é distinta entre si, sendo majoritariamente observado nos músculos dos membros inferiores, com destaque para o músculo quadríceps (JAITOVICH; BARREIRO, 2018). Demais grupos musculares também têm sido avaliados como: membros superiores, eretores da espinha e tríceps sural (BURTIN et al, 2016; PLEGUEZUELOS et al., 2016; TANIMURA et al., 2016). Descondicionamento e desuso parecem ser os mais relevantes fatores na disfunção muscular dos membros inferiores (PLEGUEZUELOS et al., 2016), que proporcionam a diminuição da proporção das fibras do tipo I, e aumento das fibras de tipo II (MALTAIS et al., 2014), assim como há diminuição da rede capilar, promovendo piora no uso e distribuição de oxigênio e, conseqüentemente, maior intolerância ao esforço (ELIASON et al., 2010). Esse ciclo pode ser visualizado na figura 4. Essas condições proporcionam diminuição da área de secção transversa do músculo da coxa de até 35% (NYBERG; SAEY; MALTAIS, 2015), o que acarreta em prejuízo na capacidade de força de cerca de 20 a 30% em pacientes com DPOC quando comparado a sujeitos saudáveis (KIM; MOFARRAHI; HUSSAIN, 2008).

Figura 4 - Ciclo de descondicionamento na DPOC.



A atrofia dos músculos periféricos e hiperinsuflação pulmonar proporcionados pela DPOC e demais fatores que promovem à progressão da doença, levam a uma sequência de eventos que geram descondicionamento e menor mobilidade. O descondicionamento retroalimenta o sistema aumentando a atrofia muscular por desuso e a taxa de trabalho respiratório, formando um ciclo vicioso. Além disso, o descondicionamento contribui para a alteração do tipo de fibra muscular nos músculos locomotores, que por sua vez torna o músculo mais fatigável, o que leva ao aumento da produção de lactato e  $\text{CO}_2$  durante o exercício, gerando maior trabalho respiratório, proporcionando menor mobilidade e finalmente, induz o indivíduo a ser mais sedentário.

Fonte: Adaptado de Jaitovich e Barreto (2018).

Degradação das proteínas e supressão do anabolismo muscular são fatores chave na atrofia e diminuição de força associadas à DPOC. A principal via de degradação proteica, identificada a partir de estudos que avaliaram biópsias do músculo do diafragma e do quadríceps de pacientes com DPOC, é a via ubiquitina-proteassoma (GUO et al., 2013; LEVINE et al., 2003; PLANT et al., 2010). O sistema ubiquitina-proteassoma é uma via proteolítica dependente de ATP que age a partir de uma cascata complexa de eventos enzimáticos onde seleciona, marca e degrada proteínas (DEBIGARÉ; CÔTÉ; MALTAIS, 2010). Adicionalmente, outra via que está relacionada a essa disfunção muscular é a das miostatinas, que são importantes reguladoras do crescimento muscular, e agem através da inibição da proliferação das células satélites, essas responsáveis pela regeneração muscular. Estudos anteriores vêm demonstrando o aumento da expressão das miostatinas na DPOC e conseqüentemente menor reconstrução muscular (DEBIGARÉ; CÔTÉ; MALTAIS, 2010; PLANT et al., 2010).

Com o progressivo aumento das pesquisas sobre a disfunção muscular na DPOC, diversos parâmetros foram identificados como preditores de mortalidade, entre eles estão: mobilidade do diafragma (YAMAGUTI et al., 2009), área de secção transversa dos músculos eretores da espinha e do quadríceps (MARQUIS et al., 2002; TANIMURA et al., 2016), força de membros inferiores (NYBERG; SAEY; MALTAIS, 2015; SWALLOW et al., 2007), tolerância ao esforço (OGA et al., 2003), força de preensão palmar (BURTIN et al., 2016), todas essas variáveis relativas à disfunção muscular estão diminuídas em pacientes com DPOC quando comparado a indivíduos saudáveis e podem ser usadas na avaliação clínica e prognóstica dos sujeitos.

### 3.6 Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA), subdividido em ramo simpático e parassimpático, é responsável pelo controle e manutenção da homeostasia, coordenando de forma parcial ou total, parâmetros fundamentais como pressão arterial, FC, frequência respiratória, respostas cardiovasculares ao exercício físico, secreção gastrointestinal e temperatura corporal (MOHAMMED et al., 2015; VAN GESTEL; STEIER, 2010). Todavia, em indivíduos com DPOC, há desbalanço entre os ramos simpático e parassimpático, onde, o tônus simpático encontra-se aumentado, gerando disfunção do SNA (HAIDER et al., 2009). Diversos fatores podem promover o aumento da atividade simpática, destacando-se na DPOC: hipoxemia, hipercapnia, aumento da pressão intratorácica, aumento do esforço respiratório, inflamação sistêmica e uso de medicamentos simpatomiméticos (VAN GESTEL; STEIER, 2010; ZUPANIC et al., 2014), assim como a inatividade física (CAMILO et al., 2011).

O aumento da atividade simpática também pode estar relacionado com a adaptação dos músculos periféricos causado pela doença pulmonar. Pacientes com DPOC geralmente apresentam aumento do número de fibras glicolíticas nos músculos dos membros inferiores, o qual gera mais produtos metabólicos durante a contração, estimulando os receptores locais a aumentar o tônus simpático (BORGHI-SILVA et al., 2009; GALLO-SILVA et al., 2019; GEORGIOPOULOU et al., 2012). Outro possível mecanismo é a ansiedade, a qual proporciona aumento basal dos níveis de catecolaminas (CAMILLO et al., 2008; SANTOS et al., 2017).

A disfunção do SNA parece estar presente mesmo em estágios iniciais da DPOC (HAIDER et al., 2009) e esta disfunção está relacionada com aumento do risco de arritmias, doenças cardiovasculares e mortalidade (VAN GESTEL; STEIER, 2010). No entanto, o exercício físico pode reverter, ao menos parcialmente, a disfunção do SNA nesses indivíduos (MOHAMMED et al., 2018a), e essa modulação pode ocorrer de maneira aguda (LEITE et al., 2018) ou crônica (BORGUI-SILVA et al., 2009), tanto com exercícios aeróbios (MOHAMMED et al., 2018b), exercícios resistidos (SANTOS et al., 2017), treinamento combinado (CAMILO et al., 2011) e exercícios aquáticos (GALLO-SILVA et al., 2019).

### 3.6.1 Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco

Alguns métodos foram propostos para avaliar a função autonômica cardíaca, em repouso, durante e/ou após o exercício, dos quais: VFC, FC e FCrec, sensibilidade barorreceptora, atividade simpática muscular e resposta simpática da pele (MOHAMMED et al., 2015; MOHAMMED et al., 2018b), no entanto, os mais utilizados em sujeitos com DPOC, em estudos e na prática clínica são VFC e FCrec, por serem métodos não-invasivos, de baixo custo operacional, de simples avaliação e interpretação (MAZZUCO et al., 2017; RODRÍGUEZ et al., 2014).

A VFC se caracteriza pela análise da oscilação dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) (TASK FORCE, 1996), em que diversos índices foram propostos a fim de identificar a atividade simpática, parassimpática ou o balanço entre elas (VANDERLEI et al., 2009). Os principais índices da VFC, sua descrição e sua representação clínica estão descritos no quadro 2. Estudos anteriores demonstraram que indivíduos com DPOC possuem menor VFC quando comparados com sujeitos saudáveis (MOHAMMED et al., 2018a; ZUPANIC et al., 2014), principalmente quando avaliado no domínio do tempo, enquanto que, no domínio da frequência os resultados são inconclusivos, todavia, esse último pode apresentar resultados variáveis devido diferentes procedimentos de avaliação, como utilizar controle do ritmo respiratório (MOHAMMED et al., 2015). A análise da VFC pode servir como um indicador de risco, visto que, a redução da VFC está relacionada a pior adaptação autonômica e aumento de mortalidade, tanto para indivíduos



aparentemente saudáveis, quanto para indivíduos com doenças crônicas conhecidas (VANDERLEI et al., 2009).

Durante o exercício físico, a FC tende a aumentar, devido a retirada vagal e aumento do tônus simpático, em contrapartida, após o final do esforço, a FC tende a diminuir, devido a súbita retomada vagal, seguida por retirada simpática (GIMENO-SANTOS et al., 2013). Portanto, os índices de FCrec, principalmente os de fase rápida, avaliam predominantemente a atividade parassimpática (PEÇANHA et al., 2017). A avaliação da FCrec consiste na diferença entre a FC atingida no pico do esforço e a FC após um determinado período de tempo, sendo que o período de tempo mais utilizado é de 60 segundos (COLE et al., 1999). Estudos anteriores demonstraram que a FCrec está diminuída em indivíduos com DPOC, todavia, a mesma pode ser aumentada após um período de treinamento/reabilitação (GEORGIOPOULOU et al., 2012; GIMENO-SANTOS et al., 2013; RAMPONI et al., 2012; RODRÍGUEZ et al., 2014), porém, mesmo que significativo, esse aumento é discreto (~3 bpm) após a intervenção. Assim como a VFC, a FCrec também pode ser usado como indicador de risco, sendo que, menores valores de FCrec estão relacionados com prejuízos na adaptação vagal, tendo como valores de corte para pior prognóstico de saúde o valor de FCrec  $\leq 12$  bpm após 60 segundos do pico do esforço (COLE et al., 1999).

Quadro 2 - Principais índices da variabilidade de frequência cardíaca, sua descrição, e sua representação clínica.

<b>Índices da VFC</b>	<b>Descrição</b>	<b>Representação clínica</b>
<b>Domínio do tempo</b>		
<b>Índices estatísticos</b>		
SDNN (ms)	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais.	Atividade simpática e parassimpática.
RMSSD (ms)	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes.	Atividade parassimpática.
<b>Índices geométricos</b>		
SD1 (ms)	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade.	Registro da VFC em curtos períodos de tempo.
SD2 (ms)	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade.	Registro da VFC em longos períodos de tempo.
<b>Domínio da frequência</b>		
HF (ms <sup>2</sup> ) (u.n.)	Componente de alta frequência com variação de 0,15 – 0,4 Hz.	Modulação respiratória e indicador vagal.
LF (ms <sup>2</sup> ) (u.n.)	Componente de baixa frequência com variação de 0,04 - 0,15 Hz.	Vagal e simpático, porém predominantemente simpático.
LF/HF	Razão LF/HF.	Balanço simpato-vagal.

VFC: variabilidade de frequência cardíaca. SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R adjacentes. SD1: Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade. SD2: Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade. LF: componente de baixa frequência. HF: componente de alta frequência. LF/HF: razão da baixa pela alta frequência.

Fonte: Adaptado de Vanderlei et al. (2009).

### 3.7 Reabilitação Pulmonar

A RP pode ser definida como uma intervenção que inclui exercícios físicos, educação e mudança de comportamento a fim de melhorar a capacidade física e

emocional, melhorando os sintomas da DPOC e buscando promover aderência de longo tempo em um estilo de vida saudável (GLOECKL; MARINOV; PITTA, 2013; SPRUIT et al., 2015), demonstrando ganhos significativos em tolerância ao esforço, melhora da dispneia e saúde em geral (BLONDEEL et al., 2018; GARVEY et al., 2016), tendo nível de evidência A, segundo o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, e sendo recomendado para todos os pacientes sintomáticos estáveis (GOLD, 2020).

A RP é o principal tipo de tratamento não-farmacológico da DPOC (BLONDEEL et al., 2018; GLOECKL; MARINOV; PITTA, 2013) e a realização de exercícios físicos é parte fundamental em todo o período da RP (SPRUIT et al., 2015), pois tem o objetivo de aumentar o nível de atividade física e interromper o ciclo do descondicionamento, o qual geralmente é encontrado em pacientes com DPOC (BLONDEEL et al., 2018).

Em geral, os programas supervisionados de reabilitação têm duração de 8 a 12 semanas, sendo que, nesse período ocorre importante melhora da capacidade de exercício e qualidade de vida, no entanto, após esse período é observado um platô (GARVEY et al., 2016). Portanto, orienta-se aos pacientes a manutenção da rotina de exercícios físicos, de forma não supervisionada, a fim de garantir a manutenção dos resultados do programa supervisionado (ROCHESTER et al., 2015). Indica-se que os protocolos sejam realizados, no mínimo, duas vezes por semana, podendo incluir (mas não se limita) as seguintes atividades: exercícios de resistência, treinamento de força, treinamento inspiratório, treinos de flexibilidade e em alguns casos neuroestimulação (GOLD, 2020). Além disso, há evidências que demonstram que os programas de reabilitação à distância (remoto) são uma alternativa eficaz, principalmente em pacientes classificados como DPOC severa (HANSEN et al., 2017; HONG et al., 2019). Em relação a intensidade de esforço, a mais recomendada é a intensidade moderada (60 a 80% do consumo máximo de oxigênio -  $VO_{2m\acute{a}x}$ ) (GOLD, 2020), devido a melhor aceitação pelo paciente e resultados semelhantes quando comparados a estudos com intensidades superiores (ADOLFO; DHEIN; SBRUZZI, 2019; SANTOS et al., 2015; SAYWER; CAVALHERI; HILL, 2020).

A revisão de Brandt et al. (2018) demonstrou aumento de cerca de 40% em força muscular, 40% de resistência muscular e 10% de ganho de massa muscular em pacientes com DPOC submetidos a diferentes protocolos com exercícios físicos.

Outros benefícios da reabilitação com exercícios foram observados na revisão de McCarthy et al. (2015), onde verificou-se redução de 6,89 (IC = -9,26; -4,52) pontos no questionário de qualidade de vida Saint George Respiratory Questionnaire, sendo que a menor pontuação representa melhor qualidade de vida; aumento de 6,77 (IC = 1,89; 11,65) W de potência pico no teste incremental em cicloergômetro e aumento de 43,93 (IC = 32,64; 55,21) metros no teste de caminhada de 6 minutos. Além disso, na revisão de Puhan et al. (2016) foi observado menor risco de hospitalização em grupos com reabilitação (*odds ratio* [OR] = 0,44; IC = 0,21; 0,91) e menor risco de mortalidade (OR = 0,50; IC = 0,26; 0,99) em programas de reabilitação intensiva.

Além do ganho funcional, os programas de reabilitação atenuam a disfunção muscular aumentando as fibras oxidativas e sua rede vascular, bem como, reduzindo as fibras glicolíticas, sendo que essas adaptações ocorrem independentemente do grau de severidade no início do acompanhamento (JAROSCH et al., 2016; VOGIATZIS et al., 2011), encontrando benefícios mesmo em indivíduos que apresentam caquexia (VOGIATZIS et al., 2010). De maneira semelhante também é possível observar outros ajustes metabólicos, como melhor extração de oxigênio pelo músculo e maior expressão de fatores de crescimento (NASIS et al., 2013).

Finalmente, com a RP, também é possível observar ajustes autonômicos cardíacos. Cheng et al. (2014) demonstraram que um programa de 12 semanas atenuou a hiperativação simpática e reduziu a hipoativação vagal, observada no início do acompanhamento, assim como Camillo et al. (2011) e Ricci-Vitor et al. (2013), porém, esse último utilizou apenas exercícios de força, enquanto os dois primeiros, realizaram treinamento combinado (força e aeróbio). Todavia, em um programa curto, de apenas 4 semanas, Zupanic et al. (2014) não observaram diferenças significativas.

Ainda que extremamente relevante e benéfico para os indivíduos com DPOC, a RP pode ser, do ponto de vista do paciente com DPOC, assustador ou extremamente inviável (JANSSENS et al., 2011; SIGURGEIRSDOTTIR et al., 2019), devido à sua incapacidade de cumprir as atividades propostas. Portanto, a fim de melhorar a capacidade física desses sujeitos, e ao mesmo tempo, aumentar o engajamento nessa forma de tratamento, surge a possibilidade de adição de recursos ergogênicos já bem estabelecidos em outras populações, como a CAF.

### 3.8 Cafeína

CAF (1,3,7-metilxantina) é um alcaloide natural, encontrado em diversos alimentos, como chocolates e biscoitos, e bebidas, como café e chá, sendo o psicoestimulante mais consumido em todo o mundo (GURLEY; STEELAN; THOMAS, 2014). A revisão de Reyes e Cornelis (2018) demonstra a diversidade do consumo de bebidas contendo CAF no mundo, sendo que, no Brasil e América Latina as bebidas cafeinadas predominantes são café e bebidas à base de cola. Padrão semelhante é presente na maioria dos demais países do mundo, com exceção dos países da *Commonwealth* onde, devido a tradição britânica, o chá possui um papel principal como bebida fonte de CAF.

Além do consumo como parte da dieta habitual, ao longo das últimas décadas, aumentou-se o interesse pelo estudo e uso da CAF em diversas situações, desde condições de treinamento físico e esportivo de alto desempenho, onde há benefícios no treinamento de força e resistência aeróbia (GRGIC et al. 2020), até condições clínicas de saúde como adjuvante em tratamentos e/ou formulações medicamentosas (GURLEY; STEELAN; THOMAS, 2014), como por exemplo, em neonatos prematuros, a fim de melhorar o neurodesenvolvimento (LODHA et al. 2019) e em síndromes álgicas, como forma de analgesia (SAWYNOK, 2011).

