



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Liziane Rosa Cardoso

**Os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa:
um ensaio clínico randomizado duplo cego.**

Araranguá
2024

Liziane Rosa Cardoso

Os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa:
um ensaio clínico randomizado duplo cego.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Orientador: Prof.Dr. Aderbal Silva Aguiar Junior.

Araranguá

2024

Cardoso, Liziane Rosa

Os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa. : um ensaio clínico randomizado duplo cego. / Liziane Rosa Cardoso ; orientadora, Aderbal Silva Aguiar Junior, 2024.

64 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. COVID-Longa. 3. Cafeína. 4. Fadiga. 5. Exercício. I. Junior, Aderbal Silva Aguiar. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Neurociências. III. Título.

Liziane Rosa Cardoso

Os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa:
um ensaio clínico randomizado duplo cego.

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 19 de julho de 2024,
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Ione Jayce Ceola Schneider, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Andréia Machado Cardoso, Dra.
Universidade Federal da Fronteira Sul

Profa. Gislaine Zilli Réus, Dra.
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Aderbal Silva Aguiar Junior, Dr.
Orientador

Araranguá, 2024.

RESUMO

Introdução: A COVID-Longa abrange um conjunto de sintomas que permanecem ativos após a fase aguda da infecção. Entre as manifestações, destacamos a diminuição da capacidade física, falta de energia a mínimos esforços e prejuízos na atenção, concentração e memória. Grande parte da literatura se dedica à fisiopatologia do acometimento agudo, porém, o número de sobreviventes é vasto e muitos ainda possuem sintomas que perduram por um tempo além do esperado. As pesquisas sobre esta condição estão em andamento e neste período é possível direcionar pacientes e gerenciar tratamentos pós agudos com foco em controle sintomático. Neste sentido, hipotetizamos que a cafeína possa amenizar as queixas de COVID-Longa, de acordo com a literatura que destaca seus efeitos ergogênicos. **Objetivo:** avaliar os efeitos da cafeína nos principais sintomas físicos e cognitivos da COVID-Longa. **Materiais e métodos:** este é um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Os participantes foram alocados nos grupos intervenção e controle em 3 dias de avaliações. O *Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria* foi utilizado para identificar a Covid-Longa, a *Chalder Fatigue Scale* foi empregada para avaliação da fadiga física e mental e o *Brief Illness Perception Questionnaire*, para investigar a percepção da doença de cada participante. O *Incremental Shuttle Walk Test (ISWT)* foi o instrumento de avaliação do desempenho físico, seguido da coleta de sangue para verificação do lactato sanguíneo. A Escala de Esforço Subjetivo de Borg foi aplicada para verificar a percepção de esforço e a *Short Physical Performance Battery (SPPB)* para investigar a funcionalidade. Sobre as ferramentas cognitivas, utilizamos o *Stroop Test* para avaliar as funções executivas de controle inibitório e o *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* verificação de comprometimento cognitivo. Foram realizados exames complementares de Proteína C-Reativa, ferritina e creatinofosfoquinase. As análises foram realizadas no programa SPSS, versão 22.0, e os gráficos foram gerados no GraphPad Prism, versão 8.0.2. O nível de significância de 5% foi considerado. **Resultados:** um total de 28 participantes completaram o estudo. Eles foram randomicamente alocados em 13 participantes no grupo cafeína com média de idade de $44,6 \pm 7,7$ anos e 15 participantes no grupo controle com média de idade de $43,5 \pm 5,3$ anos. A cafeína aumentou a capacidade ao exercício ($p < 0,05$; $d = 2,5$; $power = 99\%$) e se aproximou da distância prevista na caminhada progressiva (ISWT) ($p < 0,05$; $d = 2,6$; $power = 99\%$) com aumento de lactato pós exercício ($p < 0,05$; $d = 0,71$; $power = 42\%$). A cafeína diminuiu a percepção de esforço ($p = 0,05$; $d = 0,7$; $power = 50\%$) mas não diferiu para funcionalidade ($p = 0,151$). O grupo cafeína obteve melhores funções executivas de controle inibitório ($p < 0,05$; $d = 0,7$; $power = 46\%$) e maior rendimento para desempenho cognitivo ($p < 0,05$; $d = 0,7$; $power = 42\%$). A creatinofosfoquinase (CPK) não foi

diferente entre os grupos. A cafeína aumentou os níveis de ferritina ($p < 0,05$ $d = 1,38$; *power* 70%). Os valores de proteína C reativa (PCR) indicaram níveis baixos de concentração para todas as amostras. **Conclusão:** a cafeína atenua as principais queixas da COVID-Longa, com grandes efeitos no desempenho físico, diminuição do esforço percebido, aprimoramento das funções executivas e cognitivas. Este estudo sugere que a cafeína pode ser utilizada como abordagem para neutralizar as sequelas da COVID-Longa e auxiliar os indivíduos a retornarem aos exercícios físicos e tarefas diárias.

Palavras-chave: cafeína; COVID-Longa; exercício físico; funções executivas.

ABSTRACT

Introduction: Long-COVID encompasses a set of symptoms that remain active after the acute phase of the infection. Among the manifestations, we highlight the decrease in physical capacity, lack of energy with minimal effort and loss of attention, concentration and memory. Much of the literature is dedicated to the pathophysiology of acute illness, however, the number of survivors is vast and many still have symptoms that last longer than expected. Research into this condition is ongoing and during this period it is possible to target patients and manage post-acute treatments with a focus on symptomatic control. In this sense, we highlight the effects of caffeine, with significant improvements in the main complaints of patients with Long-COVID. **Objective:** to evaluate the effects of caffeine on the main physical and cognitive symptoms of Long-COVID. **Materials and methods:** This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Participants were allocated to intervention and control groups. The Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria was used to identify Long-Covid, the Chalder Fatigue Scale was used to assess physical and mental fatigue and the Brief Illness Perception Questionnaire, to investigate each participant's perception of the disease. The Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) was the instrument for evaluating physical performance, followed by blood collection to check blood lactate. The Borg Subjective Exertion Scale was applied to verify perceived exertion and the Short Physical Performance Battery (SPPB) to investigate functionality. Regarding cognitive tools, we used the Stroop Test to assess executive inhibitory control functions and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to check cognitive impairment. Additional tests for C-Reactive Protein, ferritin and creatine phosphokinase were performed. The analyzes were carried out using the SPSS program, version 22.0, and the graphs were generated using GraphPad Prism. version 8.0.2. A significance level of 5% was considered. **Results:** A total of 28 participants completed the study. They were randomly allocated to 13 participants in the caffeine group with a mean age of 44.6 ± 7.7 years and 15 participants in the control group with a mean age of 43.5 ± 5.3 years. Caffeine increased exercise capacity ($p < 0.05$; $d = 2.5$; power 99%) and approached the predicted progressive walking distance (ISWT) ($p < 0.05$; $d = 2.6$; power= 99%) with increased post-exercise lactate ($p < 0.05$; $d = 0.71$; power 42%). Caffeine decreased perceived exertion ($p = 0.05$; $d = 0.7$; power: 50%) but did not differ for functionality ($p = 0.151$). The caffeine group had better executive inhibitory control functions ($p < 0.05$; $d = 0.7$; power=46%) and greater cognitive performance ($p < 0.05$; $d = 0.7$; power 42%). Creatine phosphokinase (CPK) was not different between groups. Caffeine increased ferritin levels ($p < 0.05$ $d = 1.38$; power 70%). C-reactive protein (CRP) values indicated low concentration levels for all samples. **Conclusion:**

caffeine alleviates the main complaints of COVID-Long, with great effects on physical performance, decreased perceived exertion, and improved executive and cognitive functions. This study suggests that caffeine can be used as an approach to counteract the after-effects of Long-COVID and help individuals return to physical exercise and daily tasks.

Keywords: caffeine; Long-COVID; physical exercise; executive functions.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1. JUSTIFICATIVA	15
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 DESIGN DO ESTUDO E ALOCAÇÃO	16
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	16
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	17
3.3 COLETA DE DADOS.....	17
3.4 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	18
3.5 PARTICIPANTES	18
3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	19
3.7 DESFECHOS E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	20
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
5 RESULTADOS	21
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICES	52
APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	58
APÊNDICE C- QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DIÁRIO DE CAFEÍNA.....	59
ANEXOS.....	60
ANEXO A- QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA (PAR-Q)..	60
ANEXO B- MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS.....	53
ANEXO C- QUESTIONÁRIO DE CHALDER	66

SEVERIDADE MENTAL E FÍSICA.....	66
ANEXO D- QUESTIONÁRIO BREVE DE PERCEPÇÃO DE DOENÇA.....	67
ANEXO E- ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO DE BORG	69

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo tipo de coronavírus, conhecido como COVID-19 foi identificado na China. O coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) foi o causador de uma pandemia devido sua disseminação mundial. Em poucos meses, a COVID-19 resultou em uma emergência de saúde pública com interesse internacional. Em julho de 2022, os casos confirmados já haviam atingido a marca de 560 milhões e os óbitos contabilizaram mais de 6 milhões de casos (LAI et al, 2023).

A COVID-19 foi considerada uma doença pulmonar com manifestações extrapulmonares. A doença afeta vários órgãos/sistemas e as deficiências na função podem persistir durante um longo período de tempo. Este prosseguimento de sintomas é um fenômeno conhecido como COVID-Longa, uma condição multissistêmica que se caracteriza principalmente por fadiga e disfunção cognitiva (LAI et al, 2023; ZAWILSKA et al, 2022). Além disso, temos outros sintomas autorrelatados como dispneia, tosse, fraqueza muscular, mialgia, palpitações cardíacas, dores de cabeça, disfunções gastrointestinais, condições psicológicas como depressão e ansiedade, entre outros (BELLAN et al, 2021; HUANG et al, 2020; JACOBS et al, 2020). Como consequência, há impacto direto nas Atividades de Vida Diária (AVDs), na socialização e na função profissional, prejudicando a qualidade de vida e causando perdas econômicas e de produtividade (BELLAN et al, 2021; LAI et al, 2023; ZHOU et al, 2021).

Recentemente, Araújo e colaboradores (2023), ressaltaram que a mortalidade por COVID-19 ainda é alta em alguns países e a resposta à pandemia não é uniforme em todo o mundo. A vacinação, as doses de reforço oferecidas aos grupos de maior vulnerabilidade e variantes menos agressivas permitiram que muitos países enfrentassem novos casos de infecção por SARS-CoV-2 com uma carga menor no sistema de saúde. No entanto, as consequências de longo prazo podem representar um problema de saúde importante, respondendo por quase 38 milhões de casos (CHEN et al, 2022).

Em outubro de 2021, foi obtido o código CID-10 para esta síndrome, “condições pós-COVID não especificadas (PCS).” Esta condição, levou as organizações de saúde a desenvolverem novas unidades assistenciais com necessidade de equipe multidisciplinar. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também destaca que a definição de “recuperação” inclui duração (ou seja, sem sintomas por 6 meses após o final da infecção), gravidade e flutuação dos sintomas, bem como funcionalidade e qualidade de vida. Foi concluído que os pacientes com COVID-Longa podem representar uma carga significativa para o sistema de saúde e que

abordar essa lacuna é essencial para orientar as políticas de saúde pública e as estratégias de atendimento pós-agudo (BELLAN et al, 2021; HUANG et al, 2020; JACOBS et al, 2020; PANERONI et al, 2021; WOSTYN 2021).

A fadiga é a principal sequela da COVID-Longa. Ela reflete uma limitação da resistência ao esforço físico, mas também é um sintoma de repouso de algumas doenças neurodegenerativas (ALVES et al, 2019). A fadiga é uma sequela representativa da COVID-Longa e uma das principais barreiras para o retorno às atividades físicas, cognitivas e laborais, uma vez que inicia à pequenos esforços e não reduz com o repouso (CAMPOS et al, 2022; HARTUNG et al, 2022; LAI et al; 2023). Em relação aos sintomas cognitivos, os mais comuns incluem dificuldade de concentração, déficits de memória, declínio na atenção e comprometimento de funções executivas (LAI et al, 2023; ZAWILSKA et al, 2022).

A fadiga é definida como uma diminuição do desempenho físico relacionada a um aumento da dificuldade real/percebida de uma tarefa ou exercício (AGUILERA et al, 20220). Não há uma causa única que justifique a etiologia da fadiga, visto que há envolvimento de causas multifatoriais que ocorrem antes e durante a falha mecânica (AGUILERA et al, 2022; WALTERS et al, 2019). A fadiga é classificada em física (central e periférica) e mental. A fadiga central está associada aos eventos das regiões supraespinhal e espinhal do Sistema Nervoso (FINSTERER et al, 2014) que pode reduzir a excitação dos motoneurônios (BOYAS et al, 2011). A fadiga periférica, está relacionada com a junção neuromuscular e alterações no tecido muscular (BOYAS et al, 2011; CHAUDHURI et al, 2004). Já a fadiga mental pode ser definida como um estado psicobiológico causado por esforço prolongado que tem o potencial de reduzir o desempenho cognitivo e no exercício (WALTERS et al, 2019).

Os tratamentos para a COVID-Longa estão sendo direcionados para o gerenciamento de sintomas e suporte. Mesmo após o estado de emergência, a taxa de sobreviventes com COVID-Longa é alta e a descoberta de novos medicamentos é um processo que necessita de tempo e recursos. Os tratamentos se baseiam na gravidade da doença, visto que a COVID-Longa pode gerar problemas mais graves como manifestações renais, endócrinas, gastrointestinais e mudanças metabólicas. Existem alguns centros com cuidados multiprofissionais, como pneumologia, psiquiatria, serviço social, nutrição, fisioterapia e fonoaudiologia. Devido a estes fatores, há a opção de utilizar recursos já existentes para controle sintomático (DAVIS et al, 2021; LAI et al, 2023; PAN et al, 2020; STASI et al, 2020). A OMS continua a trabalhar com parceiros e grupos de pacientes para acelerar a pesquisa e desenvolver as melhores práticas clínicas, pois ainda existem diversas lacunas. Nesse sentido, a cafeína é sugerida pela sua melhora no desempenho físico e cognitivo, diminuição da percepção de

esforço, aumento da concentração e atenção em atividades cognitivas (BRUNYÉ et al, 2010; FREDHOLM et al, 1999).

Recursos ergogênicos são substâncias ou métodos que melhoram a performance em atividades físicas e ocupacionais. A cafeína é um dos auxiliares ergogênicos mais bem estabelecidos, com efeitos de melhoria do desempenho numa vasta gama de modalidades de exercício e amplamente pesquisada no campo científico. A ingestão diária total bem como sua principal fonte, varia globalmente, no entanto, o café e o chá são as duas principais (ASTORINO et al, 2010; HECKMAN et al, 2024). Além disso, é consumida nos campos laborais, sociais e esportivos, alcançando 80% da população mundial, estando presente na rede alimentícia, nutricional e farmacêutica (ASTORINO et al, 2010; HECKMAN et al, 2010).

Após o consumo, a cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 45-60 minutos após a ingestão. A cafeína é um antagonista da adenosina e age através do mecanismo de ligação nos receptores A1 e A2A, exibindo efeitos psicoestimulantes e ergogênicos (ALVES et al, 2019; FREDHOLM et al, 1999; KOLAHDOUZAN et al, 2017). Como mostrado na figura 1, a cafeína e a adenosina têm estruturas semelhantes, permitindo que a cafeína também se ligue aos receptores adenosinérgicos como um antagonista competitivo (CHEE et al, 2013; FREDHOLM, 1999).

Figura 1. Estrutura semelhante da adenosina e cafeína.

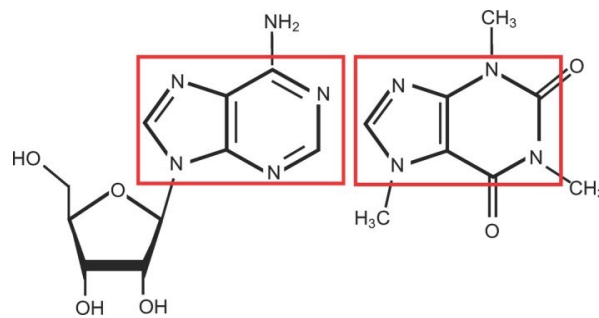


Figura 1: Estrutura química da adenosina (esquerda) e da cafeína (direita), um antagonista do receptor de adenosina exógeno. Chee et al, 2013.

