

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

LEONARDO CARVALHO CALDAS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA SOBRE
O DANO MUSCULAR INDUZIDO PELO EXERCÍCIO**

VITÓRIA

2022

LEONARDO CARVALHO CALDAS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA SOBRE
O DANO MUSCULAR INDUZIDO PELO EXERCÍCIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física do Centro de Educação Física da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Ferreira.

Co-orientador: Prof. Dr. Valerio Garrone Barauna.

VITÓRIA

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA

ATA DO 49º (QUADRAGÉSIMO NONO) PROCESSO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Aos vinte dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e dois, realizou-se, no Centro de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Espírito Santo, com transmissão por videoconferência, uma reunião para o processo de defesa de tese: **“Efeito da Suplementação de Cafeína sobre o Dano Muscular Induzido pelo Exercício”**, do doutorando **Leonardo Carvalho Caldas**, na linha de pesquisa Fisiologia, Bioquímica e Exercício em Modelos Experimentais. A banca examinadora foi composta pelos seguintes professores doutores: Lucas Guimarães Ferreira (Orientador – UFES), Valério Garrone Baraúna (Coorientador – UFES), Adriano Fortes Maia (UFES), Fabiano Kenji Haraguchi (UFES), Mario Alves de Siqueira Filho (UFMA) e João Alfredo Bolivar Pedroso (McGill University), estando o orientador e os dois últimos membros participando remotamente, nos termos da Resolução nº 03, de 28 de janeiro de 2022, do Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal do Espírito Santo. Os trabalhos iniciaram-se às 13:00 horas com a apresentação da síntese da tese feita pelo doutorando. Em seguida os membros da banca examinadora realizaram a arguição.

Em reunião para a avaliação da tese, a banca examinadora tomou a seguinte decisão:

Que a tese foi (x) APROVADA () NÃO APROVADA

Alterações recomendadas, caso necessário: Pequenas alterações no texto fina da tese foram recomendadas pela banca examinadora. O aluno irá realizá-las antes da submissão da versão final da tese.

Prof. Dr. Lucas Guimarães Ferreira (Orientador – UFES)

Prof. Dr. Valério Garrone Baraúna (Coorientador – UFES)

Prof. Dr. Adriano Fortes Maia (UFES)

Prof. Dr. Fabiano Kenji Haraguchi (UFES)

Prof. Dr. Mario Alves de Siqueira Filho (UFMA)  Documento assinado digitalmente
MARIO ALVES DE SIQUEIRA FILHO
Data: 22/12/2022 14:31:31-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Prof. Dr. João Alfredo Bolivar Pedroso (McGill University)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
FABIANO KENJI HARAGUCHI - SIAPE 1644302
Departamento de Educação Integrada em Saúde - DEIS/CCS
Em 23/12/2022 às 10:32

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/628039?tipoArquivo=O>



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
ADRIANO FORTES MAIA - SIAPE 407689
Departamento de Desportos - DD/CEFD
Em 23/12/2022 às 11:45

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/628130?tipoArquivo=O>



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
VALERIO GARRONE BARAUNA - SIAPE 1054209
Departamento de Ciências Fisiológicas - DCFI/CCS
Em 28/12/2022 às 16:04

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/629590?tipoArquivo=O>



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
LUCAS GUIMARAES FERREIRA - SIAPE 1791856
Departamento de Desportos - DD/CEFD
Em 04/01/2023 às 18:03

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/631327?tipoArquivo=O>

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

C145e Caldas, Leonardo Carvalho, 1988-
Efeito da Suplementação de Cafeína sobre o Dano Muscular Induzido pelo Exercício / Leonardo Carvalho Caldas. - 2022.
138 f. : il.

Orientador: Lucas Guimarães Ferreira.

Coorientador: Valerio Garrone Barauna.

Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Educação Física e Desportos.

1. Exercícios físicos. 2. Musculação. 3. Suplementos dietéticos. 4. Cafeína. 5. Contração muscular. I. Ferreira, Lucas Guimarães. II. Barauna, Valerio Garrone. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Educação Física e Desportos. IV. Título.

CDU: 796

A minha esposa Larissa Carrijo Abreu Caldas e meu filho Rafael Abreu Caldas que foram minha fonte de inspiração para a conclusão desta tese.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Marcos Aurélio P. Caldas e Marlene Carvalho Caldas que fizeram de tudo e me deram todas as condições: amor, apoio familiar e financeiro para que meus sonhos pudessem ser realizados. Foram eles meus incentivadores para que seguisse na carreira acadêmica.

A minha irmã Larissa Carvalho Caldas pelo amor incondicional de irmã.

A minha esposa Larissa Carrijo Abreu Caldas com quem me casei no primeiro ano de doutorado. Agradeço pela paciência, amor e companheirismo para me ajudar a superar os momentos difíceis.

Ao meu primeiro filho Rafael Abreu Caldas que nasceu durante o doutorado e que foi minha grande fonte de inspiração nesses últimos anos.

Aos colegas do grupo de pesquisa e do laboratório pelas conversas, conselhos e apoio para enfrentar as dificuldades da pós-graduação. Em especial aos amigos Rafael Barreira Salgueiro e Walter Gomes da Silva Filho que estiveram diretamente envolvidos nesse projeto.

Ao meu orientador e também amigo Prof. Dr. Lucas Guimarães por sua fantástica capacidade de compreender os seus alunos, pela liberdade que me deu para a condução desse projeto e por ser um orientador sempre muito presente e aberto ao diálogo.

Ao prof. Valerio Garrone Barauna pelos ensinamentos e discussões que ajudaram a construir esse trabalho.

Ao Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal (NUPEM), ao Laboratório de Força e Condicionamento (LAFEC) e ao Laboratório de Fisiologia Molecular do Exercício Físico que foram os laboratórios que disponibilizaram toda a estrutura, equipamentos e materiais para que a pesquisa pudesse ser desenvolvida.

RESUMO

O DMIE é um fenômeno comum ao realizar um exercício não habitual ou extenuante, caracterizado por danos físicos nas fibras musculares a nível macro e microestrutural, envolvendo os sarcômeros, a membrana celular e o tecido conjuntivo. O DMIE é caracterizado por diminuição temporária na capacidade de produção de força, redução da amplitude de movimento, inchaço do membro afetado, aumento da rigidez e dor muscular tardia. Estudos prévios demonstraram que a ingestão de cafeína atenua a dor muscular tardia, reduz a perda de força e reduz os níveis circulantes de marcadores sanguíneos de lesão muscular. No entanto, as evidências não são conclusivas e os efeitos benéficos da ingestão de cafeína no DMIE nem sempre são observados. As diferenças entre os estudos podem estar relacionadas a vários fatores possíveis, como o momento da suplementação (pré ou pós evento causador do dano muscular), duração do protocolo de suplementação (por exemplo, agudo versus crônico) e métodos usados para avaliar o dano muscular (por exemplo, percepção da dor, perda de força e marcadores sanguíneos de lesão). Vários estudos investigaram o efeito da cafeína usando apenas um marcador indireto de dano muscular, embora não esteja claro se a cafeína tem efeito direto sobre cada um desses marcadores ou se há interação entre eles. Por exemplo, a diminuição da percepção da dor com a suplementação de cafeína também estaria relacionada a menores perdas de força e níveis circulantes de creatina quinase após DMIE? Ou esses efeitos acontecem de forma independente? A tese é apresentada no modelo escandinavo, ou seja, no formato de dois artigos contendo as seguintes estruturas: Introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão. Para o primeiro estudo foi realizada uma revisão sistemática seguindo as etapas conforme proposta pelo Cochrane Handbook. A busca eletrônica incluiu quatro bases de dados: PubMed, Scopus, Cochrane e Bireme e os seguintes termos e operadores booleanos foram utilizados: “caffeine” AND “muscle damage” OR “exercise induced muscle damage” OR “soreness” OR “delayed onset muscle soreness” OR “pain”. A busca foi realizada entre dezembro de 2020 até janeiro de 2022. Quatorze estudos foram incluídos, avaliando o efeito da cafeína em marcadores indiretos de dano muscular, incluindo marcadores sanguíneos (nove estudos), percepção da dor (seis estudos) e força de contração voluntária máxima (quatro estudos). Foi observado em quatro estudos que a administração de doses repetidas de cafeína entre 24 h e 72 h após a lesão muscular pode atenuar a

percepção de dor em magnitudes que variam de 3,9% a 26%. O uso de uma única dose de cafeína pré-exercício (cinco estudos) ou pós-exercício (um estudo) não alterou os níveis sanguíneos circulantes de creatina quinase (CK). A suplementação de cafeína contribui para atenuar a percepção da dor, mas isso não parece estar relacionado a uma atenuação do dano muscular em si. Além disso, o efeito da suplementação de cafeína após o dano muscular na recuperação da força permanece inconclusivo devido ao baixo número de estudos encontrados (quatro estudos) e resultados controversos para testes de força dinâmica e isométrica. O segundo estudo teve como objetivo de investigar o efeito da suplementação de cafeína no dano muscular induzido pelo exercício envolvendo o membro superior. Foram recrutados 12 homens com idade média de $27,2 \pm 3,3$ DP, com consumo médio 230 ± 159 mg/dia de cafeína e sem experiência prévia com treino de força nos últimos 3 meses. Foi utilizado um delineamento cruzado duplo cego com duração de 4 semanas, separados por 1 semana de washout. Os sujeitos receberam doses de 6mg/kg de peso corporal de cafeína ou placebo ingeridos nos momentos: pré, pós exercício excêntrico, 24h, 48h e 72h após o dano muscular. Utilizando a ANOVA fatorial Suplementação x Tempo (2x5) foram observadas reduções na força de contração voluntária máxima, perda de amplitude de movimento, aumento da dor muscular tardia e aumento da circunferência do membro exercitado que perduraram por 72h após o exercício excêntrico, além disso não foi observada diferença entre as condições cafeína e placebo. Esse estudo concluiu que a suplementação de cafeína não foi capaz de atenuar o DMIE no membro superior em homens consumidores habituais de cafeína.

Palavras-chave: Ergogênicos; recuperação; contrações excêntricas; dano muscular; dor muscular de início tardio.

ABSTRACT

EIMD is a common phenomenon when performing unusual or strenuous exercise, characterized by physical damage to muscle fibers at the macro and microstructural level, involving sarcomeres, cell membrane and connective tissue. EIMD is characterized by a temporary decrease in force production capacity, reduced range of motion, swelling of the affected limb, increased stiffness and delayed onset muscle soreness. Previous studies have shown that caffeine ingestion attenuates delayed onset muscle soreness, reduces strength loss, and reduces circulating levels of blood markers of muscle damage. However, the evidence is not conclusive and the beneficial effects of caffeine intake on EIMD are not always observed. Differences between studies may be related to several possible factors, such as timing of supplementation (pre- or post-event causing muscle damage), duration of supplementation protocol (e.g., acute versus chronic), and methods used to assess muscle damage (e.g. pain perception, loss of strength and blood markers of damage). Several studies have investigated the effect of caffeine using only one indirect marker of muscle damage, although it is unclear whether caffeine has a direct effect on each of these markers or whether there is an interaction between them. For example, would the decrease in pain perception with caffeine supplementation also be related to lower loss of strength and circulating levels of creatine kinase after EIMD? Or do these effects happen independently? The thesis is presented in the Scandinavian model, that is, in the format of two articles containing the following structures: Introduction, material and methods, results, discussion and conclusion. For the first study, a systematic review was performed following the steps as proposed by the Cochrane Handbook. The electronic search included four databases: PubMed, Scopus, Cochrane and Bireme and the following Boolean terms and operators were used: "caffeine" AND "muscle damage" OR "exercise induced muscle damage" OR "soreness" OR "delayed onset muscle soreness" OR "pain". The search was conducted between December 2020 and January 2022. Fourteen studies were included, evaluating the effect of caffeine on indirect markers of muscle damage, including blood markers (nine studies), pain perception (six studies) and maximal voluntary contraction force (four studies). It was observed in four studies that repeated administration of caffeine between 24 and 72 h after muscle damage can attenuate the perception of pain in magnitudes ranging from 3.9% to 26%. The use of a single dose of caffeine pre-exercise (five studies) or post-

exercise (one study) did not alter the circulating blood levels of creatine kinase (CK). Caffeine supplementation appears to attenuate pain perception, but this does not appear to be related to an attenuation of EIMD, per se. Furthermore, the effect of caffeine supplementation after muscle damage on strength recovery remains inconclusive due to the low number of studies found (four studies) and controversial results for both dynamic and isometric strength tests. The second study aimed to investigate the effect of caffeine supplementation on muscle damage induced by exercise involving the upper limb. Twelve men with a mean age of 27.2 ± 3.3 SD, with a mean consumption of 230 ± 159 mg/day of caffeine and no previous experience with strength training in the last 3 months were recruited. A double-blind crossover design lasting 4 weeks, separated by 1 week of washout, was used. The subjects received doses of 6mg/kg of body weight of caffeine or placebo ingested at the moments: pre, post eccentric exercise, 24h, 48h and 72h after muscle damage. Using the factorial ANOVA Supplementation x Time (2x5), reductions in maximum voluntary contraction force, reduction in range of motion, increase in muscle soreness and increase in circumference of the exercised limb were observed, which lasted for 72 hours after eccentric exercise. Furthermore, no difference was observed between caffeine and placebo conditions. This study concluded that caffeine supplementation was not able to attenuate EIMD in the upper limb in men who are regular caffeine consumers.

Keywords: Ergogenic; recovery; eccentric contractions; muscle damage; delayed onset muscle pain.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferase.

AST: Asparato aminotransferase.

CK: Creatina quinase.

CKMB: Creatina quinaze isoenzima MB

CVM: Contração voluntária máxima.

DMIE: Dano muscular induzido pelo exercício.

DMIT: Dor muscular de início tardio.

EIMD: Exercise-induced muscle damage.

GDNF: Fator neutrófico derivado de células gliais.

IL-1 β : Interleucina um beta.

IL-6: Interleucina seis.

IL-10: Interleucina dez.

IRM: Imagem de ressonância magnética.

LDH: Lactato desidrogenase.

Mb: Mioglobina.

MDA: malondialdehyde.

MVDC: Maximum voluntary dynamic contraction.

MVIC: maximum voluntary isometric contraction.

NGF: Nerve growth factor.

TAC: Total antioxidant capacity.

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha.

VDR: Variable distance protocol.

YoYo IRT: Yo-Yo intermittent recovery test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comportamento dos sarcômeros na contração muscular	19
Figura 2 – Comportamento dos sarcômeros na contração excêntrica.....	19
Figura 3 – Esquema representativo dos mecanismos envolvidos no dano muscular induzido pelo exercício	22
Figura 4 – Ilustração esquemática das mudanças em marcadores indiretos de dano muscular a partir de um protocolo excêntrico de 30 contrações máximas dos flexores do cotovelo.....	25
Artigo 1 figura 1 – Procedimento para seleção dos estudos e tomada de decisão para inclusão e/ou exclusão do estudo.....	34
Artigo 2 figura 1 – Desenho experimental para investigar o efeito da suplementação de cafeína na atenuação do dano e dor muscular induzido pelo exercício.....	77
Artigo 2 Figura 2 – Marcadores indiretos de dano muscular.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Característica dos estudos e principais resultados.....	35
Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos utilizando a escala PEDro.....	36

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA
(PHYSICAL ACTIVITY READINESS QUESTIONNAIRE, PAR Q)

ANEXO 3 – RECORDATÓRIO ALIMENTAR

ANEXO 4 – AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CAFEÍNA

ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO 6 – PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 DANO MUSCULAR INDUZIDO PELO EXERCÍCIO	19
1.2 MARCADORES DE LESÃO MUSCULAR	25
1.3 CAFEÍNA E DANO MUSCULAR	28
2. ARTIGO 1	31
2.1 INTRODUÇÃO	32
2.2 MÉTODOS	35
2.2.1 Abordagem Experimental do Problema	35
2.2.2 Procedimentos	35
2.2.3 Codificando e classificando variáveis	36
2.3 RESULTADOS	41
2.3.1 Processo de pesquisa e seleção de estudos	41
2.3.2 Características dos estudos e dos sujeitos	41
2.3.3 Qualidade metodológica dos estudos	43
2.3.4 Efeito da suplementação de cafeína em marcadores de dano muscular	43
2.4 DISCUSSÃO	45
2.4.1 Dor muscular	45
2.4.2 Avaliação da força muscular	48
2.4.3 Marcadores sanguíneos de lesão muscular	52

2.4.4	Considerações metodológicas.....	55
2.4.5	Limitações e perspectivas futuras.....	57
2.5	CONCLUSÕES.....	60
2.6	REFERÊNCIAS	61
3.	ARTIGO 2	79
3.1	INTRODUÇÃO.....	80
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS	82
3.2.1	Amostras e participantes	82
3.2.2	Desenho experimental.....	83
3.2.3	Suplementação de cafeína	86
3.2.4	Teste de 1 RM	86
3.2.5	Protocolo de indução do dano muscular.....	86
3.2.6	Marcadores de dano muscular	87
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	88
3.4	RESULTADOS	88
3.4.1	Força de contração voluntária máxima isométrica.....	88
3.4.2	Amplitude de movimento articular.....	88
3.4.3	Dor muscular	88
3.4.4	Circunferência do braço.....	89
3.5	DISCUSSÃO.....	90
3.6	CONCLUSÃO	94

3.7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	94
3.8 REFERÊNCIAS	96

1. INTRODUÇÃO

Atividades esportivas de modo geral envolvem diferentes tipos de contrações musculares. As contrações concêntricas ou isométricas prolongadas podem levar a fadiga momentânea, com diminuição da capacidade de produção de força, mas que são recuperadas rapidamente dentro de 1-2h. Porém, as contrações musculares excêntricas, principalmente quando não habituais, além da fadiga momentânea, podem levar a uma fraqueza muscular associada a outros sintomas como rigidez e dor muscular por vários dias. A razão para esses efeitos adicionais é que as contrações excêntricas podem gerar o dano muscular induzido pelo exercício (DMIE). (PROSKE; ALLEN, 2005)

Um dos primeiros estudos a sugerir que as contrações excêntricas poderiam causar a lesão muscular é de 1902 (HOUGH, 1902). Nesse estudo os participantes realizaram uma tarefa de contrair repetidamente o dedo contra uma mola (fase concêntrica) seguida de um componente excêntrico durante o relaxamento. O autor observou que após algumas semanas de treinamento diário, a dor muscular não estava mais presente. No entanto, após um período de destreino de 6 meses, ao iniciar uma nova sessão de treino, a dor começou a se desenvolver algumas horas depois. No dia seguinte, a dor era mais intensa e o músculo estava mais fraco. O autor sugeriu que a dor da fadiga muscular momentânea era causada pelo acúmulo de metabólitos, enquanto a dor muscular tardia era causada por “algum tipo de ruptura dentro do músculo”.

Na década de 80, foram publicados os primeiros estudos utilizando a técnica de biópsia muscular, confirmando que o exercício excêntrico em seres humanos era capaz de provocar alterações morfológicas no músculo esquelético caracterizado como dano muscular (FRIDÉN; SJÖSTRÖM; EKBLÖM, 1981, 1983; NEWHAM et al., 1983). No início dos anos 90 Morgan apresentou uma proposta para explicar porque

as contrações excêntricas eram as principais responsáveis pelo dano muscular, conhecida como “Popping-Sarcomere Hypothesis” (MORGAN, 1990; MORGAN; ALLEN, 1999) que ainda permanece como a teoria mais bem aceita para explicar o dano muscular (CLARKSON; SAYERS, 1999; HYLDAHL; HUBAL, 2014).