No entanto, ainda existem preocupações sobre elevadas ingestões dessa substância na dieta habitual, principalmente ingestão de longo prazo, em que ainda não está totalmente esclarecido se pode aumentar o risco de desenvolvimento de algumas condições clínicas, como por exemplo, hipertensão arterial e dislipidemia (GROSSO et al., 2017), sendo que, provavelmente há associação não-linear, onde consumo baixo/moderado está relacionado com atenuação dos riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e consumo elevado (> 5 xícaras de café por dia), está relacionado com aumento do risco de desenvolvimentos dessas doenças (DING et al., 2014). Semelhantemente, acredita-se que o consumo diário de até 400 mg/dia de CAF (aprox. 5,7 mg.kg<sup>-1</sup> em um indivíduo de 70 kg) não proporcione qualquer risco à saúde (REGGIANI, 2021).

### 3.8.1 Farmacocinética e Mecanismo de Ação da Cafeína

Tradicionalmente, a suplementação com CAF ocorre por meio de cápsulas, todavia, atualmente, há também a possibilidade de ingestão por meio de géis, barras, gomas de mascar e bebidas concentradas. Independente da forma, a CAF é principalmente absorvida no trato gastrointestinal, sendo disponibilizada para os tecidos via circulação (WICKHAM; SPRIET, 2018). Em indivíduos saudáveis, 99% da CAF é absorvida dentro de 45 minutos, e o pico plasmático tende a ocorrer em até 120 minutos (geralmente em torno de 60 minutos em doses moderadas), sendo que, menores concentrações tendem a atingir o pico plasmática mais rapidamente (NEHLIG, 2018). Em doses equivalentes, a ingestão de CAF por gomas de mascar proporciona absorção e pico plasmático mais rápido quando comparado a ingestão por cápsulas (WICKHAM; SPRIET, 2018), devido ao início da absorção na mucosa bucal.

A CAF é metabolizada primariamente no fígado, por enzimas do citocromo P450, especialmente pelo subtipo 1A2 (CYP1A2), a qual é encontrada no fígado (NEHLIG, 2018). A CYP1A2 catalisa a CAF, resultando em seus três principais metabólitos: paraxantina, teofilina e teobromina (GURLEY; STEELMAN; THOMAS, 2014). Esses três metabólitos são compostos biologicamente ativos, sendo que a paraxantina é o metabólito predominante e, assim como a CAF, bloqueia os receptores de adenosina. A teofilina é um broncodilatador usado em condições clínicas, como a asma, e age nas vias inflamatórias e a teobromina parece ter menores efeitos biológicos, sendo especulado um papel terapêutico em condições hepáticas (CHEN et al., 2017; NEHLIG, 2018). O *clearance* da CAF é altamente variável, sendo afetado por questões ambientais e genéticas, como nos polimorfismos genéticos na CYP1A2, que alteram a farmacocinética da CAF acelerando (como no tabagismo, elevado consumo de CAF e no polimorfismo CYP1A2\*1A homozigótico) ou retardando (como no alcoolismo, uso de antibióticos quinolonas e no polimorfismo CYP1A2\*1F homozigótico ou heterozigótico 1A+1F) o processo de metabolização (GURLEY; STEELMAN; THOMAS, 2014). Em geral, a meia-vida da CAF é em torno de 150 a 300 minutos, podendo se estender a prazos de cerca de 600 minutos em alguns indivíduos, e sua excreção é predominantemente renal (NEHLIG, 2018).

A CAF possui característica hidrofóbica, portanto, possui a habilidade de ultrapassar facilmente as barreiras biológicas e se espalhar ao longo de todos os tecidos do corpo (MAGKOS; KAVOURAS, 2005). Portanto, é esperado que a CAF possua diversos mecanismos de ação. Dentre os mecanismos de ação da CAF, em humanos, o mais conhecido é o de antagonismo aos receptores de adenosina, devido a estrutura química similar entre CAF e adenosina, sendo possível observar esses efeitos com doses moderadas de CAF (aprox. 300 mg, cerca de  $4,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  em um homem de 70 kg) (BARRETO et al., 2021). Os receptores de adenosina são subdivididos em  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$  e estão presentes em todo o corpo, principalmente na região cerebral e células endoteliais, além de estar presente no tecido muscular, adiposo e respiratório (BARRETO et al., 2021). O acúmulo de adenosina no cérebro está relacionado ao bloqueio da excitabilidade neuronal e aumento sensação de sonolência (VAN DAM; HU; WILLETT, 2020), e nessa região, rica em dopamina (um neurotransmissor da família das catecolaminas com função excitatória), os receptores  $A_{2A}$  são os mais prevalentes, formando um complexo entre receptores de adenosina com os receptores de dopamina, onde quando ligado adenosina com seu receptor há diminuição da excitabilidade neuronal e quando ligado um antagonista ao receptor de adenosina, como a CAF, ocorre aumento de excitabilidade (BARRETO et al., 2021). Ainda relacionado aos receptores de adenosina, todavia a nível periférico, a CAF pode proporcionar um efeito antinociceptivo, após ligação nos receptores  $A_{2A}$  e  $A_{2B}$  na medula espinal, evitando o efeito nociceptivo proporcionado com a ligação da adenosina com esses receptores, o qual possibilita a adição de CAF em medicamentos analgésicos (VAN DAM; HU; WILLETT, 2020).

Além disso, em doenças respiratórias, as concentrações de adenosina estão aumentadas no lavado broncoalveolar e estão relacionadas a obstrução das vias aéreas devido a maior liberação de mediadores inflamatórios (ROMERO-MARTÍNEZ et al., 2021). Também no sistema respiratório, a CAF parece ter um efeito no centro respiratório no tronco encefálico, aumento da sensibilidade ao  $\text{CO}_2$ , por meio de modulação nos corpos carotídeos, assim como, aumento da excursão diafragmática, volume corrente e ventilação minuto devido estímulo no *drive* respiratório (MITCHELL; MACFARLANE, 2020), sendo utilizado recentemente como uma forma de tratamento em displasias broncopulmonares e outras doenças da prematuridade (HARPER; KESAVAN, 2021). Outro benefício interessante da CAF, no ponto de vista do sistema

respiratório, é o ganho de força dos músculos respiratórios, com esse ganho podendo estar relacionado ao efeito estimulante central, o qual, pode proporcionar maior recrutamento de fibras musculares, bem como, por efeito direto no músculo (NICKS; MARTIN, 2020), assim como, também é possível observar menor queda da saturação de oxigênio durante o esforço, em indivíduos que realizaram ingestão aguda de CAF previamente ao exercício físico (CHAPMAN; STAGER, 2008).

Os efeitos diretos da CAF no músculo podem se relacionar ao aumento da atividade da bomba de sódio e potássio, bem como a maior liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (MAGKOS; KAVOURAS, 2005), todavia, esses achados ainda não totalmente esclarecidos. Ainda é possível observar efeitos da CAF na vasodilatação, via aumento da produção de óxido nítrico, por meio da inibição do receptor de adenosina A<sub>1</sub>, o qual, quando está ligado a adenosina, proporciona vasoconstrição por meio da diminuição da liberação de óxido nítrico (HIGASHI, 2019), bem como, outros pesquisadores observaram um efeito vasoconstritor em músculos inativos (LIMA-SILVA et al., 2021), proporcionando maior direcionamento de fluxo sanguíneo para músculos ativos. Por fim, a CAF pode reduzir temporariamente a sensibilidade a insulina, via antagonismo dos receptores A<sub>1</sub> e A<sub>2B</sub> no músculo esquelético (BARRETO et al., 2021), a qual, promove maiores níveis circulantes de glicose, e maior liberação de catecolaminas, no entanto, esse efeito na sensibilidade à insulina parece se adaptar ao longo do tempo, sendo minimizado no longo prazo (VAN DAM; HU; WILLETT, 2020).

A partir da compreensão desses mecanismos, é possível verificar alguns efeitos ergogênicos da CAF no desempenho físico.

### 3.8.2 Benefícios da Cafeína no Desempenho Físico

O uso de CAF com objetivo de melhorar o desempenho físico possui longo histórico, com as primeiras descobertas no início do século XX com o trabalho de Rivers e Webber (1907). Com o crescente aumento no entendimento dos benefícios esportivos, houve também exponencial aumento do seu uso no meio competitivo de alto rendimento, sendo inclusive considerado uma substância proibida pelo Comitê Olímpico Internacional em 1984, o qual, vinte anos depois, revisou a sentença e



novamente liberou a ingestão de CAF, porém, essa substância ainda segue mantida sob vigilância dos órgãos de combate ao doping (REGGIANI, 2021).

Do ponto de vista de desempenho motor, diversos estudos têm avaliado a influência e os benefícios da ingestão aguda de CAF, bem como, da suplementação durante o período de treinamento. Dentre os principais efeitos da ingestão aguda de CAF é a melhora na capacidade de resistência aeróbia e tolerância ao esforço, bem como na resistência e força muscular (GRGIC et al. 2020). De maneira semelhante, é possível observar ganhos de força e resistência muscular após o uso da CAF como suplementação ao treinamento físico (FERREIRA; SILVA; BUENO, 2021). Em indivíduos idosos a influência da CAF no desempenho também foi observada em alguns estudos. Assim como nos adultos, a maioria dos estudos em idosos avalia o desempenho na capacidade aeróbia, com a revisão de Martínez-Rodríguez et al. (2020) observando benefício da ingestão de CAF nessa capacidade física em ambos os sexos, cuja melhora no desempenho pode ser melhorada de maneira importante, como no protocolo de Norager et al. (2005) que demonstraram maior tolerância ao esforço (aprox. 25%) após ingestão aguda de CAF ( $6 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) quando comparado a sessão PLA em um teste no cicloergômetro. Duncan et al. (2014) observaram melhora no desempenho em uma bateria de testes funcionais após ingestão aguda de CAF ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), no entanto, esse benefício funcional parece não estar relacionado a melhora no equilíbrio estático e dinâmico, visto que Tallis et al. (2020) não observaram nenhuma influência positiva do consumo agudo de CAF ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) nessa variável, demonstrando que o ganho funcional parece estar mais relacionado às atividades que necessitam maior força muscular, assim como aptidão cardiorrespiratória. Todavia, em um protocolo com avaliação da contração voluntária máxima, Tallis et al. (2013) não observaram melhoras no desempenho em idosos na sessão com CAF ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ).

Além do aspecto motor, a ingestão de CAF também pode proporcionar benefícios cognitivos associados ao exercício físico. A meta-análise de Calvo et al. (2021) demonstrou que doses baixas e moderadas de CAF, antes ou durante o exercício, podem melhorar funções cognitivas como atenção, tempo de reação, memória e sensação de fadiga. Do ponto de vista terapêutico/clínico, é possível que a melhora cognitiva possa proporcionar otimização de atividades de vida diária, necessitando estudos com esse objetivo para verificar essa relação. Além disso,

estudos anteriores também estudaram o efeito da CAF na percepção subjetiva de esforço (PSE) de indivíduos submetidos a testes de esforço. Doherty e Smith (2005) revisaram 21 estudos que realizaram teste de carga constante precedido por ingestão de CAF ou PLA, e observaram que nas sessões com CAF, o relato de PSE foi cerca de 6% menor quando comparado com as sessões com PLA durante a realização do teste, e não observaram diferença no momento de encerramento do teste, todavia, nas sessões com CAF, a duração do protocolo foi cerca de 11% maior. A partir desses resultados é possível identificar que a CAF atenuou a sensação de fadiga e conseqüentemente, aumentou a tolerância ao esforço físico. No entanto, esses estudos foram realizados com indivíduos saudáveis, fisicamente ativos e/ou atletas.

Apesar disso, os efeitos ergogênicos podem não se aplicar a todos os indivíduos, assim como, podem ser amplificados em outros. Como citado anteriormente, condições que afetam o *clearance* da CAF, como taxa diária de consumo, uso de anticoncepcionais, tabagismo, etilismo e polimorfismos genéticos, são alguns dos prováveis responsáveis pelas diferenças entre indivíduos (ARNAUD, 2011).

Em geral, os benefícios da ingestão aguda da CAF foram observados em sujeitos saudáveis, sendo a maioria, adultos jovens. Esses efeitos ergogênicos podem ser importantes em condições clínicas onde a doença de base proporciona prejuízos no desempenho motor e/ou cognitivo, como por exemplo, na intolerância ao esforço devido ao prejuízo ventilatório em indivíduos com DPOC, assim como parece atenuar a intolerância ao esforço devido a menor percepção de dor em indivíduos com fibromialgia (SCHAMNE et al., 2021), entre outras condições clínicas que poderiam ser citadas. Todavia, em contraponto ao potencial efeito ergogênico, podem haver conseqüências inesperadas e/ou desfavoráveis, as quais, em indivíduos saudáveis podem não ser representativas. Adicionalmente, sob um olhar clínico, pode agravar, ainda que momentaneamente, aspectos já prejudicados pela doença de base, como por exemplo, a (dis)função autonômica.

### 3.8.3 Efeitos da Cafeína no Sistema Nervoso Autônomo

Devido seu efeito psicoestimulante, é natural acreditar que a ingestão de CAF possa modular algumas respostas autonômicas. Casos de overdose de CAF podem

proporcionar colapso neurocardiovascular, como arritmias, podendo levar à morte (CAPPELLETTI et al., 2018; KERRIGAN; LINDSEY, 2005). Portanto, com o aumento do conhecimento sobre os efeitos ergogênicos da CAF, também cresceu o interesse sobre seus possíveis efeitos colaterais.

A FC, seja em repouso, durante o exercício físico e no período de recuperação após o pico de esforço é, provavelmente, a variável mais observada e documentada no estudo dos efeitos da CAF no sistema nervoso autônomo (BENJAMIN et al. 2019). Todavia, não há um consenso na literatura sobre o efeito da CAF associado a qualquer uma das três condições (antes, durante, após o esforço físico). Durante o pico do esforço físico, alguns estudos apontam para aumento significativo da FC, quando comparado a sessão PLA, outros demonstram aumento, porém não significativo estatisticamente, assim como também pode ser observado estudos onde não há diferença e/ou há menores valores de FC em sessões com CAF (BUNSAWAT et al., 2014; GLAISTER et al., 2016; KLISZCZEWICZ et al., 2018; LOPES-SILVA et al., 2015). Nessa condição, a intensidade de esforço parece ser o fator principal, onde exercícios físicos de alta intensidade, quando realizados após a ingestão aguda de CAF, tendem a apresentar maiores valores de FC quando comparados à sessão PLA (BENJAMIN et al., 2019). Por sua vez, no momento de recuperação, a dose de CAF e o tempo de avaliação parecem ser duas variáveis chave na investigação do efeito dessa substância na resposta autonômica. Enquanto que Bunsawat et al. (2014) observaram menor decréscimo da FC pós-esforço na situação com ingestão de CAF, quando comparado ao PLA, Kliszczewicz et al. (2018) não observaram diferenças, porém, o primeiro estudo foi com dose moderada, a qual, 400 mg, o segundo utilizou dosagem baixa, de 100 mg (aprox. 1,26 mg.kg<sup>-1</sup>). Além disso, Bunsawat et al. (2014) observaram diferenças em avaliações da fase rápida da FC<sub>rec</sub>, enquanto que Kliszczewicz et al. (2018) realizaram a avaliação 45 minutos após o pico do esforço e não observaram diferenças. Portanto, em relação a FC, a CAF parece ter um papel relevante durante exercícios de alta intensidade, na qual, proporciona aumento da FC, provavelmente, por maior liberação de epinefrina e norepinefrina (KLISZCZEWICZ et al., 2018), e imediatamente após o exercício físico, a redução da FC para os valores basais tende a ser mais lenta, principalmente quando ingerida em doses proporcionalmente maiores, todavia, após um determinado período de tempo, os

valores de FC tendem a voltar a valores equivalentes, quando comparado a condição PLA.

De maneira semelhante, também não se tem consenso sobre a influência da CAF no balanço simpato/vagal, sendo avaliado por meio da VFC. A maioria dos estudos que avaliaram a influência da CAF na VFC fez a análise no período de recuperação, a fim de avaliar a retirada simpática e retomada vagal (BENJAMIN et al., 2019). Gonzaga et al. (2017) observaram que nas sessões com CAF (300 mg; aprox.  $3,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) houve retardamento da reatividade vagal, todavia sem exacerbar a atividade simpática. Em uma segunda abordagem, Gonzaga et al. (2019) verificaram que nos indivíduos com melhor condicionamento aeróbio, a reatividade vagal se comparava ao momento pré-esforço físico de maneira mais rápida (cerca de 10 minutos após o término do teste) quando comparado aos indivíduos com menor capacidade aeróbia, todavia, mesmo nesse último grupo, a atividade vagal era comparada ao pré-esforço em cerca de 20 minutos após o encerramento do teste máximo. Por sua vez, Bunsawat et al. (2014) verificaram um atraso da reatividade vagal e exacerbação da atividade simpática no período de recuperação, enquanto que Kliszczewicz et al. (2018) observaram apenas exacerbação da atividade simpática apenas durante o esforço, mas não influenciou na recuperação, assim como Lopes-Silva et al. (2015) também não observaram diferenças nas sessões com CAF, quando comparado as sessões PLA. Portanto, em relação a VFC, a CAF parece ter um papel relevante em indivíduos menos condicionados fisicamente, todavia, ainda não está claro se essa influência pode ter grande relevância clínica. Indivíduos com DPOC frequentemente são insuficientemente ativos fisicamente e possuem tendência de desbalanço simpato-vagal (MOHAMMED et al., 2018b; ZUPANIC et al., 2014), e, portanto, o uso da CAF nessa população deve receber atenção especial, principalmente do ponto de vista autonômico.