Está bem estabelecido que os efeitos ergogênicos da cafeína ocorrem em doses de 3-6 mg/kg, 60 minutos antes do exercício, protocolo adotado em estudos anteriores (PUENTE et al, 2017; SPRIET, 2014) e apoiado atualmente (BOUGRINE et al, 2024; KARAYIGIT et al, 2022), sendo consideradas doses seguras (HECKMAN et al, 2010). Os benefícios alcançados são melhora no desempenho físico, como aumento da força e resistência muscular e funções neurológicas aprimoradas, como atenção seletiva e raciocínio lógico (DUNCAN et al, 2013; FREDHOLM et al, 1999) em populações variadas, como um aumento do desempenho aeróbico observado em indivíduos sedentários (LAURENCE et al, 2012) e melhora da performance em

atletas (DUNCAN et al, 2013) e esportes individuais, mas não para os coletivos (BRUTON et al, 2021). A investigação sobre este tema, no entanto, apresenta resultados contraditórios devido às diferentes dosagens, aspecto que requer atenção adicional (BOUGRINE et al, 2024).

O efeito da cafeína nas doenças neurodegenerativas tem sido amplamente investigado na última década, visto que está associada à efeitos neuroprotetores e menor risco de declínio cognitivo. Foi demonstrado que a cafeína afeta a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), esclerose lateral amiotrófica (ELA) e doença de Huntington (DH) (KOLAHDOUZAN et al, 2017; RITCHIE et al, 2007).

A adenosina é um agente neuromodulador endógeno amplamente distribuído no SNC. Atua como modulador inibitório do SNC, associado ao cansaço e à sonolência. Suas funções são mediadas pelos receptores A1, A2A, A2B e A3 (FREDHOLM et al, 1999). O acúmulo de adenosina no SNC é apontado como o principal responsável pela fadiga, uma vez que inibe vias dopaminérgicas, trazendo como consequência o aumento da percepção de esforço e redução do desempenho físico e cognitivo (MARTIN et al, 2018).

O mecanismo pelo qual a COVID-19 afeta o SNC não é claro. Várias linhas de evidência levantaram a possibilidade de neuroinvasão pelo SARS-CoV-2, o que pode causar comprometimento do SNC. O principal mecanismo envolvido neste cenário é a neuroinflamação, uma condição de alguns distúrbios neurológicos, como doenças neurodegenerativas, que pode ter sua etiologia advinda de quadros infecciosos como o SARS-CoV-2 (KLEIN et al, 2021; REMSIK et al, 2021). Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 induz uma cascata de ativação de citocinas que pode desencadear e/ou piorar processos neuroinflamatórios (KLEIN et al, 2021; RIBEIRO et al, 2021). Nenhuma literatura disponível caracterizou toda a extensão e duração da resposta neuroinflamatória à COVID-19 em uma grande amostra de pacientes ou comparou o grau de neuroinflamação com a gravidade da disfunção neurológica (REMSIK et al, 2021).

As complicações neurológicas podem desencadear repercussões neuroanatômicas como o volume total da substância cinzenta (DOUAUD et al, 2022), que está envolvido com a gravidade do estado depressivo (BENEDETTI et al, 2021), consistente com as alterações de neuroimagem no estudo de Tian e colaboradores (2022), que caracterizaram alterações cerebrais através de ressonância magnética em pacientes 10 meses após a alta hospitalar e encontraram a atrofia da substância cinzenta no córtex frontal, áreas sensório-motoras do córtex temporal-frontal, córtex temporal-parietal e áreas límbicas esquerdas. Além disso, há a possibilidade de agravamento e neurodegeneração de condições clínicas pré-existentes como a Doença de Parkinson e de Alzheimer (LU et al, 2020). Devemos considerar também

hipometabolismo em áreas como o córtex cingulado anterior e posterior que estão implicados em emoções, memória, depressão e decisão de ação e ainda o envolvimento e déficits episódicos de memória e funções executivas e atencionais anormais (HOSP et al, 2021; HUGON et al, 2021).

A variabilidade do COVID-Longo, levou a uma busca por avaliações mais abrangentes do estado geral do paciente, com a possibilidade de classificar o nível de gravidade e a condição clínica de forma individualizada. Dessa forma, parâmetros laboratoriais são fundamentais para um prognóstico mais preciso. Dentro dessa linha de investigação multifatorial, ressaltamos a importância de ferramentas que possam caracterizar o estado de autopercepção da amostra, como a intensidade subjetiva de fadiga física e mental e as representações cognitivas e emocionais da doença.

1.1. JUSTIFICATIVA

Destacamos que há uma proporção significativa de pacientes se recuperando da infecção por SARS-CoV-2 após a resolução da condição aguda. Em vista do grande número de sobreviventes da COVID-19 que requerem acompanhamento, devemos identificar aqueles que sofrem de recuperação lenta ou incompleta, destacando uma proporção substancial de sobreviventes com uma nova incapacidade (HAYKAL et al, 2023; PANERONI et al, 2021).

Os sintomas pós infecção prejudicam a qualidade de vida e impactam nos sistemas de saúde e na economia, tornando-se uma questão emergente (PANERONI et al, 2021). Nesta pesquisa, apresentamos fatores clínicos pós infecção e os achados podem auxiliar na elaboração de estratégias para controle sintomático (HAJI et al, 2015; HUANG et al, 2021).

Considerando as evidências referidas, entende-se que existem lacunas sobre a COVID-Longa, seu tratamento, moderação dos sintomas ou total recuperação. Neste sentido, este estudo justifica-se devido ao impacto da prevalência e persistência dos sintomas associados à infecção por COVID-19 após a resolução da doença aguda. A caracterização destes sintomas é essencial para o planejamento de serviços clínicos pós agudos e tratamento multidisciplinar. Nosso estudo examina a trajetória clínica após um mínimo de 6 meses pós infecção, visando identificar a COVID-Longa e sua influência na qualidade de vida, função física, cognitiva, social, profissional e atividades diárias (HAYKAL et al, 2023; HUANG et al, 2021; PANERONI et al, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da cafeína nos principais sintomas físicos e cognitivos da COVID-Longa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da cafeína no desempenho físico de pacientes com COVID-Longa;
- Investigar o efeito da cafeína na percepção subjetiva de esforço em pacientes com COVID-Longa;
- Investigar o efeito da cafeína na funcionalidade de indivíduos com COVID-Longa;
- Examinar o efeito da cafeína nas funções executivas de controle inibitório em pacientes com COVID-Longa;
- Avaliar o comprometimento cognitivo nos indivíduos com COVID-Longa.
- Verificar os níveis de lactato pós exercício em pacientes com COVID-Longa;
- Mensurar a concentração de marcadores bioquímicos (proteína C-reativa, ferritina e creatinafosfoquinase) em pacientes com COVID-Longa.

3 DESENVOLVIMENTO- MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo clínico, cujo protocolo foi registrado no *Brazilian Registry of Clinical Trials* (ReBEC) (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9bxptps>). e no Sistema Integrado de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa e Extensão (SIGPEX) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os resultados foram reportados de acordo com o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (CUSCHIERI, 2019).

Os dados foram disponibilizados em OPEN DATA na *Open Science Framework* (OSF) (osf.io/y9wrn).

3.1 DESIGN DO ESTUDO E ALOCAÇÃO

Foi realizado um Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego controlado por placebo. O processo de amostragem foi de conveniência. O recrutamento foi realizado através do cadastro de pacientes disponibilizado pela Secretaria de Saúde de Araranguá, além de divulgação através de mídias sociais e reportagens locais.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório de Biologia do Exercício da UFSC, campus Araranguá- Santa Catarina, na Policlínica do Hospital Regional de Araranguá e no Laboratório de Análises Clínicas Bioanálises do município de Araranguá.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (número 52214221.1.0000.0121) e seguiu as diretrizes da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012.

3.4 COLETA DE DADOS

Os participantes foram avaliados presencialmente no setor de fisioterapia da Policlínica do Hospital Regional de Araranguá após o agendamento prévio. Os testes experimentais ocorreram em três encontros. A primeira visita ocorreu na Policlínica Regional, onde primeiramente foi empregado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Após, foi realizado o Eletrocardiograma de Repouso (ECG), o Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q) (Anexo A), anamnese, questionário sociodemográfico (Apêndice B) e medidas antropométricas. A seguir, foram empregados o *Myalgic Encephalomyelitis International Consensus Criteria* (Anexo B), o *Chalder Fatigue Questionary (Mental and Physical Severity)* (Anexo C), *Brief Illness Perception Questionnaire (B-IPQ)* (Anexo D) e a familiarização com o *Incremental Shuttle Walk Test*.

Após o laudo médico do ECG e a liberação do paciente para atividade física, a segunda visita era agendada. Algumas instruções prévias foram prescritas, como vestimenta adequada, não praticar exercício físico ou ingerir álcool nas 24h anteriores e não consumir cafeína ou estimulantes (chá, energético, refrigerante, chimarrão e chocolate) nas 48h anteriores (BRUTON et al, 2021). O segundo dia de protocolo ocorreu 7 dias após o primeiro, também na Policlínica Regional e consistiu nas intervenções propostas. Após a verificação dos sinais vitais, o participante ingeriu uma cápsula tamanho 00 contendo cafeína ou placebo em um desenho duplo-cego. A cápsula de cafeína continha 3mg/kg. O início dos testes ocorreu após 60 minutos da ingestão das cápsulas cegadas. Puente e colaboradores (2017), realizaram protocolo semelhante, com dose 3mg/kg, início de testes 60 minutos após a ingestão de cápsulas cegadas e encontros separados por 7 dias.

Primeiramente, foi aplicada a Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg a classificação do grau de esforço percebido no momento anterior ao início dos testes. O primeiro realizado foi o *Incremental Shuttle Walk Test (ISWT)* para avaliar a capacidade do exercício. Imediatamente após sua finalização, foi realizada a coleta de lactato sanguíneo através de perfuração com lanceta no dedo indicador do sujeito. O sangue foi aplicado em tiras reagentes (*Roche*[®]) para leitura no lactímetro *Accutrend Plus Roche*[®]. A Escala de Borg foi novamente aplicada para a verificação da percepção de esforço pós exercício. O segundo teste foi a *Short*

Physical Performance Battery (LAURETANI et al, 2019), para a verificação da capacidade funcional. Logo após, o *Stroop Test* foi realizado para avaliação das funções executivas de controle inibitório e por último, o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) para detectar comprometimento cognitivo leve. Os testes cognitivos foram realizados dentro de uma sala particular para a manutenção de silêncio e concentração.

O terceiro encontro ocorreu 24h após o segundo no Laboratório de Análises Clínicas Bioanálises. Os participantes realizaram três exames complementares: ferritina, creatinofosfoquinase (CPK) e proteína C reativa (PCR).

3.5 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Os Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) são considerados padrão ouro na avaliação de novos tratamentos. Este é um estudo clínico com desenho experimental, randomizado e duplo cego com um grupo intervenção e um grupo controle. Os avaliadores não tiveram acesso à sequência de randomização e desconheciam a qual grupo pertencia o paciente. De igual modo, os mesmos desconheciam se pertenciam ao grupo intervenção ou controle.

Uma das formas eficazes de estudos duplo-cegos descritas na literatura é utilizar ferramentas equivalentes para que não seja possível distinção. Dessa forma, para garantir a eficácia do cegamento, as cápsulas utilizadas foram igualadas na aparência, tamanho, textura, odor e método de administração. O método de preparação das cápsulas foi semelhante ao de Puente e colaboradores (2017), onde o responsável não participou dos ensaios experimentais. Nossa randomização foi realizada com base em dados da *Cochrane* (SCHULZ et al, 2002).

Muitos ensaios duplo-cegos são realizados em todo o mundo. No entanto, poucos estudos avaliam sistematicamente as opiniões dos sujeitos do ensaio em relação à identidade do designado tratamento para testar sua eficácia. Em nosso estudo, realizamos o teste para verificação do cegamento, onde os participantes eram questionados sobre qual intervenção havia sido utilizada. O procedimento padrão para obter informações referente ao cegamento, consiste em perguntar aos participantes sobre a alocação do tratamento que eles acham que lhes foi atribuída. As opções apresentadas são: “caféina”, “placebo” e “não sei”. Quando os indivíduos não conseguiam formar uma opinião e respondiam “não sei”, eram solicitados a escolher um dos tratamentos de qualquer maneira (BANG et al, 2004; BOUTRON et al, 2005).

3.6 PARTICIPANTES

Foram alocados para o estudo pacientes diagnosticados com COVID-19, no mínimo nos últimos 6 meses anteriores à pesquisa e que apresentavam sintomas persistentes, de acordo com o *Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria* e também como

demonstrado na pesquisa de Huang e colaboradores de 2021, que realizaram o maior estudo de coorte, com acompanhamento prolongado de pacientes em recuperação do coronavírus-19. Além disso, deveriam ser elegíveis de acordo com critérios de inclusão e exclusão definidos nesta pesquisa.

O tamanho da amostra foi realizado de acordo com o estudo de Daynes e colaboradores (2021) sobre capacidade do exercício, fadiga e cognição em pessoas infectadas por COVID-19, juntamente com o cálculo amostral através do programa *G Power* versão 3.2.0, utilizando poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. A amostra total computada pelo cálculo foi de 28 sujeitos, porém, prevendo uma perda amostral de 20%, o recrutamento mínimo foi estabelecido em 34 voluntários.

Os sujeitos foram convidados a participar do estudo via ligação telefônica ou mensagens do aplicativo *Whatsapp*. No primeiro contato era realizada uma breve descrição do estudo e questões prévias relacionadas aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos:

1. Indivíduos adultos (idade igual ou maior a 18 anos);
2. Participantes de ambos os sexos;
3. Sujeitos com diagnóstico confirmado de COVID-19 no período de anterior de no mínimo 6 meses (HUANG et al, 2021);
4. Indivíduos identificados com COVID-Longa através do *Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria*;
5. Pacientes aptos para realizar exercícios físicos com base no laudo do eletrocardiograma de repouso (ECG) relatados por um médico cardiologista e por meio no *Physical Activity Readiness Questionnaire* (PAR-Q);
6. Sujeitos alfabetizados, com capacidade de comunicação e compreensão verbal.

Foram excluídos:

1. Indivíduos com doença cardiológica diagnosticada (HELLÍN et al, 2021);
2. Participantes com doenças respiratórias prévias (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou fibrose pulmonar);
3. Pacientes com problemas cognitivos graves e/ou doenças neurodegenerativas;
4. Sujeitos com patologias osteomusculares e/ou deformidades funcionais;
5. Pacientes com problemas gástricos (MCLELLAN et al, 2016);
6. Indivíduos que faziam uso de auxiliares ergogênicos;

7. Participantes com distúrbios visuais sem tratamento e/ou daltônicos;
8. Participantes gestantes e/ou lactantes (LANE et al, 1992);
9. Sujeitos tabagistas (MCLELLAN et al, 2016);
10. Indivíduos que faziam uso de antidepressivos tricíclicos (KOT et al, 2008).

3.8 DESFECHOS E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

O *Incremental Shuttle Walk Test (ISWT)* é uma medida válida da capacidade de exercício cardiopulmonar realizado através de uma caminhada progressiva onde a velocidade é controlada a partir de sinais gravados. Pode auxiliar na determinação de resultados de ensaios clínicos e avaliar respostas à tratamentos, sendo utilizado em várias condições de saúde e faixas etárias. Seu desfecho primário é a distância percorrida em metros que está relacionada com a capacidade ao exercício. O teste possui 12 estágios com 1 minuto de duração cada e consiste em caminhar um percurso de 10 metros (m), delimitado por dois cones. A distância máxima é 1020m, o que totaliza 20 minutos de teste. A velocidade inicial é 0,5 metros/segundo (m/s) e a cada minuto é acrescentado 0,17 m/s (equivalente a um aumento de 10 metros por minuto) (HOLLAND et al, 2014; SINGH SJ et al, 2014).

Para mensurar a percepção de esforço na caminhada progressiva, utilizamos a Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg (BORG, 1982), onde o participante utiliza categorias apresentadas em sequência numérica para indicar a intensidade do seu esforço físico percebido. No início e no final do ISWT, foi atribuído um valor entre 0-10, onde 0 representa nenhum esforço e 10 expressa esforço máximo percebido (BORG, 1982; MACHALA et al, 2020).

A *Short Physical Performance Battery (SPPB)* é uma medida da função física global que prevê uma ampla gama de resultados clínicos. É objetiva, rápida e simples de conduzir. Esta ferramenta representa a soma das pontuações de três componentes de relevância funcional: (1) equilíbrio dinâmico, através de três posições distintas com dificuldade progressiva, (2) funcionalidade, através de uma caminhada de 4 metros em velocidade habitual e constante e (3) teste de força de membros inferiores utilizando o teste Senta-Levanta para 5 repetições. Na SPPB, é possível relacionar tempos mais longos para completar as tarefas e o valor da pontuação final com maior risco de quedas, indicativo de incapacidade, dependência funcional e déficits nas Atividades de Vida Diária. A pontuação máxima do teste é 12 (BOHANNON et al, 2010)

O *Stroop Test* é um teste de domínio público que avalia as funções executivas por meio das habilidades de atenção seletiva e controle inibitório. O teste é composto de três cartões com

dificuldade progressiva, visando a nomeação das cores “verde”, “rosa”, “azul” e “marrom”. Todos os cartões possuem a padronização de seis fileiras com quatro itens, totalizando 24 itens em cada cartão. O tempo (segundos) e os erros de cada cartão são contabilizados individualmente. Para os resultados, utilizamos a soma do tempo dos três cartões, a diferença do tempo entre o primeiro cartão (mais fácil) e o terceiro (mais difícil) e o número de erros totais (DUNCAN, 2006; STRAUSS et al, 2006; REGARD, 1981).