1.1 DANO MUSCULAR INDUZIDO PELO EXERCÍCIO

Segundo Morgan, uma das principais explicações de porque as contrações excêntricas são as principais responsáveis pelo dano muscular está relacionada ao comportamento dos sarcômeros durante a fase excêntrica que poderia levar ao desarranjo do maquinário contrátil (MORGAN, 1990; MORGAN; ALLEN, 1999). O comportamento dos sarcômeros é diferente nos três tipos de contrações. Por exemplo, nas contrações isométricas são observadas pequenas reduções no comprimento dos sarcômeros, porém os componentes elásticos em série se estiram, fazendo com que o comprimento do músculo permaneça o mesmo (Figura 1, posição 2). Na contração concêntrica os elementos elásticos também se estiram, porém os sarcômeros se encurtam em maior magnitude quando comparado ao alongamento dos elementos elásticos, como resultado o músculo tem seu comprimento reduzido (Figura 1, posição 3) (SILVERTHORN, 2017). Diferente das duas condições anteriores, nas contrações excêntricas os sarcômeros aumentam o seu comprimento, devido a tensão de resistência ser maior que a tensão gerada pelos filamentos contráteis (HABIBZADEH, 2018; SILVERTHORN, 2017). Além disso, esse alongamento dos sarcômeros pode ocorrer de maneira não uniforme, fazendo com que uma das bandas dos sarcômeros alongue-se mais que a outra metade do sarcômero, como observado na figura 2 (MORGAN; ALLEN, 1999; MORGAN, 1994; PROSKE, U.; MORGAN, 2001).

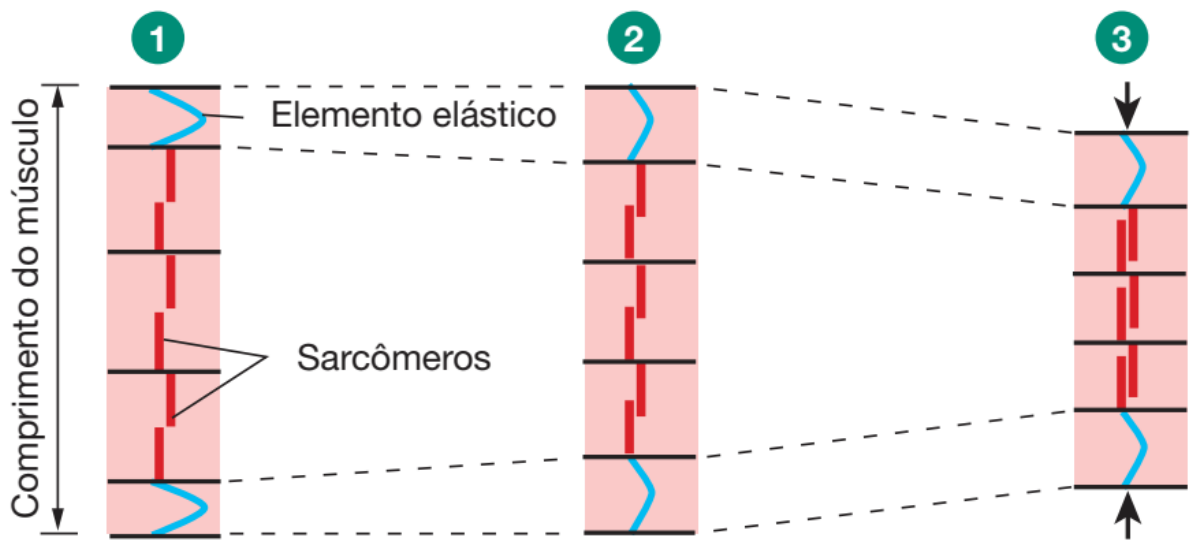


Figura 1 - Comportamento dos sarcômeros na contração muscular. A imagem 1 representa o sarcômero em repouso, a imagem 2 representa o sarcômero em contração isométrica e a imagem 3 em contração concêntrica. (Adaptado de Silverthorn 2017).

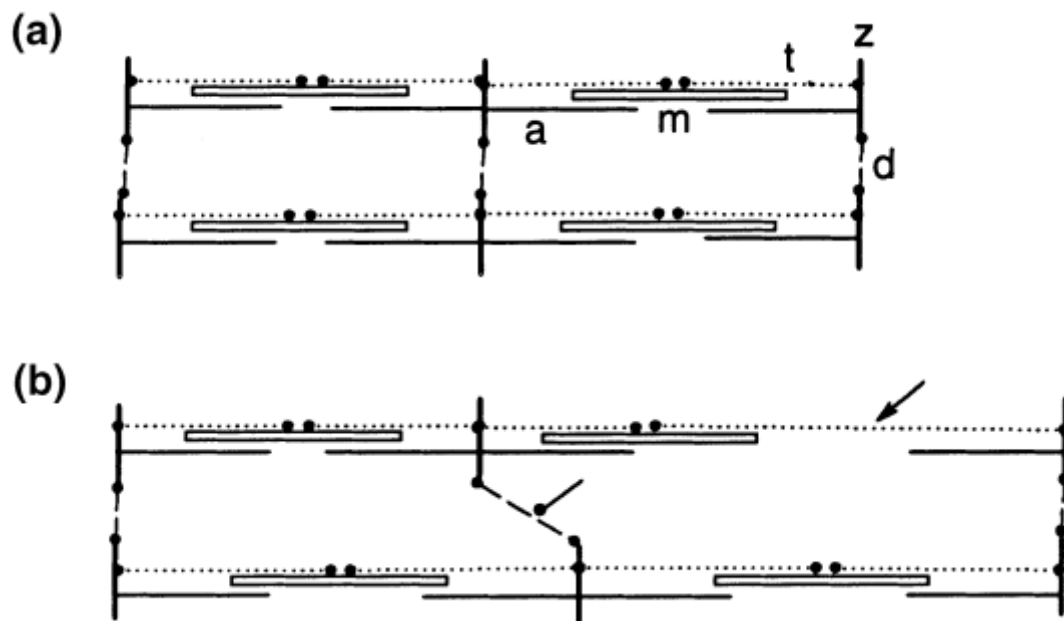


Figura 2 - Comportamento dos sarcômeros na contração excêntrica. (a) Arranjo normal próximo do comprimento ótimo para geração de tensão máxima. a = indica

filamentos de actina; m = filamentos miosina; z = disco Z; t = titina representada pela linha pontilhada (pontos grandes mostram os pontos de fixação), d = desmina representada pela linha tracejada. (b) Arranjo dos sarcômeros após 30% de estiramento. Os sarcômeros inferiores apresentam estiramento uniforme de 30%. Os sarcômeros superiores mostram um sarcômero fraco e hiperestirado à direita e um sarcômero forte sem estiramento à esquerda. A seta indica a molécula de titina hiperestirada. A linha com ponto indica o filamento de desmina hiperestirada. Fonte: ALLEN, 2001.

A capacidade do sarcômero de gerar tensão é dependente da sobreposição entre os filamentos contráteis de actina e miosina (conforme determinado pela relação do comprimento-tensão dos sarcômeros). Cada sarcômero pode apresentar um comprimento ótimo específico para gerar tensão máxima fazendo com que alguns sarcômeros, de acordo com o comprimento atingido, possam oferecer mais resistência ao alongamento do que outros. Durante as contrações excêntricas alguns sarcômeros sofrem maior estiramentos do que outros, identificados como “sarcômeros mais fracos”, embora as causas sejam desconhecidas (ALLEN, 2001; MORGAN; ALLEN, 1999). Conforme o sarcômero se alonga para além do comprimento ótimo, a tensão gerada também diminui devido a uma diminuição da sobreposição dos filamentos de actina e miosina podendo inclusive ocorrer a interrupção completa na sobreposição dos miofilamentos (ALLEN, 2001; MORGAN; ALLEN, 1999; PROSKE; MORGAN, 2001). Quando a sobreposição dos miofilamentos é perdida, a tensão gerada é suportada apenas pelos elementos elásticos (exemplo da titina e desmina na figura 2) o que pode levar ao seu rompimento (ALLEN, 2001). Uma vez que um ou mais sarcômeros tenham sido rompidos, o dano pode se espalhar longitudinalmente para sarcômeros adjacentes na miofibrila e transversalmente para miofibrilas adjacentes (PROSKE; ALLEN, 2005). Quando isso acontece, diversas interrupções podem ser observadas em toda estrutura tridimensional da fibra muscular e espalhadas de forma aleatória, uma vez que sarcômeros mais “fracos” podem estar distribuídos por todo o músculo também de maneira aleatória. Danos musculares na

membrana do retículo sarcoplasmático, nos túbulos transversos e no sarcolema caracterizam a primeira fase do dano muscular (PROSKE; ALLEN, 2005).

A segunda fase do dano muscular é caracterizada pela interrupção da homeostase do cálcio intracelular. Danos na membrana plasmática e no retículo sarcoplasmático permitem o influxo de cálcio para o citosol iniciando a ativação de vias proteolíticas e lipolíticas mediadas pelo cálcio, levando a uma maior degradação da membrana sarcoplasmática. Nessa fase também há uma maior migração de células inflamatórias (neutrófilos, mastócitos e macrófagos) para o tecido lesionado aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio que contribuem com o dano muscular (BONGIOVANNI et al., 2020; HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008). Entre 4 e 24 horas após a lesão muscular, macrófagos M1 pró-inflamatórios invadem o músculo secretando citocinas pró-inflamatórias, fagocitando o tecido danificado e iniciando a proliferação de mioblastos. Após 24 horas os macrófagos pró-inflamatórios são substituídos por macrófagos anti-inflamatórios e linfócitos CD8 e T regulatórios. Essas células secretam citocinas anti-inflamatórias, recrutam macrófagos M2 e estimulam a proliferação de mioblastos e a expansão do pool de células satélite. Essa coordenação entre processo inflamatório e anti-inflamatório quando eficiente permite a regeneração e restauração da ultraestrutura do tecido muscular esquelético dentro de 7 dias (BONGIOVANNI et al., 2020; PEAKE et al., 2017). Entretanto dependendo da magnitude do dano muscular a recuperação pode ser superior a uma semana, sendo também observados interrupções miofibrilares em maior magnitude, massiva acumulação de leucócitos no espaço extracelular, resposta inflamatória exacerbada e necrose tecidual (PAULSEN et al., 2012). Paulsen et al. (2012) propõem classificar o dano muscular em três níveis sendo eles: leve, moderado e severo.

1) Leve - Quando a redução da capacidade de produção de força é menor que 20% e/ou o tempo de recuperação da força muscular é inferior a 48h após o exercício.

Como característica pouco ou nenhuma alteração histológica são observadas e medidas do nível circulante de CK é inferior a 1000 u/l.

2) Moderado: Quando a perda da capacidade de produção de força fica entre 20% a 50% e/ou o tempo de recuperação da força muscular leva de 2 a 7 dias após o exercício. Como característica são observadas alterações morfológicas como acúmulo de leucócitos e liberação de citocinas inflamatórias.

3) Severo: Quando a perda da capacidade de produção de força é superior a 50% e/ou o tempo de recuperação da força muscular é maior que 1 semana. Como característica são observadas alterações morfológicas exacerbadas como acúmulo de leucócitos, liberação e citocinas inflamatórias e necrose miofibrilar. O dano muscular é severo com nível circulante de CK superior a 10000 u/l.

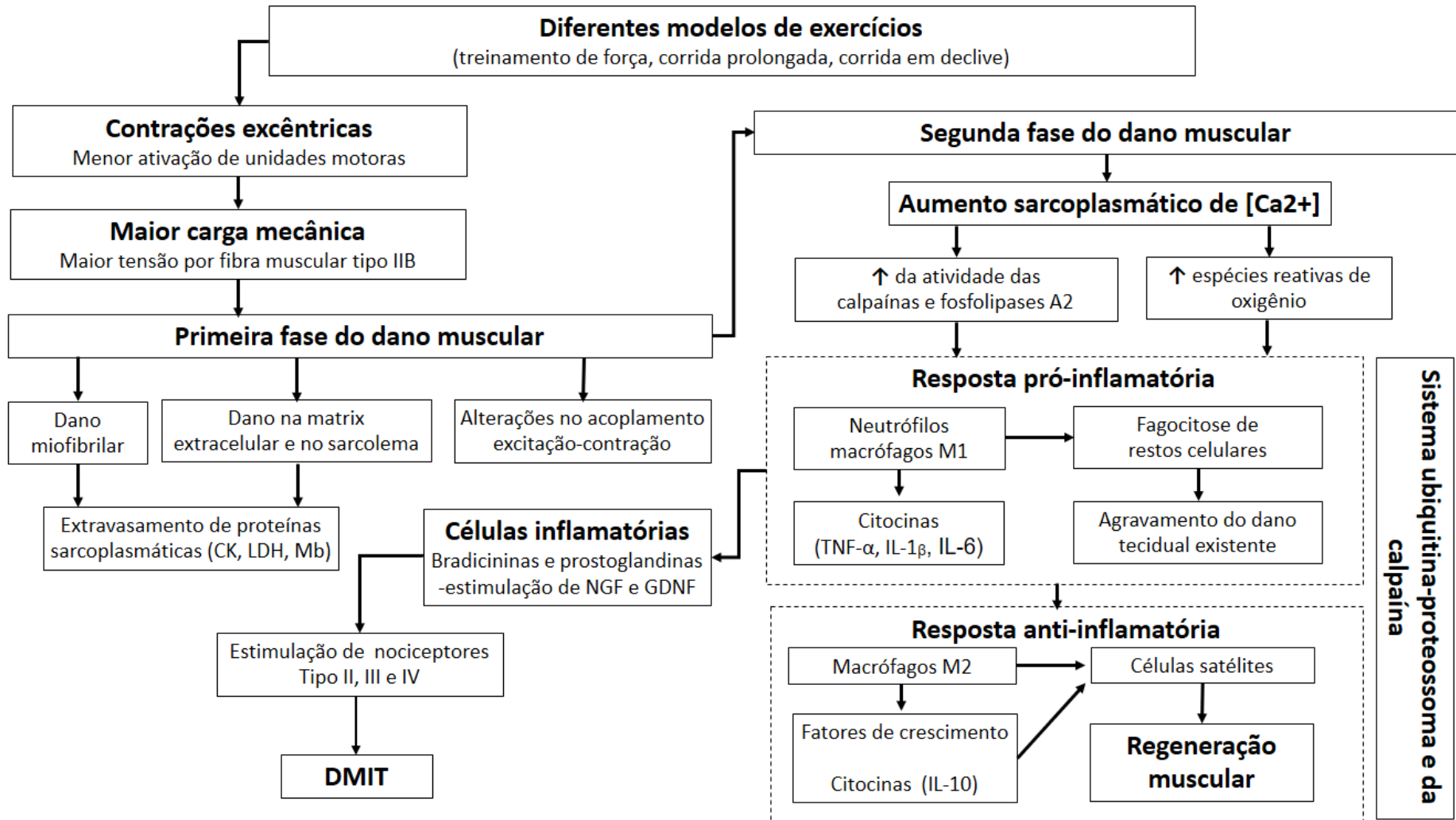


Figura 3 – Esquema representativo dos mecanismos envolvidos no dano muscular induzido pelo exercício. O modelo de dano potencial pode ser resumido em duas fases gerais: uma fase inicial ou primária (lado esquerdo), desencadeada pelas contrações excêntricas, provocando danos na miofibrila, na matrix extracelular e no sarcolema que causam aumento da permeabilidade da membrana celular. O influxo de Ca^{2+} extracelular ativa diferentes proteases sensíveis como as calpaínas levando à proteólise das proteínas citoesqueléticas. O dano muscular leva a alterações no acoplamento excitação-contração com importante papel na perda de força após as contrações excêntricas. A fase secundária (lado direito) é caracterizada pela infiltração de neutrófilos nas fibras musculares danificadas, produção de espécies reativas de oxigênio, nitrogênio e degradação de restos celulares. Na fase inicial da inflamação os neutrófilos serão substituídos por macrófagos M1. Neutrófilos e macrófagos também expressam o $TNF-\alpha$, que ativa a via ubiquitina-proteassoma que regula a proteólise. No estágio final da recuperação são observadas mudanças nos macrófagos M1 para M2 que estão associados à ativação de células satélites e a subsequente regeneração das fibras musculares. CK = creatina quinase; GDNF = Fator neurotrófico derivado de células gliais; $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-10$ = Interleucinas; LDH = Lactato desidrogenase; Mb = Mioglobina; NGF = Fator de crescimento neural; $TNF-\alpha$ = Fator de necrose tumoral alfa. (Adaptado de Bongiovanni 2020).

1.2 MARCADORES DE LESÃO MUSCULAR

Caracterizar o dano muscular a partir de marcadores diretos em seres humanos não é uma tarefa fácil e depende de técnicas invasivas como a biópsia muscular analisado em microscopia óptica ou eletrônica ou não invasivas de alto custo a partir de imagem, como a imagem de ressonância magnética (IRM), a tomografia computadorizada, ultrassonografia e cintilografia (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). A técnica de biópsia muscular depende da coleta de um pequeno fragmento do músculo o que torna a técnica limitada pois o dano muscular não ocorre de maneira uniforme em todo o músculo, o que poderia levar a uma super ou subestimação do dano (CLARKSON; HUBAL, 2002).

As técnicas por imagem para mensurar o dano muscular também apresentam limitações quanto a sua interpretação. Por exemplo, Mair et al. (MAIR et al.,1992)

investigaram a relação entre alterações na IRM com outros marcadores de lesão muscular (perda de força e níveis circulantes de CK, mioglobina e fragmentos da cadeia pesada da miosina) após as contrações excêntricas dos extensores do joelho. A IRM ponderada em T2 foi realizada nos dias 3, 6 e 9 dias após o exercício, sendo observados aumentos no sinal da IRM no dia 6 e que coincidiu com o pico da resposta da CK. Porém nesse período, o desempenho de força foi restabelecido e a dor muscular tardia dissipada. Embora as técnicas por imagens sejam técnicas não invasiva ainda não está claro o que as alterações nas imagens indicam e parecem estar mais relacionado ao edema do que ao dano muscular (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999).

Considerando as limitações relacionados às técnicas de biópsia e técnicas por imagem para investigar o fenômeno, diversos estudos têm utilizado um conjunto de outros marcadores para caracterizar e quantificar o dano muscular (CURTY et al., 2018; DAMAS; PHILLIPS; et al., 2016; EVANS et al., 2002; FOCHI et al., 2016; TANABE et al., 2015). Os marcadores indiretos mais utilizados são: 1) função muscular com teste de força isométrica ou dinâmica e amplitude de movimento articular; 2) dor muscular de início tardio; 3) Marcadores sanguíneos de lesão tecidual como CK, LDH, mioglobina, miosina de cadeia pesada, troponina, aldolase, alanina aminotransferase (ALT) e asparato aminotransferase (AST), sendo esses dois últimos mais relacionados a lesão hepática; 3) Edema a partir da circunferência do membro afetado ou inflamação a partir marcadores sanguíneos como citocinas pró-inflamatórias e acúmulo de leucócitos no músculo e 4) Marcadores de estresse oxidativo relacionados a oxidação de DNA, lipídeos, proteínas como proteínas carboniladas, tióis, F2 isoprostanos e malonaldeído (BRANCACCIO; LIPPI; MAFFULLI, 2010; CLARKSON; HUBAL, 2002; PEAKE; NOSAKA; SUZUKI, 2005; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999).