Por fim, é possível observar que em alguns estudos com ingestão aguda de CAF houve retardamento da retomada vagal, bem como, não foi observado alterações autonômicas após o esforço físico em outros estudos, apresentando, em geral, segurança para uso (BENJAMIN et al., 2019). Todavia, esses achados representam, em maioria, indivíduos jovens e/ou saudáveis, e pode não se reproduzir em indivíduos que já apresentam alterações autonômicas ou exacerbar ainda mais essa condição, portanto, esse é um campo do conhecimento que necessita de pesquisas a fim de

esclarecer o efeito e influência da CAF, para posteriormente, em conjunto com os possíveis efeitos ergogênicos, considerá-la como uma opção para outras populações.

## 4 Materiais e Métodos

### 4.1 Sujeitos

Dez sujeitos (GOLD I = 2; GOLD II = 2; GOLD III = 4; GOLD IV = 2) foram convidados a participarem desse estudo, os quais deveriam possuir diagnóstico de DPOC. Para a formação do grupo foram convidados os pacientes do Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais. O presente estudo passou por avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos e foi aprovado, sob parecer 4.761.666 (anexo I). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo II).

#### 4.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os participantes com DPOC deveriam possuir diagnóstico médico há pelo menos um ano, não ter tido nenhuma exacerbação e/ou hospitalização nos últimos seis meses e possuir ao menos 45 anos de idade. Foi considerado critério de exclusão pacientes com doenças pulmonares não obstrutivas e/ou doenças coronárias, indivíduos com DPOC que necessitavam de oxigenoterapia domiciliar, bem como indivíduos acima de 70 anos de idade. Também foram excluídos indivíduos com condições ortopédicas que impossibilitassem a realização dos testes motores e/ou com incapacidade neurológica de responder aos comandos. Por fim, foram excluídos os sujeitos que utilizam medicamentos que alteram o ciclo cardíaco e/ou medicamentos que possuem CAF na sua composição.

### 4.2 Desenho Experimental

Cada participante compareceu cinco vezes ao laboratório, com intervalo de 72 horas entre cada visita. Na primeira visita os participantes foram orientados a responder os seguintes questionários: 1) determinação do consumo habitual de CAF; 2) caracterização do nível de atividade física; 3) impacto dos sintomas da DPOC nas atividades diárias. Após o preenchimento dos questionários, foi realizada avaliação

antropométrica para determinação do índice de massa corporal, composição corporal e aferição da pressão arterial. Em seguida, foi realizada a mensuração da VFC de repouso e posteriormente foi realizado o teste de caminhada de seis minutos (TC6) para verificar a capacidade funcional e, finalmente, o teste incremental máximo de familiarização no ciclossimulador (RacerMate, CompuTrainer, EUA). Na segunda e terceira visita eram realizados os testes incrementais com CAF ou PLA. Na quarta e quinta visita foram realizados os testes de carga constante com 60% da potência máxima atingida no teste incremental máximo PLA, mas com CAF ou PLA. Tanto nas sessões de teste incremental máximo quanto nas sessões de teste de carga constante a administração de CAF ou PLA foi de forma *crossover*, aleatorizada e contrabalanceada. Durante os testes e no período de recuperação, todos os sujeitos tiveram sua FC monitorada através de um cardiofrequencímetro (Polar, V800, Finlândia) e, também foi monitorada a saturação periférica de oxigênio através do oxímetro portátil (GTech, Oled Graph).

A CAF (5 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corporal) ou PLA (celulose) foi administrada 60 minutos antes das sessões experimentais. Os participantes receberam a cápsula em um copo e foram orientados a realizarem a ingestão com água, sob supervisão do pesquisador responsável pela randomização. As cápsulas de CAF e PLA foram administradas de forma duplo-cego de modo que nem o pesquisador principal nem o participante sabiam o conteúdo contido na cápsula, visto que ambas eram idênticas em cor, formato e tamanho.

Todos os participantes foram orientados a não praticarem exercício físico nem fazer uso de bebidas e/ou alimentos que continham CAF nas 24 horas anteriores a cada sessão experimental. As sessões eram realizadas com um intervalo de 72 horas entre elas, de modo que permitisse a plena recuperação dos participantes entre cada um dos testes.

### 4.3 Questionários

O questionário de consumo de CAF (anexo III) consiste em investigar a quantidade de CAF ingerida habitualmente pelos sujeitos. A partir dos resultados obtidos pelos questionários, foi realizado o cálculo de consumo médio de CAF, e em seguida, o resultado foi dividido pelo valor de massa corporal do sujeito.

O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão longa em português (anexo IV) contém quatro questões, onde avalia o comportamento sedentário, caminhada, atividade física de intensidade moderada e vigorosa (MATSUDO et al., 2001). Todavia, foram aplicados apenas as questões 2 e 4 (atividade física como meio de transporte e atividade física como lazer, respectivamente), a fim de evitar superestimar os resultados (HALLAL et al., 2010).

Para avaliação de sintomas da DPOC foi utilizado o questionário CAT (anexo V), composto de oito itens, os quais: tosse; catarro; aperto no peito; falta de ar; limitações em atividades domésticas; confiança para sair de casa; sono e energia. Para cada item o paciente deveria escolher uma pontuação que varia de zero a cinco. Ao final, foi somado a pontuação de todas as respostas para avaliação do impacto clínico da DPOC. As classificações são as seguintes: 6-10 pontos, leve; 11-20, moderado; 21-30, grave; 31-40, muito grave (SILVA et al., 2013).

#### 4.4 Avaliação Antropométrica

O valor da massa corporal (kg) foi verificado através de uma balança digital (Tanita, UM-080) e a medida de estatura (m) foi mensurada com um estadiômetro (Cardiomed), sendo posteriormente calculado o IMC segundo a equação: massa corporal (kg) x estatura (m)<sup>-2</sup>. Em seguida foi realizada a avaliação de composição corporal através de um aparelho de bioimpedância tetrapolar (Maltron, BF906).

A aferição da pressão arterial foi realizada por um aparelho digital (Omron, HEM-7113), com manguito padrão para adultos, estando os indivíduos sentados por pelo menos dez minutos, e sendo realizada três medidas com intervalo de três minutos entre elas.

#### 4.5 Teste de Caminhada de Seis Minutos

O TC6 foi realizado em um ambiente amplo de superfície plana em um circuito de 30m. Os sujeitos foram instruídos a caminharem o mais rápido possível durante o período de seis minutos, sendo incentivados com frases padronizadas a cada minuto (ATS, 2002). Durante todo o período do teste os participantes tiveram sua FC



monitorada através de um cardiofrequencímetro (Polar, V800, Finlândia). Para cálculo da distância prevista foi utilizada a equação proposta por Enright e Sherrill (1998):

$[(7,57 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (5,02 \times \text{idade}_{\text{anos}}) - (1,76 \times \text{peso}_{\text{kg}}) - 309]$  para homens;

$[(2,11 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (5,78 \times \text{idade}_{\text{anos}}) - (2,29 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + 667]$  para mulheres.

#### 4.6 Ingestão de Cafeína

Para suplementação de CAF, foi administrada aos participantes uma cápsula contendo  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de massa corporal. Essa dose é considerada como moderada, correspondente a aproximadamente 3 a 4 xícaras de café (SPRIET, 2014), sendo amplamente utilizada em estudos anteriores que avaliaram diversas populações durante o exercício físico em cicloergômetro (GLAISTER et al., 2016; BLACK, WADDELL; GONGLACH, 2015; OLCINA et al., 2008).

A ingestão da cápsula ocorreu, aproximadamente, 60 minutos antes do início da sessão experimental, a fim de proporcionar completa absorção da CAF (WICKHAM; SPRIET, 2018).

#### 4.7 Familiarização ao Ciclossimulador

Na primeira sessão os sujeitos realizaram um teste incremental máximo para familiarização ao ciclossimulador, sem CAF ou PLA. O teste foi iniciado com 15W de potência, sendo acrescentado 15W a cada minuto. Os indivíduos realizaram o teste até a exaustão voluntária.

#### 4.8 Teste Incremental Máximo

O teste incremental máximo no cicloergômetro foi iniciado com 15W de potência, com incrementos de 15W a cada minuto até a exaustão do participante (ATS/ACCP, 2003). Durante o período de esforço, ao final de cada minuto foi apresentada a escala de Borg de 15 pontos para que o voluntário indicasse sua PSE. Os participantes foram instruídos a manter uma cadência de 50 a 60 rotações por minuto (rpm). Foi considerado um teste máximo quando a cadência estivesse abaixo de 50 rpm por mais que cinco segundos, quando a cadência ficou abaixo de 50 rpm

por mais de três vezes ou por exaustão voluntária. Os sujeitos eram encorajados verbalmente a aumentar a cadência do pedal nos momentos em que o valor estivesse abaixo de 50 rpm.

#### 4.9 Teste de Carga Constante

O teste de carga constante foi iniciado com um período inicial de aquecimento de dois minutos a 15W, seguido do ajuste da carga para 60% da potência máxima atingida no teste incremental máximo PLA (ATS/ACCP, 2003). Os sujeitos deveriam pedalar até a exaustão. Os critérios de exaustão foram os mesmos aplicados ao teste incremental máximo. A PSE foi avaliada a cada dois minutos e na exaustão.

#### 4.10 Avaliações Autonômicas Cardíacas

Os intervalos R-R foram continuamente registrados por um cardiofrequencímetro (Polar, V800, Finlândia) durante o repouso (sentado), na primeira sessão, e, nas demais sessões durante e após os testes incrementais e de carga constante. Os índices de VFC no domínio do tempo e de frequência foram registrados durante dez minutos de período de recuperação e, posteriormente, foram importados para o software Kubios HRV (versão 3.2), sendo analisado a janela com os últimos cinco minutos. Os dados ectópicos foram visualmente identificados e excluídos manualmente.

Os índices analisados no domínio do tempo foram: SDNN (desvio padrão dos intervalos R-R adjacentes) e RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R adjacentes). No domínio frequência, foram analisados através de *Fast Fourier Transform*: HF (alta frequência, 0,15-0,50 Hz), LF (baixa frequência, 0,04-0,15 Hz), expressos tanto em valores absolutos como em unidades normalizadas, e a razão LH/HF.

A FC<sub>rec</sub> foi obtida através da diferença numérica entre a FC registrada ao final do teste e a FC após 30 segundos, 60 segundos, 120 segundos, 180 segundos e 300 segundos.

#### 4.11 Prova de Função Pulmonar

Adicionalmente, cinco sujeitos foram aleatoriamente convidados para realização da prova de função pulmonar (espirometria). Um técnico independente ao estudo, realizou a espirometria seguindo a padronização da American Thoracic Society (GRAHAM et al., 2019), todavia, para a segunda fase do teste (prova broncodilatadora) ao invés de ser realizado com um broncodilatador, foi ofertado uma cápsula de CAF ( $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), a fim de verificar a resposta pulmonar após CAF. De maneira semelhante aos testes no ciclossimulador, a segunda fase da espirometria foi realizada 60 minutos após a ingestão da cápsula.

#### 4.12 Análise Estatística

Para avaliação da normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação das sessões CAF e PLA foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas nas variáveis paramétricas e teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. Também foi realizado o teste de correlação de Pearson para verificar a correlação do delta do  $\text{VEF}_1$  com os testes de esforço. Além disso, foi utilizado o teste de ANOVA two-way para avaliar o comportamento da saturação periférica de oxigênio durante o teste de carga constante. Para todas as análises, o valor de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## 5 Resultados

Os dados de caracterização da amostra, nas variáveis de avaliação antropométrica, composição corporal, pressão arterial, desempenho no teste de caminhada e classificação de severidade da DPOC, estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra (n = 10).

<b>Variável</b>	<b>Resultado</b>
Idade (anos)	59,0 ± 6,9
Sexo (M/F)	4/6
Massa corporal (kg)	70,6 ± 18,6
Estatura (cm)	162,1 ± 10,6
Índice de massa corporal (kg.m <sup>-2</sup> )	26,7 ± 5,2
Gordura corporal (%)	33,1 ± 10,4
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127,7 ± 14,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,2 ± 11,5
Distância percorrida no TC6 (m)	337,5 ± 45,6
Percentual de distância prevista (%)	65,3 ± 10,2
Classificação de severidade	
I (%)	2 (20,0)
II (%)	2 (20,0)
III (%)	4 (40,0)
IV (%)	2 (20,0)

Os dados estão apresentados em média e desvio padrão, ou frequência absoluta e relativa. TC6 = teste de caminhada de seis minutos.

Fonte: o autor.

Na tabela 2 estão apresentados os resultados dos questionários, os quais, de consumo de CAF, nível habitual de atividade física e impacto da DPOC no dia-a-dia. Na média, os indivíduos foram classificados como consumidores moderados de CAF, sedentários e com impacto moderado da sintomatologia da DPOC.

Tabela 2 – Resultados dos questionários de consumo de cafeína, nível de atividade física e impacto da DPOC.

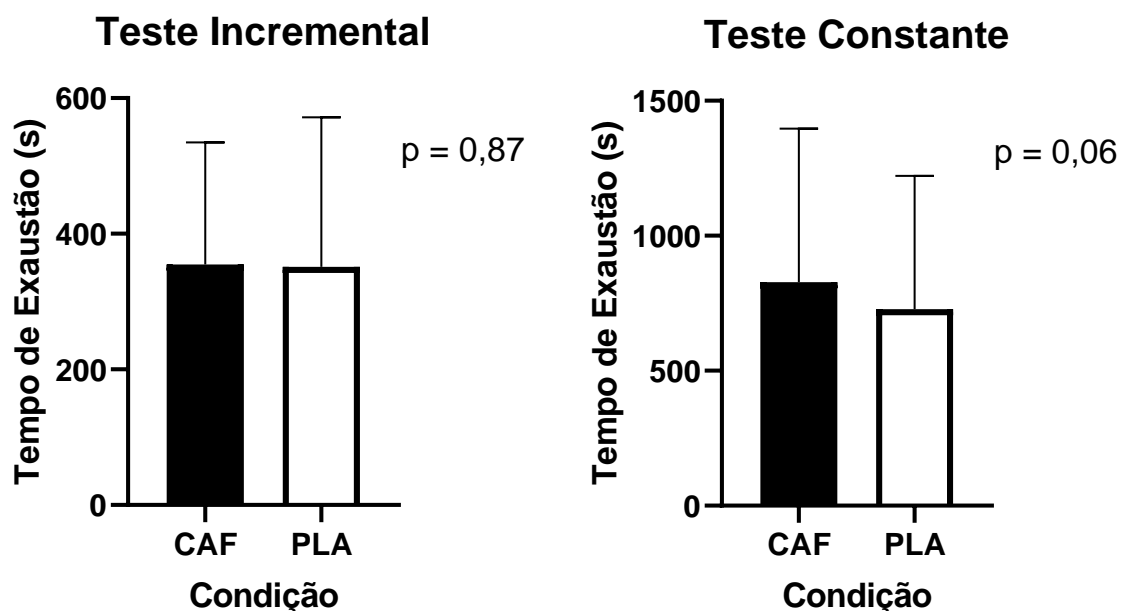
<b>Questionários</b>	<b>Resultado</b>
Consumo diário de cafeína (mg)	240,19 ± 182,80
Consumo diário proporcional de cafeína (mg.kg <sup>-1</sup> )	3,56 ± 2,48
Nível de atividade física (min.sem <sup>-1</sup> )	54,00 ± 58,16
Impacto da DPOC (u.a.)	19,00 ± 7,30

Os dados estão apresentados em média e desvio padrão. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. Fonte: o autor.

A média no tempo de exaustão no teste incremental foi 0,9% maior na sessão CAF, sendo de 354,7 ± 180,3 s na sessão CAF e 351,4 ± 220,2 s na sessão PLA, porém não significante estatisticamente (p = 0,87), e no teste de carga constante, a

média no tempo de exaustão foi 12,1% maior na sessão CAF, porém não estatisticamente significativa ( $p = 0,06$ ), sendo de  $728,3 \pm 494,1$  s na sessão PLA e de  $828,5 \pm 568,3$  s na sessão CAF (Figura 5).

Figura 5 – Tempo de exaustão no teste incremental e teste constante, nas condições placebo e cafeína.

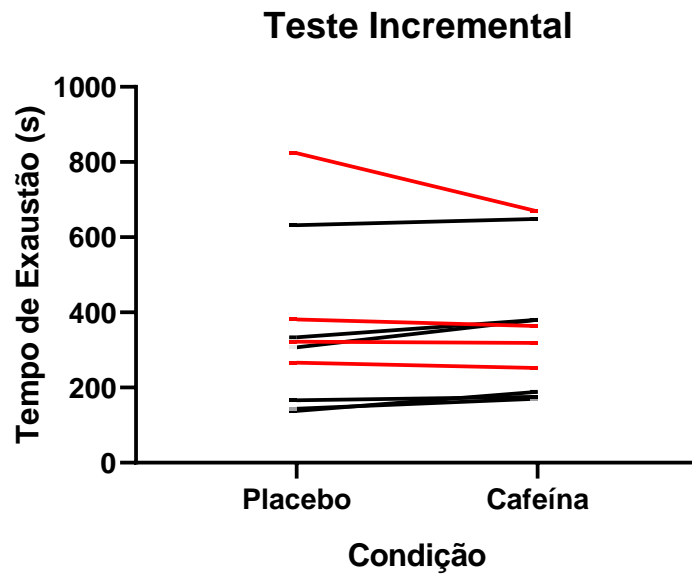


Tempo de exaustão no teste incremental e constante, nas condições placebo e cafeína. O teste t de Student foi utilizado em ambas as análises. CAF = cafeína. PLA = placebo.