O *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* compreende uma extensa bateria de testes neuropsicológicos criado para detectar comprometimento cognitivo leve, através de habilidades cognitivas que incluem domínios visuo-espaciais, atenção, concentração, memória, linguagem, raciocínio, cálculo e orientação. Sua pontuação total é a soma das pontuações de cada tarefa, onde o ponto de corte cognitivo foi definido como <26 e a maior pontuação 30. Um ponto adicional é dado a pessoas com ≤ 12 anos de escolaridade (HOSP et al, 2021; NASREDINE et al, 2005).

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e quartil 25-75, valor absoluto e frequência relativa. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição das variáveis. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste t para amostras independentes ou U de Mann-Whitney para variáveis numéricas e Qui² ou exato de Fisher para categóricas. A comparação dos resultados intragrupos foi feita pelo teste t pareado ou Wilcoxon para variáveis numéricas. O tamanho do efeito foi calculado considerado “pequeno” (0.20–0.50), “médio” (0.50–0.80), ou “grande” (>0.80) (COHEN, 1988). Foi considerado significativo $p < 0,05$. As análises foram realizadas no programa SPSS versão 22.0, no programa G Power versão 3.2.0 e os gráficos por meio do GraphPad Prism. versão 8.0.1.

5 RESULTADOS

Entre 23 de março de 2020 e 03 de agosto de 2021, 10.751 indivíduos passaram pelas Unidades de Saúde do município de Araranguá-SC, infectados com o coronavírus-19. Neste período foram contabilizados 246 óbitos.

Um total de 1044 indivíduos foram convidados a participar deste estudo através de contato telefônico ou via *Whatsapp*. A taxa de resposta ao primeiro contato foi de aproximadamente 27%, referente a 285 pessoas. No contato telefônico, foram empregados previamente os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 58 sujeitos elegíveis que foram

convidados a participar. Do total de 58, houveram 19 desistências (horários incompatíveis, falta de disponibilidade e de transporte), 8 faltas sem justificativa e três perdas: uma devido a um procedimento cirúrgico, outra por alterações no horário de trabalho e a última por mudança de estado. Dessa forma, totalizamos 28 participantes.

Destes 28 integrantes, 100% realizaram os dois encontros na Policlínica do Hospital Regional de Araranguá e 55,1% (16 participantes) efetuaram os exames laboratoriais que fizeram parte do terceiro e último encontro (creatinafosfoquinase, ferritina e proteína C reativa).

A tabela 1 apresenta as características dos 28 participantes, onde a randomização resultou em 13 para o grupo cafeína e 15 para o grupo placebo. Na tabela 1 apresentamos os aspectos sociodemográficos, antropométricos e questionários psicológicos.

Não houve diferença para as características sociodemográficas entre os grupos. Em geral, o índice de massa corporal (IMC) demonstrou sobrepeso (25-29,9). Cerca de 80% da amostra nos dois grupos eram indivíduos sedentários. Nenhum participante havia passado pela Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A *Brief Illness Perception Questionnaire* (B-IPQ) é uma escala de percepção de doença que permite ao paciente descrever o processo pelo qual responde a uma ameaça à sua saúde (CHEN et al, 2011). As respostas de ambos os grupos mostraram que mais da metade da amostra de ambos os grupos possui a percepção da doença como uma ameaça. A *Chalder Fatigue Scale* (CFS) é uma ferramenta utilizada para caracterizar fadiga crônica através de questões da intensidade dos sintomas divididos em fadiga física e fadiga mental. Ambos os grupos apresentaram severidade de fadiga em ambas as situações (BUTLER et al, 1991; PICARELLO et al, 2016).

Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento, randomização e avaliação dos participantes do estudo (n=28).

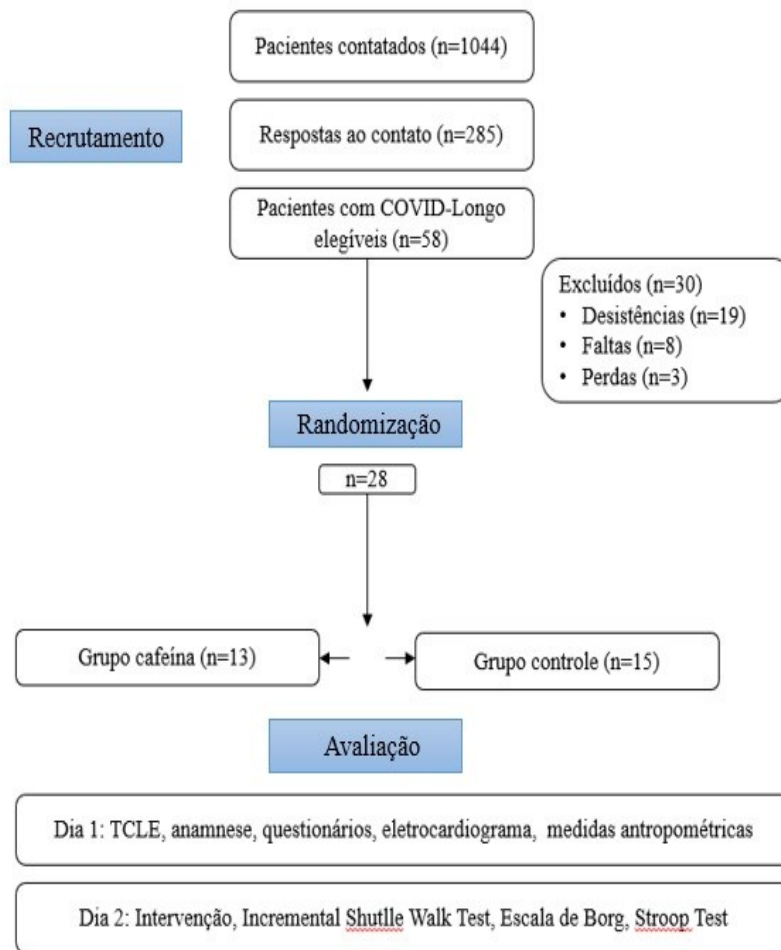


Figura 2: Fluograma. Fonte: do autor (2023). Adaptado de CONSORT.

A tabela 1 apresenta as características dos 28 participantes, onde a randomização resultou em 13 para o grupo caféina e 15 para o grupo placebo. Na tabela 1 apresentamos os aspectos sociodemográficos, antropométricos e questionários psicológicos.

Tabela 1. Características sociodemográficas e antropométricas dos participantes.

	Grupo caféina (n=13)	Grupo placebo (n=15)	<i>p</i> valor
Idade (anos)	44,6 (7,7)	43,5 (5,3)	0,647
Sexo			0,254
Feminino	10 (76,9%)	8 (53,6%)	
Masculino	3 (23,1%)	7 (46,7%)	
IMC (Kg/m²)	26,6 (4,2)	26,0 (3,8)	0,736
			1,000
Escolaridade			
Ensino Fundamental	3 (23,1%)	3 (20%)	
Ensino Médio	5 (38,5%)	6 (40%)	
Ensino Superior	5 (38,5%)	6 (40%)	
Comorbidade			

Depressão	9 (69,2%)	10 (66,7%)	1,000
Ansiedade	7 (53,8%)	10 (66,7%)	0,700
Nível de atividade física			1,000
Ativo	2 (15,4%)	3 (20,0%)	
Sedentário	11 (84,6%)	12 (80%)	
Meses pós COVID-19			1,000
6-12	7 (53,8%)	8 (53,3%)	
13-24	6 (46,2%)	7 (46,7%)	
Taxa de vacinação			0,226
Vacinado (2-3 doses)	13 (100%)	12 (80%)	
Não vacinado	0 (0%)	3 (20%)	
Consumo de cafeína			0,394
Baixo	8 (61,5%)	5 (33,3%)	
Moderado	4 (30,8%)	7 (46,7%)	
Alto	1 (7,7%)	3 (20%)	
B-IPQ	56,8 (10,3)	56,9 (8,9)	0,981
CFQ total	10 (8,5-11)	10 (9-11)	0,793
CFQ- física	6 (5-7)	7 (6-7)	0,211
CFQ- mental	4 (4-4)	4 (3-4)	0,105

Tabela 1: Dados expressos em média e desvio padrão (DP). As variáveis categóricas estão em valor absoluto e frequência relativa (%). IMC: índice de massa corporal. B-IPQ: Brief Illness Perception Questionnaire CFS: Chalder Fatigue Scale. P valor: valor de p para comparação entre os grupos (teste Qui-quadrado ou exato de Fisher e teste t ou Mann-Whitney).

A tabela 2 apresenta os indicadores bioquímicos dos participantes. O lactato foi realizado no segundo dia de protocolo, na Policlínica do Hospital Regional de Araranguá e retrata o tamanho total da amostra (n=28). Os demais indicadores exibem o n=16, onde n=10 no grupo cafeína e n=6 no grupo placebo. A amostra de 16 indivíduos corresponde aos exames realizados no terceiro encontro (creatinafosfoquinase, ferritina e proteína C reativa), no Laboratório de Análises Clínicas Bioanálises. A adesão desta última etapa do estudo foi de 55,1%.

Na tabela 2, podemos observar que a cafeína aumentou significativamente o lactato imediatamente após a caminhada progressiva ($p < 0,05$; $d = 0,71$; $power$ 42%). A creatinofosfoquinase (CPK) não foi diferente entre os grupos. A cafeína aumentou os níveis de ferritina ($p < 0,05$ $d = 1,38$; $power$ 70%). Os valores de proteína C reativa (PCR) indicaram níveis baixos de concentração para todas as amostras, de acordo com os valores de referência (KOS et al, 2003).

Tabela 2. Indicadores bioquímicos dos participantes.

	Grupo cafeína (n=10)	Grupo placebo (n=6)	p valor
Lactato- mmol/Kg*	4,3 [3,7-4,7]	2,9 [2,7-3,3]	0,0001
Creatinofosfoquinase-U/L	76,8 (21,3)	112 (66,8)	0,260
Ferritina- ng/mL	183,1 (118,0)	64,7 (37,3)	0,018
Proteína C reativa- mg/L	<6	<6	-

Tabela 2: Dados expressos em média e desvio padrão (DP) para creatinofosfoquinase e ferritina e mediana e quartis para lactato. A variável PCR expresso valores normais para todos os participantes. P valor: valor de p para comparação entre grupos (teste Qui-quadrado ou exato de Fisher e teste t ou Mann-Whitney). *Lactato n=28. Demais indicadores: n=16.

A cafeína melhorou de modo significativo a capacidade para o exercício físico durante o *Incremental Shuttle Walk Test*, avaliado através da distância percorrida em metros (m) ($p<0,05$) com grande tamanho do efeito ($d=2,5$; $power=99\%$) (Figura 3A). A cafeína aumentou a distância prevista no *ISWT* (m) ($p<0,05$) com grande tamanho de efeito ($d=2,6$; $power=99\%$) (Figura 3B).

Figura 3: O efeito da cafeína na capacidade ao exercício físico no *ISWT*.

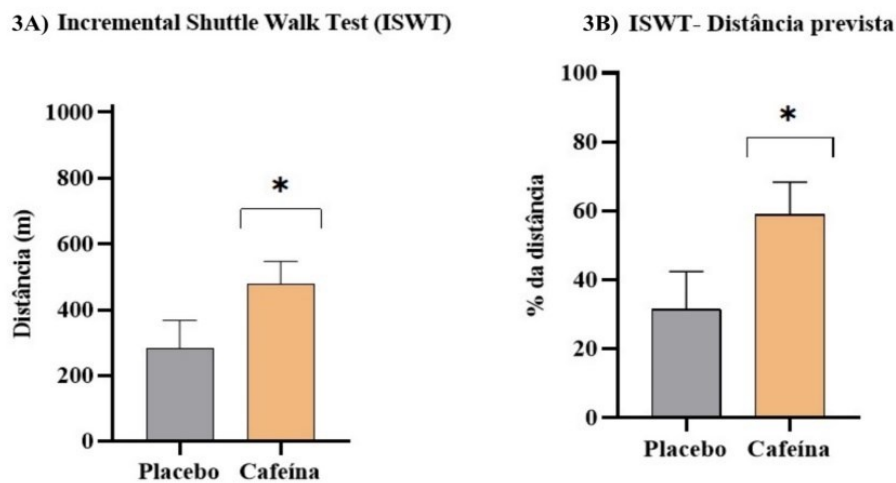


Figura 3: O efeito da cafeína no ISWT. Figura 3A: distância total percorrida no ISWT (m) (máximo 1020m). Figura 3B: porcentagem da distância prevista para o ISWT (normal=80%; máximo=100%). P: valor de p entre os grupos.

A cafeína diminuiu significativamente a percepção subjetiva de esforço pré *ISWT* ($p<0,05$; $d=0,5$; $power\ 27\%$) e pós *ISWT* ($p<0,05$; $d=0,7$; $power\ 49\%$), correspondendo a opção “leve-moderado” na Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg (Figura 4).

Figura 4: O efeito da cafeína na percepção subjetiva de esforço.

4) Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg

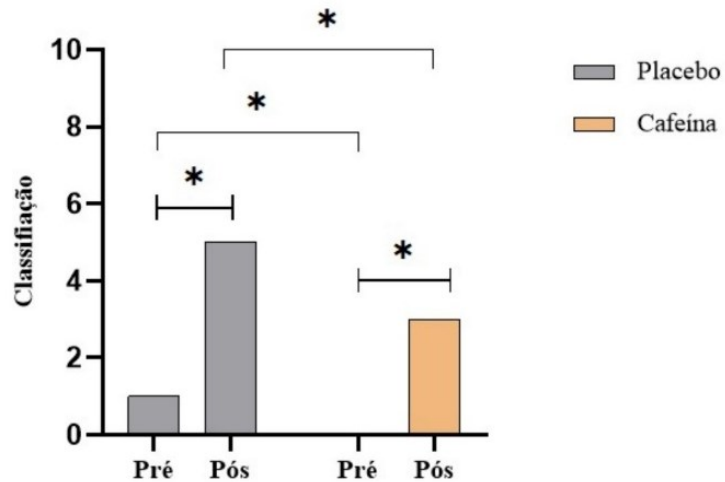


Figura 4: O efeito da cafeína na percepção subjetiva de esforço. Classificação intra e entre grupos da Escala Subjetiva de Esforço de Borg. P valor intra e entre grupos.

Não houve diferença entre os grupos para o desfecho de funcionalidade. A *Short Physical Performance Battery (SPPB)* não obteve pontuação significativamente distinta em nenhum dos seus três subtestes (equilíbrio estático $p=0,786$), velocidade de marcha (4m) ($p=0,185$) e força muscular de membros inferiores ($p=0,217$) e conseqüentemente em seu *score* total ($p=0,151$) (Figura 4).

Figura 5: O efeito da cafeína na funcionalidade na *Short Physical Performance Battery*.

5) Short Physical Performance Battery

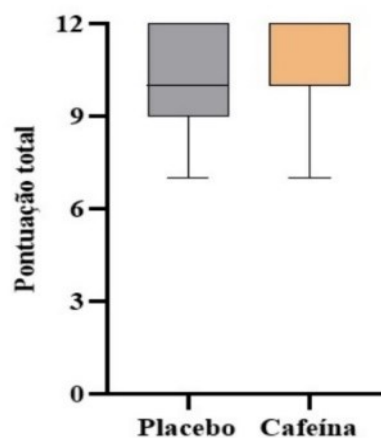


Figura 5: O efeito da cafeína na funcionalidade. Pontuação total dos três subtestes da *Short Physical Performance Battery*. Pontuação máxima=12.

A cafeína diminuiu o tempo total do *Stroop Test* ($p<0,05$; $d=0,7$; $power\ 46\%$). Esse resultado reflete uma vantagem de 20,9 segundos (Figura 6A). A cafeína reduziu a interferência do tempo de tarefa entre o primeiro e o último cartão ($p<0,05$ $d=0,5$; $power\ 25\%$) (Figura 6B). O grupo cafeína obteve menor quantidade de erros durante o teste ($p<0,05$; $d=0,3$; $power:15\%$) (Figura 6C).

Figura 6: O efeito da cafeína nas funções executivas no *Stroop Test*.