Embora diversos marcadores possam ser utilizados para caracterizar o dano muscular, em estudos com seres humanos, as medidas de torque de contração voluntária máxima são consideradas o melhor método para identificar o dano muscular, pois está diretamente relacionada à magnitude e a alteração no curso temporal que ocorre após a lesão (WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). O estudo de Damas et al. (2016) apresenta como os marcadores indiretos de lesão muscular se manifestam após a realização de 30 contrações excêntricas máximas dos flexores do cotovelo. Como observado na figura 4 a força de contração voluntária máxima isométrica apresenta pico de alterações nas primeiras horas após o exercício e com recuperação nos dias seguintes, enquanto que para outros marcadores o pico pode acontecer em diferentes momentos, como por exemplo a dor tardia (2-3 dias após), níveis plasmáticos de CK (4-5 dias após) e o inchaço (4-5 dias após) com picos de alterações vários dias após o evento que ocasionou a lesão muscular (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; PEAKE et al., 2017).

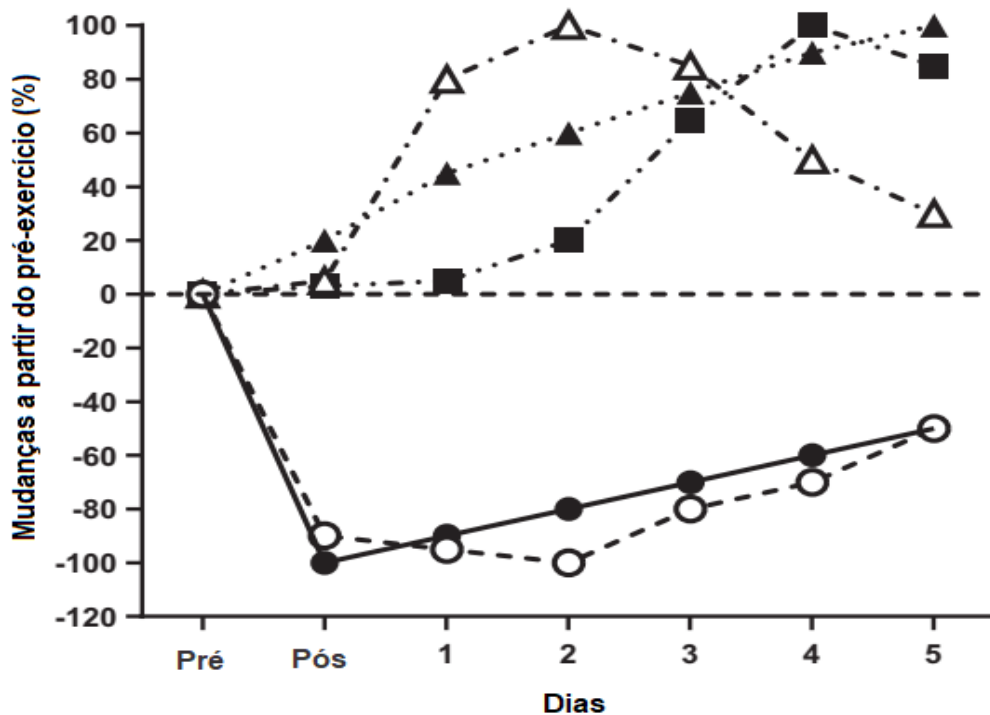


Figura 4 - Ilustração esquemática das mudanças em marcadores indiretos de dano muscular a partir de um protocolo excêntrico de 30 contrações máximas dos flexores do cotovelo. Os dados são retirados do trabalho de Damas et al. 2016. ● = Torque de contração voluntária máxima dos flexores do cotovelo; ○ = Amplitude de movimento do cotovelo; ▲ = Inchaço mensurado por circunferência do braço afetado; ▲ = Dor muscular de início tardio; ■ = creatina quinase. Adaptado de Peake et al. 2017.

1.3 CAFEÍNA E DANO MUSCULAR

O consumo de cafeína para a melhora do desempenho em exercício já é bem consolidado na literatura, com observações do efeito ergogênico em exercícios aeróbios de longa duração (DOHERTY; SMITH, 2004; SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018), exercícios de força, resistência muscular e potência (GRGIC, 2018; GRGIC et al., 2018; WARREN et al., 2010). Características deste suplemento como o baixo custo, a fácil aquisição, rápida absorção (CHVASTA; COOKE, 1971; GRAHAM; SPRIET, 1995; MUMFORD et al., 1996) além de um conjunto de evidências apoiando os efeitos na melhora do desempenho, contribuíram para a popularidade do uso de cafeína nos esportes (GUEST, Nanci S et al., 2021), com evidências estimando que três em cada quatro atletas de elite (74%) usam cafeína como auxílio ergogênico antes ou durante um evento esportivo (DEL COSO; MUÑOZ; MUÑOZ-GUERRA, 2011).

O DMIE é um fenômeno comum experimentado por iniciantes em exercícios de força a partir das contrações excêntricas não habituais, mas também pode se manifestar em atletas bem treinados com efeitos adversos causados por sessões de treinamento ou competição, levando a dores musculares, perda temporária da capacidade de produção de força e amplitude de movimento reduzida, o que pode prejudicar a recuperação e desempenho esportivo (KEANE et al., 2015; LEEDER et al., 2014; TWIST; ESTON, 2009). Diversas estratégias têm sido utilizadas para

acelerar a recuperação e atenuar os prejuízos associados ao dano muscular induzido pelo exercício incluindo as terapias manuais e elétricas, imersão em água fria ou quente, exercícios de baixa intensidade, fármacos e intervenções nutricionais (HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008).

No contexto das estratégias nutricionais estudos na literatura apontam que a ingestão de cafeína resulta na atenuação da dor muscular de início tardio (DMIT) (CALDWELL et al., 2017; KIM; LEE, 2014), atenuação da perda temporária de força muscular (CHEN, Hou-Yu et al., 2019) e redução em marcadores sanguíneos de lesão muscular (FERREIRA et al., 2018). No entanto, as evidências não são conclusivas e os efeitos benéficos da ingestão de cafeína no DMIE nem sempre são observados (MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008). As diferenças entre os estudos podem estar relacionadas a vários fatores possíveis, como tempo de suplementação (pré ou pós evento causador do dano muscular), duração do protocolo de suplementação (por exemplo, aguda versus crônica) e métodos usados para avaliar o dano muscular (por exemplo, percepção de dor, perda temporária de força e marcadores sanguíneos de lesão). Vários estudos têm investigado o efeito da cafeína usando apenas um marcador indireto de dano muscular, embora não esteja claro se a cafeína tem um efeito direto em cada um desses marcadores ou se há uma interação entre eles. Por exemplo, diminuições na percepção de dor com a suplementação de cafeína também está relacionada a menor perda de força e menores níveis circulantes de creatina após o DMIE? Ou esses efeitos acontecem de forma independente? Portanto, o objetivo dessa tese é investigar o efeito da suplementação de cafeína sobre marcadores de dano muscular induzido pelo exercício. Em nosso entendimento, existem três possibilidades para as ações da cafeína no DMIE:

- 1) A suplementação de cafeína usada após a indução de lesão muscular poderia atuar no alívio dos sintomas, principalmente na atenuação da dor e recuperação da função contrátil após o DMIE.

2) Devido ao efeito ergogênico da cafeína a suplementação antes de um protocolo de indução de dano muscular poderia aumentar o desempenho durante o exercício e em contrapartida ampliar o dano muscular.

3) A suplementação de cafeína antes de um protocolo de indução de dano muscular quando o volume e intensidade são equalizados poderia atenuar o dano muscular por mecanismos ainda desconhecidos.

A tese é apresentada no modelo Escandinavo, ou seja, no formato de dois artigos contendo as seguintes estruturas: introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão.

2. ARTIGO 1

Efeito da ingestão de cafeína em marcadores indiretos de dano muscular induzido pelo exercício: uma revisão sistemática de ensaios em humanos

Leonardo Carvalho Caldas¹, Rafael Barreira Salgueiro², Neil David Clarke³, Jason Tallis³, Valerio Garrone Barauna^{1,4} e Lucas Guimaraes-Ferreira^{1,3}

1 Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil;

2 Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3 Centre for Sport, Exercise and Life Sciences, Coventry University, Coventry CV1 5FB, UK.

4 Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

Resumo: O efeito da cafeína na atenuação do dano muscular induzido pelo exercício (DMIE) ainda é pouco conhecido, mas hipóteses indicam que a cafeína poderia contribuir para diminuir a dor muscular de início tardio, atenuar a perda temporária de força e reduzir os níveis circulantes de marcadores sanguíneos de dano muscular. No entanto, as evidências não são conclusivas e os efeitos benéficos da ingestão de cafeína no DMIE nem sempre são observadas. Fatores, como o tipo de exercício que induziu o dano muscular, protocolo de suplementação e tipo de marcador analisado contribuem para as diferenças entre os estudos. Para ampliar o conhecimento sobre

o papel da suplementação de cafeína no DMIE, esta revisão sistemática teve como objetivo investigar o efeito da suplementação de cafeína em diferentes marcadores de dano muscular. Quatorze estudos foram incluídos, avaliando o efeito da cafeína em marcadores indiretos de dano muscular, incluindo marcadores sanguíneos (nove estudos), percepção da dor (seis estudos) e força de contração voluntária máxima - CVM (quatro estudos). Foi observado em quatro estudos que a administração de doses repetidas de cafeína entre 24 e 72 h após a lesão muscular pode atenuar a percepção de dor em magnitudes que variam de 3,9% a 26%. O uso de uma única dose de cafeína pré-exercício (cinco estudos) ou pós-exercício (um estudo) não alterou os níveis sanguíneos circulantes de creatina quinase (CK). A suplementação de cafeína contribui para atenuar a percepção da dor, mas isso não parece estar relacionado a uma atenuação do dano muscular em si. Além disso, o efeito da suplementação de cafeína após o dano muscular na recuperação da força permanece inconclusivo devido ao baixo número de estudos encontrados (quatro estudos) e resultados controversos para testes de força dinâmica e isométrica.

Palavra-chave: Ergogênicos; recuperação; contrações excêntricas; dano muscular; dor muscular de início tardio.

2.1 INTRODUÇÃO

O consumo de cafeína tem sido utilizado como auxílio ergogênico para melhorar do desempenho em exercício, pois pequenas, mas significativas, melhoras foram relatadas em exercícios aeróbicos de longa duração (DOHERTY; SMITH, 2004; SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018), exercícios de força, resistência muscular e potência (GRGIC, 2018; GRGIC et al., 2018; WARREN et al., 2010). O baixo custo, fácil aquisição, rápida absorção (CHVASTA; COOKE, 1971; GRAHAM; SPRIET, 1995; MUMFORD et al., 1996) e a riqueza de evidências que

apoiando o efeito positivo na melhoria do desempenho contribuíram para a popularidade do uso de cafeína nos esportes (GUEST, Nanci S et al., 2021), com evidências estimando que três em cada quatro atletas de elite (74%) usam cafeína como auxílio ergogênico antes ou durante um evento esportivo (DEL COSO; MUÑOZ; MUÑOZ-GUERRA, 2011).

No meio esportivo, mesmo atletas bem treinados podem sofrer efeitos adversos causados por sessões de treinamento ou competição, levando a dores musculares, perda temporária da capacidade de produção de força muscular e redução da amplitude de movimento, o que pode prejudicar a recuperação e o desempenho esportivo (KEANE et al., 2015; LEEDER et al., 2014; TWIST; ESTON, 2009). Além da melhora do desempenho esportivo, outras evidências apontam que a cafeína também poderia contribuir para atenuar o dano muscular induzido pelo exercício (DMIE) (HARTY et al., 2019). O DMIE é caracterizado por danos físicos as fibras musculares nos níveis macro e microestrutural, envolvendo os sarcômeros, membrana celular e tecido conjuntivo. Contrações musculares excêntricas são conhecidas por induzir DMIE (FAULKNER; BROOKS; OPITECK, 1993; POKORA et al., 2014), mas outros fatores também parecem influenciar a ocorrência do DMIE, como intensidade do exercício (NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002b), tipo de fibra muscular esquelética recrutada durante o exercício (VIJAYAN et al., 2001), velocidade de contração muscular (CHAPMAN et al., 2006) e amplitude de movimento articular durante o exercício (CHILD; SAXTON; DONNELLY, 1998; NOSAKA; SAKAMOTO, 2001). O DMIE se manifesta por prejuízos temporários na função muscular, como diminuição da capacidade de produção de força, redução da amplitude de movimento, inchaço do membro afetado, aumento da rigidez e dor muscular (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008). Já foi demonstrado que a ingestão de cafeína contribuiu para diminuição da dor muscular de início tardio (DMIT) (CALDWELL et al., 2017; KIM; LEE, 2014), atenuou a perda temporária de força

(CHEN, Hou-Yu et al., 2019) e reduziu os marcadores sanguíneos de lesão muscular (FERREIRA et al., 2018). No entanto, as evidências não são conclusivas e os efeitos benéficos da ingestão de cafeína no DMIE nem sempre são observados (MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008).

As diferenças entre os estudos podem estar relacionadas a vários fatores possíveis, como o momento da suplementação (pré ou pós evento causador do dano muscular), duração do protocolo de suplementação (por exemplo, agudo versus crônico) e métodos usados para avaliar o dano muscular (por exemplo, percepção da dor, perda de força e marcadores sanguíneos de lesão). Vários estudos investigaram o efeito da cafeína usando apenas um marcador indireto de dano muscular, embora não está claro se a cafeína tem efeito direto sobre cada um desses marcadores ou se há interação entre eles. Por exemplo, a diminuição da percepção da dor com a suplementação de cafeína também estaria relacionada a menores perdas de força e níveis circulantes de creatina quinase após DMIE? Ou esses efeitos acontecem de forma independente?

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática de literatura é ampliar a compreensão do papel da cafeína em atenuar os prejuízos relacionados ao dano muscular, investigando os mecanismos de ação envolvidos e como os diferentes protocolos de suplementação podem interferir em seus efeitos na atenuação ou recuperação do DMIE. Em nosso entendimento, existem duas possibilidades para as ações da cafeína no DMIE: (1) a cafeína usada antes de um protocolo de indução de dano muscular pode resultar em menos dano muscular; e/ou (2) o consumo de cafeína após a indução de lesão muscular poderia atuar no alívio dos sintomas, principalmente na recuperação da função contrátil após DMIE.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Abordagem Experimental do Problema

Utilizou-se uma revisão sistemática seguindo as etapas conforme proposta pelo Cochrane Handbook (HIGGINS; GREEN, 2006). Para ORIENTAR a busca, foi elaborada a seguinte questão: A suplementação de cafeína pode atenuar o dano muscular induzido pelo exercício? As buscas eletrônicas incluíram quatro bases de dados reconhecidas: PubMed, Scopus, Cochrane e Bireme.

2.2.2 Procedimentos

A busca sistemática da literatura foi realizada usando os seguintes termos e operadores booleanos: “caffeine” AND “muscle damage” OR “exercise induced muscle damage” OR “soreness” OR “delayed onset muscle soreness” OR “pain”. Não foram aplicadas restrições de idioma ou ano de publicação, mas apenas artigos com resumos em inglês foram incluídos. A busca foi realizada entre dezembro de 2020 até janeiro de 2022. Os critérios de inclusão foram estudos com seres humanos que investigaram os efeitos de qualquer forma de ingestão de cafeína em marcadores diretos de dano muscular (por exemplo, usando biópsia muscular ou ressonância magnética) e/ou marcadores indiretos (alterações no valor máximo força isométrica, dor muscular, alterações na amplitude de movimento articular, alterações na circunferência muscular indicando inchaço e marcadores sanguíneos de dano muscular). Os estudos foram excluídos se não incluíssem uma condição placebo para comparação ou quando a suplementação de cafeína foi combinada com outros suplementos nutricionais não sendo possível distinguir se o efeito era exclusivamente da cafeína. Além disso, estudos usando modelos animais também foram excluídos.

Após a triagem inicial dos resumos, dois pesquisadores examinaram independentemente os textos completos do estudo de acordo com os critérios de

inclusão. Quaisquer discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso entre os dois pesquisadores. A busca na literatura foi realizada na seguinte sequência: (A) os estudos foram salvos eletronicamente para posterior leitura e avaliação; (B) foi feita a triagem inicial, os resumos foram lidos e os que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos; (C) os resumos que continham informações suficientes descritas nos critérios de inclusão e não apresentavam motivo de exclusão foram arquivados para posterior leitura do texto completo; (D) após a leitura do texto completo, os estudos foram incluídos ou excluídos de acordo com os critérios de seleção anteriores; (E) após a leitura do texto completo de cada estudo, as listas de referências também foram pesquisadas para quaisquer artigos adicionais que não foram encontrados por nossa estratégia de busca (Figura 1).

2.2.3 Codificando e classificando variáveis

As principais categorias codificadas de cada estudo incluído foram: a) Identificação dos estudos (autores e ano de publicação); b) Características da qualidade metodológica dos estudos (estratégia de randomização e mascaramento, desenho do estudo, ocultação de alocação, monitoramento da intervenção, perda de acompanhamento); c) Característica da amostra (idade, sexo, nível de treinamento); d) Hábito de consumo de cafeína dos participantes; e) Tipo de controle alimentar; f) Protocolo de dano muscular ; g) Músculo e/ou região avaliado; h) Protocolo de suplementação de cafeína (dose administrada e duração da suplementação). As características dos estudos estão apresentadas na tabela 1.

A qualidade do estudo foi avaliada de acordo com a escala PEDro (<https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/> (20 de abril de 2022)). A escala PEDro tem forte confiabilidade e validade (DE MORTON, 2009; MAHER et al., 2003; TOOTH et al., 2005) e tem sido amplamente utilizada em outras revisões sistemáticas relacionadas à suplementação de cafeína (ASTORINO; ROBERSON, 2010; GANIO

et al., 2009; GRGIC, 2018; LEE et al., 2014; MIELGO-AYUSO et al., 2019; SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018).

A Escala é composta por uma lista de 11 itens; para cada critério individual de metodologia científica, os estudos recebem uma pontuação de 1 quando o critério é claramente atendido, ou 0 quando esse critério não é atendido adequadamente. O primeiro item (critério de elegibilidade) não recebe pontuação por estar relacionado à validade externa e, portanto, não reflete as dimensões de qualidade avaliadas pela Escala PEDro. Como tal, as pontuações totais variam de 0 a 10. Os critérios incluídos na Escala são: critérios de: 1. Elegibilidade (sem pontuação), 2. Alocação aleatória, 3. Alocação oculta, 4. Acompanhamento, 5. Comparabilidade de linha de base, 6. Sujeitos cegos, 7. Terapeutas cegos, 8. Avaliadores cegos, 9. Intenção de tratar, 10. Análise entre grupos e 11. Medidas pontuais e de variabilidade. A pontuação PEDro para cada estudo é apresentada na tabela 2.