Fonte: o autor.

As figuras 6 e 7, demonstram os resultados individuais para os dois tipos de testes. Seis indivíduos obtiveram melhor desempenho no teste incremental CAF e quatro indivíduos tiveram maior tempo de exaustão no teste incremental com PLA (destacados em vermelho) (Figura 6). De maneira semelhante, oito indivíduos desempenharam melhor na sessão constante CAF e dois na sessão constante PLA (destacados em vermelho) (Figura 7).

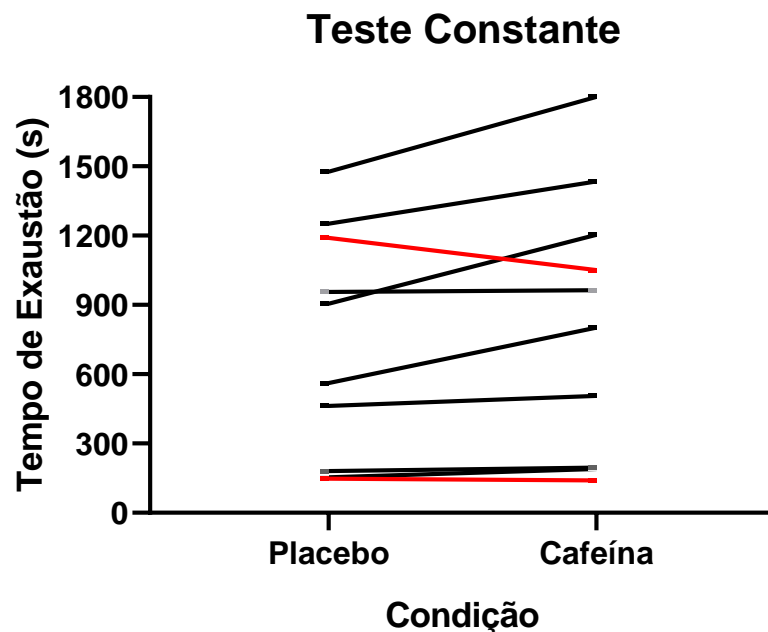
Figura 6 – Tempo de exaustão individual no teste incremental, nas condições placebo e cafeína.



Tempo de exaustão no teste incremental, nas condições placebo e cafeína. Teste incremental realizado em um ciclossimulador, com carga inicial de 15W, e incremento de 15W ao final de cada minuto, até o encerramento do teste. Linhas em vermelho, indicam melhor desempenho nas sessões de condição placebo.

Fonte: o autor.

Figura 7 – Tempo de exaustão individual no teste de carga constante, nas condições placebo e cafeína.



Teste de carga constante realizado em um ciclossimulador, com carga inicial de 15W para aquecimento, e após dois minutos, incremento para 60% da potência máxima obtida ao final do teste incremental placebo. Linhas em vermelho, indicam melhor desempenho nas sessões de condição placebo.

Fonte: o autor.

As variáveis de avaliação autonômica, nos índices de FCrec e VFC estão presentes na tabela 3. Em nenhuma das variáveis foi observada diferença estatística entre as condições PLA x CAF no teste incremental ( $p > 0,05$ ). De maneira semelhante, nas variáveis de VFC na comparação das condições no teste constante, também não foi observada qualquer diferença significativa ( $p > 0,05$ ). Todavia, no  $\Delta$ FCrec 60s foi observado que na condição CAF houve um retardo na recuperação, com um delta menor comparado a condição PLA (PLA =  $15,3 \pm 8,0$  vs CAF =  $11,4 \pm 7,3$  bpm;  $p = 0,02$ ).

Tabela 3 – Índices da variabilidade de frequência cardíaca e frequência cardíaca de recuperação nas condições placebo e cafeína.

	Incremental		p	Constante		P
	Placebo	Cafeína		Placebo	Cafeína	
$\Delta$ FCrec 30s (bpm)	10,3 ± 6,7	9,2 ± 5,7	0,77 <sup>#</sup>	9,5 ± 5,2	7,5 ± 6,1	0,08 <sup>*</sup>
$\Delta$ FCrec 60s (bpm)	18,0 ± 8,4	18,9 ± 10,5	0,61 <sup>*</sup>	15,3 ± 8,0	11,4 ± 7,3	<b>0,02<sup>*</sup></b>
$\Delta$ FCrec 120s (bpm)	26,7 ± 11,2	25,3 ± 9,7	0,16 <sup>*</sup>	19,5 ± 11,5	20,5 ± 14,6	0,37 <sup>*</sup>
$\Delta$ FCrec 180s (bpm)	31,6 ± 11,8	30,2 ± 14,5	0,86 <sup>#</sup>	21,5 ± 12,3	21,6 ± 11,6	0,14 <sup>*</sup>
$\Delta$ FCrec 300s (bpm)	38,4 ± 11,3	36,1 ± 7,8	0,61 <sup>*</sup>	26,6 ± 10,7	29,5 ± 13,7	0,83 <sup>*</sup>
SDNN (ms)	15,2 ± 9,3	15,1 ± 7,5	0,54 <sup>*</sup>	13,8 ± 8,0	16,5 ± 9,6	0,07 <sup>#</sup>
RMSSD (ms)	13,2 ± 12,4	11,8 ± 8,6	0,17 <sup>#</sup>	8,8 ± 5,9	9,8 ± 6,6	0,14 <sup>*</sup>
LF (ms <sup>2</sup> )	136,6 ± 148,1	163,5 ± 129,8	0,95 <sup>#</sup>	171,3 ± 155,0	213,3 ± 219,6	0,65 <sup>#</sup>
HF (ms <sup>2</sup> )	53,6 ± 70,0	67,5 ± 70,2	0,51 <sup>#</sup>	44,2 ± 48,2	48,8 ± 52,9	0,65 <sup>#</sup>
LF (u.n.)	76,3 ± 16,8	73,8 ± 16,9	0,45 <sup>*</sup>	83,2 ± 9,8	81,6 ± 14,7	0,69 <sup>*</sup>
HF (u.n.)	23,7 ± 16,8	26,1 ± 16,9	0,47 <sup>*</sup>	16,8 ± 9,8	18,6 ± 14,7	0,70 <sup>*</sup>
LF/HF	8,9 ± 15,0	5,7 ± 7,0	0,37 <sup>#</sup>	7,7 ± 4,2	10,4 ± 9,7	0,96 <sup>#</sup>

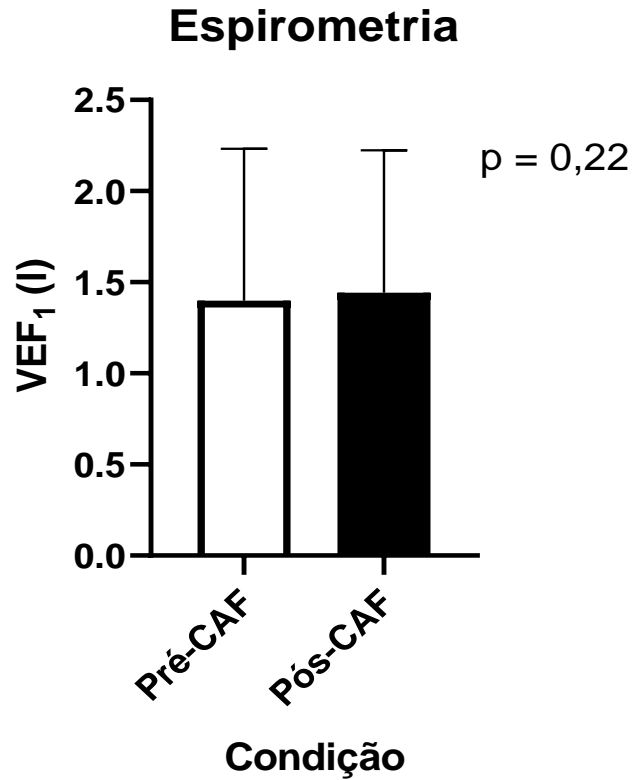
Os dados estão apresentados em média e desvio padrão.  $\Delta$ FCrec: delta da frequência cardíaca de recuperação. SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R adjacentes. LF: componente de baixa frequência. HF: componente de alta frequência. LF/HF: razão da baixa pela alta frequência. \* = teste t de Student; # = teste de Wilcoxon. Em negrito onde houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Fonte: o autor.



A figura 8 apresenta o valor de VEF<sub>1</sub> na espirometria, realizada por cinco voluntários, na comparação pré-CAF x pós-CAF. Não foi observado efeito da CAF nessa variável (PRÉ = 1,40 ± 0,83 l vs PÓS = 1,44 ± 0,78 l; p = 0,22).

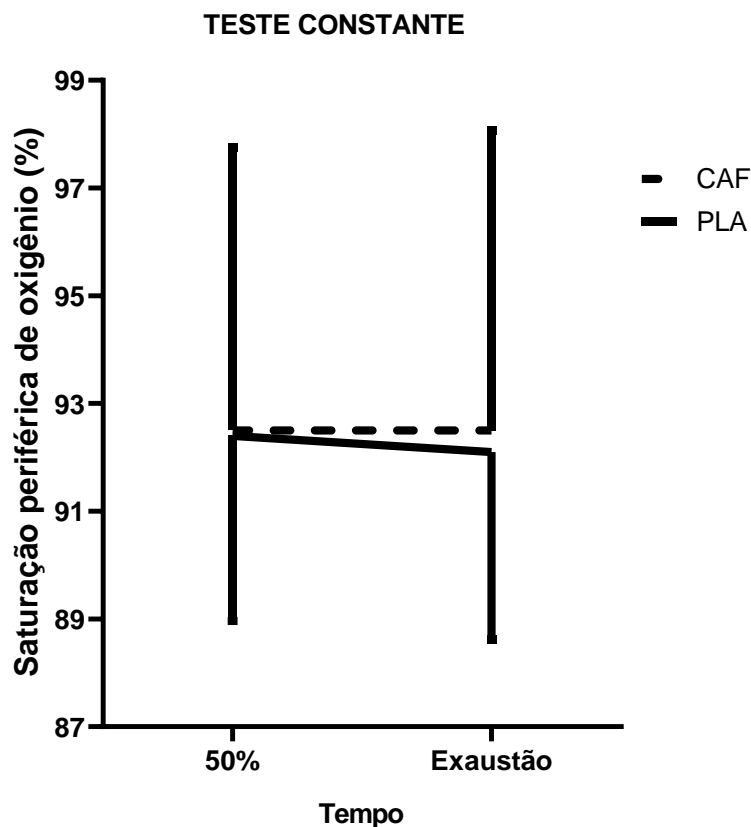
Figura 8 – Volume expiratório forçado em um segundo na condição pré e pós cafeína (n = 5).



A espirometria foi realizada por um técnico independente ao estudo. Inicialmente o procedimento foi realizado sem ingestão de cafeína, e 60 minutos após a ingestão de cafeína, foi novamente realizado. VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado em um segundo. CAF = cafeína.  
Fonte: o autor.

Não foi observado efeito da CAF no comportamento da saturação periférica de oxigênio durante o teste constante, no momento intermédio do teste PLA (e utilizado o mesmo corte de tempo para o teste CAF) e no momento de exaustão de cada condição (p > 0,05 para fator tempo, grupo e interação) (Figura 9).

Figura 9 – Comportamento da saturação periférica de oxigênio no momento intermédio e de exaustão no teste constante placebo e com cafeína.



A saturação periférica de oxigênio foi monitorada ao longo do teste com um oxímetro portátil. CAF = cafeína. PLA = placebo.

Fonte: o autor.

Cinco voluntários completaram os testes incremental e constante, e também realizaram a espirometria. O resultado do teste de correlação de Pearson do delta do tempo de exaustão no teste incremental e constante e do  $VEF_1$  estão presentes na tabela 4. Não foi observada correlações entre essas variáveis ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4 – Correlações entre os deltas do tempo de exaustão do teste incremental e constante e do volume expiratório forçado em um segundo ( $n = 5$ ).

	$\Delta VEF_1$	$\Delta TE$ incremental	$\Delta TE$ constante
$\Delta VEF_1$	1	-0,71 ( $p = 0,18$ )	0,20 ( $p = 0,75$ )
$\Delta TE$ incremental	-0,71 ( $p = 0,18$ )	1	-0,54 ( $p = 0,34$ )
$\Delta TE$ constante	-0,20 ( $p = 0,75$ )	-0,54 ( $p = 0,34$ )	1

Coefficiente de correlação de Pearson.  $\Delta VEF_1$ : delta do volume expiratório forçado em um segundo.  $\Delta TE$ : delta do tempo de exaustão.

Fonte: o autor.

Não foi observado nenhum evento adverso importante relacionado ao uso da CAF, e apenas um caso de hipotensão pós-esforço máximo em uma sessão de familiarização, sem consequências clínicas posteriores.

O quadro 3 apresenta os dados das principais variáveis obtidas de maneira individualizada.

Quadro 3 – Dados das principais variáveis individualizadas.

Voluntário	Severidade da DPOC	Sexo (M/F)	Idade (anos)	IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	TC6 predito (%)	$\Delta$ VEF1 (%)	$\Delta$ TE no teste incremental (%)	$\Delta$ TE no teste constante (%)	Consumo diário de cafeína (mg.kg <sup>-1</sup> )	Atividade Física (min.sem <sup>-1</sup> )	CAT (u.a.)
1	I	M	52	28,4	56,69	x	-23,2	12,8	7,2	140	26
2	I	M	65	32,6	80,80	-1,8	2,6	18,0	1,1	0	14
3	II	F	63	29,4	70,82	2,6	-0,9	24,8	1,2	0	9
4	II	F	60	30,9	75,41	x	15,3	8,2	4,0	100	27
5	III	F	64	21,5	60,25	3,8	5,1	-5,7	1,5	0	13
6	III	M	68	24,1	61,45	5,6	-4,7	30,0	5,8	100	23
7	III	F	49	20,9	65,31	x	19,2	0,8	7,0	100	12
8	III	F	61	31,2	76,87	x	12,1	-13,3	0,6	100	23
9	IV	M	60	17,7	51,38	13,7	-5,6	8,7	3,9	0	14
10	IV	F	48	29,9	54,07	x	27,0	19,0	3,1	0	29

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. IMC = índice de massa corporal. TC6 = teste de caminhada de seis minutos.  $\Delta$ VEF1 = delta do volume expiratório forçado em um segundo.  $\Delta$ TE = delta do tempo até a exaustão. CAT = questionário de avaliação de impacto dos sintomas da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: o autor.

## 6 Discussão

Os principais achados desse estudo foram: a) não há indicativos de que a ingestão aguda de CAF possa proporcionar efeito ergogênico em um teste incremental em pacientes com DPOC; b) nessa população é possível que haja efeito ergogênico da ingestão aguda de CAF em sessões com teste de carga constante, ainda que esse efeito não tenha sido totalmente evidenciado no presente estudo; c) embora possa ser observado efeito benéfico da CAF em variáveis relacionadas ao sistema respiratório, não há correlação entre esses benefícios e o desempenho em testes de esforço, bem como, não foi observado, no presente estudo, redução da queda da saturação de oxigênio durante o teste constante; d) a CAF não proporcionou mudança no comportamento autonômico durante 10 minutos de recuperação após um esforço máximo.

### *DPOC, Cafeína e Testes de Esforço Máximo*

O presente estudo não identificou um aumento na tolerância ao esforço de pacientes com DPOC submetidos a um teste incremental após ingestão de CAF. De acordo com os levantamentos dos estudos realizados até os dias atuais, o clássico estudo de Woodcock et al. (1981) é o único encontrado que reuniu indivíduos com DPOC que realizaram um teste de esforço após ingestão de CAF e também não verificou efeito ergogênico da CAF em um teste incremental. Em ambos os protocolos, a dosagem de CAF foi de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , embora no presente protocolo tenha utilizado o ciclossimulador para teste incremental, enquanto Woodcock et al. (1981) utilizaram uma esteira ergométrica, com um intervalo entre ingestão de CAF e início de teste semelhante (60 minutos no presente estudo; 45 minutos no estudo de Woodcock et al., 1981). Os mecanismos de intolerância ao esforço em um teste incremental em pacientes com DPOC estão relacionados, principalmente, a variáveis do sistema respiratório (NEDER et al., 2019). Embora em adultos saudáveis a ingestão aguda de CAF retarde tanto o primeiro (KARAPETIAN et al., 2012), quanto o segundo limiar ventilatório (RUÍZ-MORENO et al., 2020a), e conseqüentemente, proporcione maior tolerância ao esforço, isso parece não ocorrer em uma condição de DPOC. Chin et al. (2013) demonstraram que pacientes com DPOC atingem o limite fisiológico do sistema respiratório em testes incrementais, com menores cargas de trabalho, comparados com idosos sem DPOC, devido ao maior espaço morto fisiológico. Portanto, embora

a CAF possa proporcionar efeitos ventilatórios, na DPOC, isso não necessariamente proporciona maior tolerância ao esforço devido à exaustão do sistema respiratório. Adicionalmente, Midorikawa et al. (1997) demonstraram que, em alguns pacientes com DPOC, não é possível identificar o segundo limiar ventilatório, e, de maneira semelhante, Dubé et al. (2016) observaram menor reprodutibilidade na identificação do segundo limiar ventilatório em pacientes com DPOC. Esses resultados podem indicar uma aproximação/sobreposição da ocorrência do ponto de compensação respiratória e o momento de exaustão, em pacientes com DPOC, o que reforçaria a hipótese de uma súbita limitação respiratória após determinada carga de trabalho. Portanto, é possível afirmar, até o momento, que a CAF não proporciona efeitos ergogênicos em um teste incremental em pacientes com DPOC.