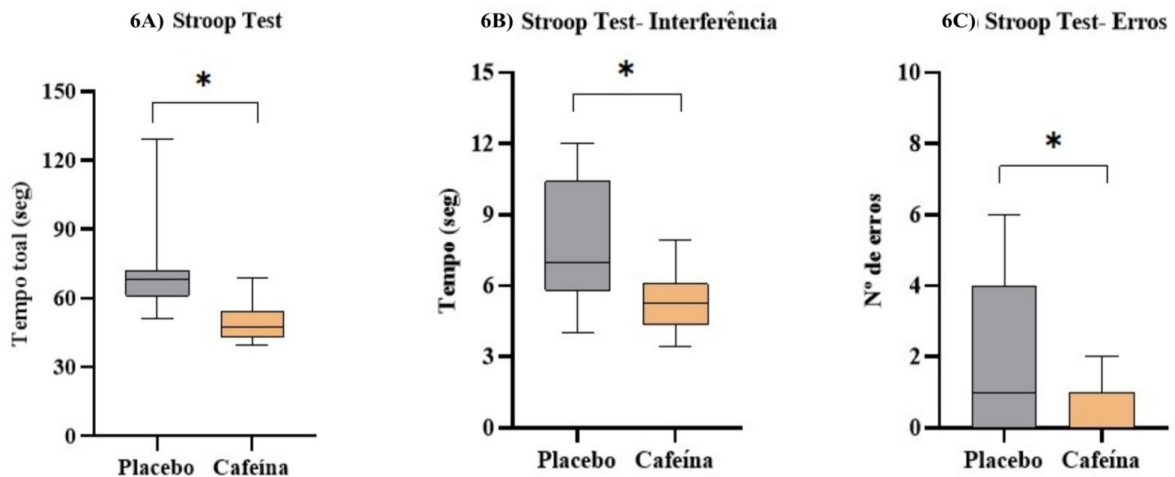


Figura 6: Efeito da cafeína no *Stroop Test*. A cafeína diminuiu o tempo total de teste em segundos (6A) e a interferência entre o primeiro e o último cartão (6B). O grupo cafeína obteve menor número de erros durante o teste (6C).

A cafeína aumentou a pontuação total do *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* ($p<0,05$; $d=0,7$; $power\ 42\%$) (Figura 7A). O grupo cafeína classificou-se como “normal” de acordo com o ponto de corte que é <26 . O grupo placebo obteve a classificação de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) com uma pontuação que varia entre 18-25 pontos ($p=0,0001$) (Figura 7B). Nenhum participante apresentou Comprometimento Cognitivo Moderado (10-17 pontos) ou Comprometimento Cognitivo Grave (<10 pontos).

Figura 7: Avaliação do comprometimento cognitivo leve no *Montreal Cognitive Assessment*.

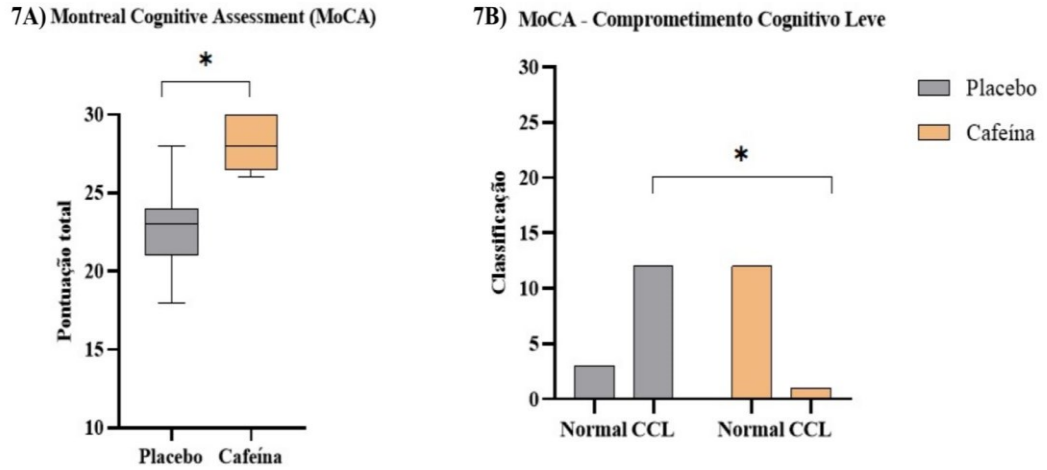


Figura 7: Efeito da cafeína no *Montreal Cognitive Assessment*. A cafeína aumentou a pontuação total de teste (máximo=30 pontos) (Figura 7A). O grupo cafeína classificou-se como ‘normal’ e o grupo placebo foi classificado com CCL/CCM (18-25 pontos) (Figura 7B).

O cegamento realizado em nosso estudo foi bem-sucedido. De acordo com o questionamento sobre intervenção empregada, foi demonstrado que a maioria dos participantes foram incapazes de identificar a qual grupo pertencia. Os resultados mostraram que 53,8% dos indivíduos do grupo cafeína não acertaram sua intervenção assim como 60% do grupo placebo também não conseguiram reconhecê-la ($\chi^2=0,108$; $p=1,000$; $V^2=0,062$).

Figura 8: Avaliação da validade do cegamento do estudo.

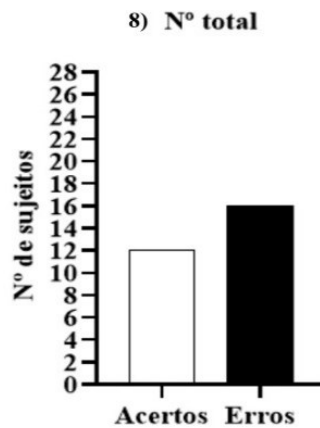


Figura 8: Avaliação da validade do cegamento do estudo. Os resultados para mostraram que 53,8% dos indivíduos do grupo cafeína não acertaram sua intervenção assim como 60% do grupo placebo também não conseguiram reconhecê-la ($\chi^2=0,108$; $p=1,000$; $V^2=0,062$).

6 DISCUSSÃO

A COVID-Longa é considerada uma epidemia com manifestações multisistêmicas pouco compreendidas. Adicionado a isso, foi constatado que a variabilidade das condições

relatadas no pós-COVID-19, não é atribuível à gravidade aguda da doença (HARTUNG et al, 2022; LAI et al; 2023; ZAWILSKA et al, 2022). De acordo com a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), mesmo após a situação emergente, a terapêutica para o coronavírus ainda está sendo desenvolvida e novas abordagens estão sendo adotadas. Neste cenário, é crucial que seja mantida a vigilância, pois o vírus pode evoluir rapidamente.

Em uma pesquisa multicêntrica incluindo dados de 56 países, Davis e colaboradores (2021), rastreamos sintomas ao longo de 7 meses com objetivo de caracterizar a COVID-Longa. Os achados de 91% dos entrevistados apontaram que o tempo de recuperação ultrapassou 35 semanas e os sintomas mais frequentes foram fadiga, mal-estar pós esforço e disfunção cognitiva.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos da cafeína nos sintomas físicos e cognitivos causados pela COVID-Longa. Nos últimos anos, uma série de estudos relataram que os efeitos ergogênicos da cafeína estão bem estabelecidos e replicados, parecendo consistentes para uma ampla gama de modalidades de exercícios, porém, ainda não há dados sobre seu possível efeito em pacientes com COVID-Longa.

No presente estudo, a cafeína (3mg/kg) foi administrada no grupo intervenção para a realização de um protocolo avaliativo com base nos principais sintomas. Consistente com a literatura existente, a fadiga foi o sintoma mais comumente relatado (CAMPOS et al, 2022; HARTUNG et al, 2022; ZAWILSKA et al, 2022). A cafeína demonstrou efeitos benéficos em pacientes com COVID-Longa, destacando maior capacidade ao exercício, redução da percepção de esforço, melhora das funções executivas e cognitivas. Nossos resultados são semelhantes à alguns estudos que mostram a eficácia da cafeína na fadiga física (DUNCAN et al, 2013), percepção de esforço (ASTORINO et al, 2011) e atenção seletiva (BRUNYÉ et al, 2010).

Há evidências de comprometimento do desempenho físico a curto e longo prazo em pacientes infectados por COVID-19 (HUANG et al, 2021; SIMONELLI et al, 2021). Para avaliar a capacidade ao exercício de pacientes com COVID-Longa, utilizamos o *Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)*, que apresenta como desfecho principal a distância total percorrida (PROBST et al, 2012). Testes de caminhada como *ISWT* e o Teste de Caminhada de 6 Minutos, são apontados como padrão ouro e validados para a maioria das doenças pulmonares crônicas (HOLLAND et al, 2014; SIMONELLI et al, 2021; SINGH et al, 2014). Além disso, desempenham um papel fundamental na investigação de aptidão física e prognóstico, tornando-se eficaz para pacientes com COVID-Longa (PANERONI et al, 2021; SINGH et al, 2014), como Huang e colaboradores (2021) que utilizaram o Teste de Caminhada de 6 minutos em um

estudo de coorte, com 1.700 pacientes que apresentaram sintomas entre 6 meses e 1 ano pós infecção. Mesmo em pacientes com sintomas leves, a distância mediana da caminhada foi abaixo do limite normal em 24% da amostra.

A cafeína melhorou significativamente o desempenho durante a caminhada, demonstrado através da distância total, estágio alcançado, número de voltas e distância prevista. Nenhum participante atingiu a distância prevista (>80%) ou a máxima (100%) proposta pelo teste, onde a prevista se refere à >816 metros e a máxima aos 1020 metros completos. A distância prevista é calculada considerando idade, sexo e IMC (PROBST et al, 2012).

Nossos resultados alcançaram a mínima diferença clínica ($\geq 47,5$ metros), representada pelo aumento da distância de 192,5 metros no grupo cafeína, demonstrando grande efetividade da intervenção. Através destes dados, conseguimos levar as evidências científicas para as práticas clínicas de forma relevante (SINGH et al, 2014).

Estes achados são semelhantes ao estudo de Laatar e colaboradores (2021), que realizaram um protocolo de dupla tarefa administrando 100mg de cafeína durante um teste de caminhada e equilíbrio. Como desfecho, obtiveram resultados promissores, considerando a cafeína como alternativa para amenizar o efeito deteriorante. Recentemente, outros estudos mostraram que a cafeína melhora o tempo até a exaustão em exercícios aeróbicos em situações que envolvem executar uma tarefa até a fadiga voluntária, tanto em indivíduos sedentários (LAURENCE et al, 2012) quanto em praticantes recreativos (WANG et al, 2023).

No COVID-Longo, os distúrbios metabólicos do músculo esquelético durante o exercício, são prejudicados mesmo em indivíduos livres de comorbidades e com aptidão física pré COVID-19 (BOER et al, 2022). O lactato é considerado um substrato importante para as mitocôndrias dentro dos músculos, coração e cérebro durante o exercício. Em nosso estudo, a cafeína aumentou os níveis de lactato após o *ISTW*. Nossos resultados sugerem que este aumento ocorre devido ao maior trabalho de fibras musculares tipo II (contração rápida), (LIMA et al, 2004; PELICER et al, 2011), de acordo com a intensidade do exercício (BENEKE et al, 2011). Pouco se sabe sobre o metabolismo muscular durante o COVID-19, porém, mesmo na fase aguda, pacientes infectados não apresentam alterações severas no lactato sanguíneo, indicando função mitocondrial preservada apesar do estado inflamatório (IEPSEN et al, 2022). Na COVID-19, raramente há casos de hiperlactatemia (>2,5 mM), mesmo em pacientes na admissão hospitalar (CASTRO et al, 2020) ou na Unidade de Terapia Intensiva (NARDI et al, 2020). Gupta (2022), ressalta que a lactato desidrogenase (LDH), a enzima final na via glicolítica e geradora de lactato, é um biomarcador promissor, especialmente porque a

intensidade elevada da LDH tem sido relacionada a resultados piores em pacientes com infecções virais como SARS-CoV-2.

Os testes de caminhada e a Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg são utilizados em conjunto em diversas avaliações para intervenção e acompanhamento. A Escala de Borg foi usada recentemente em pacientes com COVID-Longa em exercício máximo e submáximo (BEYER et al, 2023), em teste de esforço (NOPP et al, 2022), na fase aguda da infecção (BLANCO et al, 2022) e pós reabilitação (CURCI et al, 2021).

Aplicamos a Escala de Borg no *ISWT* para mensurar a percepção subjetiva de esforço na caminhada. Nossos resultados demonstram uma diminuição significativa para a condição cafeína, correspondente a opção “leve-moderado” na classificação numérica (BORG, 1982; PANERONI et al, 2021). Nossos resultados são semelhantes aos do estudo de Machala e colaboradores (2020), que encontraram efeitos positivos da cafeína no esforço percebido, após avaliação da distância percorrida em pacientes com patologias cardiorrespiratórias. Outros estudos também ressaltam a influência positiva da cafeína na diminuição da percepção de esforço em diferentes contextos, aumentando o tempo até a exaustão da tarefa. Podemos citar condições como exercício em estado de hipoxia (SMIRMAUL et al, 2017), amostra em indivíduos sedentários (LAURENCE et al, 2012) ou atletas (DUNCAN et al, 2013).

Um aumento nas concentrações extracelulares de adenosina causada por esforço físico pode explicar o aumento do esforço percebido durante o exercício (GRAHAM et al, 2001; XU et al, 2005). Pageaux e colaboradores (2014) especulam sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao efeito negativo da percepção de esforço. A hipótese é que o acúmulo de adenosina no córtex cingulado anterior está relacionado com um maior esforço percebido. A elucidação desta hipótese ocorre devido à uma maior percepção de esforço verificada após 30 minutos de envolvimento com uma tarefa cognitiva e exercício de resistência subsequente. Além disso, há evidências experimentais de estudos *in vitro* e em animais de que a atividade neural aumenta as concentrações extracelulares de adenosina (LOVATT et al, 2012) e que a adenosina induz uma redução no desempenho de resistência (DAVIS et al. 2003). Finalmente, há fortes evidências de que a cafeína reduz a percepção de esforço durante exercícios de resistência em humanos (DOHERTY et al, 2005). Mais pesquisas em humanos e animais são necessárias para confirmar o papel do córtex cingulado anterior e da adenosina na mediação do efeito negativo do esforço mental na percepção de esforço e desempenho durante exercícios subsequentes.

Em contrapartida, Schrader e colaboradores (2013) verificaram os efeitos da cafeína na percepção do esforço e consequente duração do exercício em indivíduos sedentários. Não houve diferença significativa nas avaliações. Os autores sugerem que a redução das

classificações do esforço percebido irá ocorrer em conjunto com a exposição repetida à atividade física, o que não foi o caso da amostra, que era composta por indivíduos sedentários. Estes resultados estão alinhados com uma metanálise focada em esportes coletivos, que não encontrou efeitos da cafeína na percepção de esforço. Os esportes coletivos são caracterizados por esforços de alta intensidade seguidos por períodos de descanso e não seguem um padrão de carga constante, o que poderia explicar a falta de efeito. Além disso, a maioria dos estudos inclui apenas uma avaliação da Escala de Borg, mas seria interessante que estudos futuros considerassem a percepção de esforço ao longo do exercício (BRUTON et al, 2021), ao invés de considerar o registro do esforço somente em uma breve sessão de exercício intenso (ASTORINO et al, 2010; DOHERTY et al, 2005). Corroborando com estes argumentos, estudos de uma metanálise revelaram que a cafeína diminuiu a percepção subjetiva de esforço durante exercícios prolongados, melhorando o desempenho das tarefas propostas (DOHERTY et al, 2005).

A limitação de tarefas físicas e diminuição da força muscular atreladas à uma demora na recuperação, causam um déficit de funcionalidade em pacientes com COVID-Longa (HUANG et al, 2021; PANERONI et al, 2021). Dentro deste contexto, utilizamos *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, já validada como ferramenta para identificar incapacidade em pacientes com patologias respiratórias, como DPOC (MORA et al, 2015) além de avaliação da função dos membros inferiores (GURALNIK et al, 1994), visto que na COVID-Longa, mesmo em pacientes sem deficiências prévias, a contração voluntária máxima do quadríceps foi apenas de 54% (PANERONI et al, 2021). No primeiro ano de COVID-19, a SPPB já começou a ser utilizada em pacientes pós hospitalização (BELLI et al, 2020) e em estudos de intervenção e acompanhamento (PANERONI et al, 2021).