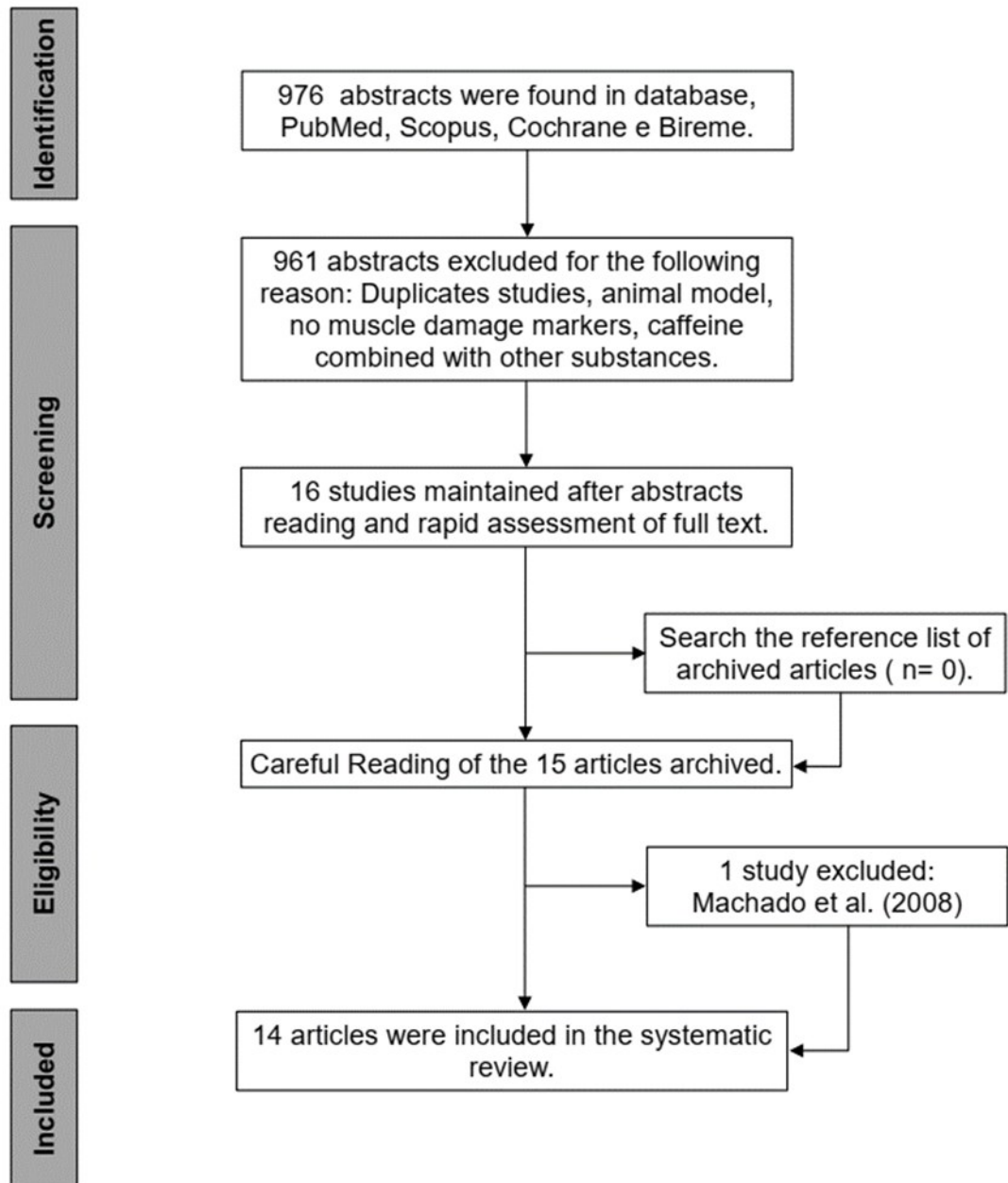


Figura 1 - Procedimento para seleção dos estudos e tomada de decisão para inclusão e/ou exclusão do estudo.

Tabela 1 - Características dos estudos e principais resultados.

Study	Training status	Sample	Age	Caffeine Consumption	Study design	Muscle damage protocol	Supplementation protocol	Findings (Caf x Pla)
Caldwell et al. 2016	Recreational cyclists	n = 30; (25M; 5F)	46 ± 11	~230mg/day	2 parallel groups (Caf, Pla)	164 km of cycling	2 daily doses for 4 days after (8 doses of 3mg/kg)	↓DOMS in Caffeine group 24h after EIMD.
Cameron et al. 2007	Soccer athletes	n = 22M	26-31	Non described	3 parallel groups (Caf, Pla; Con)	VDR + Yo-Yo IRT	pre-exercise (1 dose of 5mg/kg)	↑ΔCK in Caffeine group; No difference between groups for CKMB and LDH.
Chen et al. 2019	College athletes	n = 20; (10M; 10F)	M = 21,1 ± 1,1; F = 20,4 ± 1,2	<200mg/wk	Crossover (After 24h)	Downhill running (30-min)	24h or 48h post-exercise (1 dose of 6mg/kg)	↑ recovery of MVIC and ↓ DOMS in Caffeine group 48h after EIMD.
Ferreira et al. 2018	Physically active	n = 20M	25,2 - 26,2	± 72mg/day	2 parallel groups (Caf, Pla)	13 X 30s sprint standard bicycle	Pre-exercise (1 dose of 5mg/kg)	↑CK 24 and 48h after EIMD in Placebo group.
Green et al. 2018	Physically active	n = 16 (8M; 8F)	24,3 ± 4,3	Usual consumers	Crossover (After 1 week)	Eccentric contraction (Quadriceps)	Pre, 24h post-exercise (2 doses of 6mg/kg)	↑MVDC in Caffeine group; No difference between groups for DOMS and MVIC.
Hurley et al. 2013	Resistance-trained	n = 12M	20 ± 1	Low consumers	Crossover (After 1 week)	Eccentric contraction (Elbow flexors)	Pre, 24-120h post-exercise (6 doses of 5mg/kg)	↓DOMS on the 2-3 day in Caffeine group; No difference between groups for CK.
Kazman et al. 2020	Non described	n = 35 (29M e 6F)	27,2 ± 8	Non described	Crossover (After 1 week)	60-min walking + 5-min step/squat	Pre-exercise (1 dose of 7,5mg/kg)	No difference between groups for CK.
Machado et al. 2010	Soccer athletes	n = 15M	18,4 ± 0,8	< 100mg/day	Crossover (After 1 week)	Full body strength session	Pre-exercise (1 dose of 4,5mg/kg)	No difference between groups for CK and LDH.
Mahdavi et al. 2012	Basketball athletes	n = 26F	24,22 ± 2,65	116,88mg/day	Crossover (After 1 week)	Wingate test (30-sec)	Pre-exercise (1 dose of 5mg/kg)	No difference between groups for CK, MDA and TAC
Maridakis et al. 2007	No experience Strength training	n = 10F	21,3 ± 1,6	55,1 ± 30,9mg/day	Cross-over (After 24h or 48h)	Eccentric contraction (Quadriceps)	Pre, 24h or 48h post-exercise (2 doses of 5mg/kg)	↓ DOMS in Caffeine group; No difference between groups for MVIC.
Ribeiro et al. 2016	Handball athletes	n = 6M	21,6 ± 2,9	~60mg/day	Cross-over (After 1 week)	Vertical jumps (4 sets of 30-sec)	Pre-exercise (1 dose of 6mg/kg)	↑ vertical jump in Caffeine group; No difference between groups for CK and LDH.
Stadheim et al. 2014	Elite cross-country skiers	n = 8M	20,0 ± 1,0	< 150mg/day	Cross-over (After 6 days)	Double poling ergometer (10-min)	1 dose pre-exercise (3mg/kg or 4,5mg/kg)	↑test performance, ↑CK, ↑DOMS in Caffeine groups (3mg/kg - 4,5mg/kg)
Park et al. 2008	Non described	n = 13 (4M e 9F)	25,5 ± 3,3	213, ± 151 mg/day	Cross-over (After 2 week)	Eccentric contraction (Quadriceps)	24-48h post-exercise (2 doses of 6mg/kg)	No difference between groups for MVIC
Vimercatt et al. 2008	Physically active	n = 15M	19 ± 1	Non described	Cross-over (After 2 week)	Treadmill running (60-min)	1 dose pre-exercise (4,4mg/kg or 5,5mg/kg)	No difference between groups for CK, LDH, ALT and AST

ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; Caf = Caffeine Group; CK = Creatine kinase; CKMB = Creatine kinase MB isoform; DOMS = Delayed onset muscle soreness; EIMD = Exercise-induced muscle damage; F = female; LDH = lactate dehydrogenase; M = male; MDA = malondialdehyde; MVDC = maximum voluntary dynamic contraction; MVIC = maximum voluntary isometric contraction; n = sample size; Pla = Placebo group; TAC = Total antioxidant capacity; VDR = Variable distance run protocol; YoYo IRT = Yo-Yo intermittent recovery test; ↓ = statistically significant decrease; ↑ = statistically significant increase.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos utilizando a escala PEDro.

Study	Criteria1*	Criteria2	Criteria3	Criteria4	Criteria5	Criteria6	Criteria7	Criteria8	Criteria9	Criteria10	Criteria11	PEDro Score
Caldwell et al. 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Cameron et al. 2007	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	8
Chen et al 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Ferreira et al. 2018	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Green et al. 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Hurley et al 2013	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Kazman et al. 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Machado et al. 2010	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Mahdavi et al. 2012	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Maridakis et al. 2007	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	9
Ribeiro et al. 2016	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Stadheim et al. 2014	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Park et al. 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Vimercatt et al. 2008	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10

Criteria 1* = The eligibility criterion is not scored for being related to external validity and therefore does not reflect the quality dimensions assessed by the PEDro Scale

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Processo de pesquisa e seleção de estudos

A busca inicial (PubMed, Scopus, Cochrane e Bireme) resultou em 976 artigos; 961 deles foram excluídos após a leitura do título e resumo por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 15 artigos restantes foram incluídos para triagem de texto completo; 1 estudo foi excluído (MACHADO et al., 2008), pois foi identificado que outro estudo (MACHADO et al., 2010) já incluído nesta revisão, apresentou participantes e resultados semelhantes. Portanto, ao final da busca, 14 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, figura 1. (BASSINI-CAMERON et al., 2007; CALDWELL et al., 2017; CHEN et al., 2019; FERREIRA et al., 2018; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; KAZMAN et al., 2020; MACHADO et al., 2010; MAHDAVI et al., 2012; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008; RIBEIRO et al., 2016; STADHEIM et al., 2014; VIMERCATTI et al., 2008).

2.3.2 Características dos estudos e dos sujeitos

Todas as características dos dados dos estudos podem ser encontradas na Tabela 1. O tamanho da amostra de cada estudo variou de 6 a 35 participantes resultando em uma amostra total de 248 participantes, sendo 174 homens (70%) e 74 mulheres (30%); 127 participantes (51%) eram atletas de diversas modalidades (futebol, handebol, basquete, ciclismo, esquiadores), 51 participantes (21%) eram fisicamente ativos, 12 participantes (5%) tinham experiência com treinamento de força, 10 participantes (4%) não tinham experiência em exercícios e 48 participantes (19%) não tinham status de treinamento descrito.

Não há consenso sobre a classificação do consumo habitual de cafeína, mas Filip et al. [49] propuseram uma classificação baseada na ingestão diária de cafeína em relação ao peso corporal (mg/kg/dia). Segundo esses autores, consumidores leves

ingerem menos de 3 mg/kg/dia de cafeína. A maioria dos estudos incluídos na presente revisão utilizou doses absolutas ao acessar o consumo diário de cafeína, por isso estabelecemos a dose diária de 200 mg/dia como limite entre os consumidores baixo/leve e moderado/alto, que se aproxima dos valores proposto por Filip et al. (FILIP et al., 2020) se considerarmos um adulto de 70 kg. Oito estudos (CHEN et al., 2019; FERREIRA et al., 2018; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MACHADO et al., 2010; MAHDAVI et al., 2012; MARIDAKIS et al., 2007; RIBEIRO et al., 2016; STADHEIM et al., 2014) incluíram participantes com histórico de consumo baixo/leve de cafeína (<200 mg/dia) representando 117 participantes (47%); entretanto, no estudo de Hurley et al. (2013) o consumo médio de cafeína dos participantes não foi descrito. Três estudos (CALDWELL et al., 2017; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; PARK et al., 2008) incluíram usuários moderados a altos de cafeína (>200 mg/dia) representando 59 participantes (24%) e três estudos (BASSINI-CAMERON et al., 2007; KAZMAN et al., 2020; VIMERCATTI et al., 2008) não avaliaram o consumo médio de cafeína dos participantes, representando 72 participantes (29%). Onze estudos (78,5%) usaram um desenho cruzado duplo-cego. Em nove desses estudos, o período de washout entre a condição cafeína/placebo foi superior a 6 dias e em dois estudos esse período foi inferior a 48 h. Os outros três estudos (21,5%) optaram por um desenho duplo-cego com grupos paralelos.

O protocolo para indução de dano muscular foi diversificado, incluindo desde exercícios em grupos musculares isolados (por exemplo, quadríceps e flexores de cotovelo) até exercícios multiarticulares envolvendo todo o corpo. O exercício força com contração muscular excêntrica para indução de dano muscular foi utilizado por seis estudos (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MACHADO et al., 2010; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008; RIBEIRO et al., 2016) e outros oito estudos (BASSINI-CAMERON et al., 2007; CALDWELL et al., 2017; CHEN et al., 2019; FERREIRA et al., 2018; KAZMAN et al., 2020; MAHDAVI

et al., 2012; STADHEIM et al., 2014; VIMERCATTI et al., 2008) usaram uma variedade de protocolos de teste, incluindo exercícios em cicloergômetro, corrida em esteira, subir escadas e movimentos específicos de esportes para futebol e esqui.

A dosagem de cafeína variou de 3 mg/kg a 7 mg/kg. Oito estudos (BASSINI-CAMERON et al., 2007; FERREIRA et al., 2018; KAZMAN et al., 2020; MACHADO et al., 2010; MAHDAVI et al., 2012; RIBEIRO, Beatriz G. et al., 2016; STADHEIM et al., 2014; VIMERCATTI et al., 2008) usaram uma dose única 55 a 70 min antes de um protocolo de DMIE. Um estudo (CHEN et al., 2019) utilizou uma dose única 24 h após o protocolo DMIE e em cinco estudos (CALDWELL et al., 2017; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008) a cafeína foi ingerida duas ou mais vezes entre 48 e 72h após o DMIE.

2.3.3 Qualidade metodológica dos estudos

A escala PEDro foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos (Tabela 2) e 12 estudos (86%) receberam a pontuação máxima (10 pontos). Trabalho de Bassini-Cameron et al. (2007) estudo recebeu 8 de 10 pontos totais, não cumprindo o sétimo critério, uma vez que três dos participantes foram transferidos para o grupo controle após a intervenção do protocolo por não completarem a tarefa; e afeta o oitavo critério, em que a realocação representou uma perda de mais de 85% permitida por este critério. Maridakis et al. (2007) pontuaram nove pontos por não atenderem ao terceiro critério da escala PEDro. A razão é que, mesmo antes do tratamento com cafeína, o suposto grupo de tratamento com cafeína já apresentava diferença na percepção da dor em relação ao grupo placebo.

2.3.4 Efeito da suplementação de cafeína em marcadores de dano muscular

Seis estudos (43%) avaliaram o efeito da suplementação de cafeína na dor muscular de início tardio (DMIT). Destes, quatro estudos constataram que a ingestão

de cafeína foi capaz de reduzir a percepção da dor entre 24h e 48h seguindo o protocolo de lesão muscular (CALDWELL et al., 2017; CHEN, Hou-Yu et al., 2019; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007), um estudo (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018) não encontrou diferença significativa entre os grupos e um estudo (STADHEIM et al., 2014) observaram maior DMIT no grupo cafeína quando comparado ao grupo placebo. No total, nove estudos (64%) avaliaram marcadores sanguíneos de dano muscular, dois estudos encontraram níveis circulantes mais elevados de creatina quinase (CK) nos grupos suplementados com cafeína (BASSINI-CAMERON et al., 2007; STADHEIM et al., 2014) e um estudo encontrou o resultado oposto (FERREIRA et al., 2018) com maior nível circulante de CK no grupo placebo. A maioria dos estudos (seis estudos) não encontrou diferença significativa entre os grupos (cafeína versus placebo) para marcadores sanguíneos de dano muscular, incluindo CK, lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e marcadores de estresse oxidativo, como: malondialdeído e total capacidade antioxidante (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; KAZMAN et al., 2020; MACHADO et al., 2010; MAHDAVI et al., 2012; RIBEIRO et al., 2016; VIMERCATTI et al., 2008).

Quatro estudos avaliaram os efeitos da suplementação de cafeína na perda de contração isométrica voluntária máxima (CIVM) após DMIE. Chen et al. (2019) observaram que a ingestão de cafeína resultou em uma atenuação da perda de CIVM 48 h após o protocolo de DMIE. No entanto, três outros estudos não observaram nenhuma diferença entre as condições de cafeína e placebo na recuperação da CIVM após DMIE (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008).

2.4 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo resumir os efeitos da ingestão aguda de cafeína na atenuação do dano muscular ou na melhora da recuperação após DMIE. Essa revisão incluiu estudos com suplementação de cafeína pré e/ou pós protocolo para indução do dano muscular e avaliaram pelo menos um marcador de lesão muscular. Devido à complexidade de medir o dano muscular, estudos têm utilizado uma grande variedade de marcadores diretos e indiretos (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Os marcadores indiretos mais amplamente utilizados na literatura são a perda da capacidade de produção de força, redução da amplitude de movimento articular, inchaço muscular (aumento da circunferência do membro), DMIT e marcadores sanguíneos (ou seja, danos musculares, inflamação e marcadores de estresse oxidativo) (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002a; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Métodos diretos para avaliar o dano muscular incluem biópsia muscular e ressonância magnética (CLARKSON; HUBAL, 2002). No entanto, nenhum estudo incluído na revisão atual avaliou marcadores diretos de dano muscular. Todos os quatorze estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram os efeitos da cafeína em marcadores indiretos de dano muscular. Nove estudos incluíram marcadores sanguíneos, seis estudos usaram a percepção da dor e quatro estudos avaliaram a perda de força muscular após um protocolo de DMIE.

2.4.1 Dor muscular

O sintoma mais comum do DMIE é a DMIT e também é o marcador de lesão mais utilizado em estudos humanos (HODY et al., 2019; PAULSEN et al., 2012; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Postula-se que a cafeína tenha efeito analgésico sobre DMIT devido à sua ação no sistema nervoso central (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007; SAWYNOK, 2016). Dos seis

estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de cafeína na DMIT, quatro observaram menor percepção de dor na condição cafeína quando comparado ao placebo entre 24h e 72h após o exercício. A magnitude da atenuação da dor variou de acordo com a escala utilizada. Caldwell et al. (2017), por exemplo, observaram reduções de 1,3 pontos no grupo cafeína 24h após o exercício usando uma escala de percepção de dor de 1 a 6 pontos, o que representa uma redução de 26%. Em outro estudo (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013), a dor no grupo cafeína foi reduzida em 0,9 pontos 48h após o exercício, usando uma escala de 0 a 10 pontos (9%), e Chen et al. (2019) usaram uma escala de 0 a 100 pontos e observaram reduções de 11,2 pontos (11,2%) na percepção da dor no grupo cafeína 48 h após o exercício. Maridakis et al (2007), utilizando a mesma escala, observaram reduções de 3,9 pontos no grupo cafeína 24h após o exercício de indução do dano muscular. É importante destacar que no estudo de Maridakis et al., a análise da percepção da dor foi realizada enquanto os participantes realizavam ações musculares excêntricas isométricas submáximas e máximas, em contraste com outros estudos em que a percepção da dor foi avaliada em repouso ou após o exercício por meio da palpação muscular.