Por sua vez, em testes de carga constante, não foram encontrados estudos anteriores na literatura que avaliaram o efeito da ingestão de CAF em pacientes com DPOC. O presente estudo não observou diferença significativa entre a sessão com CAF e a sessão PLA, embora 80% dos sujeitos tiveram maior tolerância ao esforço na sessão com CAF (aprox. 12% de aumento no tempo até a exaustão no teste de carga constante com intensidade de 60% da potência máxima atingida no teste incremental máximo). Interessantemente, Norager et al. (2005), em uma amostra com 30 idosos, porém sem doenças pulmonares, observaram uma maior tolerância ao esforço (aprox. 25% no aumento no tempo até a exaustão em um teste com intensidade de 65% da FC máxima) em uma sessão com a ingestão prévia com 6 mg.kg<sup>-1</sup> de CAF, quando comparado a sessão PLA. Embora as características clínicas dos sujeitos entre esses estudos sejam diferentes, é relevante o resultado que aponta que em idosos é observado efeito ergogênico da CAF, visto que a maioria dos pacientes com DPOC também são idosos (MATTIUZZI; LIPPI, 2020). Neder et al. (2000) demonstraram que, em pacientes com DPOC, em teste de carga constante de alta intensidade, a principal limitação segue sendo respiratória, como proposto anteriormente para o teste incremental. Embora, esses pesquisadores também observaram que se a intensidade do teste de carga constante é diminuída (o estudo utilizou como parâmetro a potência crítica), há também maior tolerância ao esforço, e, nesses casos, a exaustão também pode ser influenciada por outros fatores. Nesse cenário, a CAF poderia proporcionar maior tolerância ao esforço, por mecanismos pulmonares, extrapulmonares ou uma interação de ambos. Estudos anteriores com

ingestão aguda de CAF demonstraram maior tolerância ao esforço em testes de carga constante (COUTO et al., 2022; SMIRMAUL et al., 2017). Em esforços submáximos, a CAF aumenta a ventilação-minuto e volume corrente (GLAISTER; GISSANE, 2018; MARINHO et al., 2022), potencializando o sistema respiratório. A ação da CAF de sensibilização ao dióxido de carbono, não necessariamente pode ser evidenciada na DPOC, onde, devido à redução da eficiência ventilatória, há maior drive neural inspiratório, independente de hipersensibilização dos quimiorreceptores centrais (PHILLIPS et al., 2021). Além do possível efeito pulmonar, a CAF pode aumentar a tolerância à fadiga neuromuscular. Couto et al. (2022) observaram que em um teste *open-loop* (onde uma determinada carga de trabalho é estabelecida e o teste é realizado até a exaustão) a ingestão aguda de CAF aumentou a tolerância ao esforço em ciclistas, bem como, atenuou a queda da ativação voluntária no momento pós-esforço quando comparado ao momento PLA. Ainda que não tenha sido avaliado a fadiga durante o teste, houve semelhante grau de fadiga na comparação pré vs pós esforço, portanto, é possível assumir que a maior tolerância ao esforço seja proporcionada por um menor desenvolvimento de fadiga ao longo da sessão, tornando o teste mais longo. O efeito da CAF na tolerância à fadiga neuromuscular pode estar associado a atenuação/inibição do sinal aferente dos músculos ativos e/ou por atenuar/evitar o efeito nociceptivo, ao antagonizar o efeito da adenosina à nível espinal (LIMA-SILVA et al., 2021). Outra ação periférica da ingestão de CAF foi observada por Ruíz-Moreno et al. (2020b), que demonstraram que em cargas submáximas, a CAF proporciona menor redução da saturação de oxigênio muscular. Esses achados podem ter um importante valor no contexto da DPOC, pois comparado com indivíduos saudáveis, os pacientes possuem queda da saturação de oxigênio muscular em menores cargas de trabalho, limitando e reduzindo a tolerância ao esforço (MILES et al., 2021) e, o exercício em cicloergômetro está associado a maior fatigabilidade em pacientes com DPOC, embora o mecanismo para esse aumento da fadiga não esteja completamente conhecido (MARILLIER et al., 2021). Ruíz-Moreno et al. (2020b) especularam um efeito vasodilatador da CAF para justificar o retardo na dessaturação de oxigênio, sob efeito da CAF. Umemura et al. (2006) já haviam demonstrado previamente que a ingestão aguda de CAF proporciona vasodilatação mediada pelo aumento da síntese do óxido nítrico. Interessantemente, o estudo de Pavitt et al. (2020) utilizando um suplemento rico em nitrato (um precursor do óxido

nítrico), demonstraram uma potencialização da reabilitação, com aumento da tolerância ao esforço nos sujeitos com DPOC que realizaram a suplementação em relação aos indivíduos com DPOC que não realizaram. Esses resultados sugerem que potencializar a função endotelial, pode proporcionar maior disponibilidade de oxigênio no músculo e, conseqüentemente, maior tolerância ao esforço. Dessa maneira, ainda que no presente estudo não tenha sido observado maior tolerância ao esforço com ingestão aguda de CAF em pacientes com DPOC, ainda não pode ser descartada a hipótese de haver efeito ergogênico da CAF para esses pacientes em sessões com teste de carga constante.

#### *Variáveis do Sistema Respiratório*

Não foi observado efeito da CAF no aumento do VEF<sub>1</sub> em pacientes com DPOC, e, de maneira semelhante, não foi observado retardo na queda da saturação periférica de oxigênio após ingestão de CAF. Em seu estudo, Woodcock et al. (1981) reportaram um aumento do VEF<sub>1</sub> em sujeitos com DPOC de aprox. 5% (o presente estudo teve aprox. 3%), todavia, também sem diferença estatística em comparação ao momento anterior a ingestão de CAF. Ambos os resultados, contrastam com os achados em indivíduos com asma, outra condição pulmonar obstrutiva, na qual, é observado um aumento do VEF<sub>1</sub> que pode atingir ganhos de aprox. 20%, após ingestão aguda de CAF (WALSH et al., 2010). Todavia, embora ambas as doenças tenham algumas semelhanças (inclusive sendo possível a sobreposição das condições, chamada síndrome de sobreposição Asma-DPOC), elas também possuem diferenças importantes, principalmente em relação a obstrução pulmonar, a qual, em pacientes com DPOC é crônica e não completamente reversível, e em pacientes com asma é majoritariamente reversível com broncodilatadores (GOLD, 2020). No presente estudo, os indivíduos realizaram todas as avaliações utilizando as medicações de uso contínuo de forma habitual, e no estudo de Woodcock et al. (1981), foi descontinuado os medicamentos LABA/LAMA, embora, antes dos procedimentos foi realizado inalação de SABA. Portanto, é provável que em pacientes com DPOC, devido apenas a possibilidade parcial de broncodilatação, o uso do medicamento broncodilatador proporcione o ganho máximo possível, tornando o uso adicional de CAF sem efeito nessa variável, em situação de repouso.



Em relação a queda na saturação de oxigênio, também não foi encontrado benefício com a ingestão de CAF, em pacientes com DPOC, durante um teste de carga constante. Esses resultados destoam parcialmente dos achados de Chapman e Stager (2008), o qual, com sujeitos de nível competitivo, porém com hipoxemia associada ao esforço, observaram que ao longo do teste incremental, durante o teste, em cargas submáximas, a CAF auxilia na redução da queda da saturação de oxigênio, porém, no momento de exaustão não há diferença em comparação ao momento PLA. Em situações de esforço físico com ingestão de CAF, a redução da queda da saturação periférica de oxigênio pode ser obtida, em cargas submáximas, por um aumento da pressão parcial de oxigênio, o qual, é decorrente de um aumento na ventilação, porém, na exaustão, ainda que haja aumento na ventilação, também há aumento na ventilação do espaço morto (CHAPMAN; MICKLEBOROUGH, 2009). Em pacientes com DPOC, tanto a capacidade de aumento da ventilação é prejudicada, como há também maior valor de ventilação do espaço morto (YOUNG; BYE, 2011). Interessantemente, Gonzaga et al. (2017) com adultos saudáveis também não observaram efeito da CAF no comportamento da saturação periférica de oxigênio, seja durante o esforço, seja na recuperação de um teste de carga constante submáximo, embora esse último estudo não tenha utilizado uma dosagem proporcional de CAF (dosagem fixa de 300mg, com massa corporal de  $78,87 \pm 12,14$  kg; aprox.  $3,8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) e o teste de esforço começou após 15 minutos da ingestão da cápsula, em comparação a dosagem de  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  com início do teste após 60 minutos da ingestão da cápsula no estudo de Chapman e Stager (2008). Desse modo, o efeito da CAF no comportamento da saturação periférica de oxigênio parece ser dependente de um aumento na ventilação alveolar, sendo essa uma resposta dose-dependente de CAF. Um estudo com pacientes com DPOC com análises das trocas gasosas durante o exercício físico, após a ingestão de CAF, pode corroborar a hipótese de que não há nesses indivíduos aumento suficiente da ventilação alveolar e, conseqüentemente, não pode refletir em mudanças no comportamento da saturação periférica de oxigênio.

#### *Variáveis Autonômicas*

Em relação as variáveis autonômicas, no presente estudo, apenas o delta de FC<sub>rec</sub> de 60s do teste de carga constante apresentou diferença estatística quando comparado ao momento PLA. Não há na literatura um consenso sobre o efeito da CAF

no comportamento autonômico cardíaco, com alguns estudos apontando para um desbalanço autonômico no momento de recuperação (BUNSAWAT et al., 2014; GONZAGA et al., 2017), enquanto outros não observam influência da CAF (KLISZCZEWICZ et al., 2018; LOPES-SILVA et al., 2015), com o presente estudo corroborando com os últimos. O aumento da liberação de catecolaminas nas sessões com CAF durante o teste de carga constante, o qual teve duração maior que o teste incremental, pode ter proporcionado um leve atraso na reativação vagal na fase rápida da recuperação ( $\Delta FC60s$ ) (BUNSAWAT et al., 2014; KLISZCZEWICZ et al., 2018), todavia, sem repercussão nas fases posteriores de recuperação. Pode se especular que haja um efeito tempo-dependente para essa diferença, além da intensidade-dependência previamente reportada (GONZAGA et al., 2017). Portanto, visto que os pacientes com DPOC já apresentam disfunção autonômica cardíaca, mesmo em estágios iniciais da doença (HAIDER et al., 2009), não proporcionar um aumento dessa condição após a ingestão de CAF e a realização de um esforço físico é um bom indicativo de segurança do uso da substância a nível clínico.

### *Limitações*

Algumas limitações podem ser observadas, as quais: a) o estudo contou com um número limitado e heterogêneo de sujeitos, o que pode ter limitado a interpretação de algumas variáveis; b) não foi realizada a intervenção em um grupo controle, o qual forneceria dados adicionais a respeito do impacto da CAF na condição clínica da DPOC, de maneira mais específica, ao realizar a comparação com indivíduos sem DPOC; c) o teste de esforço máximo não foi realizado com analisador de gases, e portanto, a interpretação das variáveis do sistema respiratório ficaram limitadas a situações de repouso e utilização de recursos periféricos, como a saturação periférica de oxigênio.

## 7 Conclusão

A ingestão aguda de CAF não aumentou significativamente o tempo até exaustão em pacientes com DPOC submetidos a um protocolo com teste incremental e teste com carga constante, bem como, não foi observado efeito da CAF nas variáveis do sistema respiratório e nos indicadores autonômicos durante a recuperação após esforço máximo. Esses achados indicam que, embora a ingestão de CAF possa ser segura do ponto de vista autonômico, a CAF não oferece um importante benefício para o sistema respiratório em pacientes com DPOC. Nessa população, ainda não é possível descartar completamente um efeito ergogênico da CAF durante um teste de carga constante, porém, é improvável que isso aconteça em um teste incremental, no qual, o sistema respiratório é o principal limitador.

## Referências

- ABDALLAH, S. J.; WILKINSON-MAITLAND, C.; SAAD, N.; LI, P. Z.; SMITH, B. M.; BOURBEAU, J.; JENSEN, D. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomized crossover trial. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 1-13, 2017.
- ABDULAI, R. M.; JENSEN, T. J.; PATEL, N. R.; POLKEY, M. I.; JANSSON, P.; CELLI, B. R.; RENNARD, S. I. Deterioration of limb muscle function during acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, p. 433-449, 2018.
- ADOLFO, J. R.; DHEIN, W.; SBRUZZI, G. Intensity of physical exercise and its effect on functional capacity in COPD: systematic review and meta-analysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, p. 1-8, 2019.
- AGUSTÍ, A.; HOGG, J. C. Update on the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, p. 1248-1256, 2019.
- ARNAUD, M. J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 200, p. 33-91, 2011.
- ATS. COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 111-117, 2002.
- ATS, AMERICAN THORACIC SOCIETY; ACCP, AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, p. 211-277, 2003.
- BAGDONAS, E.; RAUDNIUTE, J.; BRUZAUSKAITE, I.; ALDONYTE, R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 995-1003, 2015.
- BARNES, P. J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. **Annual Review of Physiology**, v. 71, p. 451-464, 2009.
- BARNES, P. J.; BURNEY, P. G. J.; SILVERMAN, E. K.; CELLI, B. R.; VESTBO, J.; WEDZICHA, J. A.; WOUTERS, E. F. M. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 1-21, 2015.
- BARR, R. G.; CELLI, B. R.; MANNINO, D. M.; PETTY, T.; RENNARD, S. I.; SCIURBA, F. C.; STOLLER, J. K.; THOMASHOW, B. M.; TURINO, G. M. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The American Journal of Medicine**, v. 122, p. 348-355, 2009.

BARREIRO, E.; GEA, J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Chronic Respiratory Disease**, v. 13, p. 297-311, 2016.

BARRETO, G.; GRECCO, B.; MEROLA, P.; REIS, C. E. G.; GUALANO, B.; SAUNDERS, B. Novel insights on caffeine supplementation, CYP1A2 genotype, physiological responses and exercise performance. **European Journal of Applied Physiology**, v. 121, p. 749-769, 2021.

BENJAMIM, C. J. R.; KLISZSZEWICZ, B.; GARNER, D. M.; CAVALCANTE, T. C. F.; SILVA, A. A. M.; SANTANA, M. D. R.; VALENTI, V. E. Is caffeine recommended before exercise? A systematic review to investigate its impact on cardiac autonomic control via heart rate and its variability. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, p. 563-573, 2019.

BERG, K.; WRIGHT, J. L. The pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: progress in the 20th and 21st centuries. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 140, p. 1423-1428, 2016.

BLACK, C. D.; WADDELL, D. E.; GONGLACH, A. R. Caffeine's ergogenic effects on cycling: neuromuscular and perceptual factors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 47, p. 1145-1158, 2015.

BLONDEEL, A.; DEMEYER, H.; JANSSENS, W.; TROOSTERS, T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation. **COPD**, v. 15, p. 632-639, 2018.

BONINI, M.; USMANI, S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 9, p. 281-293, 2015.

BORGHI-SILVA, A.; ARENA, R.; CASTELLO, V.; SIMÕES, R. P.; MARTINS, L. E. B.; CATALI, A. M.; COSTA, D. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 1503-1510, 2009.

BRANDSMA, C. A.; VAN DEN BERGE, M.; HACKETT, T. L.; BRUSSELLE, G.; TIMENS, W. Recent advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. **Journal of Pathology**, v. 250, p. 624-635, 2020.

BRANDT, J. D.; SPRUIT, M. A.; HANSEN, D.; FRANSSEN, F. M. E.; DERAIVE, W.; SILLEN, M. J. H.; BURTIN, C. Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a review of the English-language literature. **Chronic Respiratory Disease**, v. 15, p. 182-219, 2018.

BUNSAWAT, K.; WHITE, D. W.; KAPPUS, R. M.; BAYNARD, T. Caffeine delays autonomic recovery following acute exercise. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, p. 1473-1479, 2014.

BURNEY, P. G. J.; PATEL, J.; NEWSON, R.; MINELLI, C.; NAGHAVI, M. **European Respiratory Journal**, v. 45, p. 1236-1247, 2015.

BURTIN, C.; RIET, G. T.; PUHAN, M. A.; WASCHKI, B.; GARCIA-AYMERICH, J.; PINTO-PLATA, V.; CELLI, B.; WATZ, H.; SPRUIT, M. A. Handgrip weakness and mortality risk in COPD: a multicenter analysis. **Thorax**, v. 71, p. 86-87, 2016.

CALVO, J. L.; FEI, X.; DOMÍNGUEZ, R. PAREJA-GALEANO, H. Caffeine and cognitive functions in sports: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, p. 1-17, 2021.

CAMILLO, C. A.; LABURU, V. M.; GONÇALVES, N. S.; CAVALHERI, V.; TOMASI, F. P.; HERNANDES, N. A.; RAMOS, D.; VANDERLEI, L. C. M.; RAMOS, E. M. C.; PROBST, V. S.; PITTA, F. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. **Respiratory Medicine**, v. 105, p. 1054-1062, 2011.

CAMILLO, C. A.; PITTA, F.; POSSANI, H. V.; BARBOSA, M. V. R. A.; MARQUES, D. S. O.; CAVALHERI, V.; PROBST, V. S.; BRUNETTO, A. F. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. **Lung**, v. 186, p. 393-401, 2008.