No presente estudo, não houve diferença significativa entre o grupo cafeína e o grupo placebo na *Short Physical Performance Battery (SPPB)*. A SPPB consiste em três subtestes (equilíbrio, marcha e força muscular de membros inferiores). O primeiro teste da SPPB é o de equilíbrio a partir da mudança de posição dos pés para tandem e semi-tandem. Até o momento, as pesquisas relacionadas à cafeína no equilíbrio são limitadas e evidências anteriores indicam que a ingestão aguda pode melhorar (KARA et al, 2018) diminuir ou ter pouco efeito (ENRIQUEZ et al, 2009; LIGUORI et al, 2001) no desempenho do equilíbrio em pé. Essa ambiguidade de resultados, pode estar associada à dose, que varia de 160mg a 400mg nos estudos citados. Já em nosso estudo, a dose foi calculada através de mg/kg, assim como Kara e colaboradores (2018) que realizaram o cálculo de acordo com a massa corporal e obtiveram resultados benéficos. Além da variabilidade da administração das doses, há também as

diferenças metodológicas. Temos na literatura avaliação de equilíbrio em diferentes tarefas, como bipodais nos planos medial, lateral e ântero-posterior (ENRIQUEZ et al, 2009), somente deslocamento no plano ântero-posterior (LIGUORI et al, 2001), unipodal do membro dominante (TALLIS et al, 2013) e avaliação do equilíbrio dinâmico, relacionando com a estabilidade global (KARA et al, 2018).

Outro subteste que compõe a SPPB é o Senta-Levanta, ferramenta clássica de avaliação da força muscular dos membros inferiores e mobilidade, componentes chave do movimento funcional eficiente (RIKLI et al, 2013). O teste de Senta-Levanta é comumente utilizado para avaliação de patologias respiratórias (ZANINI et al, 2015) e na fase aguda da infecção por COVID-19 em uma sintomatologia leve ou moderada (GEREZ et al, 2021). Paneroni e colaboradores (2021), demonstraram que a força muscular pós infecção por COVID-19 afetou 86% dos pacientes de sua amostra, que apresentavam fraqueza de quadríceps. Os resultados contraditórios podem decorrer das amostras aplicadas, que diferem da deste estudo, onde pesquisas anteriores incluíram pacientes na fase aguda da doença (GEREZ et al, 2021) e no momento da triagem hospitalar (KJERULFF et al, 2022), caracterizando indivíduos com maior comprometimento. Além disso, a metodologia utilizada para o teste, não foi a mesma da *Short Physical Performance Battery* e sim o Teste Senta-Levanta empregado de forma individual, em diferentes protocolos, como maior tempo de teste (30 segundos) (GEREZ et al, 2021) ou um minuto (KJERULFF et al, 2022).

A partir dessas informações, concluímos que a SPPB não foi sensível aos pacientes avaliados neste estudo, que apresentaram boa previsibilidade do nível de incapacidade nas atividades diárias, visto que a SPPB está relacionada à capacidade de realizar Atividades de Vida Diária, como mudar e manter a posição corporal, carregar, mover e manusear objetos e padrão de marcha (MORA et al, 2015). Sugerimos que o teste não teve boa sensibilidade em nosso estudo, em virtude da situação clínica da amostra, composta por sujeitos que não apresentaram grave comprometimento agudo, diferente de outros estudos que aplicaram a SPPB com pacientes críticos, poucas semanas pós infecção, com necessidade de oxigenoterapia e hospitalização (ZAMPOGNA et al, 2021). Dentro deste cenário, Bellan e colaboradores (2021), avaliaram pacientes pós COVID-19 4 meses após alta hospitalar utilizando a SPPB para classificar o estado funcional dos pacientes e ressaltaram que esta ferramenta pode não distinguir o nível de desempenho em pacientes sem comprometimentos graves. Como alternativa, pacientes com scores superiores podem ser testados com teste de caminhada de 2 minutos, melhorando a sensibilidade de detecção de comprometimento funcional e avaliando a capacidade aeróbica. O protocolo de caminhada de 2 minutos é frequentemente utilizado em

pacientes com DPOC (LEUNG et al, 2006) com eficácia para pessoas entre 18-85 anos (BOHANNON et al, 2015). Na mesma linha, Sayers e colaboradores (2006), utilizam uma caminhada de 400m para pessoas aparentemente bem funcionais e para as que apresentam maiores limitações, utilizam a SPPB.

A COVID-Longa acarreta importantes consequências neuropsicológicas que devem ser consideradas em um planejamento de reabilitação multidisciplinar. É indispensável ressaltar que mesmo pacientes com infecções agudas leves, possuem a probabilidade de desenvolver prejuízos na atenção e concentração. No entanto, tal declínio pode passar despercebido pelos afetados, contudo, pode possuir implicações a longo prazo. O ideal seria identificar essas alterações no período subagudo para entender melhor o curso temporal da progressão ou potencial reversibilidade das alterações cognitivas após COVID-19 (BRUTTO et al, 2021; HUANG et al, 2021). Dentro deste cenário, utilizamos o *Stroop Test* (REGARD, 1981) e a *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* (NASREDINE et al, 2005) para avaliar as funções executivas e o comprometimento cognitivo.

A cafeína aprimorou a função executiva de controle inibitório demonstrada através da habilidade na execução das tarefas dos três cartões do *Stroop Test*. A cafeína diminuiu o tempo para conclusão do teste, interferência entre os cartões e taxa de erros. De acordo com Premraj e colaboradores, (2022), a atrofia hipocampal e cortical, alterações hipóxico-isquêmicas e doenças de pequenos vasos, secundários da inflamação e estresse oxidativo durante a COVID-19, poderiam ser os responsáveis pela disfunção cognitiva.

A cafeína é frequentemente consumida para aumentar a atenção direcionada a objetivos (SHARMA et al, 2022). Petersen e colaboradores (2012), descreveram que a atenção não é uma construção unitária, mas que contém três estágios: desvincular a atenção de seu alvo atual, mudar a atenção para um novo foco e processar o novo alvo. A orientação voluntária para informações visuais foi associada a redes de controle no córtex frontal dorsal e parietal dorsal que enviam a atividade no córtex visual para favorecer o processamento de estímulos importantes ao invés de irrelevantes (CORBETTA et al, 2008; GREENT et al, 2007). Dessas redes, o efeito da cafeína no desempenho do *Stroop Test* que mapeia o conceito de atenção executiva, tem sido o mais amplamente estudado. Estudos eletrofisiológicos descobriram que a cafeína pode melhorar os marcadores neurais de atenção seletiva (LORIST et al, 1994; RUIJTER et al, 2000).

Mesmo em indivíduos que possuem baixo consumo de cafeína (<300mg diárias), sua ingestão aguda demonstrou efeitos benéficos na precisão e velocidade de resposta (SMITH et al, 2013). O uso crônico de cafeína não demonstrou melhorar as latências de resposta de escolha

(JUDELSON et al, 2005). Consistente com nossas descobertas, Ajjimaporn e colaboradores (2022), demonstraram recentemente que a cafeína (50mg) aprimora as funções cognitivas, através de um estudo randomizado duplo-cego que avaliou a velocidade do processamento visuomotor, memória e atenção. Kenemans e colaboradores (1999), apontam que a cafeína é benéfica para seletividade no processamento de informações, testada pelo *Stroop Test*, onde participantes obtiveram menor taxa de erros quando tratados com 250mg de cafeína, mas não obtiveram efeitos significativos na velocidade de conclusão do teste. Atualmente, Wu e colaboradores (2024), realizaram um Ensaio Clínico Randomizado e duplo cego para avaliar o efeito da cafeína (3mg/kg) na capacidade cognitiva de jogadores de elite de esportes eletrônicos. Os autores realizaram o *Stroop Test* e o grupo cafeína concluiu a tarefa em menor tempo. Em contrapartida, em um estudo para explorar os efeitos da cafeína (3mg/kg) na manutenção das habilidades após exercício simulado de esgrima, a cafeína não obteve diferenças significativas no *Stroop Test*, que foi empregado para investigar o tempo de reação nos atletas (BOTTOMS et al, 2013).

Evidências de estudos eletrofisiológicos mostraram de forma confiável que a cafeína aumenta os Potenciais Relacionados à Eventos (PRE's) que estão relacionados ao processamento seletivo de informações relevantes (LORIST et al, 1994; RUIJTER et al, 2000), sugerindo que a cafeína pode levar a um desempenho aprimorado quando informações relevantes devem ser selecionadas em vez de informações irrelevantes, como é necessário durante testes incongruentes na tarefa Stroop,

A COVID-Longa acarreta em danos ao sistema nervoso e consequentes repercussões como déficits cognitivos e encefalite. A fisiopatologia da doença é complexa, incorporando neuroinflamação, ruptura da barreira hematoencefálica, e hipóxia (HUGON et al, 2022). O *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* é um instrumento com a finalidade de detectar deficiências cognitivas através da abordagem de múltiplos domínios. No grupo controle, encontramos um perfil cognitivo característico de comprometimento cognitivo pós-COVID. Nossas descobertas são semelhantes a estudos onde os sintomas cognitivos do paciente foram descritos como "Brain Fog", termo referente a chamada "névoa cerebral" (GRAHAM et al, 2021; ZHOU et al, 2020). Em nosso estudo, o grupo cafeína obteve uma maior pontuação no *MoCA test*, apresentando melhor estado cognitivo, visto pela pontuação da maioria <26. O grupo controle ficou entre as pontuações 18-25, caracterizando Comprometimento Cognitivo Leve (NASREDINE et al, 2005). O domínio de atenção e memória foram os mais afetados. Em contraste, as questões sobre orientação (tempo e espaço) e fluência fonêmica tiveram pouco prejuízo.

O MoCA foi aplicado para avaliação de sequelas do COVID-19 em pacientes internados, com um mês após alta hospitalar (ALEMANNO et al, 2021), em pacientes com mais de três meses de sintomas após a data do diagnóstico (DRESSING et al, 2021), avaliando o comprometimento cognitivo (HOSP et al, 2021). Hugon e colaboradores (2022), ressaltaram as queixas de confusão mental e sintomas cognitivos em pacientes com COVID-Longa e relacionaram esses sintomas com disfunção no córtex cingulado. O córtex cingulado está envolvido em muitas funções cognitivas. Estudos experimentais e clínicos anteriores mostraram que o córtex cingulado anterior e posterior estão implicados em emoções, memória, depressão e decisão de ação (LICHENSTEIN et al, 2016).

Atenção, memória, fluência verbal, velocidade de processamento de informações e comprometimento do funcionamento executivo são complicações bem conhecidas após inflamação grave dos pulmões com múltiplos mecanismos suspeitos (HADAD et al, 2022). Um possível mecanismo para os sintomas cognitivos pós-COVID-19 é o aumento exacerbado da concentração plasmática de citocinas, associada à infecção (HADAD et al, 2022; MEHTA et al, 2020). Todos os participantes em nosso estudo tiveram doença aguda leve de COVID-19; portanto, a gravidade da infecção aguda provavelmente não é a razão para os sintomas cognitivos e desempenho neuropsicológico abaixo das expectativas.

O tratamento para o déficit cognitivo pós COVID-19 ainda não está claro (HADAD et al, 2022). Muitos dos nossos participantes relataram dificuldade em retornar ao cargo profissional anterior e relataram dificuldades nas Atividades de Vida Diária.

A variabilidade da COVID-Longa, levou a uma busca por biomarcadores de gravidade para gerenciar os pacientes e prevenir complicações fatais. Embora o estado clínico dos pacientes determine algumas de suas necessidades, parâmetros laboratoriais facilitam a avaliação e o prognóstico.

A proteína C-reativa (PCR) (mg/L) está bem estabelecida como um marcador de inflamação sistêmica associado às infecções graves. As concentrações de PCR na infecção por COVID-19 refletem a gravidade da doença e a magnitude da resposta inflamatória aguda, sendo utilizada também como um prognóstico. No presente estudo, não houve diferença significativa nos valores da proteína C reativa entre os grupos. Este resultado se deve à alguns fatores como, nossa amostra não estar na fase aguda da infecção (SMILOWITZ et al, 2021), sem necessidade hospitalização (SMILOWITZ et al, 2021), sem desfechos associados como pneumonia, embolia pulmonar (WU et al, 2020). A proteína C reativa elevada está presente em sua maioria em homens acima de 64 anos, fumantes, consumidores de altas doses diárias de álcool (>30g) (OMS) e com obesidade grau I ou superior (Índice de Massa Corporal acima de 30), além de

sua relação com a baixa saturação de oxigênio (LENTNER et al, 2021; SMILOWITZ et al, 2021). Os pacientes do presente estudo não apresentavam infecção viral ativa por ou alguma outra comorbidade que pudesse aumentar os níveis de PCR, como embolia pulmonar, patologia cardíaca, artrite reumatóide, meningite, pancreatite, influenza, pneumonia, entre outras (SMILOWITZ et al, 2021).

Smilowitz e colaboradores (2021) mostraram que níveis elevados de PCR estavam presentes em pacientes internados, com influência no tempo de internação, onde indivíduos internados e liberados em até 24h, apresentaram uma menor concentração de PCR, concordando com Lentner e colaboradores (2021) que concluiu que há uma associação entre os níveis de PCR e o tempo de permanência no hospital. Da mesma forma, um estudo com 1.800 pacientes com COVID-19, descobriu que níveis de PCR $\geq 40,0$ mg/L foram associados a 31,9% de risco de mortalidade em comparação com 15,0% dos riscos em pacientes com níveis de PCR $< 40,0$ mg/L (STRINGER et al, 2021). O estudo de Moua e colaboradores (2020), é a primeira meta-análise dose-resposta entre o consumo de café e o nível de PCR de pesquisas transversais. Como desfecho, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada na maioria dos estudos quando os dados foram estratificados por sexo ou localização geográfica. Porém, três dos estudos avaliados, que obtinham maior tamanho de amostra, apresentaram associações inversas ou positivas entre o consumo de café e o nível de PCR. Portanto, parece natural especular que o consumo de café provavelmente está inversamente associado ao nível de PCR. Em contraste, um estudo pré-clínico forneceu evidências de efeitos anti-inflamatórios da cafeína em um estudo com ratos pelo período de três semanas (7,5 a 15 mg/kg), que resultou na diminuição dos níveis de PCR (OWOYELE et al, 2015). Outras questões interferiram nos resultados da metanálise como dose de cafeína, IMC, consumo de álcool e tabagismo, caracterizando uma população heterogênea.

As inconsistências entre os estudos, pode ser devido às pequenas amostras e doses de cafeína iguais para uma amostra heterogênea (WEDICK et al, 2011). As inconsistências entre os estudos podem ser explicadas por diferenças na população de estudo, quantidade de cafeína administrada, duração da intervenção e histórico de patologias pregressas. Dadas associações conflitantes, fatores como tabagismo e IMC podem ser atribuídos a essas variações, assim como a interação com o gênero precisa ser mais explorada (MOUA et al, 2020; WEDICK et al, 2011). Valores frequentes de PCR, em vez de apenas o valor de admissão e algumas outras medições esporádicas, combinados com medidas de intervenções terapêuticas, devem fornecer modelagem prognóstica, levando a um tratamento mais eficaz.

O mecanismo subjacente por trás da associação negativa entre o consumo de café e o nível de PCR pode ser explicado da seguinte forma. Primeiro, como componentes importantes do café, a cafeína demonstrou atenuar a inflamação ou diminuir o nível de PCR em estudos com animais. Owoyele e colaboradores (2015) descobriram que a cafeína poderia diminuir o nível plasmático de PCR diretamente. As evidências existentes sugeriram que o consumo de café estava associado a um nível mais baixo de PCR sérico (ZHANG et al, 2008).

Os testes laboratoriais combinados com a avaliação clínica podem permitir uma avaliação rápida da condição do paciente, sendo possível detectar precocemente casos graves e encontrar a abordagem ideal para a individualidade de casos com COVID-19, com uma intervenção já direcionada. Dessa forma, a ferritina sérica é particularmente interessante devido ao seu potencial papel diagnóstico e prognóstico, visto que é conhecida por estar elevada em condições inflamatórias. Durante a infecção, a frequente hiperferritinemia causada pela inflamação devido à infecção, representa uma indicação para reconhecer pacientes de alto risco, visto sua associação à admissão em unidade de terapia intensiva e alta mortalidade (CHENG et al, 2020; MEHTA et al, 2020).

A ferritina sérica, que é uma complicação da infecção viral, está relacionada com a recuperação deficiente de pacientes com COVID-19 e com função pulmonar prejudicada (CHENG et al, 2020; MEHTA et al, 2020; ZHOU et al, 2021). Alguns estudos relataram que altos níveis de ferritina estavam presentes em pacientes cujos casos eram graves e sua diminuição indica o controle da inflamação (CHENG et al, 2020; LU et al, 2020; ZHOU et al, 2021), como por exemplo Zhou e colaboradores (2021) que demonstraram que pacientes com quadros graves de COVID-19 apresentaram níveis de ferritina acima de 300ng/ml, com diferenças significativas entre casos graves e moderados e sobreviventes e não sobreviventes.