Apenas dois estudos mostraram ausência ou efeito negativo da cafeína na percepção da dor. Stadheim et al. (2014) investigaram os efeitos de uma dose única de cafeína seguida de um protocolo de exercício de esqui cross-country de 10 minutos em um ergômetro. Esses autores observaram que os grupos cafeína apresentaram percepção de dor mais elevada 24h após o teste no ergômetro e simultaneamente realizaram uma maior carga de trabalho (maior distância percorrida) quando comparado ao grupo placebo. Portanto, a maior percepção da dor pode estar relacionada à lesão causada pelo maior esforço durante o teste ergométrico. Green et al. (2018) avaliaram o efeito da ingestão de cafeína na percepção da dor 24h após a realização de contrações excêntricas dos músculos extensores do joelho. Os autores não observaram diferenças significativas na percepção da dor após o

protocolo de exercícios entre os grupos cafeína e placebo. Neste estudo, os participantes eram consumidores regulares de cafeína (embora a ingestão diária exata de cafeína não tenha sido relatada), o que difere dos outros quatro estudos que observaram uma diminuição na percepção da dor após a ingestão de cafeína em comparação ao placebo, usando baixos consumidores de cafeína (consumo diário de cafeína inferior a 230 mg/kg de peso corporal). O efeito da cafeína em consumidores habituais e não habituais permanece em debate devido a um número limitado de estudos e resultados controversos (GUEST, Nanci S et al., 2021).

Em conjunto, quatro de cinco estudos usando suplementação de cafeína após a indução do DMIE mostraram diminuição da percepção da dor após 24h a 72h com magnitudes variando de 3,9% a 26% quando comparado ao grupo placebo. Também é importante notar que o pico na DMIT é esperado para ocorrer entre 48h a 72h após DMIE (BONGIOVANNI et al., 2020; DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; HODY et al., 2019). As diferenças observadas na magnitude da atenuação da DMIT após a suplementação de cafeína podem estar relacionadas a diferentes protocolos de exercício, o que pode levar a diferentes níveis de dano muscular e devido à complexidade dos eventos celulares associados ao dano muscular e à interação de vários mediadores químicos após o exercício excêntrico capaz de estimular nociceptores.

Propõe-se que a DMIT seja causada principalmente por contrações musculares excêntricas, que podem levar a microlesões teciduais e estimular a liberação de quimiocinas das miofibrilas danificadas (HYLDAHL; HUBAL, 2014). As quimiocinas entram na circulação e recrutam células inflamatórias, que se infiltram no músculo esquelético e liberam mediadores químicos, como bradicininas e prostaglandinas. As bradicininas e as prostaglandinas atuam como mecanismos de sinalização, estimulando as fibras musculares a sintetizar o fator de crescimento neural (NGF) e o fator neutrófilo derivado da glia (GDNF), que são capazes de estimular os

nociceptores III e IV (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003; HODY et al., 2019; MIZUMURA; TAGUCHI, 2016). A liberação de bradicininas pode ocorrer mesmo na ausência de lesão e inflamação das células musculares (MIZUMURA; TAGUCHI, 2016). Alternativamente, contrações musculares excêntricas podem causar altas forças compressivas dentro do fuso muscular, gerando micro danos em neurônios aferentes do tipo II que também estão relacionados ao DMIT (SONKODI, Balázs, 2021; SONKODI, Balazs; BERKES; KOLTAI, 2020).

Outro mecanismo relacionado ao estímulo doloroso envolve os receptores de adenosina. Esses receptores são regulados principalmente pelo metabolismo do ATP (LATINI; PEDATA, 2001). Os níveis de adenosina aumentam no músculo e no plasma durante a contração muscular (DAVIS, J. Mark et al., 2003). Após o exercício excêntrico, a expressão do gene do receptor de adenosina 1 (A1) também aumenta cerca de seis vezes no músculo esquelético (CHEN, Yi-Wen et al., 2003). Os receptores A1 estão envolvidos na nocicepção e no processamento da dor localizados em vários tecidos neurais, incluindo os nervos aferentes periféricos ao nível do corno dorsal espinhal, bem como áreas centrais, como o córtex cerebral, cerebelo e hipocampo. O efeito analgésico da cafeína pode estar relacionado à sua ação como antagonista não seletivo da adenosina, bloqueando a percepção da dor, que se propaga dos nervos periféricos para o sistema nervoso central (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007; SAWYNOK, 2016).

2.4.2 Avaliação da força muscular

As medidas de contração voluntária máxima são consideradas o melhor método para identificar o dano muscular, pois está diretamente relacionado à magnitude e mudança no curso temporal que ocorre após a lesão (WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Apesar disso, nossa revisão identificou apenas quatro estudos (28%) que investigaram os efeitos da cafeína nas alterações da CIVM após lesão

muscular. Chen et al. (2019) realizaram um protocolo de corrida em declive em esteira motorizada a 70% do VO₂ máx por 30min com 10 atletas do sexo masculino e 10 do sexo feminino. Os participantes receberam 6 mg/kg de peso corporal de cafeína ou placebo 24h ou 48h após o protocolo de DMIE. A CIVM do extensor do joelho, a percepção da dor e os níveis de CK no sangue foram utilizados como marcadores de lesão muscular. Como esperado, houve reduções na CIVM extensora do joelho 24h e 48h após o protocolo de exercício. Além disso, o grupo suplementado com cafeína também apresentou 10,2% de atenuação na perda de CIVM 48h após DMIE quando comparado ao placebo.

Green et al. (2018) avaliaram o efeito da suplementação de cafeína (6 mg/kg) sob duas condições: (a) músculo não lesionado; (b) músculo lesionado. A amostra foi composta por oito homens e oito mulheres. O dano muscular foi avaliado usando a escala de percepção da dor (1–100 pontos) e dois testes de força máxima com dinamômetro isocinético: CIVM e contração dinâmica voluntária máxima (CDVM). Na condição de lesão muscular, o dano muscular foi induzido por 100 contrações excêntricas do quadríceps e reavaliado 24h após o exercício. Como esperado, na condição de lesão muscular, foram observadas reduções no desempenho de força em ambos os testes. O grupo cafeína teve menor redução no CDVM (-9,4%) quando comparado ao grupo placebo, mas não foi observada diferença no teste CIVM. Da mesma forma, na condição sem lesão muscular, a ingestão de cafeína não melhorou o teste CIVM, mas a CDVM foi melhorada em 6,8%. Esses resultados sugerem que a suplementação de cafeína após um protocolo de dano muscular resulta na atenuação da perda de força dinâmica após o DMIE e aumenta o desempenho de força dinâmica na condição de músculo não lesionado. No entanto, a força isométrica não foi afetada pela suplementação de cafeína em nenhuma das condições.

Outro estudo (PARK et al., 2008) investigou o efeito da suplementação de cafeína (6 mg/kg) sob duas condições, músculo não lesionado e músculo lesionado.

Os participantes realizaram 50 contrações excêntricas do quadríceps para induzir dano muscular e a CIVM foi avaliada 24h e 48h após este protocolo. O desempenho da CIVM diminuiu durante esse período, mas não foram observadas diferenças entre as condições de cafeína e placebo. Na condição músculo não lesionado, a cafeína resultou em uma melhora de 10,4% no desempenho da CIVM e um aumento de 6,2% na ativação muscular em comparação ao placebo. Ao contrário de Green et al. (2018), este estudo sugeriu que o efeito positivo da suplementação de cafeína na CIVM ocorre apenas no músculo sem lesão muscular.

Maridakis et al. (2007) investigaram o efeito da suplementação de cafeína pré e pós-exercício (5 mg/kg), com um protocolo de indução de dano muscular de 64 contrações excêntricas do quadríceps, realizado por 10 mulheres sem experiência em treinamento de força. O dano muscular foi avaliado pela percepção da dor (escala de 0 a 100 pontos) e teste de CIVM do quadríceps realizado 24h e 48h após o exercício. Uma diminuição na CIVM após o dano muscular foi observada, porém sem diferenças na força e percepção da dor entre as condições de cafeína e placebo.

Tomados em conjunto, os estudos sobre o efeito da cafeína na recuperação da força após lesão muscular apresentam resultados conflitantes. Dois estudos observaram efeitos positivos da suplementação de cafeína após lesão muscular, mas usaram diferentes métodos de avaliação de força, CIVM (CHEN, Hou-Yu et al., 2019) ou CDVM (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018). Ao analisar o efeito da ingestão de cafeína após o protocolo DMIE (suplementação pós-DMIE) por meio do teste de força isométrica, três estudos indicaram que a cafeína não atenua a perda de força causada por lesão muscular (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008). Na condição de músculo não lesionado (suplementação sem DMIE), um conjunto maior de estudos observou que a suplementação com cafeína melhora o desempenho de força em diferentes tipos de testes dinâmicos como por

exemplo, testes no isocinético máximo ou submáximo, 1 RM e salto vertical (GRGIC et al., 2019, 2020).

Os mecanismos envolvidos na diminuição do desempenho de força após lesão muscular parecem estar relacionados ao prejuízo no acoplamento excitação-contracção causado por rupturas que ocorrem no retículo sarcoplasmático, túbulos transversos e sarcolema (MORGAN; ALLEN, 1999). Por outro lado, a cafeína pode ter efeitos positivos nas atividades de força e potência devido ao aumento do recrutamento de unidades motoras e a melhora do acoplamento excitação-contracção (DAVIS, J. Mark et al., 2003; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018). Estudos com altas doses de cafeína em células musculares esqueléticas isoladas de modelo animal observaram efeitos diretos, como (1) aumento da mobilização de cálcio do retículo sarcoplasmático; (2) maior sensibilidade direta ao cálcio no músculo esquelético; (3) modificações na atividade Na⁺/K⁺ ATPase (LAMB; CELLINI; STEPHENSON, 2001; TALLIS; DUNCAN; JAMES, 2015). As concentrações de cafeína usadas em estudos de cultura de células são consideradas tóxicas quando extrapoladas para estudos em humanos (CHEN, Hou-Yu et al., 2019; DAVIS, J. Mark et al., 2003; DAVIS, J K; GREEN, 2009). No entanto, já foi demonstrado que concentrações micromolares de cafeína podem resultar em um pequeno, mas significativo aumento da potência (3-6%) em músculos esqueléticos de camundongos isolados (TALLIS; DUNCAN; JAMES, 2015). Em humanos, as concentrações de cafeína no sangue atingem 10 a 70 uM após a ingestão de 3-9 mg/kg (GRAHAM, 2001). Com base nos dados disponíveis, a possibilidade de um efeito direto da cafeína no músculo esquelético (danificado ou intacto) com doses comumente usadas em estudos envolvendo participantes humanos não pode ser descartada. Portanto, um possível mecanismo para os efeitos da cafeína na recuperação da função muscular após DMIE é a atenuação do prejuízo no acoplamento excitação-contracção após o dano muscular por sua ação direta no músculo esquelético aumentando a sensibilidade ao cálcio e

também atenuando o acúmulo extracelular de K⁺ devido ao aumento da atividade Na⁺/K⁺ ATPase no músculo esquelético.

Outro mecanismo sugerido é o efeito da cafeína no SNC reduzindo a percepção da dor (ver tópico Seção 4.1). É bem aceito que os estímulos nociceptivos reduzem a excitabilidade cortical motora (CHEN, Hou-Yu et al., 2019; PROSKE, U et al., 2003). Chen et al. (2019), por exemplo, observaram uma correlação inversa entre a intensidade da dor muscular e a capacidade de produção de força. Além disso, a suplementação de cafeína contribuiu para o alívio da dor e recuperação da força após lesão muscular. No entanto, essa evidência não foi confirmada por outros estudos, como Maridakis et al. (2007). Após o dano muscular, os autores observaram redução na percepção da dor em indivíduos tratados com cafeína, entretanto, não foi suficiente para atenuar as perdas de força no teste de CVMI. Green et al. (2018) observaram maior recuperação da CVMD no grupo cafeína, embora a percepção da dor não tenha sido diferente entre os grupos cafeína e placebo. Portanto, permanece apenas especulativo que a dor pode interferir na capacidade de produzir força e algumas evidências sugerem que os músculos danificados podem estar totalmente ativos, independentemente da existência de dor muscular (CLARKSON; HUBAL, 2002; NEWHAM; JONES; CLARKSON, 1987).

2.4.3 Marcadores sanguíneos de lesão muscular

A presença de fragmentos de proteínas e enzimas musculares na corrente sanguínea é indicativa de dano muscular (CLARKSON; HUBAL, 2002). A lesão muscular é caracterizada por danos na matriz extracelular resultando na perda da integridade da membrana sarcoplasmática, permitindo extravasar proteínas musculares da célula para a circulação, como CK, hemoglobina, LDH e várias outras (CLARKSON; HUBAL, 2002; CLARKSON; SAYERS, 1999; HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008). Embora várias proteínas musculares possam ser utilizadas como

marcadores indiretos de lesão, a CK tem recebido mais atenção, uma vez que a magnitude do aumento é grande em relação a outras proteínas e o custo do ensaio é comparativamente menor (CLARKSON; HUBAL, 2002). Por exemplo, nesta revisão, nove estudos que utilizaram marcadores sanguíneos, utilizaram pelo menos CK como um dos marcadores de dano muscular.

No entanto, apesar de ser amplamente utilizado em estudos, o uso da CK sanguínea como marcador indireto de dano muscular é controverso e não necessariamente está relacionado à magnitude do dano estrutural nas células musculares esqueléticas. Por exemplo, Fielding et al. (2000) não observaram relação entre os níveis de CK no sangue e o dano ultraestrutural da banda Z após contrações excêntricas do músculo quadríceps. Além disso, os autores observaram um aumento maior da CK no grupo que recebeu reposição hidroeletrólítica durante o exercício, demonstrando que o nível de hidratação pode influenciar na resposta da CK ao mesmo protocolo de exercício. Além disso, outros fatores como sexo e idade também podem influenciar as concentrações plasmáticas de CK, conforme discutido por Baird et al. (2012). Portanto, os resultados de estudos que utilizaram marcadores sanguíneos de lesão muscular, como a CK, devem ser interpretados com cautela.

O efeito da cafeína sobre marcadores de dano muscular na corrente sanguínea ainda é pouco conhecido, e alguns estudos sugerem que ela poderia aumentar a resposta inflamatória devido à sua ação antagônica nos receptores de adenosina. Ao se ligar aos receptores A_{2A} e A_{2B} nas células do sistema imunológico, a adenosina inibe sua atividade, reduzindo a infiltração de células inflamatórias e a expressão de citocinas pró-inflamatórias (HATFIELD et al., 2009). A ingestão de cafeína pode anular a sinalização do receptor de adenosina e aumentar a resposta inflamatória aguda, contribuindo para o aumento do dano muscular (BASSINI-CAMERON et al., 2007; HATFIELD et al., 2009).

Nove estudos investigaram o efeito da suplementação de cafeína no dano muscular, com oito estudos usando uma dose única antes do protocolo DMIE e apenas um estudo fornecendo cafeína em vários momentos após a indução do dano muscular (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013). Em seis estudos, não foram observadas diferenças nos níveis circulantes de CK ou LDH entre as condições de cafeína e placebo (cinco com suplementação pré-DMIE e um pós-DMIE). Apenas três estudos observaram diferenças entre as condições, todos fornecendo uma única dose de cafeína antes do DMIE. Bassini-Cameron et al. (2007) e Stadheim et al. (2014) observaram maior nível de CK no grupo cafeína, enquanto Ferreira et al. (2018) observaram o contrário. Para induzir o dano muscular, esses três últimos estudos utilizaram protocolos de exercícios de esforço máximo (tipo all-out), que não permite equalizar o volume de trabalho entre os grupos. Portanto, o nível de CK circulante pode estar relacionado ao maior desempenho no trabalho durante o teste e não ao efeito direto da suplementação na indução de dano muscular. Por exemplo, no estudo de Stadheim et al. (2014), os maiores níveis de CK nos grupos cafeína foram acompanhados pelo maior volume de trabalho realizado pelo grupo cafeína. Os outros dois estudos, Bassini-Cameron et al. (2007) [32] e Ferreira et al. (2018), não relataram se houve diferença entre os grupos para carga de trabalho no teste Yo-Yo ou no teste de sprints repetidos no cicloergômetro, respectivamente. Em conjunto, dados na literatura demonstram que a suplementação de cafeína não resulta em aumento do dano muscular após uma sessão de exercícios, mas devido a um número limitado de estudos, pesquisas futuras são necessárias para esclarecer melhor essa questão.

No entanto, a cafeína pode modular a resposta anti-inflamatória. Foi demonstrado que a suplementação aguda de 6 mg/kg de cafeína antes de completar uma corrida de 15 km melhora a resposta anti-inflamatória indicada pelo aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10 (TAULER et al., 2013). Este achado é particularmente interessante e poderia explicar um possível efeito protetor no músculo

esquelético lesionado. O DMIE é dividido em duas fases, sendo a primeira caracterizada pelo resultado de ações musculares excêntricas causando danos na fibra muscular e na matriz celular. A segunda fase é caracterizada pela ativação de vias proteolíticas mediadas por Ca^{2+} , migração de células inflamatórias para o local lesado e produção de espécies reativas de oxigênio que contribuem para aumentar ainda mais o dano muscular (BONGIOVANNI et al., 2020; HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008). Em estudo com modelo animal, observou-se que a atenuação do processo inflamatório relacionado à segunda fase do dano muscular com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais melhora a recuperação do DMIE, com atenuação do déficit de força após um protocolo de contrações excêntricas (LAPOINTE; FRENETTE; CÔTÉ, 2002). Portanto, estudos futuros devem investigar se a cafeína pode ter efeitos anti-inflamatórios semelhantes e contribuir para a redução da fase secundária do dano muscular.

2.4.4 Considerações metodológicas

Com base na escala PEDro, 12 estudos (86%) receberam pontuação máxima (10 pontos) e apenas 2 estudos (14%) receberam pontuação entre 8 e 9 pontos; portanto, todos os estudos incluídos, de acordo com a escala, são classificados como bons ou excelentes (GRGIC, 2018; MIELGO-AYUSO et al., 2019).

Outras questões metodológicas importantes que afetam os resultados do estudo são destacadas na Tabela 2, incluindo o histórico médio de consumo de cafeína dos participantes, tipo de desenho do estudo, protocolo de indução de dano muscular e protocolo de suplementação. Em relação ao desenho metodológico, 3 estudos optaram por um desenho com grupos paralelos (amostras independentes) enquanto a maioria (11 estudos) utilizou um desenho cross-over (amostras dependentes). O desenho do tipo paralelo apresenta algumas desvantagens, por exemplo, observou-se que sujeitos submetidos ao mesmo protocolo de dano muscular

respondem de forma diferente. Os baixos respondedores ao dano muscular apresentam perda de desempenho no teste CVMI de 18,5%, enquanto os altos respondedores a perda de força no teste de CVMI é de 57,8% (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016). A variabilidade individual também é observada para o efeito da suplementação de cafeína no desempenho (GUEST, Nanci et al., 2018). Portanto, desenhos do tipo cross-over podem ser mais interessantes para reduzir a variabilidade individual observada tanto relacionada ao dano muscular quanto à cafeína.

Para estudos específicos que usaram o desenho cruzado, o período de washout entre as duas condições testadas também pode afetar os resultados. Dois deles usaram intervalos relativamente curtos entre as condições (cafeína ou placebo) (entre 24 e 48 h). Embora o efeito da cafeína tenha uma meia-vida curta (4 a 6h), a duração dos efeitos do dano muscular pode durar vários dias (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; HYLDAHL; HUBAL, 2014; LAUMONIER; MENETREY, 2016). A investigação desses dois fatores em um curto período de tempo pode gerar resultados enganosos. Por exemplo, se a investigação da percepção da dor na condição cafeína é realizado 24h após o exercício e a condição placebo é realizada 48h após o exercício, sem o correto período de washout, é possível que uma maior percepção de dor observada 48h após não esteja diretamente relacionada à condição suplementada, mas ao curso temporal da evolução do pico de dor que geralmente ocorre entre 48 a 72h após o dano muscular. Para evitar isso, seria necessário garantir a recuperação completa dos marcadores de lesão muscular antes de submetê-los a uma segunda condição.