CAPPELLETTI, S.; PIACENTINO, D.; FINESCHI, V.; FRATI, P.; CIPPOLLONI, L.; AROMATARIO, M. Caffeine-related deaths: manner of deaths and categories at risk. **Nutrients**, v. 10, p. 1-13, 2018.

CASTRO, M. C.; QUEIROZ, A. M.; MOREIRA, M. A. C.; JARDIM, J. R.; BARBOSA, M. A.; MINAMISAVA, R.; GONDIM, H. D. C.; VELASCO, F. C.; PENHAVEL, M. V. C. Knowledge about COPD among users of primary health care services. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 1-6, 2015.

CAZZOLA, M.; CALZETTA, L.; ROGLIANI, P.; MATERA, M. G. Triple therapy versus dual bronchodilation and inhaled corticosteroids/Long-Acting  $\beta$ -Agonist in COPD: accumulating evidence from network meta-analysis. **Pulmonary Therapy**, v. 5, p. 117-126, 2019.

CHARUSUSIN, N.; DACHA, S.; GOSSELINK, R.; DECRAMER, M.; VON LEUPOLDT, A.; REJUNDERS, T.; LOUVARIS, Z.; LANGER, D. Respiratory muscle function and exercise limitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a review. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, p. 67-79, 2018.

CHENG, S.; WU, Y.; YANG, M.; HUANG, C.; HUANG, H.; CHU, W.; LAN, C. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Heart & Lung**, v. 43, p. 249-255, 2014.

COLE, C. R.; BLACKSTONE, E. H.; PASHKOW, F. J.; SNADER, C. E.; LAUER, M. S. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 1351-1357, 1999.

CONITEC, COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. **Broncodilatadores antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA) + agonistas beta2-adrenérgicos de longa ação (LABA) para**

**o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde. Brasília, dezembro, 2020.

COUTO, P. G.; SILVA-CAVALCANTE, M. D.; MEZÊNCIO, B.; AZEVEDO, R. A.; CRUZ, R.; BERTUZZI, R.; LIMA-SILVA, A. E.; KISS, M. A. P. D. Effects of caffeine on central and peripheral fatigue following closed- and open-loop cycling exercise. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. 1-9, 2022.

CHAPMNA, R. F.; MICKLEBOROUGH, T. D. The effects of caffeine on ventilation and pulmonary function during exercise: an-often overlooked response. **The Physician and Sports Medicine**, v. 37, p. 97-103, 2009.

CHAPMAN, R. F.; STAGER, J. M. Caffeine stimulates ventilation in athletes with exercise-induced hypoxemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, p. 1080-1086, 2008.

CHEN, F.; HU, Z. Y.; PARKER, R. B.; LAIZURE, S. C. Measurement of caffeine and its three primary metabolites in human plasma by HPLC-ESI-MS/MS and clinical application. **Biomedical Chromatography**, v. 31, p. 1-26, 2017.

CHIN, R. R.; GUENETTE, J. A.; CHENG, S.; RAGHAVAN, N.; AMORNPUTTISATHAPORN, N.; CORTÉS-TÉLLES, A.; WEBB, K. A.; O'DONNELL, D. E. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? **American Journal of Respiratory and Critical Care Disease**, v. 15, p. 1315-1323, 2013.

CRINER, R. N.; HAN, M. K. COPD care in the 21st century: a public health priority. **Respiratory Care**, v. 63, p. 591-600, 2018.

CRUZ, M. M.; PEREIRA, M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4547-4557, 2020.

CURROW, D. C.; HUNT, T.; LOUW, S.; ECKERT, D.; ALLCROFT, P.; TIM, H. M. Isolating peripheral effects of endogenous opioids in modulating exertional breathlessness in people with moderate or severe COPD: a randomized controlled trial. **European Respiratory Journal**, v. 5, 1-9, 2019.

DEBIGARÉ, R.; CÔTÉ, C. H.; MALTAIS, F. Ubiquitination and proteolysis in limb and respiratory muscle of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Proceeding of the American Thoracic Society**, v. 7, p. 84-90, 2010.

DING, M.; BHUPATHIRAJU, S. N.; SATIJA, A.; VAN DAM, R. M.; HU, F. B. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Circulation**, v. 129, p. 643-659, 2013.

DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 15, p. 69-78, 2005.

DOUCET, M.; DEBIGARÉ, R.; JOANISSE, D. R.; CÔTÉ, C.; LEBLANC, P.; GRÉGOIRE, J.; DESLAURIERS, J.; VAILLANCOURT, R.; MALTAIS, F. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. **European Respiratory Journal**, v. 24, p. 971-979, 2004.

DUBÉ, B.; MESBAHI, M.; BEAUCAGE, F.; PEPIN, V. Reliability of the determination of the ventilatory threshold in patients with COPD. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, p. 210-218, 2016.

DUFFY, S. P.; CRINER, G. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: evaluation and management. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, p. 453-461, 2019.

DUNCAN, M. J.; CLARKE, N. D.; TALLIS, J.; GUIMARÃES-FERREIRA, L.; WRIGHT, S. L. The effect of caffeine ingestion on functional performance in older adults. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 18, p. 883-887, 2014.

ELIASON, G.; ABDEL-HALIM, S. M.; PIEHL-AULIN, K.; KADI, F. Alterations in the muscle-to-capillary interface in patients with different degrees of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Respiratory Research**, v. 11, p. 1-7, 2010.

ENRIGHT, P. L.; SHERRIL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, p. 1384-1387, 1998.

FERREIRA, T. T.; SILVA, J. V. F.; BUENO, N. B. Effects of caffeine supplementation on muscle endurance, maximum strength, and perceived exertion in adults submitted to strength training: a systematic review and meta-analyses. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, p. 2587-2600, 2021.

FINNEY, L.; BERRY, M.; SINGANAYAGAM, A.; ELKIN, S. L.; JOHNSTON, S. L.; MALLIA, P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, p. 919-932, 2014.

GALLO-SILVA, B.; CEREZER-SILVA, V.; FERREIRA, D. G.; SAKABE, D. I.; KELSOUZA, L. D.; BERTHOLO, V. C.; BRASIL, M. T. F.; LADEIA, A. O. A.; MORENO, M. A. Effects of water-based aerobic interval training in patients with COPD: a randomized controlled trial. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 39, p. 105-11, 2019.

GARVEY, C.; BAYLES, M. P.; HAMM, L. F.; HILL, K.; HOLLAND, A.; LIMBERG, T. M.; SPRUIT, M. A. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: review of selected guidelines. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 36, p. 75-83, 2016.

GEORGIPOULOU, V. V.; DIMOPOULOS, S.; SAKELLARIOU, D.; PAPAZACHOU, O.; GEROVASILIS, V.; TASOULIS, A.; AGAPITOU, V.; VOGIATZIS, I.; ROUSSOS, C.; NANAS, S. Cardiopulmonary rehabilitation enhances heart rate recovery in patients with COPD. **Respiratory Care**, v. 57, p. 2095-2103, 2012.



GIMENO-SANTOS, E.; RODRIGUEZ, D. A.; BARBERAN-GARCIA, A.; BLANCO, I.; VILARÓ, J.; TORRALBA, Y.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; BARBERÁ, J. A.; ROSA, J.; GARCIA-AYMERICH, J. Endurance exercise training improves heart rate recovery in patients with COPD. **COPD**, v. 11, p. 190-196, 2013.

GLAISTER, M.; GISSANE, C. Caffeine and physiological responses to submaximal exercise: a meta-analysis. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 13, p. 402-411, 2018.

GLAISTER, M.; WILLIAMS, B. H.; MUNIZ-PUMARES, D.; BALSALOBRE-FERNÁNDEZ, C.; FOLEY, P. The effects of caffeine supplementation on physiological responses to submaximal exercise in endurance-trained men. **Plos One**, v. 11, p. 1-15, 2016.

GLOECKL, R.; MARINOV, B.; PITTA, F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. **European Respiratory Reviews**, v. 22, p. 178-186, 2013.

GOLD, GLOBAL INICIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **GOLD Report**. 2020.

GONZAGA, L. A.; VANDERLEI, L. C. M.; GOMES, R. L.; GARNER, D. M.; VALENTI, V. E. Involvement of cardiorespiratory capacity on the acute effects of caffeine on autonomic recovery. **Medicina**, v. 55, p. 1-10, 2019.

GONZAGA, L. A.; VANDERLEI, L. C. M.; GOMES, R. L.; VALENTI, V. E. Caffeine affects autonomic control of heart rate and blood pressure recovery after aerobic exercise in young adults: a crossover study. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1-8, 2017.

GRAHAM, B. L.; STEENBRUGGEN, I.; MILLER, M. R.; BARJAKTAREVIC, I. Z.; COOPER, B. G.; HALL, G. L.; HALLSTRAND, T. S.; KAMINSKY, D. A.; MCCARTHY, K.; MCCORMACK, M. C.; OROPEZ, C. E.; ROSENFELD, M.; STANOJEVIC, S.; SWANNEY, M. P.; THOMPSON, B. R. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, p. 70-88, 2019.

GRGIC, J.; GRGIC, I.; PICKERING, C.; SCHOENFELD, B. J.; BISHOP, D. J.; PEDISIC, Z. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance – an umbrella review of 21 published meta-analyses. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, p. 681-688, 2020.

GROSSO, G.; GODOS, J.; GALVANO, F.; GIOVANNUCCI, E. L. Coffee, caffeine, and health outcomes: an umbrella review. **Annual Reviews of Nutrition**, v. 37, p. 131-156, 2017.

GUO, Y.; GOSKER, H. R.; SCHOLS, A. M. W. J.; KAPCHINSKY, S.; BOURBEAU, J.; SANDRI, M.; JAGOE, R. T.; DEBIGARÉ, R.; MALTAIS, F.; TALVASSALO, T.; HUSSAIN, S. N. A. Autophagy in locomotor muscles of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, p. 1313-1320, 2013.

GURLEY, B. J.; STEELMAN, S. C.; THOMAS, S. L. Multi-ingredient, caffeine-containing dietary supplements: history, safety, and efficacy. **Clinical Therapeutics**, v. 37, p. 275-301, 2015.

HAIDER, T.; CASUCCI, G.; LINSER, T.; FAULHABER, M.; GATTERER, H.; OTT, G.; LINSER, A.; EHRENBURG, I.; TKATCHOUK, E.; BURTSCHER, M.; BERNARDI, L. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Hypertension**, v. 27, p. 1648-1654, 2009.

HALLAL, P. C.; GOMEZ, L. F.; PARRA, D. C.; LOBELO, F.; MOSQUERA, J.; FLORINDO, A. A.; REIS, R. S.; PRATT, M.; SARMIENTO, O. L. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. **Journal of Physical Activity & Health**, v. 7, p. 59-64, 2010.

HANSEN, H.; BIELER, T.; BEYER, N.; GODTFREDSSEN, N.; KALLEMOSE, T.; FROLICH, A. COPD online-rehabilitation versus conventional COPD rehabilitation – rationale and design for a multicenter randomized controlled trial study protocol. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, p. 1-14, 2017.

HARPER, R. M.; KESAVAN, K. Neuromodulatory support for breathing and cardiovascular action during development. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 1-10, 2021.

HEWITT, R.; FARNE, H.; RITCHIE, A.; LUKE, E.; JOHNSTON, S. L.; MALLIA, P. The role of viral infections in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and asthma. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 20, p. 158-176, 2016.

HIGASHI, Y. Coffee and endothelial function: a coffee paradox? **Nutrients**, v. 11, p. 1-21, 2019.

HOGG, J. C.; TIMENS, W. The pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annual Review of Pathology**, v. 4, p. 435-459, 2009.

HONG, Y.; LEE, S. H. Effectiveness of tele-monitoring by patient severity and intervention type in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 92, p. 1-15, 2019.

HOPKINSON, N. S.; MOLYNEUX, A.; PINK, J.; HARRISINGH, M. C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. **British Medicine Journal**, v. 366, p. 1-7, 2019.

JAITOVICH, A.; BARREIRO, E. Skeletal muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: what we know and can do for our patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 198, p. 175-186, 2018.

JANSSENS, T.; DE PEUTER, S.; STANS, L.; VERLEDEN, G.; TROOTERS, T.; DECRAMER, M.; VAN DER BERGH, O. Association between anxiety, dyspnea-

related fear, and dyspnea in a pulmonary rehabilitation program. **Chest**, v. 140, p. 618-625, 2011.

JAROSCH, I.; GEHLERT, S.; JACKO, D.; KOCZULLA, R. A.; WENCKER, M.; WELTE, T.; BLOCH, W.; JANCIAUSKIENE, S.; KENN, K. Different training-induced skeletal muscle adaptations in COPD patients with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. **Respiration**, v. 92, p. 339-347, 2016.

KARAPETIAN, G. K.; ENGELS, H. J.; GRETEBECK, K. A.; GRETEBECK, R. J. Effect of caffeine on LT, VT and HRVT. **International Journal of Sports Medicine**, v. 33, p. 507-513, 2012.

KERRIGAN, S.; LINDSEY, T. Fatal caffeine overdose: two case reports. **Forensic Science International**, v. 153, p. 67-69, 2005.

KIM, H. C.; MOFARRAHI, M.; HUSSAIN, S. N. A. Skeletal muscle dysfunction in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **International Journal of COPD**, v. 3, p. 637-658, 2008.

KLISZCZEWICZ, B.; BECHKE, E.; WILLIAMSON, C.; BAILEY, P.; HOFFSTETTER, W.; MCLESTER, J.; MCLESTER, C. The influence of citrus aurantium and caffeine complex versus placebo on the cardiac autonomic response: a double-blind crossover design. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, p. 1-8, 2018.

LEITE, M. R.; RAMOS, E. M. C.; FREIRE, A. P. C. F.; SILVA, B. S. A.; NICOLINO, J.; VANDERLEI, L. C. M.; RAMOS, D. Analysis of autonomic modulation in response to a session of aerobic exercise at different intensities in patients with moderate and severe COPD. **COPD**, v. 15, p. 245-253, 2018.

LEVINE, S.; NGUYEN, T.; FRISCIA, M.; ZHU, J.; SZETO, W.; KUCHARCZUK, J. C.; TIKUNOV, B. A.; RUBINSTEIN, N. A.; KAISER, L. R.; SHRAGER, J. B. Parasternal intercostal muscle remodeling in severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, p. 1297-1302, 2006.

LEVINE, S.; NGUYEN, T.; KAISER, L. R.; RUBINSTEIN, N. A.; MAISLIN, G.; GREGORY, C.; ROME, L. C.; DUDLEY, G. A.; SIECK, G. C.; SHRAGER, J. B. Human diaphragm remodeling associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: clinical implications. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, p. 706-713, 2003.

LIMA-SILVA, A. E.; CRISTINA-SOUZA, G.; SILVA-CAVALCANTE, M. D.; BERTUZZI, R.; BISHOP, D. J. Caffeine during high-intensity whole-body exercise: an integrative approach beyond the central nervous system. **Nutrients**, v. 13, p. 1-15, 2021.

LODHA, A.; ENTZ, R.; SYNNESE, A.; CREIGHTON, D.; YUSUF, K.; LAPOINTE, A.; YANG, J.; SHAH, P. S. Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. **Pediatrics**, v. 143, p. 1-10, 2019.

LOPÉZ-CAMPOS, J. L.; TAN, W.; SORIANO, J. B. Global burden of COPD. **Respirology**, v. 21, p. 14-23, 2016.

LOPES-SILVA, J. P.; SILVA-SANTOS, J.F.; BRANCO, B. H. M.; ABAD, C. C. C.; OLIVEIRA, L. F.; LOTURCO, I.; FRANCHINI, E. Caffeine ingestion increases estimated glycolytic metabolism during Taekwondo combat simulation but does not improve performance or parasympathetic reactivation. **Plos One**, v. 10, p. 1-16, 2015.

MACEDO, L. G.; LACERDA, E. M.; MARKMAN-FILHO, B.; LUNDGREN, F. L. C.; LUNA, C. F. Trends in morbidity and mortality from COPD in Brazil, 2000 to 2016. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, p. 1-8, 2019.

MAGKOS, F.; KAVOURAS, S. A. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 45, p. 535-562, 2005.

MALERBA, M.; RADAELI, A.; SANTINI, G.; MORJARIA, J.; MORES, N.; MONDINO, C.; MACIS, G.; MONTUSCHI, P. The Discovery and development of acclidinium bromide for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 13, p. 563-577, 2018.

MALTAIS, F.; DECRAMER, M.; CASABURI, R.; BARREIRO, E.; BURELLE, Y.; DEBIGARÉ, R.; DEKHUIJZEN, P. N. R.; FRANSSSEN, F.; RAMIREZ, G. G.; GEA, J.; GOSKER, H. R.; GOSSELINK, R.; HAYOT, M.; HUSSAIN, S. N. A.; JANSSENS, W.; POLKEY, M. I.; ROCA, J.; SAEY, D.; SCHOLS, A. M. W. J.; SPRUIT, M. A.; STEINER, M.; ATS/ERS Ad Hoc COMMITTEE ON LIMB MUSCLE DYSFUNCTION IN COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, p. 15-62, 2014.

MARILLIER, M.; BERNARD, A.; VERGES, S.; NEDER, J. A. The role of peripheral muscle fatigability on exercise intolerance in COPD. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 15, p. 117-129, 2021.