Li e colaboradores (2020) demonstraram que o nível de ferritina foi o último marcador laboratorial a retornar ao valor normal. A proteína C reativa, por exemplo, voltou ao normal 5 dias antes. Além disso, outros estudos relataram que a ferritina não diminuiu ao longo do tempo ou após tratamento (NI et al, 2020). A tempestade de citocinas na infecção por COVID-19 e a exagerada resposta da ferritina, participam do desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que é a principal causa de mortalidade do vírus. Embora a PCR seja um reagente clássico de fase aguda, na ausência de infecção ou trauma, sua concentração é biologicamente estável por um longo período de tempo. Mais precisamente, a concentração de ferritina de mais de 500 ng/mL prevê até 58% de mortalidade (MEHTA et al, 2020).

Sung e colaboradores (2018), concluíram que a ferritina sérica foi reduzida em indivíduos que bebiam ≥ 3 cafés por dia em comparação com aqueles que bebiam < 1 café por

dia e concluíram que o consumo frequente de café pode estar relacionado com anemia. Além disso, Morck e colaboradores (1983), destacam que os níveis de ferritina podem variar de acordo com a alimentação e com o tempo entre a refeição e a cafeína, onde, o consumo de cafeína 1 hora antes das refeições, não diminui a absorção de ferro, mas o consumo simultâneo pode ser um inibidor mais potente. Dessa forma, percebemos que os efeitos inibitórios da cafeína na absorção de ferro podem refletir diferenças nos padrões de consumo.

Dessa forma, que colocaram que é preciso levar em consideração também, o papel de intensificadores e inibidores dietéticos na absorção de ferro. Com isso, o padrão alimentar individual pode influenciar modulação da biodisponibilidade e no acúmulo de ferro.

Nessa mesma linha Zijp e colaboradores (2000) pesquisaram a absorção do ferro em algumas refeições e em dietas integrais e identificaram que a cafeína faria poderia inibir o ferro em 60% quando consumida através de chá ou café em uma quantidade superior a 150ml juntamente com a refeição. Porém, esses valores podem ser modificados de acordo com a dieta, visto que assim como inibidores, também possuímos potencializadores da absorção de ferro, como alimentos com vitamina C e de origem animal como carnes, ovos e peixes. Este estudo também destaca a variação do teor de ferro das refeições, que neste caso teve uma alta variabilidade (entre 1,4mg e 6,9mg).

Há uma complexidade de fatores que afeta a absorção de ferro. A capacidade da cafeína de inibição é dependente de sua concentração, horário de consumo e dieta. Destacamos que a cafeína consumida neste estudo foi uma dose baixa (3mg/kg), podendo não ter atingido à quantidade colocada por Sung e colaboradores (2018) que esse efeito seriam com 3 ou mais xícaras de café e corroborando também, com a colocação de Morck e colaboradores, sobre a inibição ser dose dependente.

Fraqueza muscular e níveis elevados de creatina quinase (CPK) sérica são comumente encontrados em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda. A elevação do nível sérico de CPK é provavelmente resultado de miopatia do músculo esquelético (LEUNG et al, 2005). Como já relatado, dor muscular e fadiga foram identificados como sintomas comuns no COVID-19 (ORSUCCI et al, 2020). No primeiro ano de pandemia começou a ser discutida a relação entre o aumento dos níveis séricos da enzima creatinafosfoquinase (CPK) e um pior prognóstico (ORSUCCI et al, 2021). A fraqueza miopática foi documentada em pacientes com curso grave da doença de coronavírus-19, no entanto, o mecanismo de dano ao músculo esquelético pareceu indefinido (ISLAM et al, 2020).

Esta informação já foi confirmada por estudos recentes sobre gravidade da doença (ORSUCCI et al, 2021), mortalidade (ZHANG et al, 2021). Considerando as características

básicas comumente ligadas a cursos mais graves da doença, os níveis de CPK foram influenciados pelo sexo, mas não pela idade ou IMC. Sobre as comorbidades, doença renal crônica, isquemia cardíaca e hipertensão ligadas à idade avançada, estão fortemente associadas ao aumento de CPK. Além disso, valores aumentados, estavam presentes no momento da internação, porém, retornaram aos valores normais antes da alta hospitalar (ORSUCCI et al, 2021). Um estudo inicial de Mao e colaboradores, relatou que “lesão muscular esquelética” (“quando um paciente apresentava dor muscular esquelética e CPK sérica elevada”, superior a 200 U/L) era significativamente mais frequente apenas em casos graves de COVID -19.

Portanto, foi demonstrado que os níveis séricos de CPK estão aumentados em pacientes que necessitaram de ventilação invasiva (ORSUCCI et al, 2021) e prolongada (ISLAM et al, 2021), assim como é um indicador de pior prognóstico para a doença de coronavírus-19 (ORSUCCI et al, 2020) e fraqueza muscular (MADIA et al, 2020). Embora a infecção direta do músculo voluntário seja incerta ou rara e ainda não comprovada, a disfunção muscular transitória é comum durante o curso da COVID-19. A influência do coronavírus no músculo voluntário precisa ser esclarecida. No entanto, os dados sobre esse marcador de dano muscular foram mencionados apenas brevemente na maioria dos artigos. Mesmo que pareça existir alguma associação entre os níveis de CK e os resultados clínicos de pacientes infectados por SARS, os mecanismos precisos ainda são desconhecidos (LEUNG et al, 2005; ORSUCCI et al, 2021).

Apesar dos interesses compartilhados em todo o mundo para fornecer opções terapêuticas eficazes contra o SARS-CoV-2, não existe tratamento antiviral específico e as opções primárias são baseadas no tratamento da sintomatologia e no suporte vital. Nesta pesquisa, verificamos os possíveis benefícios à saúde que a cafeína pode fornecer, direta e indiretamente em termos de infecção por SARS-CoV-2, ao exercer seu efeito ergogênico e broncodilatador. Contudo, mais estudos são necessários para investigar os desfechos de uso a longo prazo.

7 CONCLUSÃO

As descobertas acerca da COVID-Longa ainda possuem lacunas. Inicialmente, a maioria das pesquisas foram conduzidas com pacientes na fase aguda da infecção e os estudos sobre as sequelas crônicas apresentavam, em sua maioria, amostra pequena e dificuldade de acesso aos pacientes. São necessários novos estudos, nas diversas áreas de conhecimento, para a atuação multiprofissional nas condições pós-COVID-19, uma vez que, a literatura científica

produzida até o momento é inconclusiva em diversas questões, como o curso da doença, seu tratamento e sequelas.

Neste Ensaio Clínico Randomizado, confirmamos o alto comprometimento físico e cognitivo de sobreviventes do coronavírus-19 e a frequência e prevalência de sintomas persistentes por mais de 6 meses. Com a cafeína, grandes efeitos foram obtidos no desempenho ao exercício físico, menor esforço percebido, aprimoramento das funções executivas de controle inibitório e cognição. Nossos desfechos foram demonstrados por testes que englobam as principais queixas da COVID-Longa.

Visto que atualmente o tratamento está baseado no controle sintomático, este estudo sugere que a cafeína pode ser utilizada como abordagem para neutralizar as sequelas crônicas causadas pela COVID-Longa e consequentemente auxiliar os indivíduos a retornarem progressivamente aos exercícios físicos e tarefas diárias. Contudo, mais estudos são necessários para investigar quais fatores são relacionados a estes achados.

REFERÊNCIAS

- Aguilera JFT, Morcillo JJ, Zarapuz AR. Central and Peripheral Fatigue in Physical Exercise Explained: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 19(7): 3909; 2022.
- Ajjimaporn A, Noppongsakit P, Ramyarangsi P, et al. A low- dose of caffeine suppresses EEG alpha power and improves working memory in healthy University males. *Physiol Behav*. 256; 113955; 2022.
- Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *Plos One*. 16(2); 2021.
- Alves AC, Bristot VO, Limana MD, et al. Role of adenosine A_{2A} receptors in the central fatigue of neurodegenerative diseases. *J Caffeine and Adenosine Res*, 9(4), 145–156; 2019.
- Araújo N, Silva I, Campos P, et al. Long-term neurological complications in COVID-19 survivors: study protocol of a prospective cohort study (NeurodegCoV-19). *BMJ Open*. 13(7): e072981; 2023.
- Astorino TA, Roberson DW Efficacy of acute caffeine intake for short-term, high-intensity exercise performance: a systematic review. *J Strength Cond Res*. 24:257–265; 2010.
- Astorino TA, Terzi MN, Roberson DW, et al. Effect of caffeine intake on pain perception during high intensity exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 21(1) 27–32; 2011.
- Bang H, Ni L, Davis C. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials*. 25(2):143-56; 2004.
- Bellan MD, Soddu D, Balbo PM, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA*; 4(1):e2036142; 2021.
- Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J*. 56(4); 2020.
- Benedetti F, Palladini M, Paolini M, et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun. Health*. 18:100387; 2021.
- Beneke R, Leithäuser RM, Ochentel O. Blood lactate diagnostics in exercise testing and training. *Int J Sports Physiol Perform*. 6(1):8-24; 2011.
- Beyer S, Haufe S, Dirks M, et al. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. *PLoS One*. 18(10): e0292928; 2023.
- Blanco CR, Uretra CB, Lazo EA, et al. Breathing exercises versus strength exercises through telerehabilitation in coronavirus disease 2019 patients in the acute phase: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 36(4):486-497; 2022.

- Boer E, Petrache I, Goldstein NM, et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 205(1): 126–129; 2022.
- Bohannon RW, Wang YC, Gershon RC. Two-minute walk test performance by adults 18 to 85 years: normative values, reliability, and responsiveness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(3):472-477.
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 14(5):377-381; 1982.
- Bottoms L, Greenhalgh A, Gregory K. The effect of caffeine ingestion on skill maintenance and fatigue in epee fencers. *J Sports Sci.* 31(10):1091-9; 2013.
- Bougrine H, Ammar A, Trabelsi K, et al. Optimizing Short-Term Maximal Exercise Performance: The Superior Efficacy of a 6 mg/kg Caffeine Dose over 3 or 9 mg/kg in Young Female Team-Sports Athletes. *Nutrients.* 16(5): 640; 2024.
- Boutron I, Estellat C, Ravaud P. A review of blinding in randomized controlled trials found results inconsistent and questionable. *J Clin Epidemiol.* 58(12):1220-6; 2005.
- Boyas S, Guével A. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. *Ann Phys Rehabil Med.* 54(2):88–108; 2011.
- Brunyé TT, Mahoney CR, Lieberman HR, et al. Caffeine modulates attention network function. *Brain Cogn,* 72(2): 181-8; 2010.
- Brutto OHD, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 28(10): 3245–3253; 2021.
- Bruton AG, Puyalto JM, Pardos BM, et al. Does Acute Caffeine Supplementation Improve Physical Performance in Female Team-Sport Athletes? Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 13(10): 3663; 2021.
- Butler S, Chalder T, Ron M, et al. Cognitive behaviour therapy in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 54(2):153-8; 1991.
- Campos MC, Nery T, Starke AC, et al. Post-Viral Fatigue in COVID-19: A Review of Symptom Assessment Methods, Mental, Cognitive, and Physical Impairment. *Neurosci Biobehav Ver.* 142:104902.; 2022.
- Castro VM, McCoy TH, Perlis, RH. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in eastern Massachusetts. *JAMA.* 3, e2023934; 2020.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 363(9413):978–88; 2004.
- Chee HK, Oh SJ. Molecular vibration-activity relationship in the agonism of adenosine receptors. *Genomics Inform.* 11:282-288; 2013.

Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 1;226(9):1593-1607; 2022.

Chen SL, Tsai JC, Chou KR. Illness perceptions and adherence to therapeutic regimens among patients with hypertension: A structural modeling approach. *Int. J. Nurs. Stud.* 48(2):235-45; 2011.

Cheng L, Li H, Li L. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 34(10):e23618.

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. NJ:Lawrence Erlbaum Associates P, editor. Upper Saddle River; 1988.

Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron.* 58(3):306–324; 2008.

Curci C, Negrini F, Ferrillo M, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in postintensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 57(3):443-450; 2021.

Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth.* S27–S30; 2019.

Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Clinical Med.* 38:101019; 2021.

Davis JM, Zhao Z, Stock HS, et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284(2):R399–R404; 2003.

Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, et al. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – A cohort study. *Chron Respir Dis.* 18: 14799731211015691; 2021.

Doherty, M and Smith, PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 15: 69–78, 2005.

Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 604(7907):697; 2022.

Duncan MJ, Stanley M, Parkhouse N, et al. Acute caffeine ingestion enhances strength performance and reduces perceived exertion and muscle pain perception during resistance exercise. *Eur J Sport Sci.* 13(4):392-399; 2013.

Enriquez A, Sklaar J, Viirre E, et al. Effects of caffeine on postural stability. *Int Tinnitus J.* 15(2):161-3; 2009.

Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care.* 31(5):562–75; 2014.

- Fredholm BB, Beattig K, Holmen J, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 51(1):83-133; 1999.
- Gerez JJG, Hernandez MS, Lazo EA, et al. Short-Term Effects of a Respiratory Telerehabilitation Program in Confined COVID-19 Patients in the Acute Phase: A Pilot Study. *18(14): 7511; 2021.*
- Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med.* 31(11):785–807; 2001.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 1073–1085; 2021.
- Grentt JT, Woldorff MG. Timing and sequence of brain activity in top-down control of visual-spatial attention. *PLOS Biology.* 5(1):e12; 2007.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 49(2):M85-94; 1994.
- Gupta GS. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Inflammation.* 45(6): 2091–2123; 2022.
- Hadad R, Khoury J, Stanger C, et al. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *J Neurovirol.* 28(3): 430–437; 2022.
- Haji FA, Rojas D, Childs R. Measuring cognitive load: performance, mental effort and simulation task complexity. *Med Educ.* 49(8): 815-27; 2015.
- Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *eClinicalMedicine.* 17;53; 2022.
- Haykal MA, Menkes DL. The clinical neurophysiology of COVID-19-direct infection, long-term sequelae and para-immunization responses: A literature review. *Clin Neurophysiol Pract.* 8: 3–11; 2023.
- Heckman MA, Weil J, Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci.* 75(3):R77-87; 2010.
- Hellín JG, Delgado DV. Energy Drinks and Sports Performance, Cardiovascular Risk, and Genetic Associations; Future Prospects. *24;13(3):715; 2021.*
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J;* 44(6):1428-46; 2014.
- Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 1-14; 2021.

- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 397:220–232; 2021.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497–506; 2020.
- Hugon J, Msika EF, Queneau M. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*. 269(1): 44–46; 2022.
- Iepsen UW, Plovsing RR, Tjelle K, et al. The role of lactate in sepsis and COVID-19: Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Exp Physiol*. 107, 665–673. 10.1113; 2022.
- Islam B, Ahmed M, Islam Z, et al. Severe acute myopathy following SARS-CoV-2 infection: a case report and review of recent literature. *Skelet Muscle*. 11:10; 2021.
- Jacobs LG, Paleoudis EG, Bari DLD, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*,15:(12); 2020.
- Judelson DA, Armstrong LE, Sökmen B, Roti MW, Casa DJ, Kellogg MD. Effect of chronic caffeine intake on choice reaction time, mood, and visual vigilance. *Physiol Behav*. 85(5):629–634; 2005.
- Kara M, Patlar S, Stoffregen T, et al. Effect of caffeine on standing balance during perceptual-cognitive tasks. *MoHe*. 7(2):167-175; 2018.
- Karayigit R, Forbes SC, Osmanov Z, et al. Low and Moderate Doses of Caffeinated Coffee Improve Repeated Sprint Performance in Female Team Sport Athletes. *Biology*. 11:1498; 2022.
- Kenemans JL, Wieleman JST, Zeegers, M, et al. Caffeine and Stroop Interference. *Pharmacol Biochem Behav*. 63(4):589–598, 1999.
- Kjerulff J, Bach A, Vaeggemose U, et al. Implementation and findings on a one-minute sit-stand test for prehospital triage in patients with suspected COVID-19-a pilot Project. *BMC Emerg Med*. 31;22(1):54; 2022.
- Klein R, Soung A, Sissoko C. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Sq* [Preprint]. 2021 Oct 29:rs.3.rs-1031824.
- Knight CA, Knight I, Mitchell DC, et al. Zepp, Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: Estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food Chem Toxic*. 42, 1923–1930; 2004.
- Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 23(4): 272–290; 2017.
- Kot M, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep*. 60(6): 789-97; 2008.