Em relação ao protocolo de suplementação, a dose utilizada variou de 3 a 7,5 mg/kg de peso corporal, que corresponde à dosagem amplamente utilizada na literatura com efeitos positivos no desempenho esportivo (GUEST, Nanci S et al., 2021). A maioria, nove estudos (64%) investigaram o efeito da suplementação por um curto período de tempo (<24 h após a lesão muscular), enquanto apenas cinco

estudos (36%) investigaram o efeito por um período maior que 48 h após a lesão muscular. Considerando que os efeitos da lesão muscular podem durar por períodos mais longos (7 dias), estudos de longo prazo no monitoramento de marcadores de lesão muscular devem ser recomendados para investigar o efeito da cafeína na recuperação muscular.

Para evitar fatores de confusão, o protocolo de indução de dano muscular também deve garantir a equalização de volume e intensidade para ambos os grupos avaliados. Alguns estudos utilizaram protocolos de exercícios que não garantiram essa equalização, por exemplo, Caldwell et al. (2017) usaram um teste contra-relógio, Bassini-Cameron et al. (2007) [32] testaram os voluntários até a fadiga, e alguns estudos realizaram um teste de esforço máximo (FERREIRA et al., 2018; MAHDAVI et al., 2012; RIBEIRO, Beatriz G. et al., 2016; STADHEIM et al., 2014). Em todos esses estudos existe a possibilidade que um dos grupos tenha realizado um maior esforço durante o teste, o que poderia contribuir para maior nível de lesão, e, portanto, o efeito da suplementação na recuperação muscular pode ser facilmente confundido ou mascarado com o efeito do maior esforço e dano durante o exercício. Além disso, cinco desses estudos realizaram suplementação com cafeína no momento pré-exercício, o que poderia contribuir para maior desempenho dos grupos de cafeína durante o teste e maiores níveis de dano muscular.

2.4.5 Limitações e perspectivas futuras

Nesta revisão sistemática, foram encontrados 14 estudos que avaliaram o efeito da cafeína em marcadores indiretos de dano muscular. Vale ressaltar que os marcadores indiretos de dano muscular apresentam limitações e diferenças significativas na magnitude e no tempo de resposta entre eles (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Outras limitações ao usar marcadores indiretos incluem:

1) embora a DMIT seja frequentemente usado como marcador de dano muscular, ele pode ocorrer independentemente do DMIE e pode até se manifestar na ausência de dano muscular (MIZUMURA; TAGUCHI, 2016).

2) O uso de enzimas musculares na corrente sanguínea para avaliar o dano muscular é controverso. Por exemplo, observou-se que as concentrações séricas de CK após lesão muscular não estão correlacionadas com outros marcadores de lesão, como força muscular e DMIT (MARGARITIS et al., 1999) e, portanto, a CK pode ser mais útil como marcador qualitativo de trauma do músculo esquelético do que um indicador quantitativo da extensão do dano muscular (KOCH; PEREIRA; MACHADO, 2014).

3) O pico de torque máximo de contração voluntária é considerado o melhor método para avaliar o DMIE (WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999), mas foi utilizado em apenas quatro estudos. Além disso, esses estudos apresentaram resultados controversos possivelmente devido aos diferentes métodos de avaliação de força utilizados. Além disso, não está claro se o efeito da cafeína na recuperação da força muscular observado em alguns estudos (CHEN, Hou-Yu et al., 2019; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018) foi devido a um efeito protetor contra o dano muscular, envolvendo mecanismos de ação ainda desconhecidos. Muito provavelmente, a ingestão de cafeína resulta na atenuação da perda de força após DMIE devido aos seus efeitos ergogênicos, conforme discutido aqui. Portanto, estudos futuros utilizando marcadores diretos e indiretos e diferentes tipos de testes de força (isométricos/dinâmicos) podem contribuir para a compreensão do papel da cafeína na prevenção de danos e na recuperação de sintomas relacionados ao dano muscular. Outra consideração importante está relacionada ao momento da ingestão de cafeína. É possível considerar duas hipóteses para a suplementação de cafeína (que pode até ocorrer simultaneamente). A primeira é que a ingestão de cafeína antes de um protocolo de DMIE poderia atenuar a ocorrência de dano muscular. Outra hipótese é

que o uso de cafeína após um protocolo de exercício poderia contribuir para uma melhor recuperação do dano muscular, melhorando a função contrátil. Mais estudos devem abordar especificamente essas questões para entender melhor a aplicação da suplementação de cafeína no DMIE.

Poucos estudos investigaram o efeito da suplementação prolongada de cafeína durante a fase de recuperação muscular. Idealmente, um estudo bem delineado acompanharia constantemente os grupos ao longo de pelo menos 7 dias após a lesão muscular, uma vez que a dor e os níveis de CK no sangue podem atingir o pico entre 48 e 72 h após o protocolo de DMIE. Além disso, os experimentos também podem precisar levar em conta o volume e a intensidade do protocolo de dano muscular e para isso, o ensaio deve ser extremamente bem aplicado, equalizando o trabalho total realizado durante o protocolo de indução do dano muscular.

Os efeitos da suplementação crônica de cafeína e seus efeitos no DMIE e na recuperação também podem ser uma importante área de foco para o futuro. Um estudo com ratos demonstrou que a suplementação crônica de cafeína (1 mg/mL diluído em água potável) por 30 dias resultou em menor atividade de CK no sangue, menos células musculares danificadas e menor quantidade de células inflamatórias em animais sedentários e treinados após a última sessão de exercício (SANTOS et al., 2011). Além disso, 4 semanas de consumo de café em camundongos antes da lesão induzida por cardiotoxina demonstrou aumentar a capacidade regenerativa muscular, o que foi atribuído ao marcador de proliferação celular Ki67 e a uma quantidade aumentada de cadeia pesada de miosina embrionária, um marcador de miotubos imaturos (GUO et al., 2014). Embora os resultados de trabalhos anteriores sejam promissores, eles devem ser interpretados com cautela, uma vez que esses achados foram demonstrados apenas em modelos animais. Além disso, o café contém várias outras substâncias além da cafeína, como os ácidos clorogênicos, que podem contribuir com os efeitos independentes da cafeína. Além disso, o dano muscular foi

induzido pela injeção de cardiotoxina, que difere na magnitude do dano muscular quando comparado ao DMIE. Se a cafeína é capaz de estimular de forma aguda a proliferação de células satélites e auxiliar no processo de regeneração após DMIE ainda é uma questão de especulação e deve ser mais investigada.

Esta revisão também destaca algumas questões metodológicas que devem ser consideradas em estudos futuros, como melhor controle metodológico da qualidade do estudo pela escala PEDro, padronização da dose de tratamento com cafeína e, quando possível, otimização e opção pelo desenho experimental cross-over com período mais longo de wash-out, permitindo um restabelecimento completo da homeostase total do corpo entre as condições de teste.

2.5 CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática encontrou 14 estudos que avaliaram o efeito da cafeína em marcadores indiretos de dano muscular, incluindo marcadores sanguíneos, percepção de dor e desempenho de força. Dos nove estudos com marcadores sanguíneos, seis indicaram que a cafeína administrada pré (cinco estudos) ou pós (um estudo) um protocolo de exercício não causa mais dano muscular, considerando os níveis circulantes de CK, mas isso deve ser interpretado com cautela devido às limitações de usar CK como um marcador de dano muscular, conforme discutido aqui. A ingestão de cafeína pode resultar em menor percepção da dor (como mostrado em quatro dos seis estudos incluídos nesta revisão sistemática). Os efeitos da cafeína na força muscular após DMIE ainda são inconclusivos, devido ao número limitado de estudos e resultados conflitantes. As evidências limitadas e controversas impedem conclusões precisas sobre os efeitos do consumo agudo de cafeína na atenuação do dano muscular quando usado antes de um protocolo de exercício. A cafeína consumida após o DMIE, no entanto, pode aliviar agudamente alguns sintomas, atenuando a percepção da dor e aumentando potencialmente a

força. Com base na revisão atual e em seus efeitos ergogênicos bem descritos, a suplementação de cafeína pode ser uma estratégia válida para atletas que precisam se recuperar entre sessões de treinamento ou competições extenuantes.

2.6 REFERÊNCIAS

ALLEN, D. G. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 171, n. 3, p. 311–9, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412143>>.

ASTORINO, T. A.; ROBERSON, D. W. Efficacy of Acute Caffeine Ingestion for Short-term High-Intensity Exercise Performance: A Systematic Review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 257–265, jan. 2010. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00124278-201001000-00038>>.

BAIRD, M. F. et al. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263635/>>.

BASSINI-CAMERON, A. et al. Effect of caffeine supplementation on haematological and biochemical variables in elite soccer players under physical stress conditions. **British journal of sports medicine**, v. 41, n. 8, p. 523–30, ago. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473001>>.

BONGIOVANNI, T. et al. Nutritional interventions for reducing the signs and symptoms of exercise-induced muscle damage and accelerate recovery in athletes: current knowledge, practical application and future perspectives. **European journal of applied physiology**, v. 120, n. 9, p. 1965–1996, 13 set. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04432-3>>.

BRANCACCIO, P.; LIPPI, G.; MAFFULLI, N. Biochemical markers of muscular

damage. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 48, n. 6, p. 757–67, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518645>>.

CALDAS, L. C. et al. Effect of Caffeine Ingestion on Indirect Markers of Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review of Human Trials. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1769, 23 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1769>>.

CALDWELL, A. R. et al. Effect of Caffeine on Perceived Soreness and Functionality Following an Endurance Cycling Event. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 31, n. 3, p. 638–643, mar. 2017. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00124278-201703000-00008>>.

CHAPMAN, D. et al. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. **International journal of sports medicine**, v. 27, n. 8, p. 591–8, ago. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874584>>.

CHEN, H. et al. Effects of caffeine and sex on muscle performance and delayed-onset muscle soreness after exercise-induced muscle damage: a double-blind randomized trial. **Journal of applied physiology**, v. 127, n. 3, p. 798–805, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219772>>.

CHEN, Y. et al. Molecular responses of human muscle to eccentric exercise. **Journal of applied physiology**, v. 95, n. 6, p. 2485–94, dez. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937035>>.

CHEUNG, K.; HUME, P.; MAXWELL, L.. Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. **Sports medicine**, v. 33, n. 2, p. 145–64, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617692>>.

CHILD, R. B.; SAXTON, J. M.; DONNELLY, A. E. Comparison of eccentric knee

extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans. **Journal of sports sciences**, v. 16, n. 4, p. 301–8, maio 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663954>>.

CHRISTENSEN, P. M. et al. Caffeine and bicarbonate for speed. A meta-analysis of legal supplements potential for improving intense endurance exercise performance. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. MAY, p. 1–16, 2017.

CHVASTA, T. E.; COOKE, A. R. Emptying and absorption of caffeine from the human stomach. **Gastroenterology**, v. 61, n. 6, p. 838–43, dez. 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5125686>>.

CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-induced muscle damage in humans. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 81, n. 11 Suppl, p. S52–69, 14 nov. 2002. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1021034>>.

CLARKSON, P. M.; SAYERS, S. P. Etiology of exercise-induced muscle damage. **Canadian journal of applied physiology**, v. 24, n. 3, p. 234–48, 1 jun. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364418>>.

CURTY, V. M. et al. Blood flow restriction attenuates eccentric exercise-induced muscle damage without perceptual and cardiovascular overload. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 38, n. 3, p. 468–476, maio 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpf.12439>>.

SANTOS, V. B. C. et al. Effects of chronic caffeine intake and low-intensity exercise on skeletal muscle of Wistar rats. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 11, p. 1228–1238, 2011.

DAMAS, F.; PHILLIPS, S. M.; et al. Resistance training-induced changes in integrated

myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 18, p. 5209–22, 15 set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219125>>.

DAMAS, F. et al. Susceptibility to Exercise-Induced Muscle Damage: a Cluster Analysis with a Large Sample. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 8, p. 633–40, 26 jul. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116346>>.

DAVIS, J. M. et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **American journal of physiology**, v. 284, n. 2, p. R399-404, 1 fev. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467448>>.

DAVIS, J.K.; GREEN, J. M. Caffeine and Anaerobic Performance: ergogenic value and mechanisms of action. **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 813–832, out. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/11317770-000000000-00000>>.

DE MORTON, N. A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. **The Australian journal of physiotherapy**, v. 55, n. 2, p. 129–33, 2009. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70043-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70043-1)>.

DEL COSO, J.; MUÑOZ, G.; MUÑOZ-GUERRA, J.. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 36, n. 4, p. 555–61, ago. 2011. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h11-052>>.

DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Testing: A Meta-Analysis. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 14, n. 6, p. 626–646, dez. 2004. Disponível em:

<<https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/14/6/article-p626.xml>>.

EVANS, R. K. et al. Effects of warm-up before eccentric exercise on indirect markers of muscle damage. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 12, p. 1892–9, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12471293>>.

FALVO, M. J. et al. Repeated bout effect is absent in resistance trained men: an electromyographic analysis. **Journal of electromyography and kinesiology**, v. 19, n. 6, p. e529-35, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059793>>.

FAULKNER, J. A.; BROOKS, S. V.; OPITECK, J. A. Injury to Skeletal Muscle Fibers During Contractions: Conditions of Occurrence and Prevention. **Physical Therapy**, v. 73, n. 12, p. 911–921, 1 dez. 1993. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ptj/article/2729042/Injury>>.

FERREIRA, G. A. et al. The Effects of Acute and Chronic Sprint-Interval Training on Cytokine Responses Are Independent of Prior Caffeine Intake. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 671, jun. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922173>>.

FIELDING, R. A. et al. Effects of prior exercise on eccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 2, p. 359–64, fev. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694117>>.

FILIP, A. et al. Inconsistency in the Ergogenic Effect of Caffeine in Athletes Who Regularly Consume Caffeine: Is It Due to the Disparity in the Criteria That Defines Habitual Caffeine Intake? **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1087, 15 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1087>>.

FOCHI, A. G. et al. Greater eccentric exercise-induced muscle damage by large versus small range of motion with the same end-point. **Biology of sport**, v. 33, n. 3, p. 285–9, set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601784>>.

FRIDÉN, J.; SJÖSTRÖM, M.; EKBLÖM, B. A morphological study of delayed muscle soreness. **Experientia**, v. 37, n. 5, p. 506–507, maio 1981. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF01986165>>.

FRIDÉN, J.; SJÖSTRÖM, M.; EKBLÖM, B. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. **International journal of sports medicine**, v. 4, n. 3, p. 170–6, ago. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6629599>>.

GANIO, M. S. et al. Effect of Caffeine on Sport-Specific Endurance Performance: A Systematic Review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 23, n. 1, p. 315–324, jan. 2009. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00124278-200901000-00046>>.

GLEESON, N. et al. Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. **British journal of sports medicine**, v. 37, n. 2, p. 119–25; discussion 125, abr. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663352>>.

GRAHAM, T. E. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. **Sports medicine**, v. 31, n. 11, p. 785–807, 2001. Disponível em: <<http://articles.sirc.ca/search.cfm?id=S-791474%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=SPH S-791474&site=ehost-live%5Cnhttp://www.adis.com>>.

GRAHAM, T. E.; SPRIET, L. L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 3,

p. 867–874, 1 mar. 1995. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1995.78.3.867>>.

GREEN, M. S.; MARTIN, T. D.; CORONA, B. T. Effect of Caffeine Supplementation on Quadriceps Performance After Eccentric Exercise. **Journal of strength and conditioning research**, v. 32, n. 10, p. 2863–2871, out. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29481452>>. Acesso em: 1 maio 2019.

GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **European Journal of Sport Science**, v. 18, n. 2, p. 219–225, mar. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1394371>>.

_____. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 11, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29527137>>.

_____. Effects of caffeine on isometric handgrip strength: A meta-analysis. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 47, p. 89–95, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.12.007>>.

_____. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. **Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 17–30, jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40279-018-0997-y>>.

_____. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. **British journal of sports medicine**, v. 54, n. 11, p. 681–688, jun. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926628>>.

GRGIC, J.; DEL COSO, J. Ergogenic Effects of Acute Caffeine Intake on Muscular Endurance and Muscular Strength in Women: A Meta-Analysis. **International journal**

of environmental research and public health, v. 18, n. 11, 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34072182>>.

GRGIC, J.; PICKERING, C. The effects of caffeine ingestion on isokinetic muscular strength: A meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, v. 22, n. 3, p. 353–360, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.08.016>>.

GUEST, N. S. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 50, n. 8, p. 1570–1578, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509641>>.

GUEST, N. S. et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 1, 2 jan. 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33388079>>.

GUO, Y. et al. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. **Experimental gerontology**, v. 50, p. 1–8, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269808>>.

HABIBZADEH, N. Physiology of Distinct Modes of Muscular Contraction. **International Physiology Journal**, v. 1, n. 3, p. 1–8, 29 out. 2018. Disponível em: <<https://openaccesspub.org/ipj/article/884>>.

HARTY, P. S. et al. Nutritional and Supplementation Strategies to Prevent and Attenuate Exercise-Induced Muscle Damage: a Brief Review. **Sports Medicine - Open**, v. 5, n. 1, p. 1, 7 dez. 2019. Disponível em: <<https://sportsmedicine-open.springeropen.com/articles/10.1186/s40798-018-0176-6>>.

HATFIELD, S. et al. The antihypoxia-adenosinergic pathogenesis as a result of collateral damage by overactive immune cells. **Journal of leukocyte biology**, v. 86,

n. 3, p. 545–8, set. 2009. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564571>>.

HAYASHI, K. et al. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. **European journal of pain**, v. 21, n. 1, p. 125–139, 2017. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351999>>.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]**. [S.l.]: The Cochrane Library, 2006. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>>.

HODY, S. et al. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 1–18, 3 maio 2019. Disponível em:
<<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00536/full>>.

HOUGH, T. Ergographic Studies in Muscular Soreness. **American Physical Education Review**, v. 7, n. 1, p. 1–17, 14 mar. 1902. Disponível em:
<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23267224.1902.10649879>>.

HOWATSON, G.; VAN SOMEREN, K. A. The Prevention and Treatment of Exercise-Induced Muscle Damage. **Sports Medicine**, v. 38, n. 6, p. 483–503, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00007256-200838060-00004>>.

HURLEY, C. F.; HATFIELD, D. L.; RIEBE, D. A. The effect of caffeine ingestion on delayed onset muscle soreness. **Journal of strength and conditioning research**, v. 27, n. 11, p. 3101–9, nov. 2013. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648136>>.

HYLDAHL, R. D.; HUBAL, M. J. Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. **Muscle & nerve**, v. 49, n. 2, p. 155–

70, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030935>>.

KAZMAN, J. B. et al. Caffeine and heat have additive but not interactive effects on physiologic strain: A factorial experiment. **Journal of thermal biology**, v. 89, n. february, p. 102563, abr. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102563>>.

KEANE, K. M. et al. Muscle Damage Response in Female Collegiate Athletes After Repeated Sprint Activity. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 29, n. 10, p. 2802–2807, out. 2015. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00124278-201510000-00016>>.

KIM, J.; LEE, J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. Part I. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 10, n. 6, p. 349–356, 31 dez. 2014. Disponível em: <<http://e-jer.org/journal/view.php?number=2013600164>>.