MARINHO, A. H.; CRISTINA-SOUZA, G.; SANTOS, P. S.; SANTOS-MARIANO, A. C.; RODACKI, A.; DE-OLIVEIRA, F. R.; BERTUZZI, R.; LIMA-SILVA, A. E. Caffeine alters the breathing pattern during high-intensity whole-body exercise in healthy men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 122, p. 1497-1507, 2022.

MARQUIS, K.; DEBIGARÉ, R.; LACASSE, Y.; LEBLANC, P.; JOBIN, J.; CARREIER, G.; MALTAIS, F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 809-813, 2002.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, A.; CUESTAS-CALERO, B.; HERNÁNDEZ-GARCÍA, M.; MARTÍEZ-OLCINA, M.; VICENTE-MARTÍNEZ, M.; RUBIO-ARIAS, J. A. Effect of supplements on endurance exercise in the older population: systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, p. 1-15, 2020.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L. C.; BRAGGION, G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Worldwide disease epidemiology in the older persons. **European Geriatric Medicine**, v.11, p. 147-153, 2020.

MAZZUCO, A.; MEDEIROS, W. M.; SOUZA, A. S.; ALENCAR, M. C. N.; NEDER, J. A.; BORGHI-SILVA, A. Are heart rate dynamics in the transition from rest to submaximal exercise related to maximal cardiorespiratory responses in COPD? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, p. 251-258, 2017.

MCCARTHY, B.; CASEY, D.; DEVANE, D.; MURPHY, K.; LACASSE, Y. Pulmonary rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, p. 1-212, 2015.

MIDORIKAWA, J.; HIDA, W.; TAGUCHI, O.; OKABE, S.; KUROSAWA, H.; MIZUSAWA, A.; OGAWA, H.; EBIHARA, S.; KIKUCHI, Y.; SHIRATO, K. Lack of ventilatory threshold in patients of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory**, v. 64, p. 76-80, 1997.

MILES, M.; RODRIGUES, A.; TAJALI, S.; XIONG, Y.; ORCHANIAN-CHEFF, A.; REID, W. D.; ROZENBERG, D. Muscle and cerebral oxygenation during cycling in chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review. **Chronic Respiratory Disease**, v. 18, p. 1-18, 2021.

MITCHELL, L.; MACFARLANE, P. M. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 273, p. 1-11, 2020.

MOHAMMED, J.; DEROM, E.; DE BACKER, T.; DE WANDELE, I.; CALDERS, P. Cardiac autonomic function and reactivity tests in physically active subjects with moderately severe COPD. **COPD**, v. 15, p. 51-59, 2018a.

MOHAMMED, J.; DEROM, E.; VAN OOSTERWIJCK, DA SILVA, H.; CALDERS, P. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review. **Physiotherapy**, v. 104, p. 36-45, 2018b.

MOHAMMED, J.; MEEUS, M.; DEROM, E.; DA SILVA, H.; CALDERS, P. Evidence for autonomic function and its influencing factors in subjects with COPD: a systematic review. **Respiratory Care**, v. 60, p. 1841-1851, 2015.

NASIS, I.; KORTIANOU, E. A.; CLINI, E.; KOULOURIS, N. G.; VOGIATZIS, I. Effect of rehabilitative exercise training on peripheral muscle remodeling in patients with COPD: targeting beyond the lung. **Current Drug Targets**, v. 14, p. 262-273, 2013.

NEDER, J. A.; JONES, P. W.; NERY, L. E.; WHIPP, B. J. Determinants of the exercise endurance capacity in patient with chronic obstructive pulmonary disease. The power-

duration relationship. **American Journal of Respiratory and Critical Medicine Care**, v. 162, p. 497-504.

NEDER, J. A.; MARILLIER, M.; BERNARD, A.; JAMES, M. D.; MILNE, K. M.; O'DONNELL, D. E. The integrative physiology of exercise training in patients with COPD. **COPD**, v. 16, p. 182-195, 2019.

NEHLIG, A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. **Pharmacological Reviews**, v. 70, p. 384-411, 2018.

NICI, L.; MAMMEN, M. J.; CHARBEK, E.; ALEXANDER, P. E.; AU, D. H.; BOYD, C. M.; CRINER, G. J.; DONALDSON, G. C.; DREHER, M.; FAN, V. S.; GERSHON, A. S.; HAN, M. K.; KRISHNAN, J. A.; MARTINEZ, F. J.; MEEK, P. M.; MORGAN, M.; POLKEY, M. I.; PUHAN, M. A.; SADATSAFAVI, M.; SIN, D. D.; WASHKO, G. R.; WEDZICHA, J. A.; AARON, S. D. Pharmacologic management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, p. 56-69, 2020.

NICKS, C. R.; MARTIN, E. H. Effects of caffeine on inspiratory muscle function. **European Journal of Sport Science**, v. 20, p. 813-818, 2020.

NORAGER, C. B.; JENSEN, M. B.; MADSEN, M. R.; LAURBERG, S. Caffeine improves endurance in 75-yr-old citizens: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, p. 2302-2306, 2005.

NTRITSOS, G.; FRANEK, J.; BELBASIS, L.; CHRISTOU, M. A.; MARKOZANNES, G.; ALTMAN, P.; FOGEL, R.; SAYRE, T.; NTZANI, E. E.; EVANGELOU, E. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of COPD**, v. 13, p. 1507-1514, 2018.

NYBERG, A.; SAEY, D.; MALTAIS, F. Why and how limb muscle mass and function should be measured in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, p. 1269-1277, 2016.

OGA, T.; NISHIMURA, K.; TSUKINO, M.; SATO, S.; HAJIRO, T. Analysis of the factors related to mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: role of exercise capacity and health status. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, p. 544-549, 2003.

OLCINA, G. J.; TIMÓN, R.; MUÑOZ, D.; MAYNAR, J. J.; CABALLERO, M. J.; MAYNAR, M. Caffeine ingestion effects on oxidative stress in a steady-state test at 75%VO<sub>2max</sub>. **Science & Sport**, v. 23, p. 87-90, 2008.

PALEIA, G.; MASELLI, R.; GALLELI, L. Pharmacologic rationale, efficacy and safety of the fixed-dose co-formulation of indacaterol and glycopyrronium. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 9, p. 1-7, 2014.

PAVITT, M. J.; TANNER, R. J.; LEWIS, A.; BUTTERRY, S.; MEHTA, B.; JEFFORD, H.; CURTIS, K. J.; BANYA, W. A. S.; HUSAIN, S.; SATKUNAM, K.; SHRIKRISHNA, D.; MAN, W.; POLKEY, M. I.; HOPKINSON, N. S. Oral nitrate supplementation to enhance pulmonary rehabilitation in COPD: ON-EPIC a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized parallel group study. **Thorax**, v. 75, p. 547-555, 2020.

PEÇANHA, T.; BARTELS, R.; BRITO, L. C.; RIBEIRO, M. P.; OLIVEIRA, R. S.; GOLDBERGER, J. J. Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: a methodological review. **International Journal of Cardiology**, v. 227, p. 795-802, 2017.

PELAIA, G.; VATRELLA, A.; BUSCETI, M. T.; GALLELI, L.; CALABRESE, C.; TERRACCIANO, R.; LOMBARDO, N.; MASELLI, R. Pharmacologic rationale underlying the therapeutic effects of tiotropium/olodaterol in COPD. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 1563-1572, 2015.

PHILLIPS, D. B.; DOMNIK, N. J.; ELBEHAIRY, A. F.; PRESTON, M. E.; MILNE, K. M.; JAMES, M. D.; VINCENT, S. G.; IBRAHIM-MASTHAN, M.; NEDER, J. A.; O'DONNELL, D. E.; on behalf of the Canada Respiratory Research Network (CRRN). Elevated exercise ventilation in mild COPD is not linked to enhanced central chemosensitivity. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 281, 1-9, 2021.

PLANT, P. J.; BROOKS, D.; FAUGHNAN, M.; BAYLEY, T.; BAIN, J.; SINGER, L.; CORREA, J.; PEARCE, D.; BINNIE, M.; BATT, J. Cellular markers of muscle atrophy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 42, p. 461-471, 2010.

PLEGUEZUELOS, E.; ESQUINAS, C.; MORENO, E.; GUIRAO, L.; ORTIZ, J.; GARCIA-ALSINA, J.; MERÍ, A.; MIRAVITLLES, M. Muscular dysfunction in COPD: systemic effect or deconditioning? **Lung**, v. 194, p. 249-257, 2016.

POSTMA, D. S.; BUSH, A.; VAN DER BERG, M. Risk factors and early origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The Lancet**, v. 385, p. 899-909, 2015.

PUHAN, M. A.; GIMENO-SANTOS, E.; CATES, C. J.; TROOSTERS, T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, p. 1-95, 2018.

RABE, K. F.; WATZ, H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The Lancet**, v. 389, p. 1933-1940, 2017.

RAMPONI, S.; TZANI, P.; AIELLO, M.; MARANGIO, E.; CLINI, E.; CHETTA, A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. **Respiration**, v. 86, p. 17-24, 2013.

REGGIANI, C. Caffeine as a tool to investigate sarcoplasmic reticulum and intracellular calcium dynamics in human skeletal muscles. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 42, p. 281-289, 2021.

REYES, C. M.; CORNELIS, M. C. Caffeine in the diet: country-level consumption and guidelines. **Nutrients**, v. 10, p. 1-34, 2018.

RICCI-VITOR, A. L.; BONFIM, R.; FOSCO, I. C.; BERTOLINI, G. N.; RAMOS, E. M. C.; RAMOS, D.; PASTRE, C. M.; GODOY, M.; VANDERLEI, L. C. M. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 49, p. 793-801, 2013.

RIVERS, W. H. R.; WEBBER, H. N. The action of caffeine on the capacity for muscular work. **The Journal of Physiology**, v. 27, p. 33-47, 1097.

ROCHESTER, C. L.; VOGIATZIS, I.; HOLLAND, A. E.; LAREAU, S. C.; MARCINIUK, D. D.; PUHAN, M. A.; SPRUIT, M. A.; MASEFIELD, S.; CASABURI, R.; CLINI, E. M.; CROUCH, R.; AYMERICH, J. G.; GARVEY, C.; GOLDSTEIN, R. S.; HILL, K.; MORGAN, M.; NICI, L.; PITTA, F.; RIES, A. L.; SINGH, S. J.; TROOSTERS, T.; WIJKSTRA, P. J.; YAWN, B. P.; ZUWALLACK, R. L. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, p. 1373-1386, 2015.

RODRÍGUEZ, D. A.; ARBILLAGA, A.; BARBERAN-GARCIA, A.; SARMIENTO, A. B.; TORRALBA, Y.; VILARÓ, J.; GIMENO-SANTOS, E.; GEA, J.; OROZCO-LEVI, M.; ROCA, J.; MARCO, E. Effects of interval and continuous exercise training on autonomic cardiac function in COPD patients. **Clinical Respiratory Journal**, v. 10, p. 83-89, 2016.

ROMERO-MARTÍNEZ, B. C.; MONTAÑO, L. M.; SOLÍS-CHAGOYÁN, H.; SOMMER, B.; RAMÍREZ-SALINAS, G. L.; PÉREZ-FIGUEROA, G. E.; FLORES-SOTO, E. Possible beneficial actions of caffeine in SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 1-12, 2021.

ROSENBERG, S. R.; KALHAN, R.; MANNINO, D. M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, p. 457-469, 2015.

RUIZ-MORENO, C.; LARA, B.; GUTIÉRREZ-HELLÍN, J.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J.; COSO, J. D. Time course and magnitude of tolerance to the ergogenic effect of caffeine on the second ventilatory threshold. **Life**, v. 12, p. 1-12, 2020a.

RUIZ-MORENO, C.; LARA, B.; SOUZA, D. B.; GUTIÉRREZ-HELLÍN, J.; ROMERO-MORALEDA, B.; CUÉLLAR-RAYO, A.; COSO, J. D. Acute caffeine intake increases muscle oxygen saturation during a maximal incremental exercise test. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, p. 861-867, 2020b.

RUSSO, R.; ZILLMER, L. R.; NASCIMENTO, O. A.; MANZANO, B.; IVANAGA, I. T.; FRITSCHER, L.; LUNDGREN, F.; MIRAVITLLES, M.; GONDIM, H. D. C.; SANTOS JUNIOR, G.; ALVES, M. A.; OLIVEIRA, M. V.; SOUZA, A. A. L.; SALES, M. P. U.; JARDIM, J. R. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, p. 311-316, 2015.



SANTOS, A. A. S.; RICCI-VITOR, A. L.; BRAGATTO, V. S. R.; SANTOS, A. P. S.; RAMOS, E. M. C.; VANDERLEI, L. C. M. Can geometric indices of heart rate variability predict improvement in autonomic modulation after resistance training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, p. 124-130, 2017.

SANTOS, C.; RODRIGUES, F.; SANTOS, J.; MORAIS, L.; BÁRBARA, C. Pulmonary rehabilitation in COPD: effect of 2 aerobic exercise intensities on subject-centered outcomes-a randomized controlled trial. **Respiratory Care**, v. 60, p. 1603-1609, 2015.

SAWYER, A.; CAVALHERI, V.; HILL, K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, v. 12, p. 1-10, 2020.

SAWYNOK, J. Caffeine and pain. **Pain**, v. 152, p. 726-729, 2011.

SCHAMNE, J. C.; RESSETTI, J. C.; BERTUZZI, R.; OKUNO, N. M.; LIMA-SILVA, A. E. Acute caffeine intake reduces perceived exertion but not muscle pain during moderate intensity cycling exercise in women with fibromyalgia. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 12, p. 1-8, 2021.

SIGURGEIRSDOTTIR, J.; HALLDORSDDOTTIR, S.; ARNARDOTTIR, R. H.; GUDMUNDSSON, G.; BJORNSSON, E. H. COPD patients' experiences, self-reported needs, and needs-driven strategies to cope with self-management. **International Journal of COPD**, v. 14, p. 1033-1043, 2019.

SILVA, G. P. F.; MORANO, M. T. A. P.; VIANA, C. M. S.; MAGALHÃES, C. B. A.; PEREIRA, E. D. B. Portuguese-language version of the COPD Assessment test: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, p. 402-408, 2013.

SINGH, D.; AGUSTI, A.; ANZUETO, A.; BARNES, P. J.; BOURBEAU, J.; CELLI, B. R.; CRINER, G. J.; FRITH, P.; HALPIN, D. M. G.; HAN, M.; VARELA, M. V. L.; MARTINEZ, F.; OCA, M. M.; PAPI, A.; PAVORD, I. D.; ROCHE, N.; SIN, D. D.; STOCKLEY, R.; VESTBO, J.; WEDZICHA, J. A.; VOGELMEIER, C. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. **European Respiratory Journal**, v. 53, p. 1-23, 2019.

SHEIKH, K.; COXSON, H. O.; PARRAGA, G. This is what COPD looks like. **Respirology**, v. 21, p. 224-236, 2016.

SMIRMAUL, B. P. C.; MORAES, A. C.; ANGIUS, L.; MARCORA, S. M. Effects of caffeine on neuromuscular fatigue and performance during high-intensity cycling exercise in moderate hypoxia. **European Journal of Applied Physiology**, v. 117, p. 27-38, 2017.

SPRIET, L. L. Exercise and sport performance with low doses of caffeine. **Sports Medicine**, v. 44, p. 175-184, 2014.

SPRUIT, M. A.; PITTA, F.; MCAULEY, E.; ZUWALLACK, R. L.; NICI, L. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, p. 924-933, 2015.

SWALLOW, E. B.; REYES, D.; HOPKINSON, N. S.; MAN, W. D. C.; PORCHER, R.; CETTI, E. J.; MOORE, A. J.; MAXHAM, J.; POLKEY, M. I. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Thorax**, v. 62, p. 115-120, 2007.

TAKAHASHI, M.; FUKUOKA, J.; NITTA, H.; TAKAZAKURA, R.; NAGATANI, Y.; MURAKAMI, Y.; OTANI, H.; MURATA, K. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. **International Journal of COPD**, v. 3, p. 193-204, 2008.

TALLIS, J.; BRADFORD, C.; DUNCAN, M. J.; LEDDINGTON-WRIGHT, S.; HIGGINS, M. F.; HILL, M. The effect of acute caffeine ingestion on cognitive dual task performance during assessment of static and dynamic balance in older adults. **Nutrients**, v. 12, p. 1-19, 2020.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; LEDDINGTON-WRIGHT, S.; EYRE, E. L. J.; BRYANT, E.; LANGDON, D.; JAMES, R. S. Assessment of the ergogenic effect of caffeine supplementation on mood, anticipation timing, and muscular strength in older adults. **Physiological Reports**, v. 1, 1-10, 2013.

TANIMURA, K.; SATO, S.; FUSEYA, Y.; HASEGAWA, K.; UEMASU, K.; SATO, A.; OGUMA, T.; HIRAI, T.; MISHIMA, M.; MURO, S. Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: novel chest computed tomography-derived index for prognosis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 13, p. 334-341, 2016.

TASK FORCE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354-381, 1996.

TORRES-DURÁN, M.; LOPEZ-CAMPOS, J. L.; BARRECHEGUREN, M.; MIRAVITLLES, M.; MARTINEZ-DELGADO, B.; CASTILLO, S.; ESCRIBANO, A.; BALOIRA, A.; NAVARRO-GARCIA, M. M.; PELLICER, D.; BANULS, L.; MAGALLON, M.; CASAS, F.; DASI, F. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, p. 1-15, 2018.