- Kos SR, Bekers O, Gubbels A, et al. Evaluation of two new high-sensitivity methods for C-reactive protein. *40*: 398–405; 2003.
- Laatar R, Waer FB, Rebai H, et al. Caffeine consumption improves motor and cognitive performances during dual tasking in middle-aged women. *Behav Brain Res. 27*:412:113437; 2021.
- Lai CC, Hsu CK, Yen MY. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect. 56*(1):1-9; 2023.
- Lane DJ, Steege JF, Rupp SL, et al. Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. *Eur J Clin Pharmacol; 43*(5):543-6; 1992.
- Lauretani F, Ticinesi A, Luciano G, et al. Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Aging Clin Exp Res. 31*(10):1435-1442; 2019.
- Laurence G, Wallman K, Guelfi K. Effects of caffeine on time trial performance in sedentary men. *J Sports Sci. 30*(12):1235-40; 2012.
- Lentner J, Adams T, Knutson V, et al. C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. *J Osteopath Med. 30*;121(12):869-873; 2021.
- Leung TW, Wong KS, Hui AC, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol. 62*(7):1113-7; 2005.
- Leung AS, Chan KK, Sykes K, et al. Reliability, validity, and responsiveness of a 2-min walk test to assess exercise capacity of DPOC patients. *Chest. 130* (1):119-125; 2006.
- Lichenstein SD, Verstynen T, Forbes EE. Adolescent brain development and depression: a case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex. *Neurosci Biobehav Rev. 70*:271–287; 2016.
- Lorist MM, Snel J, Kok A. Influence of caffeine on information processing stages in well rested and fatigued subjects. *Psychopharmacol. 113*(3):411–421; 1994.
- Lovatt D, Xu Q, Liu W, et al. Neuronal adenosine release, and not astrocytic ATP release, mediates feedback inhibition of excitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA 109*(16):6265–6270; 2012.
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study. *E Clinical Med. (25)*:100484; 2020.
- Machała E, Redynk M, Gruchała A, et al. Analysis of exercise tolerance on the basis of six-minute walk test - 6MWT and Borg RPE scale in men with inguinal hernia before and after Lichtenstein repair. *Pol Przegl Chir. 30*;93(1):1-8; 2020.
- Madia F, Merico B, Primiano G, et al. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Neurology. 95*(11):492–494; 2020.

Martin K, Meuseen R, Thompson KG. Mental Fatigue Impairs Endurance Performance: A Physiological Explanation. *Sports Med.* 48:2041-2051; 2018.

Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77:683; 2020.

McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. Neuroscience and biobehavioral reviews review article a review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 71:294–312; 2016.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Collaboration HAS, UK, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 395:1033–1034; 2020.

Mitchell DC, Hockenberry J, Teplansky R, et al. Assessing dietary exposure to caffeine from beverages in the U.S. population using brand-specific versus category-specific caffeine values. *Food Chem. Toxicol.* 80, 247–252; 2014.

Mora BR, Mirapeix MF, Herrán LE, et al. The Short Physical Performance Battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 10:2619–2626; 2015.

Moua ED, Hu C, Day N, et al. Coffee Consumption and C-Reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 12(5): 1349; 2020.

Nardi G, Sanson G, Tassinari L, et al. Lactate arterial-central venous gradient among COVID-19 patients in ICU: A potential tool in the clinical practice. *Crit Care Res Pract,* 4743904; 2020.

Nasredine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 53(4):695-9; 2005.

Nopp S, Moik F, Frederikus A, Klok FA, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration.* 101(6): 593–601; 2022.

Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, et al. Napolitano A., Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: A review. *Drugs Context.* 9:1–12; 2020.

Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *J Clin Med.* 10(8): 1734; 2021.

Owoyele B, Oyewole A, Alashi Y, et al. Effect of taurine and caffeine on plasma c-reactive protein and calcium in Wistar rats. *J Med Sci.* 44(3):229-236; 2015.

Sharma K, Fallon SJ, Davis T, et al. Caffeine and attentional control: improved and impaired performance in healthy older adults and Parkinson's disease according to task demands. *Psychopharmacology (Berl).* 239(2): 605–619; 2022.

Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 23;359(9307):696-700; 2002.

Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions with the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 323:1915; 2020.

Pageaux B, Lepers R, Dietz KC, et al. Response inhibition impairs subsequent self-paced endurance performance. *Eur J Appl Physiol*. 114(5):1095-105; 2014.

Pelicer FR, Higino WP, Horita RY, et al. A influência da fadiga neuromuscular e da acidose metabólica sobre a corrida de 400 metros. *Rev Bras Med Esporte*, 17(2): 127–131; 2011.

Puente C, Abián VJ, Salinero JJ, et al. Caffeine Improves Basketball Performance in Experienced Basketball Players. *Nutrients*. 9:1033; 2017.

Smirmaul BPC, Moraes AC, Angius L, et al. Effects of caffeine on neuromuscular fatigue and performance during high-intensity cycling exercise in moderate hypoxia. *Eur J Appl Physiol*. 117(1): 27–38; 2017.

Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*. 17;50(2):420-429; 2021.

Paneroni M, Simoneli C, Saleri M, et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil*; 100; 2:105-109; 2021.

PEDro-Physiotherapy Evidence Database. Sydney: The University of Sydney; 2020. PEDro Scale; 2021. Disponível em: pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/.

Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*. 35(1):73–89; 2012.

Premraj L, Kannapadj NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 15; 434: 120162; 2022.

Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 106(2):243-8; 2012.

Regard, M. Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study (Unpublished doctoral dissertation). University of Victoria. 1981.

Remsik J, Wilcox JA, Babady NE, et al. Inflammatory Leptomeningeal Cytokines Mediate COVID-19 Neurologic Symptoms in Cancer Patients. *Cancer Cel*. 8;39(2):276-283; 2021.

Ribeiro DE, Giacomelli AO, Glaser T, et al. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Mol Psy. Psychiatry*. 26:(4): 1044-1059; 2021.

- Rikli RE, Jones JC. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*. 53(2):255-67; 2013.
- Ritchie K, Carriere I, de Mendonca A, et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*. 69:536-545; 2007.
- Ruijter J, Lorist MM, Snel J, et al. The influence of caffeine on sustained attention: an ERP study. *Pharmacol Biochem Behav*. 66(1):29–37; 2000.
- Sayers SP, Guralnik JM, Newman AB. Concordance and discordance between two measures of lower extremity function: 400 meter self-paced walk and SPPB. *Aging Clin Exp Res*. 18(2):100-6; 2006.
- Schrader P, Panek LM, Temple JL. Acute and chronic caffeine administration increases physical activity in sedentary adults. *Nutr Res*. 33(6):457-63; 2013.
- Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 23;359(9307):696-700; 2002.
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*; 44(6):1447-78; 2014.
- Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 42(23):2270-2279; 2021.
- Smith AP, Christopher G, Sutherland D. Acute effects of caffeine on attention: a comparison of non-consumers and withdrawn consumers. *J Psychopharmacol*. 27(1):77–83; 2013.
- Spriet LL. Exercise and Sport Performance with Low Doses of Caffeine. *Sports Med*. 44(2): 175–184; 2014.
- Stasi C, Fallani S, Voller F, et al. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 889:173644; 2020.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary, 5ed. Oxford University Press; 2006.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 18(6):643–662; 1935.
- Sung ES, Choi CK, Kim NR, et al. Association of Coffee and Tea with Ferritin: Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (IV and V). *Chonnam Med J*. 54(3):178-183; 2018.
- Tian T, Wu J, Chen T, et al. Long-term follow-up of dynamic brain changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *JCI Insight*. 7(4); 2022.
- Xu K, Bastia E, Schwarzschild M. Therapeutic potential of adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 105:267–310; 2005.

Zampogna E, Paneroni M, Belli S, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients Recovering from COVID-19. *Respiration*. 30; 100(5): 416–422; 2021.

Zanini A, Airello M, Cherubino F, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 11;10:2423-30; 2015.

Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J Psychiatr Res*. 156: 349–360; 2022.

Zhang Y, Zhong DZ. Is coffee consumption associated with a lower level of serum C-reactive protein? A meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 69(8):985-994; 2018.

Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 129:98–102; 2020.

Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; 395:1054–1062; 2021.

Zijp IM, Korver O, Tijburg LB, et al. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Critical Rev in Food Sci Nutr*. 40:371-398; 2000.

Walters SJ, Stern C, Stephenson M. Fatigue and measurement of fatigue: a scoping review protocol. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 17(3):261–6; 2019.

Wang Z, Qiu B, Gao J. Effects of Caffeine Intake on Endurance Running Performance and Time to Exhaustion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 15(1): 148; 2023.

Wedick NM, Brennan AM, Sun Qi, et al. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 10: 93; 2011.

Weinman J, Petrie K, Moss-Morris R, et al. The Illness Perception Questionnaire: A new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and Health*. 431-435; 1996.

Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 146: 110469; 2021.

Wu SH, Chen YC, Chen CH, et al. Caffeine supplementation improves the cognitive abilities and shooting performance of elite e-sports players: a crossover trial. *Sci Rep*. 14: 2074; 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC - centro Araranguá

Departamento de Ciências da Saúde

Programa de Pós Graduação em Neurociências

Prezado(a),

Nome do participante: _____.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) tem o objetivo de convidá-lo (a) a participar da pesquisa intitulada **Os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa: um ensaio clínico randomizado.**

Esta pesquisa é desenvolvida pelo pesquisador responsável professor Dr. Aderbal Silva Aguiar Junior, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Araranguá e está fundamentada nas exigências da Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo será desenvolvido pela pesquisadora Liziane Rosa Cardoso.

A sua participação é voluntária e antes de assinar este termo, é importante que você leia todas as informações contidas neste documento que informa a proposta e os procedimentos que serão utilizados para a realização da pesquisa, aspectos legais, riscos e benefícios.

3 **OBJETIVO DO ESTUDO:** O objetivo deste estudo é investigar os efeitos da cafeína nas manifestações físicas e cognitivas da COVID-Longa.

4 **DESCRIÇÃO DO ESTUDO:** A sua participação nesta pesquisa inclui atividades de avaliação e intervenção (cafeína/placebo). A descrição destas atividades está detalhadamente apresentada abaixo:

- **Período de procedimentos:** ao participar desta pesquisa você irá realizar as atividades propostas em dois momentos, com intervalo de 7 dias. Nestes dois momentos de avaliação o tempo estimado para as atividades é de 2 horas.

- **Questionários:** Este estudo contém alguns questionários relacionados aos sintomas da SFC como cansaço, dor muscular, dor articular, falta de ar, entre outros. Eles serão aplicados individualmente em forma de entrevista. Além disso, perguntas sobre consumo de cafeína, prática de atividade e qualidade de vida também serão realizadas.

- **Medidas antropométricas:** a mensuração do seu peso (massa corporal) e da sua altura (estatura) será avaliada para posterior cálculo do índice de massa corporal (IMC).

- **Eletrocardiograma:** você será submetido ao eletrocardiograma de repouso. O mesmo será laudado por médico cardiologista e você terá acesso ao resultado. Este exame será

realizado com intuito de preservar a sua segurança na realização do esforço físico e ingestão de cafeína. Você somente participará dos testes mediante liberação médica.

- **Incremental Shuttle Walk Test:** consiste na avaliação da sua capacidade de exercício. A realização do teste é feita através de uma caminhada progressiva, guiada por bipes sonoros padronizados. Você será orientado a caminhar a maior distância que conseguir. Durante o teste você será monitorado através da sua frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio, pressão arterial, frequência respiratória e percepção de esforço físico. Além disso, todo o procedimento será efetuado por uma fisioterapeuta treinada e capacitada.

- **Teste de sentar e levantar:** o teste consiste em sentar e levantar da cadeira durante um período de tempo preestabelecido. O avaliador irá contabilizar a quantidade de vezes que você realiza a atividade.

- **Testes de função executiva:** os testes serão realizados com intuito de avaliar o seu desempenho em atividades relacionadas as funções executivas como memória e atenção.

- **Administração de cápsulas de cafeína ou placebo:** você receberá uma cápsula contendo cafeína ou placebo (cloreto de sódio), de acordo com um sorteio prévio que irá selecionar você no grupo intervenção (cafeína) ou grupo controle (placebo). Essa cápsula será administrada no segundo encontro. Você e o pesquisador responsável pelas avaliações não saberão qual cápsula e para qual grupo foi sorteado (duplo-cego). Após 60 minutos de ingestão, realizará os testes. A dose de cafeína é de 3mg/kg para todos os participantes.

5 RISCOS E DESCONFORTOS: Os procedimentos neste estudo apresentam possibilidade de risco mínimo visto que todos os participantes serão avaliados e monitorados por pesquisadores capacitados nos testes e avaliações. A aplicação dos questionários poderá gerar algum aborrecimento ou desconforto pessoal, mas que passará com a finalização dos mesmos. Além disso, todas as informações serão coletadas individualmente e somente os responsáveis pela pesquisa terão acesso à essas informações, garantindo o sigilo. Os testes que envolvem o seu esforço físico poderão causar cansaço, falta de ar, ou dores nos músculos e articulações. Sobretudo você será encorajado para interromper qualquer teste assim que sentir necessidade para evitar e/ou minimizar esses sintomas. É possível que você apresente tonturas, palpitações (sentir o coração batendo no peito), sudorese e/ou palidez o que será um critério de interrupção dos testes mencionados acima. Além disso, os mesmos serão interrompidos caso você apresente uma frequência cardíaca maior que 85% da máxima prevista para a sua idade, ou sua saturação periférica de oxigênio apresente uma queda entre 80-85%. Caso sua saturação não retorne aos níveis de repouso, será ofertado oxigenoterapia e supervisão até o seu reestabelecimento. Destacamos que você somente irá participar dos testes após liberação

médica obtida através do laudo do eletrocardiograma e avaliação de sintomas pelo cardiologista deste estudo. Estas informações valem também para os efeitos colaterais da cafeína, como taquicardia (aumento dos batimentos do coração), palpitações e dor de cabeça. Sobretudo, usaremos uma dose considerada baixa e segura (3mg/kg) associada a baixos efeitos adversos.

6 DANOS AO PARTICIPANTE: caso você tenha prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa, você poderá solicitar indenização, garantida pela resolução 466/12 do CNS, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

7 ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: você terá direito ao acompanhamento e assistência dos profissionais da saúde envolvidos nesta pesquisa, de forma integral, imediata e gratuita, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa. Também terá encaminhamento para tratamento quando for o caso, além de potenciais benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento da pesquisa.

8 BENEFÍCIOS: ao participar desta pesquisa, você terá uma avaliação detalhada sobre os seus sintomas após a COVID-19, sobre a sua capacidade de realizar exercícios, sua força muscular, desempenho físico e cognitivo. A partir dos resultados dos testes e dos exames será possível a orientação e educação sobre a sua condição de saúde. Você irá contribuir cientificamente para a caracterização e prevalência da CPOVID-Longa que pode ocorrer após a infecção pela COVID-19. Serão avaliados os efeitos da cafeína nos sintomas desta síndrome. As informações obtidas irão contribuir para o conhecimento dos efeitos da cafeína nas sequelas dessa síndrome. Essas informações poderão guiar futuras intervenções relacionadas ao cuidado desses sintomas. Há ainda o benefício gerado pela produção de conhecimento científico e capacitação do recurso pessoal associado ao desenvolvimento da pesquisa.

9 ASPECTO LEGAL: este termo foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasília – DF. Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética local (CEPSH-UFSC), Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400, Contato: (48) 3721-6094, cep.propesq@contato.ufsc.br. O CEPSH é um órgão vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

10 ACESSO A RESULTADOS PARCIAIS OU FINAIS DA PESQUISA: resultados parciais da pesquisa estarão disponíveis no primeiro semestre de 2022 e os resultados

finais no segundo semestre de 2023. Ademais, você terá acesso a todos os resultados dos testes avaliados.

11 LOCAL DA PESQUISA: As atividades serão realizadas no Laboratório de Biologia do Exercício (LaBioEx) da Universidade Federal de Santa Catarina, campus Araranguá.

12 RETIRADA DO CONSENTIMENTO: você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer penalização.

13 INFORMAÇÕES: como (a) voluntário (a) da pesquisa, terá a garantia de que receberá a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa por parte dos envolvidos na pesquisa supracitada.

14 GARANTIA DE SIGILO: os pesquisadores asseguram sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Mas, visto que existe a possibilidade de quebra de sigilo você será identificado através um código estabelecido pelos pesquisadores para minimizar esse risco. Os pesquisadores salientam que os procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade e a proteção da imagem dos participantes serão realizados em sua totalidade. Asseguramos que os dados obtidos com essa pesquisa não serão usados para outros fins além dos previstos no consentimento livre e esclarecido deste estudo.

15 RUBRICA, ASSINATURA E NÚMERO DE VIAS: caso você aceite participar voluntariamente desta pesquisa deverá manifestar o seu interesse mediante sua assinatura e rubricar todas as páginas deste documento. O TCLE é elaborado em duas vias. Você receberá uma das vias. Ambas devidamente assinadas e rubricadas pelo (a) participante e pesquisador (a) responsável.

16 CONTATO: Caso tenha dúvidas ou perguntas a respeito do estudo, poderá contatar o responsável pelo telefone (48) 99647-3639 ou pelo e-mail: aderbal.aguiar@ufsc.br. Você poderá entrar em contato durante todo o período desta pesquisa, 24 horas por dia.