KOCH, A. J.; PEREIRA, R.; MACHADO, M. The creatine kinase response to resistance exercise. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 14, n. 1, p. 68–77, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583542>>.

LAMB, G. D.; CELLINI, M. A.; STEPHENSON, D. G. Different Ca²⁺ releasing action of caffeine and depolarisation in skeletal muscle fibres of the rat. **The Journal of physiology**, v. 531, n. Pt 3, p. 715–28, 15 mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251053>>.

LAPOINTE, B. M.; FRENETTE, J.; CÔTÉ, C. H. Lengthening contraction-induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion. **Journal of applied physiology**, v. 92, n. 5, p. 1995–2004, maio 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960950>>.

LATINI, S.; PEDATA, F. Adenosine in the central nervous system: release

mechanisms and extracellular concentrations. **Journal of neurochemistry**, v. 79, n. 3, p. 463–84, nov. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701750>>.

LAUMONIER, T.; MENETREY, J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. **Journal of Experimental Orthopaedics**, v. 3, n. 1, p. 15, 22 dez. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40634-016-0051-7>>.

LEE, C. L. et al. Effects of carbohydrate combined with caffeine on repeated sprint cycling and agility performance in female athletes. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2014.

LEEDER, J. D.C. et al. Recovery and Adaptation From Repeated Intermittent-Sprint Exercise. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 9, n. 3, p. 489–496, mai. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479406>>.

MACHADO, M. et al. Caffeine does not augment markers of muscle damage or leukocytosis following resistance exercise. **International journal of sports physiology and performance**, v. 5, n. 1, p. 18–26, mar. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308693>>.

_____. Caffeine does not increase resistance exercise-induced microdamage. **Journal of exercise science and fitness**, v. 6, n. 2, p. 115–120, 2008.

MAHDAVI, R. et al. Effects of caffeine supplementation on oxidative stress, exercise-induced muscle damage and leukocytosis. **Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 177–182, 2012.

MAHER, C. G. et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical therapy**, v. 83, n. 8, p. 713–21, ago. 2003. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882612>>.

MAIR, J. et al. Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, v. 72, n. 2, p. 656–63, fev. 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1559945>>.

MARGARITIS, I. et al. Muscle enzyme release does not predict muscle function impairment after triathlon. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 39, n. 2, p. 133–9, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399422>>.

MARIDAKIS, V. et al. Caffeine Attenuates Delayed-Onset Muscle Pain and Force Loss Following Eccentric Exercise. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 3, p. 237–243, mar. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590006010236>>.

MAUGHAN, R. J. et al. IOC consensus statement: Dietary supplements and the high-performance athlete. **British Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 7, p. 439–455, 2018.

MIELGO-AYUSO, J. et al. Caffeine supplementation and physical performance, muscle damage and perception of fatigue in soccer players: A systematic review. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 1–15, 20 fev. 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30791576>>.

MIZUMURA, K.; TAGUCHI, T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. **The journal of physiological sciences**, v. 66, n. 1, p. 43–52, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467448>>.

MORGAN, D. L. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. **Biophysical journal**, v. 57, n. 2, p. 209–21, fev. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317547>>.

MORGAN, D. L.; ALLEN, D. G. Early events in stretch-induced muscle damage. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, n. 6, p. 2007–2015, dez. 1999. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153857449803200307>>.

MORGAN, D. L. An explanation for residual increased tension in striated muscle after stretch during contraction. **Experimental physiology**, v. 79, n. 5, p. 831–8, set. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818869>>.

MUMFORD, G. K. et al. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. **European journal of clinical pharmacology**, v. 51, n. 3–4, p. 319–25, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010706>>.

NEWHAM, D. J. et al. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. **Journal of the neurological sciences**, v. 61, n. 1, p. 109–22, set. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6631446>>.

NEWHAM, D. J.; JONES, D. A.; CLARKSON, P. M. Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. **Journal of applied physiology**, v. 63, n. 4, p. 1381–6, out. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3693172>>.

NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 12, n. 6, p. 337–46, dez. 2002a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453160>>.

_____. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 34, n. 6, p. 920–927, jun. 2002b. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005768-200206000-00003>>.

NOSAKA, K.; SAKAMOTO, K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle

damage to the elbow flexors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, n. 21, p. 22–29, jan. 2001. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005768-200101000-00005>>.

PARK, N. D. et al. Caffeine's beneficial effect on maximal voluntary strength and activation in uninjured but not injured muscle. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 639–652, 2008.

PAULSEN, G. et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exercise immunology review**, v. 18, n. SUPPL. 1, p. 42–97, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876722>>.

PEAKE, J. M. et al. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. **Journal of applied physiology**, v. 122, n. 3, p. 559–570, 1 mar. 2017. Disponível em: <<http://jap.physiology.org/lookup/doi/10.1152/japplphysiol.00971.2016>>.

PEAKE, J.; NOSAKA, K.; SUZUKI, K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. **Exercise immunology review**, v. 11, p. 64–85, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385845>>.

POKORA, I. et al. Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity. **Biology of Sport**, v. 31, n. 3, p. 173–178, 1 jul. 2014. Disponível em: <<http://183.indexcopernicus.com/abstracted.php?level=5&ICID=1111434>>.

POLITO, M. D. et al. Acute effect of caffeine consumption on isotonic muscular strength and endurance: A systematic review and meta-analysis. **Science & Sports**, v. 31, n. 3, p. 119–128, jun. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scispo.2016.01.006>>.

PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. **The Journal of physiology**, v. 537, n. 2, p. 333–45, dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731568>>.

PROSKE, U. et al. Force-matching errors after eccentric exercise attributed to muscle soreness. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, n. 8, p. 576–579, ago. 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1681.2003.03880.x>>.

PROSKE, U.; ALLEN, T. J. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 33, n. 2, p. 98–104, abr. 2005. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003677-200504000-00007>>.

RIBEIRO, B. G. et al. Caffeine Attenuates Decreases in Leg Power Without Increased Muscle Damage. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 8, p. 2354–2360, 2016.

RIBEIRO, J. A.; SEBASTIÃO, A. M.; DE MENDONÇA, A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. **Progress in neurobiology**, v. 68, n. 6, p. 377–92, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576292>>.

SAWYNOK, J. Adenosine receptor targets for pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 1–18, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.031>>.

SCHOENFELD, B. J. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 26, n. 5,

p. 1441–1453, mai. 2012. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344059>>.

SEMARK, A. et al. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects. **Journal of sports sciences**, v. 17, n. 3, p. 197–203, mar. 1999. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362386>>.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Porto Alegre: ARTMED editora LTDA, 2017.

SONKODI, B. Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS): The Repeated Bout Effect and Chemotherapy-Induced Axonopathy May Help Explain the Dying-Back Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Diseases. **Brain Sciences**, v. 11, n. 1, p. 108, 15 jan. 2021. Disponível em:
<<https://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/108>>.

_____. Significantly Delayed Medium-Latency Response of the Stretch Reflex in Delayed-Onset Muscle Soreness of the Quadriceps Femoris Muscles Is Indicative of Sensory Neuronal Microdamage. **Journal of Functional Morphology and Kinesiology**, v. 7, n. 2, p. 43, mai. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2411-5142/7/2/43>>.

SONKODI, B.; BERKES, I.; KOLTAI, E. Have we looked in the wrong direction for more than 100 years? Delayed onset muscle soreness is, in fact, neural microdamage rather than muscle damage. **Antioxidants**, v. 9, n. 3, 2020.

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1007/s40279-018-0939-8>>.

STADHEIM, H. K. et al. Caffeine and performance over consecutive days of simulated competition. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, n. 9, p. 1787–1796, 2014.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; JAMES, R. S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 15, p. 3703–3713, 2015.

TANABE, Y. et al. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 9, p. 1949–1957, set. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00421-015-3170-4>>.

TAULER, P. et al. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 7, p. 1269–76, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299767>>.

TOOTH, L. et al. Appraising the quality of randomized controlled trials: inter-rater reliability for the OTseeker evidence database. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 11, n. 6, p. 547–555, dez. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2005.00574.x>>.

TSUCHIYA, Y. et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids-rich fish oil supplementation attenuates strength loss and limited joint range of motion after eccentric contractions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 6, p. 1179–88, jun. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00421-016-3425-8>>.

TWIST, C.; ESTON, R. G. The effect of exercise-induced muscle damage on perceived

exertion and cycling endurance performance. **European journal of applied physiology**, v. 105, n. 4, p. 559–67, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023588>>.

VIJAYAN, K. et al. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 90, n. 3, p. 770–6, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181582>>.

VIMERCATTI, N. S. et al. Two doses of caffeine do not increase the risk of exercise-induced muscle damage or leukocytosis. **Physical Education and Sport**, v. 52, n. 1, p. 96–99, 2008.

WARREN, G. L. et al. Effect of Caffeine Ingestion on Muscular Strength and Endurance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 42, n. 7, p. 1375–1387, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019636>>.

WARREN, G. L.; LOWE, D. A.; ARMSTRONG, R. B. Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury. **Sports medicine**, v. 27, n. 1, p. 43–59, jan. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028132>>.

3. ARTIGO 2

SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA ATENUA OS SINTOMAS RELACIONADOS AO DANO MUSCULAR?

Leonardo Carvalho Caldas¹, Rafael Barreira Salgueiro², Valerio Garrone Barauna^{1,3},
Walter Gomes da Silva Filho³ e Lucas Guimaraes-Ferreira^{1,4}

¹ Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil;

² Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

⁴ Centre for Sport, Exercise and Life Sciences, Coventry University, Coventry CV1 5FB, UK.

Resumo: Dados na literatura sugerem que a suplementação de cafeína pode contribuir para atenuar o dano muscular induzido pelo exercício (DMIE) no membro inferior atenuando a dor muscular tardia e a perda de força após o exercício excêntrico. Entretanto existe um número limitado de estudos sobre o tema e o efeito positivo nem sempre é observado. Além disso, permanece desconhecido se o possível efeito positivo poderá ser observado em exercícios envolvendo o membro superior. Portanto o objetivo desse estudo foi investigar o papel da cafeína na atenuação do dano muscular induzido pelo exercício envolvendo o membro superior. Foram recrutados 12 homens com idade média de $27,2 \pm 3,3$ DP, com consumo médio 230 ± 159 mg/dia de cafeína e sem experiência prévia com treino de força nos últimos 3 meses. Foi utilizado um delineamento cruzado duplo cego com duração de 4

semanas, separados por 1 semana de *washout*. Os sujeitos receberam doses de 6mg/kg de peso corporal de cafeína ou placebo ingeridos nos momentos: pré, pós exercício excêntrico, 24h, 48h e 72h após o dano muscular. Utilizando a ANOVA fatorial Suplementação x Tempo (2x5) foram observadas reduções na força de contração voluntária máxima, perda de amplitude de movimento, aumento da dor muscular tardia e aumento da circunferência do membro exercitado que perduraram por 72h após o exercício excêntrico, além disso não foi observada diferença entre as condições cafeína e placebo. Esse estudo concluiu que a suplementação de cafeína não é capaz de atenuar o DMIE no membro superior em homens consumidores habituais de cafeína.

Palavra-chave: Ergogênicos; recuperação; contrações excêntricas; dano muscular; dor muscular de início tardio.

3.1 INTRODUÇÃO

A cafeína é um dos suplementos mais amplamente consumido com estimativa de que a cada quatro atletas três fazem uso como auxílio ergogênico antes ou durante um evento esportivo (DEL COSO; MUÑOZ; MUÑOZ-GUERRA, 2011). A cafeína é um dos poucos suplementos reconhecidos pelo Comitê Olímpico Internacional (IOC) com evidências científicas robustas para efeito positivo sobre o desempenho, sendo também seguro para a saúde e de uso legal no meio esportivo (MAUGHAN et al., 2018). Os benefícios da cafeína para o desempenho já foram observados em diversos tipos de testes como testes contrarrelógio de alta intensidade e curta duração (CHRISTENSEN et al., 2017), testes submáximos de longa duração até a exaustão (DOHERTY; SMITH, 2004), testes de força máxima dinâmica no isocinético (GRGIC; PICKERING, 2019; WARREN et al., 2010), testes de 1 repetição máxima (GRGIC et al., 2018), testes isométricos (GRGIC, 2022), testes de resistência muscular localizada

(POLITO et al., 2016; WARREN et al., 2010) e testes de potência muscular (GRGIC, 2018; GRGIC et al., 2018).

Diversas hipóteses já foram formuladas para explicar o efeito ergogênico da cafeína em diferentes modalidades de exercício. Por exemplo, no sistema nervoso central a cafeína tem efeito antagônico sobre receptores de adenosina o que poderia resultar em reduções na percepção de fadiga, dor e esforço durante e atividades aeróbias e anaeróbias (ASTORINO; ROBERSON, 2010; DAVIS, J.K.; GREEN, 2009). Outra hipótese é o aumento do recrutamento de unidades motoras e melhora do acoplamento excitação contração provocados por modificações na atividade da Na⁺/K⁺ ATPase e maior mobilização de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático que poderia contribuir para a melhora do desempenho principalmente em exercícios de força/potência (DAVIS, J.K.; GREEN, 2009).

Mais recentemente, alguns estudos sugerem que a suplementação de cafeína também poderia ser utilizada como uma estratégia nutricional para auxiliar na recuperação do dano muscular induzido pelo exercício (DMIE) (BONGIOVANNI et al., 2020; KIM; LEE, 2014). O DMIE é um fenômeno comum ao realizar um exercício não habitual ou extenuante (CLARKSON; HUBAL, 2002; LEEDER et al., 2014; SCHOENFELD, 2012), caracterizado por danos físicos nas fibras musculares a nível macro e microestrutural, envolvendo os sarcômeros, a membrana celular e o tecido conjuntivo (HYLDAHL; HUBAL, 2014). Diferentes tipos de contração podem induzir o dano, porém as contrações excêntricas e fatores como maior intensidade do exercício (NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002b), velocidade de contração (CHAPMAN et al., 2006) e maior amplitude articular durante o exercício (CHILD; SAXTON; DONNELLY, 1998; NOSAKA; SAKAMOTO, 2001) contribuem para intensificar a magnitude do dano muscular. É comum que após o dano muscular sejam observados sintomas como diminuição temporária na capacidade de produção de força, redução da amplitude de movimento, inchaço do membro afetado, aumento da rigidez e dor

muscular tardia (DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; HOWATSON; VAN SOMEREN, 2008).

Uma hipótese é que a cafeína tenha efeito benéfico na recuperação do dano muscular devido a dois fatores: 1) Atuação sobre o SNC aliviando a percepção dor e/ou 2) Efeito direto sobre o músculo esquelético com a melhora do acoplamento excitação contração levando a uma menor perda após a lesão muscular (CALDAS et al., 2022). Existe um número limitado de estudos buscando investigar essa questão com resultados controversos tanto para a recuperação da força muscular (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; PARK et al., 2008) quanto a dor muscular (GREEN; MARTIN; CORONA, 2018; MARIDAKIS et al., 2007). Diferenças quanto perfil dos participantes, tipo de teste utilizado, grupos musculares avaliados podem contribuir para as diferenças observadas. A maioria dos estudos tem utilizado participantes com baixo consumo de cafeína e até o momento nenhum estudo investigou o efeito da cafeína na recuperação da força do membro superior. Sabe-se por exemplo que efeito ergogênico da cafeína pode diferir quando analisado o membro superior e inferior (GRGIC et al., 2018; GRGIC; DEL COSO, 2021). Portanto o objetivo deste estudo é ampliar o escopo do papel da cafeína na atenuação do dano muscular e/sintomas relacionados ao exercício excêntrico envolvendo o membro superior.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Amostras e participantes

Os potenciais participantes foram convidados por meio de cartazes e espalhados na Universidade Federal do Espírito Santo e por meios de mídias sociais. A participação foi condicionada aos seguintes critérios: a) Homens com idade entre 18 a 35 anos; b) Não estar envolvido em um programa de treinamento de força (musculação) nos últimos 3 meses; c) Saudáveis e sem histórico de lesões articulares. Todos os voluntários assinaram o Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido

aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas em Seres Humanos da Universidade Federal do Espírito Santo (número do CAAE: 60312516.1.0000.5542) que está de acordo com a Declaração de Helsinque. Para cálculo do tamanho amostral, foi adotado $\alpha = 0,05$, $\beta (1 - \alpha) = 0,80$, e o tamanho de efeito de 0,9 com base em resultado de estudos prévios (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007). Um total de 12 voluntários foi estimado para esse estudo utilizando o software G*Power versão 3.1.9.2.

Foram incluídos 12 homens saudáveis com idade de $27,2 \pm 3,3$ anos, altura de $1,81 \pm 0,1$ m, massa corporal de $87,4 \pm 17,4$ kg e IMC de $26,6 \pm 4,5$ kg/m². O consumo diário de cafeína foi de 230 ± 159 mg, ou $3,1 \pm 2,1$ mg/kg. Os participantes, uma semana antes dos testes, preencheram um recordatório alimentar de 24h para identificar o perfil de consumo de cafeína e o padrão alimentar. Durante o período de testes (24h pré-exercício até 72h após o exercício) os participantes foram orientados a repetir o consumo dos mesmos alimentos registrados no período matutino (conforme recordatório alimentar) durante toda a fase de experimento e abster-se de alimentos contendo cafeína (tabela em anexo 4). Os participantes também foram orientados a não realizarem atividade física extenuante durante o período dos testes.

3.2.2 Desenho experimental

Foi utilizado um delineamento cruzado, no qual um membro é usado na condição placebo e o outro na condição cafeína, de forma randomizada e com controle duplo-cego. O período de investigação foi de quatro semanas. Na 1^a semana em um único dia, os participantes preencheram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1), o PAR-Q (anexo 2), o recordatório alimentar de 24h (Anexo 3) e questionário de consumo de cafeína (Anexo 4). Em seguida realizaram o teste de força máxima de 1RM (seção 3.4) para ambos os membros. A familiarização com o teste de força isométrica também aconteceu no mesmo dia (seção 3.7.1 e 3.7.2). Na

2ª semana os participantes realizaram 4 dias de visita ao laboratório. No primeiro dia, marcadores de dano muscular foram avaliados pré e pós-exercício excêntrico na seguinte ordem: 1) Circunferência muscular; 2) Amplitude articular; 3) Percepção de dor; 4) Teste de força isométrica dos flexores do cotovelo; 5) Suplementação com cafeína ou placebo; 6) Exercício excêntrico (apenas no 1º dia). Após o protocolo de indução de dano muscular (exercício excêntrico), as etapas de 1 a 4 foram repetidas novamente como marcadores de dano muscular nos momentos: 10 minutos após o exercício, 24h, 48h e 72h após o exercício excêntrico. A 3ª semana foi utilizada como período livre de suplementação “washout”. Na 4ª semana a segunda etapa da randomização cruzada duplo-cego foi completada repetindo as mesmas etapas da 2ª semana de experimento (Figura 1).