UMEMURA, T.; UEDA, K.; NISHIOKA, K.; HIDAKA, T.; TAKEMOTO, H.; NAKAMURA, S.; JITSUIKI, D.; SOGA, J.; GOTO, C.; CHAYAMA, K.; YOSHIZUMI, M.; HIGASHI, Y. Effects of acute administration of caffeine on vascular function. **The American Journal of Cardiology**, v. 98, p. 1538-1541, 2006.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217, 2009.

VAN DAM, R. M.; HU, F. B.; WILLETT, W. C. Coffee, caffeine, and health. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 369-378, 2020.

VAN GESTEL, A. J. R.; STEIER, J. Autonomic dysfunction in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Thoracic Disease**, v. 2, p. 215-222, 2010.

VOGIATZIS, I.; SIMOES, D. C. M.; STRATAKOS, G.; KOUREPINI, E.; TERZIS, G.; MANTA, P.; ATHANASOPOULOS, D.; ROUSSOS, C.; WAGNER, P. D.; ZAKYNTHINOS, S. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodeling in cachectic patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 36, p. 301-310, 2010.

VOGIATZIS, I.; TERZIS, G.; STRATAKOS, G.; CHEROUVEIM, E.; ATHANASOPOULOS, D.; SPETSIOTTI, S.; NASIS, I.; MANTA, P.; ROUSSOS, C.; ZAKYNTHINOS, S. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. **Chest**, v. 140, p. 744-752, 2011.

WICKHAM, K. A.; SPRIET, L. L. Administration of caffeine in alternate forms. **Sports Medicine**, v. 48, p. 79-91, 2018.

WIJNHOVEN, J. H.; JANSSEN, A. J. M.; VAN KUPPEVELT, T. H.; RODENBURG, R. J. T.; DEKHUIJZEN, P. N. R. Metabolic capacity of the diaphragm in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 100, p. 1064-1071, 2006.

YAMAGUTI, W. P. S.; PAULIN, E.; SALGE, J. M.; CHAMMAS, M. C.; CUCKIER, A.; CARVALHO, C. R. F. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 1174-1181, 2009.

YOUNG, I. H.; BYE, P. T. P. Gas exchange in disease: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and interstitial lung disease. **Comprehensive Physiology**, v. 1, p. 663-697, 2011.

YUAN, C.; CHANG, D.; LU, G.; DENG, X. Genetic polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **International Journal of COPD**, v. 12, p. 1385-1383, 2017,

ZUPANIC, E.; ZIVANOVIC, I.; KALISNIK, J. M.; AVBELJ, V.; LAINSCAK, M. The effect of 4-week rehabilitation on heart rate variability and QTc interval in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **COPD**, v. 11, p. 659-669, 2014.

ZHU, B.; WANG, Y.; MING, J.; CHEN, W.; ZHANG, L. Disease burden in COPD in China: a systematic review. **International Journal of COPD**, v. 13, p. 1353-1364, 2018.

## Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO AGUDO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO, VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DPOC

**Pesquisador:** Nilo Massaru Okuno

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 32773520.7.0000.0105

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Ponta Grossa

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.761.666

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa:

EFEITO AGUDO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO, VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DPOC. Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental. Comparar a suplementação da cafeína no desempenho físico, variabilidade e recuperação da frequência cardíaca em pacientes com DPOC em relação a sessão controle.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é verificar a influência da cafeína na tolerância ao esforço físico, variabilidade de frequência cardíaca e na frequência cardíaca de recuperação em pacientes com DPOC.

Objetivo Secundário:

Comparar o comportamento da resposta entre os participantes do grupo DPOC e controle com suplementação de cafeína e placebo no teste incremental e no teste de carga constante; Comparar os índices da VFC de repouso, exercício e de

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvararanas, Bloco da Reitoria, sala 22  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3282 **E-mail:** propespsecretaria@uepg.br

Continuação do Parecer: 4.761.686

recuperação entre pacientes com DPOC e controle com suplementação de cafeína e placebo; Comparar a recuperação da FC após o esforço entre os grupos com e sem suplementação de cafeína.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos previstos para os participantes são baixos, podendo haver dor muscular durante e/ou após as avaliações devido ao exercício físico. Além disso, no grupo com DPOC há possibilidade de aumento da dispneia e queda brusca da saturação de oxigênio durante o esforço físico, no entanto, os pesquisadores possuem devida capacitação para o manejo desses pacientes e o Laboratório de Avaliação Física e Saúde (LAFISE), onde será realizada as intervenções, possui os instrumentos necessários (p. e. cilindro de oxigênio) para controle em situações de emergência. Em casos onde não haja estabilização do paciente, o mesmo será encaminhado ao serviço de Urgência/Emergência do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais. Todavia, deve ser ressaltado que todos os pacientes serão monitorados (frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e percepção subjetiva de esforço) durante as intervenções e qualquer apresentação de agravamento de sintomas poderá ser previamente identificada e resultará na interrupção preventiva da atividade, sendo registrada a intercorrência e posteriormente identificada como "evento adverso" na versão final do estudo.

Em relação ao uso de cafeína, os riscos são mínimos, visto que a dosagem estabelecida foi amplamente utilizada em estudos anteriores (ANDERSON et al., 2018; GLAISTER et al., 2016; SPRIET, 2014), é segura e não está relacionada com eventos adversos, tendo seu uso aprovado por diversos órgãos de controle (p.e. Food Drug and Administration).

O uso dos dados pessoais e coletados serão utilizados única e exclusivamente para fins deste estudo, sendo preservado a identidade de todos os indivíduos.

**Benefícios:**

Visto que em indivíduos saudáveis a suplementação de cafeína produz melhora na tolerância ao

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco da Reitoria, sala 22  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3282 **E-mail:** propespsecretaria@uepg.br


Continuação do Parecer: 4.761.666

esforço; e que pacientes com DPOC apresentam baixa capacidade de realização de exercício físico; sendo que no processo de reabilitação do DPOC o exercício físico é essencial para melhora da autonomia e qualidade de vida; é importante a avaliação do uso da cafeína em pacientes com DPOC tendo em vista que essa substância, tem potencial para ser utilizada no tratamento a fim de otimizar o exercício físico e os efeitos benéficos promovidos pelo mesmo. Ao final da pesquisa, os participantes serão informados dos resultados, e será entregue um resumo dos resultados em duas vias, uma para o voluntário e outra para seu médico pneumologista

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a terceira maior causa de mortes no mundo e a sexta maior condição de incapacidade. O principal sintoma da DPOC é dispnéia, que desencadeia um ciclo vicioso onde há redução do nível de atividade física, ocasionando a piora do quadro clínico. Estudos anteriores têm demonstrado efeito positivo do consumo crônico de cafeína no risco de desenvolvimento ou progressão de problemas respiratórios. Outro benefício da cafeína é em relação a tolerância ao esforço, onde, ocorre melhor desempenho com a suplementação quando comparado ao uso de placebo. No entanto, de acordo com o nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram os efeitos da cafeína na tolerância ao exercício físico em pacientes com DPOC. Portanto, o objetivo do presente estudo é verificar a influência da cafeína na tolerância ao esforço físico, variabilidade de frequência cardíaca e na frequência cardíaca de recuperação em pacientes com DPOC. Serão convidados 30 sujeitos, dos quais, 15 destes deverão ter o diagnóstico de DPOC e os demais serão correspondentes ao grupo controle. Cada participante deverá comparecer cinco vezes ao laboratório. Na primeira visita os participantes serão orientados a responder três questionários e será realizada avaliação antropométrica e aferição da pressão arterial. Em seguida, será realizada a mensuração da variabilidade de frequência cardíaca de repouso e, posteriormente, será realizado o teste de caminhada de seis minutos; por fim, um teste incremental máximo de familiarização no ciclo simulador. Na

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco da Reitoria, sala 22  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3282 **E-mail:** propespsecretaria@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG 

Continuação do Parecer: 4.761.686

segunda e terceira visita será realizado teste incremental máximo com ingestão de cafeína ou placebo. Na quarta e quinta visita será realizado teste de carga constante com 60% da potência máxima atingida no teste incremental máximo placebo, mas com ingestão de cafeína ou placebo. Tanto nas sessões de teste incremental máximo quanto nas sessões de teste de carga constante a administração de cafeína ou placebo será de forma crossover e contrabalaneada. Durante os testes e no período de recuperação, todos os sujeitos terão sua frequência cardíaca monitorada através de um cardiofrequencímetro e nos pacientes do grupo DPOC, também será monitorada a saturação periférica de oxigênio através do oxímetro portátil.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Em anexo e de acordo com as normas 466/2012 e 510/2016

**Recomendações:**

Enviar o relatório final ao término do projeto por Notificação via Plataforma Brasil para evitar pendências.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise documental considera-se aprovado este projeto e devidamente autorizado para seu início conforme cronograma apresentado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1549578.pdf	08/06/2021 14:17:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.docx	08/06/2021 14:17:09	Nilo Massaru Okuno	Aceito

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco da Reitoria, sala 22  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3282 **E-mail:** propespsecretaria@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 4.761.686

Investigador	Projeto.docx	08/06/2021 14:17:09	Nilo Massaru Okuno	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/06/2021 14:09:41	Nilo Massaru Okuno	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	25/05/2020 15:57:16	Nilo Massaru Okuno	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PONTA GROSSA, 09 de Junho de 2021

---

**Assinado por:**  
**ULISSES COELHO**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco da Reitoria, sala 22  
**Bairro:** Uvaranas **CEP:** 84.030-900  
**UF:** PR **Município:** PONTA GROSSA  
**Telefone:** (42)3220-3282 **E-mail:** [prospsecretaria@uepg.br](mailto:prospsecretaria@uepg.br)



## Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa:

**“EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO, VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DPOC”**

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa **“EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA NO DESEMPENHO FÍSICO, VARIABILIDADE E RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DPOC”**, realizada no **“Laboratório de Avaliação Física e Saúde (LAFISE)”** no Departamento de Educação Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa - Campus Uvaranas. O objetivo da pesquisa é “verificar a influência da cafeína na tolerância ao esforço físico, variabilidade de frequência cardíaca e na frequência cardíaca de recuperação em pacientes com DPOC”. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: durante a primeira visita será registrado o seu consumo habitual de cafeína, nível de atividade física e impacto dos sintomas da DPOC; em seguida, será realizada a avaliação antropométrica (peso, altura), avaliação da composição corporal (percentual de gordura) e pressão arterial; logo após, uma cinta será colocada no seu tórax para verificar o seu batimento cardíaco. Além disso também serão realizados um teste de caminhada e um teste para familiarização em uma bicicleta estacionária. Ainda nessa sessão você receberá os comprimidos de cafeína que deverá ingerir 60 minutos antes das demais sessões. Na primeira sessão você permanecerá por cerca de 60 minutos no laboratório. Nas quatro demais visitas, serão realizados testes de esforço na bicicleta estacionária até a sua capacidade máxima. Para as sessões de teste de esforço, você permanecerá por cerca de 30 minutos no laboratório.

Os possíveis riscos: **desconforto muscular devido ao esforço físico durante o teste incremental e nos testes funcionais. Pacientes com DPOC podem apresentar aumento da sensação de falta de ar durante esforço físico. No entanto, os pesquisadores possuem devida capacitação e o laboratório onde será realizada as intervenções possui os instrumentos necessários para situações de emergência. Todos os pacientes serão monitorados durante as intervenções e qualquer apresentação de agravamento de sintomas resultará na interrupção preventiva da atividade.**

Recomendamos a você que, antes do teste, deverá ser feito jejum de grandes refeições (exemplo: almoço) de aproximadamente 2 horas para diminuir os riscos de

desconforto e que evite o uso de produtos que utilizam cafeína na sua composição. Além disso, ressaltamos que o **comprimido de cafeína deve ser, obrigatoriamente, ingerido com água 60 minutos antes do início da sessão no laboratório**. Ao sinal de qualquer sintoma de desconforto, durante qualquer fase do estudo, os procedimentos serão interrompidos.

Os pesquisadores responsáveis estarão à disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas sobre os procedimentos, riscos e benefícios proporcionados pelo estudo. Caso ocorra a necessidade de atendimento médico, você será encaminhado para atendimento no Ambulatório Universitário ou no Hospital Universitário com acompanhamento dos responsáveis.

Informamos que o senhor(a) não pagará, nem será remunerado por sua participação, além disso, caso você queira se retirar da pesquisa poderá fazer em qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer direito.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar (**Bruno Margueritte Costa, R. Mario Godoy, nº 51 – Col. Dona Luiza, (42) 99823-3758, bruno.mtt.tkd@hotmail.com; Gabriel Ferreira, R. Teixeira Mendes, nº 1448 - Uvaranas, (42) 99815-5002, gabrielferreira2007@hotmail.com; Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno, R. Carlos de Carvalho, nº 15 – Uvaranas, (42) 99990-7606, nilookuno@yahoo.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Ponta Grossa, na Avenida General Carlos Cavalcanti, nº 4748, ou no telefone (42) 3220-3108. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Ponta Grossa, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_\_.

---

Bruno Margueritte Costa

RG: 12.748.490-2

\_\_\_\_\_ (nome por extenso do **voluntário**), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## Anexo C - Questionário de Consumo Habitual de Cafeína

### Questionário de consumo de cafeína

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: F( ) M( )

Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso (kg): \_\_\_\_\_ Altura (m): \_\_\_\_\_




Profissão: \_\_\_\_\_





















































Telefone: ( ) \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_




































Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana: \_\_\_\_\_













**INSTRUÇÃO:** Responda com um **X** de acordo com o seu consumo de alimentos, bebidas e suplementos que contém cafeína, marcando a porção em medidas caseiras (xícara de café, colher pequena, etc.), a frequência com que geralmente consome (entre 0 a 10 vezes) e a periodicidade (se por dia, semana ou mês) referente aos últimos 2 meses. Leia a legenda abaixo do questionário para auxiliar nas respostas.

**Como preencher:** Se você consome café coado, 1 xícara de 240ml, 3 vezes ao dia, marque o **X** como no exemplo abaixo:

CAFE	50 ml	180 ml	240 ml	300 ml														
Coado			<b>X</b>		0	1	2	<b>X</b>	4	5	6	7	8	9	10	<b>X</b>	Semana	Mês

Bebida/Alimento	Porção consumida (medida)				Quantas vezes você consome?										Unidade de Tempo			
	50 ml	180 ml	240 ml	300 ml	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
<b>CAFÉ</b>																		
Coado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Filtrado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Expresso					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Com leite					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Capuccino					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Instantâneo					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Descafeinado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
<b>CHÁ</b>																		
Verde					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Preto					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Branco					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Mate					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês

<b>CHOCOLATE</b>	4g	10g	15g	30g														
Cacau em pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Achocolatado Pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	200 ml	240 ml	300 ml															
Achocolatado Líquido					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	6g	12g	45g	90g														
Chocolate ao leite					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 50% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 70% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 80% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate amargo					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	10g	20g	65g	130g														
Biscoito de chocolate					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês

<b>REFRIGERANTE</b>	220 ml	240 ml	290 ml	350 ml														
Cola					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Guaraná					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
<b>SUPLEMENTOS</b>	Porção/quantidade consumida:																	
	4 g	10 g	15 g	30 g														
Guaraná em pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Guaraná em cápsula					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Caféina anidra					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
CarboGel Com caféina					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
<b>BEBIDAS ENERGÉTICAS (ex: Red bull)</b>	Porção/quantidade consumida:																	
Red Bull					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
TNT					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Monster Energy Drink					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Burn Energy Drink					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês

## LEGENDA:

 : 1 xícara de cafezinho	 : 2 colheres de sopa	 : 1 biscoito
 : 1 xícara de café	 : 1 unidade	 : 2 biscoitos
 : 1 xícara de chá	 : 1 copo duplo	 : ½ pacote
 : 1 caneca	 : 1 quadrado	 : 1 pacote
 : 1 colher de chá	 : 2 quadrados	 : 1 lata pequena
 : 1 colher de sobremesa	 : ½ barra	 : 1 garrafa média
 : 1 colher de sopa	 : 1 barra	 : 1 lata



## Anexo D - Questionário do Nível de Atividade Física

### QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome: \_\_\_\_\_ Data da Aval.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M

#### Orientações:

Esse questionário se refere as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL, USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz como meio de transporte e também como forma de lazer ou exercício físico.

Suas respostas são **MUITO IMPORTANTES**.

Obrigado pela participação!

Para responder as questões lembre-se que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

#### SEÇÃO 1 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinemas, lojas, entre outros.

1. A. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus?

\_\_\_\_\_ dias **POR SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para a**

**questão 1.C**

1. B. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro ou ônibus?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

Agora pense **SOMENTE** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

1. C. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias **POR SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para a**

**questão 1.E**

1. D. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1. E. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício).

\_\_\_\_\_ dias **POR SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para a seção**

**2.**

1. F. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gastar? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício).

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## SEÇÃO 2 – ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

2. A. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias de uma semana normal, você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?**

\_\_\_\_\_ dias **POR SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para questão**

### 2.C

2. B. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2. C. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **VIGOROSAS no seu tempo livre** por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como correr, pedalar, nadar rápido?

\_\_\_\_\_ dias **POR SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para questão**

### 2.E

2. D. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gastar **POR DIA?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2. E. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **MODERADAS no seu tempo livre** por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como pedalar, nadar, esporte coletivos?

## Anexo E - Questionário de Impacto dos Sintomas da DPOC

O seu nome:	Data de hoje:	 COPD Assessment Test
-------------	---------------	---

### Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz        Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
			<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b> <input type="text"/>