Asseguramos antecipadamente que:

1. Você somente participará da pesquisa após a sua autorização, manifestada pela entrega deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente assinado;
2. Será garantido a privacidade à sua identidade e o sigilo de suas informações;
3. Você terá liberdade para recusar de participar da pesquisa e, após aceitar, também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer tipo de penalidade ou prejuízo;

4. A sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária e gratuita;
5. Não haverá nenhum custo aos participantes deste estudo, entretanto, se o(a) Sr(a) tiver algum custo com a participação na pesquisa, como despesas do Sr(a) e seus acompanhantes, quando necessário, como transporte e alimentação, esse será ressarcido pelos pesquisadores.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Por favor, assinale abaixo as atividades que o(a) Sr(a) concorda em fazer:

- Ficha de anamnese/questionário sociodemográfico;
- Medidas antropométricas (peso e altura);
- Eletrocardiograma;
- Questionários para avaliação de sintomas, qualidade de vida, funcionalidade, consumo de cafeína e atividade física;
- Administração de cápsulas de cafeína ou placebo;
- Incremental Shuttle Walk Test;
- Teste de sentar e levantar da cadeira;
- Testes de função executiva.

Identificação e declaração de consentimento do voluntário:

Eu, _____, li e entendi todas as informações contidas nesse termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento que concordo em participar da pesquisa. Estou ciente que estou participando de forma voluntária de uma pesquisa desenvolvida por professores e alunos da Universidade Federal de Santa Catarina, e que tenho a liberdade de sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi uma cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

Assinatura _____.

Araranguá, data: ___/___/_____.

Declaração do pesquisador: Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Jr – (48) 99647-3639 – aderbal.aguiar@ufsc.br. Rodovia Governador Jorge Lacerda, nº 3201 - Km 35,4 - Bairro: Jardim das Avenidas Cep: 88906-072 – Araranguá – SC.

Assinatura:

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP)- UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Prédio Reitoria II (Edifício Santa Clara), R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC. CEP 88.040-400 Telefone: (48) 3721-6094 - E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Nome
completo: _____.

Data de nascimento: _____ Idade: _____.

Endereço: _____

_____.

Cidade: _____.

Telefone _____.

Estado civil: _____ Escolaridade:
_____.

Filhos () Sim () Não. Quantos _____.

Peso: _____ Altura: _____.

Índice de Massa Corporal (IMC)*: _____.

Paciente vacinado: () SIM () NÃO

Número de doses: () 1 () 2 () 3 () 4

Vacina: _____.

*O IMC é calculado com o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (JACOBS et al, 2020).

APÊNDICE C- QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DIÁRIO DE CAFEÍNA

Quantidades de cafeína por categoria de alimentos e bebidas- Medida de autorrelato

A ingestão média de cafeína será calculada como miligramas por dia (mg/dia).

Por favor, refira sobre o seu consumo diário dos alimentos a seguir:

1. Café () SIM ____ xícaras/dia () NÃO.
2. Chás preto ou verde () SIM ____ xícaras/dia () NÃO.
3. Chocolate ao leite () SIM ____ quadrados/dia () NÃO.
4. Chocolate meio amargo () SIM ____ quadrados/dia () NÃO.
5. Cacau () SIM ____ mg/dia () NÃO.
6. Refrigerante de cola/guaraná () SIM ____ latas/dia () NÃO.
7. Energético () SIM ____ latas/dia () NÃO.
8. Erva-mate/ chimarrão () SIM ____ cuias/dia. () NÃO.

Quadro 1: Quantidade de cafeína por porção em alimentos e bebidas

BEBIDAS	DOSE/PORÇÃO	QUANTIDADE DE CAFEÍNA
Café	200ml (1 xícara)	100mg
Chá preto/verde	200ml (1 xícara)	50mg
Chocolate ao leite	30g (4 quadrados)	10mg
Chocolate meio amargo	30g (4 quadrados)	20mg
Cacau	100g	200mg
Erva-mate/Chimarrão	150ml (1 cuia)	60mg
Energético	250ml (1 lata)	80mg
Refrigerante de cola	350ml (1 lata)	40mg

Consumidores de doses baixas: <300mg/dia;

Consumidores de doses moderadas: entre 300 e 450mg/dia;

Consumidores de doses altas: >450mg/dia.

(HECKMAN et al, 2010; KNIGHT et al, 2004; MITCHELL et al, 2014).

ANEXOS

ANEXO A- QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA (PAR-Q)

Este questionário contém 6 (seis) perguntas das quais você deve assinalar ‘sim’ ou ‘não’. Ao final, você deve ler e assinar o termo de responsabilidade para a realização de atividades físicas.

1. Algum médico já disse que você possui algum problema de coração e que só deveria realizar atividade física supervisionado por profissionais de saúde?

Sim Não

2. Você sente dores no peito quando pratica atividade física?

Sim Não

3. No último mês, você sentiu dores no peito quando praticou atividade física?

Sim Não

4. Você apresenta desequilíbrio devido à tontura e/ ou perda de consciência?

Sim Não

5. Você possui algum problema ósseo ou articular que poderia ser piorado pela atividade física?

Sim Não

6. Você toma atualmente algum medicamento para pressão arterial e/ou problema de coração?

Sim Não

7. Sabe de alguma outra razão pela qual você não deve praticar atividade física?

Sim Não

Nome completo:

_____.

Idade: _____. Data _____.

Assinatura: _____.

Se você respondeu “SIM” a uma ou mais perguntas, leia e assine o “Termo de Responsabilidade para Prática de Atividade Física”.

Termo de Responsabilidade para Prática de Atividade Física

Estou ciente de que é recomendável conversar com um médico antes de aumentar meu nível atual de atividade física, por ter respondido “SIM” a uma ou mais perguntas do

“Questionário de Prontidão para Atividade Física” (PAR-Q). Assumo plena responsabilidade por qualquer atividade física praticada sem o atendimento a essa recomendação.

Nome

completo _____.

Data: _____.

Assinatura: _____.

ANEXO B- MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS: INTERNATIONAL CONSENSUS CRITERIA

A. Exaustão neuroimune pós exercício

Incapacidade patológica de produzir energia suficiente sob demanda, com sintomas proeminentes principalmente nas regiões neuroimunes. As características são as seguintes:

1. Fatigabilidade física e/ou cognitiva acentuada e rápida em resposta ao esforço, que pode ser mínima, como atividades da vida diária ou em tarefas simples; pode ser debilitante e causar uma recaída.

2. Exacerbação de sintomas pós-exercício: por ex. sintomas agudos semelhantes aos da gripe, dor e agravamento de outros sintomas.

3. A exaustão pós-exercício pode ocorrer imediatamente após a atividade ou ser atrasada por horas ou dias.

4. O período de recuperação é prolongado, geralmente levando 24 horas ou mais. Uma recaída pode durar dias, semanas ou mais.

5. O baixo limiar de fadiga física e mental (falta de resistência) resulta em uma redução substancial no nível de atividade pré-doença.

Notas operacionais: Para um diagnóstico, a gravidade dos sintomas deve resultar em uma redução significativa do nível de atividade pré-mórbida do paciente. Leve (uma redução aproximada de 50% no nível de atividade pré-doença), moderada (principalmente em casa), grave (principalmente acamado) ou muito grave (totalmente acamado e precisa de ajuda nas funções básicas). Pode haver uma flutuação acentuada da gravidade dos sintomas e da hierarquia de um dia para o outro ou de uma hora para outra. Considere a atividade, o contexto e os efeitos interativos. Tempo de recuperação: por exemplo Independentemente do tempo de recuperação do paciente após a leitura de ½ hora, levará muito mais tempo para se recuperar das compras de supermercado por ½ hora e ainda mais se for repetido no dia seguinte - se possível. Aqueles que descansam antes de uma atividade ou ajustaram seu nível de atividade para sua energia limitada podem ter períodos de recuperação mais curtos do que aqueles que não controlam suas atividades adequadamente. Impacto: por exemplo, um atleta excepcional poderia ter uma redução de 50% em seu nível de atividade pré-doença e ainda é mais ativo do que uma pessoa sedentária.

B. Deficiências neurológicas

Pelo menos um sintoma de três das quatro categorias de sintomas a seguir:

1. Deficiências neurocognitivas

a. Dificuldade de processamento de informações: pensamento lento, concentração prejudicada, por exemplo confusão, desorientação, sobrecarga cognitiva, dificuldade em tomar decisões, fala lenta, dislexia adquirida ou por esforço.

b. Perda de memória de curto prazo: por exemplo, dificuldade em lembrar o que queria, o que se dizia, recuperar palavras, relembrar informações, memória insuficiente.

2. Dor

a. Dores de cabeça: por exemplo, dores de cabeça crônicas generalizadas geralmente envolvem dor nos olhos, atrás dos olhos ou na nuca, que pode estar associada à tensão muscular cervical, enxaqueca e dores de cabeça tensionais.

b. Dor significativa pode ser sentida nos músculos, junção músculo-tendão, articulações, abdômen ou tórax. É de natureza não inflamatória e frequentemente migra. por exemplo, hiperalgesia generalizada, dor generalizada (pode atender aos critérios da fibromialgia), dor miofascial ou irradiada.

3. Perturbação do sono

a. Padrões de sono perturbados: por exemplo, insônia, sono prolongado incluindo cochilos, dormir a maior parte do dia e ficar acordado a maior parte da noite, despertares frequentes, acordar muito mais cedo do que antes do início da doença, sonhos vívidos /pesadelos.

b. Sono revigorado: por exemplo, acordar sentindo-se exausto, independentemente da duração do sono, sonolência diurna.

4. Perturbações neurosensoriais, perceptivas e motoras

a. Neurosensorial e perceptual: por ex, incapacidade de focar a visão, sensibilidade à luz, ruído, vibração, odor, sabor e toque; percepção de profundidade prejudicada.

b. Motor: por exemplo fraqueza muscular, espasmos, má coordenação, sensação de instabilidade nos pés, ataxia.

Notas: As deficiências neurocognitivas, relatadas ou observadas, tornam-se mais pronunciadas com a fadiga. Os fenômenos de sobrecarga podem ser evidentes quando duas tarefas são realizadas simultaneamente. Respostas de acomodação anormais das pupilas são comuns.

Os distúrbios do sono são tipicamente expressos por sono prolongado, às vezes extremo, na fase aguda e frequentemente evoluem para reversão acentuada do sono no estágio crônico. Os distúrbios motores podem não ser evidentes em casos leves ou moderados, mas marcha tandem anormal e teste de Romberg positivo podem ser observados em casos graves.

C. Deficiências imunológicas, gastrointestinais e geniturinárias

Pelo menos um sintoma de três das cinco categorias de sintomas a seguir:

1. Sintomas semelhantes aos da gripe podem ser recorrentes ou crônicos e geralmente se ativam ou pioram com o esforço. por exemplo, dor de garganta, sinusite, linfonodos cervicais e ou axilares podem aumentar ou ficar sensíveis à palpitação.
2. Suscetibilidade a infecções virais com períodos de recuperação prolongados.
3. Trato gastrointestinal: por ex. náusea, dor abdominal, distensão abdominal, síndrome do intestino irritável.
4. Geniturinário: por exemplo, urgência ou frequência urinária, noctúria.
5. Sensibilidades a alimentos, medicamentos, odores ou produtos químicos.

Notas: Dor de garganta, nódulos linfáticos sensíveis e sintomas semelhantes aos da gripe obviamente não são específicos para Encefalomielite Miálgica., mas sua ativação em reação ao esforço é anormal. A garganta pode doer, ficar seca e áspera. Injeção facial e crescentes carmesins podem ser vistos nas fossas tonsilares, que são uma indicação de ativação imunológica.

D. Dificuldades de produção de energia/transporte: pelo menos um sintoma

1. Cardiovascular: por exemplo incapacidade de tolerar uma posição ereta - intolerância ortostática, hipotensão mediada neuralmente, síndrome de taquicardia ortostática postural, palpitações com ou sem arritmias cardíacas, tonturas/tonturas.
2. Respiratório: por exemplo: falta de ar, respiração difícil, fadiga dos músculos da parede torácica.
3. Perda de estabilidade termostática: por ex. temperatura corporal abaixo do normal, flutuações diurnas marcadas; episódios de sudorese, sensação recorrente de febre com ou sem febre baixa, extremidades frias.
4. Intolerância a temperaturas extremas.

Considerações pediátricas

Os sintomas podem progredir mais lentamente em crianças do que em adolescentes ou adultos. Além da exaustão neuroimune pós-exercício, os sintomas mais proeminentes tendem a ser neurológicos: dores de cabeça, deficiências cognitivas e distúrbios do sono.

1. Dores de cabeça: dores de cabeça graves ou crônicas costumam ser debilitantes. A enxaqueca pode ser acompanhada por uma queda rápida da temperatura, tremores, vômitos, diarreia e fraqueza severa.
2. Deficiências neurocognitivas: Dificuldade em focalizar os olhos e ler são comuns. As crianças podem se tornar disléxicas, o que só pode ser evidente quando estão cansadas. O processamento lento de informações torna difícil seguir instruções auditivas ou fazer anotações.

Todas as deficiências cognitivas pioram com o esforço físico ou mental. Os jovens não poderão manter um programa escolar completo.

3. A dor pode parecer irregular e migrar rapidamente. A hipermobilidade das articulações é comum.

Notas: A flutuação e a hierarquia de gravidade de vários sintomas proeminentes tendem a variar mais rápida e dramaticamente do que em adultos.

Classificação:

Encefalomielite miálgica

Encefalomielite miálgica atípica: atende aos critérios de exaustão neuroimune pós-extração, mas tem um limite de dois a menos do que o necessário para os sintomas critérios restantes. Dor ou distúrbios do sono podem estar ausentes em casos raros.

Exclusões: como em todos os diagnósticos, a exclusão de diagnósticos explicativos alternativos é obtida pela história do paciente, exame físico e teste laboratorial/de biomarcador, conforme indicado. É possível ter mais de uma doença, mas é importante que cada uma seja identificada e tratada. Distúrbios psiquiátricos primários, transtorno somatoforme e abuso de substâncias são excluídos. Pediatria: fobia da escola "primária".

Entidades comórbidas: Fibromialgia, síndrome da dor miofascial, síndrome da articulação temporomandibular, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, fenômeno de Raynaud, válvula prolapsedmitral, enxaqueca, alergias, sensibilidades químicas múltiplas, tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sicca, depressão reativa. torne-se associado a ele. Sobreposições de fibromialgia.

ANEXO C- QUESTIONÁRIO DE CHALDER
SEVERIDADE MENTAL E FÍSICA

1. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
2. Você precisa descansar mais?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
3. Você se sente sonolento?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
4. Você tem dificuldade para começar suas atividades?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
5. Você sente falta de energia?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
6. Você está com pouca força muscular?	<input type="checkbox"/> Melhor que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Pior que de costume	<input type="checkbox"/> Muito pior que de costume
7. Você se sente fraco?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
8. Você tem dificuldade para se concentrar?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
9. Você troca as palavras sem querer quando está falando?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
10. Você acha difícil encontrar as palavras certas?	<input type="checkbox"/> Menos que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Mais que de costume	<input type="checkbox"/> Muito mais que de costume
11. Como está sua memória?	<input type="checkbox"/> Melhor que de costume	<input type="checkbox"/> Como de costume	<input type="checkbox"/> Pior que de costume	<input type="checkbox"/> Muito pior que de costume

ANEXO D- QUESTIONÁRIO BREVE DE PERCEPÇÃO DE DOENÇA

Para as seguintes perguntas, circule o número que melhor corresponde à sua opinião:

- i. Quanto sua doença afeta sua vida?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: não afeta
10: afeta severamente
- ii. Por quanto tempo você acha que sua doença vai continuar?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: por um curto período de tempo
10: para sempre
- iii. Você tem controle sobre sua doença?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: nenhum controle
10: extremo controle
- iv. O quanto você acha que seu tratamento pode ajudar sua doença?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: não pode ajudar
10: é extremamente útil
- v. O quanto você sente os sintomas da sua doença?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: nenhum sintoma
10: muitos sintomas severos
- vi. O quão preocupado você está com sua doença?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
0: nem um pouco preocupado
10: extremamente preocupado
- vii. Quão bem você sente que entende sua doença?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0: não entendo nada

10: entendo claramente

viii. O quanto sua doença afeta você emocionalmente? (por exemplo, isso deixa você com raiva, medo, chateado ou deprimido?).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0: não me afeta emocionalmente

10: extremamente afetado emocionalmente

ix. Por favor, liste em ordem de classificação os três fatores mais importantes que você acredita que causaram sua doença.

As causas mais importantes para mim:

1. _____

2. _____

3. _____

(WEIMANN et al, 1996).

ANEXO E- ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO DE BORG

ESCALA DE BORG ADAPTADA PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE-LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	

(BORG et al, 1982).