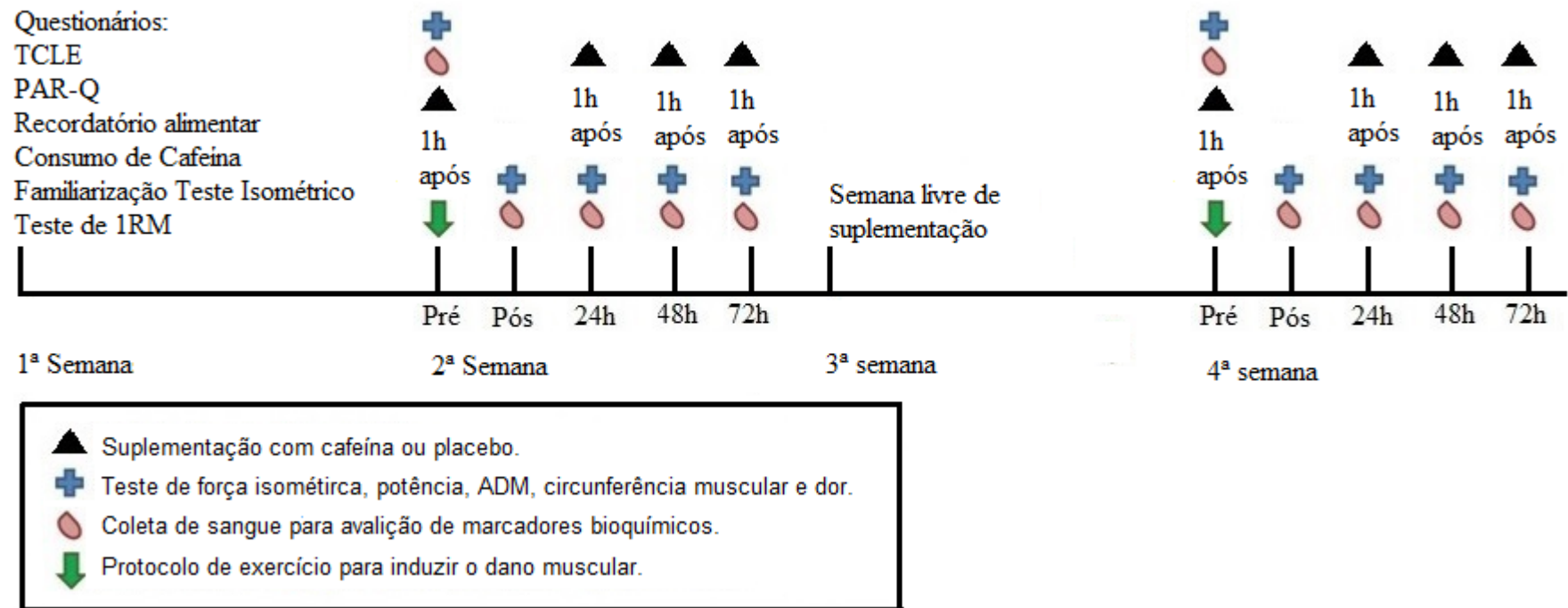


Figura 1 - Desenho experimental para investigar o efeito da suplementação de cafeína na atenuação do dano e dor muscular induzida pelo exercício.

3.2.3 Suplementação de cafeína

Os participantes ingeriram doses de cafeína (6 mg/kg de peso corporal) em solução de água aromatizada, ou placebo (solução de água aromatizada somente) por um período de 4 dias consecutivos iniciando 1 hora antes do protocolo de testes. Os sujeitos também foram randomizados quanto ao membro de dominância, permitindo a seguinte divisão: 1) Cafeína – membro dominante / Placebo – membro não-dominante ou 2) Cafeína – membro não dominante / Placebo – membro dominante ou 3) Placebo – membro dominante / Cafeína – braço não dominante ou 4) Placebo – membro não-dominante / Cafeína – membro dominante;

3.2.4 Teste de 1 RM

O exercício de flexão de cotovelo unilateral no banco scott foi utilizado para determinação de 1 repetição máxima (1RM). O aquecimento envolveu o alongamento estático da musculatura envolvida seguido da realização de 2 séries, com intervalo de 2 minutos, de 8 e 3 repetições, com cargas progressivas correspondentes a 50% e 70% de 1RM estimado pelo participante. Após a fase de aquecimento, os sujeitos foram submetidos a um máximo de 5 tentativas, com intervalo de 3 minutos entre as tentativas, para determinar a carga correspondente a 1 RM (CURTY et al., 2018).

3.2.5 Protocolo de indução do dano muscular

Os participantes realizaram 3 séries de 10 repetições com carga correspondente a 130% de 1RM na cadência de 3 segundos na fase excêntrica. Cada série teve um intervalo de 1 minuto e a fase concêntrica do movimento foi realizada de forma passiva com o pesquisador auxiliando o participante a retornar com o braço para a posição inicial do exercício. Os participantes foram orientados a não consumir anti-inflamatórios ou realizar qualquer tratamento com o objetivo de reduzir a dor muscular nos dias seguintes.

3.2.6 Marcadores de dano muscular

O dano muscular foi avaliado a partir de marcadores indiretos incluindo: contração voluntária máxima isométrica, amplitude de movimento, circunferência muscular, dor muscular de início tardio, (NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002b; TANABE et al., 2015).

A contração voluntária máxima isométrica (CVMI) foi avaliada utilizando uma célula de carga e software específico (PowerDin, CEFISE, Nova Odessa, Brasil; FALVO et al., 2009). Os sujeitos foram posicionados em pé, com apoio para as costas, com braço estendido paralelo ao tronco e cotovelo flexionado a 90° e antebraço em supinação. Os participantes realizaram 3 contrações isométricas máxima de 3 segundos de duração separadas por 15 segundos de descanso entre elas. A força de contração isométrica máxima foi registrada a partir do maior valor obtido (TSUCHIYA et al., 2016).

A amplitude do movimento (ADM) foi avaliada utilizando um goniômetro (SANNY, São Bernardo do Campo, Brasil) posicionado no epicôndilo lateral do úmero. Foram registrados e subtraídos os valores do membro em extensão pelo ângulo de máxima flexão voluntária. A média de três medidas foi utilizada como a amplitude do movimento articular (EVANS et al., 2002).

A circunferência do braço foi obtida a partir de uma medida horizontal entre o ponto médio do acrômio e o olecrano utilizando uma fita antropométrica (SANNY, São Bernardo do Campo, Brasil). A média de três medidas foi utilizada como circunferência do braço (EVANS et al., 2002).

A dor muscular foi avaliada a partir da extensão completa do cotovelo realizada de forma ativa, os participantes eram perguntados sobre o nível de desconforto percebido utilizando uma escala visual graduada de 0 a 10, sendo 0 “sem dor” e 10 “dor extrema” (TANABE et al., 2015).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados estão expressos como média e desvio padrão. Para a análise estatística foi utilizado a análise de variância (ANOVA) fatorial (2x5), sendo os seguintes fatores: Fator suplementação com cafeína (presença ou ausência) X fator tempo (momentos pré; pós; 24h; 48h; 72h). Quando necessário, foi utilizado o pós-teste de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5%.

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Força de contração voluntária máxima isométrica

Foi observado redução na força de CVMI ao longo do tempo (efeito principal para tempo, $p < 0,0001$) com reduções significativas (Bonferroni, valores de $p < 0,0001$) em todo o período após o protocolo de indução do dano muscular (pós, 24h, 48h e 72h). Não houve diferença estatística entre os grupos (efeito principal para suplementação, $p = 0,37$; efeito de interação, $p = 0,70$) (Figura 2 A).

3.4.2 Amplitude de movimento articular

Foi observado redução na amplitude de movimento do cotovelo ao longo do tempo (efeito principal para tempo, $p < 0,0001$) com reduções significativas (Bonferroni, valores de $p < 0,01$) em todo o período após o protocolo de indução do dano muscular (pós, 24h, 48h e 72h). Não houve diferença estatística entre os grupos (efeito principal para suplementação, $p = 0,34$; efeito de interação, $p = 0,74$) (Figura 2 B).

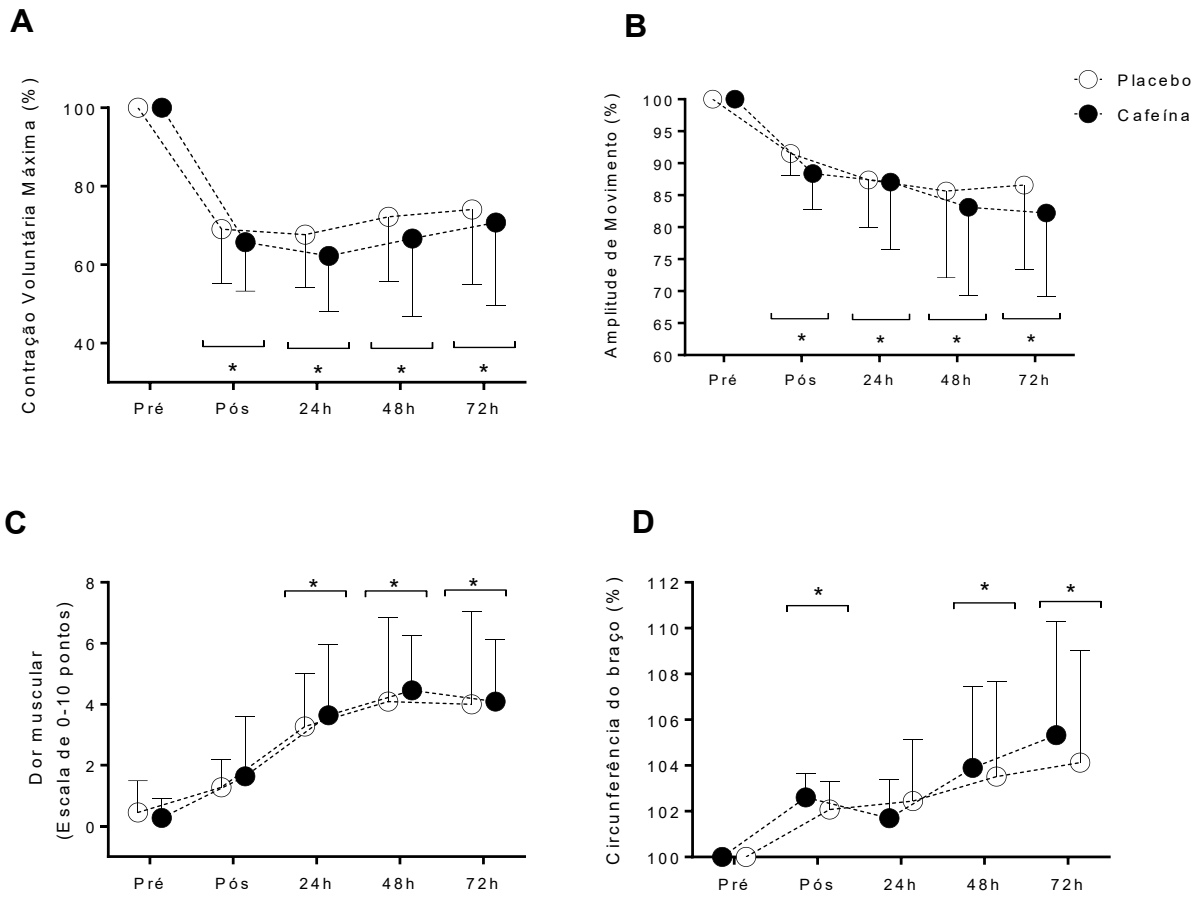
3.4.3 Dor muscular

Foi observado aumento na percepção de dor ao longo do tempo (efeito principal para tempo, $p < 0,0001$) com aumento significativo (Bonferroni, valores de $p < 0,0001$) no período de 24 até 72h após o protocolo de indução do dano muscular. Não houve diferença

estatística entre os grupos (efeito principal para suplementação, $p = 0,76$; efeito de interação, $p = 0,98$) (Figura 2 C).

3.4.4 Circunferência do braço

Foi observado aumento na circunferência do braço ao longo do tempo (efeito principal para tempo, $p < 0,0001$) com aumento significativo (Bonferroni, valores de $p < 0,01$) nos momentos: 10 minutos após, 48h e 72h após o protocolo de indução do dano muscular. Não houve diferença estatística entre os grupos (efeito principal para suplementação, $p = 0,63$; efeito de interação, $p = 0,28$) (Figura 2 D).



* = Diferença significativa para pré-exercício.
 [] = Indica os dois grupos.

Figura 2 - Marcadores indiretos de dano muscular.

3.5 DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi investigar se a ingestão de cafeína poderia atenuar o dano muscular ou reduzir os sintomas negativos associados ao exercício excêntrico. O dano muscular foi caracterizado a partir de marcadores indiretos já bem consolidados na literatura (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Após o exercício excêntrico foram observadas alterações com redução prolongada na amplitude de movimento e na força de contração voluntária máxima (nos momentos logo após, 24h,

48h e 72h após o exercício), aumento na circunferência do braço (logo após, 48h e 72h após o exercício) e sintoma de dor muscular tardia (24h, 48h e 72h após o exercício). A força de CVMI atingiu o menor valor 24h após o exercício (figura 2A) enquanto os outros marcadores (dor muscular, amplitude de movimento e circunferência do braço) atingiram os menores valores entre 48h e 72h após o exercício (figura 2: B, C e D). É esperado que o pico de alteração dos marcadores de lesão ocorra em diferentes momentos do tempo e desse conjunto de marcadores a força de contração voluntária máxima é considerado o melhor método para identificar o dano muscular em seres humanos, pois está diretamente relacionado à magnitude e mudança no curso temporal que ocorre após a lesão (WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). O presente estudo encontrou que a suplementação de cafeína não contribuiu para atenuar os prejuízos associados ao dano muscular, sendo observado diminuição na força isométrica, prejuízos na amplitude de movimento, inchaço do membro afetado e dor muscular tardia semelhante entre as condições cafeína e placebo.

Existe um número limitado de estudos que investigaram o efeito da suplementação de cafeína após o dano muscular sendo que apenas 4 estudos utilizaram a força de CVM para quantificar o dano muscular (CHEN et al., 2019; GREEN et al., 2018; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008). Nosso estudo foi o primeiro a avaliar o desempenho de força após o dano muscular no membro superior utilizando teste de força para os flexores do cotovelo enquanto os trabalhos anteriores avaliaram o desempenho de força do quadríceps. Esse achado é importante pois alguns estudos sugerem que o efeito positivo da cafeína no desempenho de força é maior para testes envolvendo o membro superior quando comparado ao membro inferior (GRGIC et al., 2018; GRGIC; DEL COSO, 2021). Entretanto, o presente estudo encontrou que na condição de músculo lesionado a cafeína não contribuiu para a recuperação da força.

Dois estudos (CHEN, Hou-Yu et al., 2019; GREEN; MARTIN; CORONA, 2018) apresentaram resultados que se contrapõem aos nossos achados. No estudo de Green et al. (2019) o efeito positivo da cafeína na recuperação da força foi observado apenas no

teste de força no isocinético sendo a perda de força 9,4% menor no grupo cafeína quando comparado ao grupo placebo, porém essa diferença desapareceu quando avaliado no teste de força isométrico. Os autores concluíram que esse efeito protetor aconteceu apenas no teste de força dinâmica dos extensores do joelho, mas não souberam explicar os motivos dessa diferença. Dois outros estudos utilizando o teste de força isométrico dos extensores do joelho corroboram com nossos resultados, ou seja, indicaram que a cafeína não auxiliou na recuperação da força após o dano muscular (MARIDACKS et al., 2007; PARK et al., 2008). De modo geral, a maioria dos estudos investigando a magnitude do dano muscular optam pela realização de testes de força isométrico (CURTY et al., 2018; DAMAS; NOSAKA; et al., 2016; GLEESON et al., 2003; TANABE et al., 2015). Warren et al. (1999) sugere utilizar a força isométrica pois idealmente as mensurações do dano muscular a partir do torque muscular deveriam ser realizadas sempre para a mesma velocidade de encurtamento muscular e isso só seria possível em contrações isométricas, enquanto o teste dinâmico no isocinético garante apenas a velocidade angular constante.

Outro marcador de lesão muscular amplamente utilizado em seres humanos é a dor muscular tardia (DMIT) (HODY et al., 2019; PAULSEN et al., 2012; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999) que embora esteja associada ao dano pode também se manifestar mesmo na ausência do dano tecidual e/ou inflamação (HAYASHI et al., 2017; SEMARK et al., 1999; SONKODI, Balázs et al., 2022). O mecanismo da dor ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que dor muscular está relacionada a um conjunto de mediadores químicos capazes de estimular os nociceptores tipo II, II e IV (HODY et al., 2019; HYLDAHL; HUBAL, 2014; MIZUMURA; TAGUCHI, 2016; SONKODI et al., 2020). Um desses diversos mediadores é a adenosina. Durante o exercício a concentração de adenosina aumenta no músculo e no plasma (DAVIS et al., 2003) e a expressão do gene para receptor de adenosina A1 também aumenta cerca de 6 vezes no músculo esquelético após o exercício excêntrico (CHEN et al., 2003) Receptores de adenosina estão localizados em diversos tecidos neurais envolvidos na nocicepção e no processamento da dor, incluindo os nervos aferentes periféricos, o corno dorsal da medula espinhal e áreas

superiores do cérebro (RIBEIRO; SEBASTIÃO; DE MENDONÇA, 2002). Acredita-se que a cafeína tem efeito analgésico devido ao seu efeito antagônico não seletivo da adenosina (HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007; SAWYNOK, 2016) bloqueando a percepção da dor que é propagada dos nervos periféricos para o sistema nervoso central (MARIDACKS et al., 2007; SAWYNOK et al., 2015; HURLEY et al., 2013). Pelo menos 4 estudos avaliaram o efeito da suplementação de cafeína na atenuação da dor após o dano muscular e confirmaram essa hipótese (revisado por CALDAS et al., 2022).

Contrariando resultados anteriores, o presente estudo não observou efeito positivo da cafeína na atenuação da dor muscular tardia. Esse resultado é corroborado pelo estudo de Green et al. (2018) que utilizaram uma amostra de 8 homens e 8 mulheres e foram suplementadas com duas doses de cafeína de 6mg/kg de peso corporal ingeridas pré e 24h após 100 ações musculares excêntricas do quadríceps. A principal semelhança é que ambos estudos utilizaram participantes com histórico de consumo moderado de cafeína (200mg/kg por dia) de acordo com a classificação proposta por Filip et al. (2020). Portanto as diferenças observadas para o efeito da cafeína na atenuação da dor após o dano muscular podem estar relacionadas ao consumo habitual de cafeína dos participantes com efeito benéfico em sujeitos com histórico de baixo consumo (CHEN et al., 2019; HURLEY; HATFIELD; RIEBE, 2013; MARIDAKIS et al., 2007) porém sem benefícios para moderado e alto consumidores de cafeína conforme observado por Green et al. (2018) e o presente estudo.

Em relação aos outros marcadores de lesão muscular como perimetria do braço e amplitude de movimento não foram observadas diferenças entre as condições cafeína e placebo. Esses dois marcadores estão relacionados ao processo inflamatório que ocorre após a lesão muscular, mas não foi possível comparar o resultado com estudos anteriores pois nenhum outro estudo investigando o efeito da cafeína no dano muscular apresentou esses resultados.

3.6 CONCLUSÃO

Existe um número limitado de estudos investigando o papel da cafeína na recuperação do dano muscular com resultados conflitantes. O presente estudo corrobora com parte das evidências científicas de que a cafeína não atenua os prejuízos associados ao dano muscular como a perda de força, amplitude de movimento e dor muscular tardia em sujeitos com histórico de consumo moderado de cafeína.

3.7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar o presente estudo não foi capaz de realizar a análise com marcadores diretos de lesão como por exemplo a biópsia muscular, imagem de ressonância magnética ou tomografia computadorizada devido a dificuldades de coleta, análise e alto custo dos equipamentos (CLARKSON; HUBAL, 2002; WARREN; LOWE; ARMSTRONG, 1999). Como alternativa o presente estudo utilizou marcadores indiretos de lesão já bem consolidados na literatura como a perda de força, amplitude de movimento, inchaço do membro afetado e a dor muscular tardia. Outro marcador indireto comumente utilizado na literatura é a creatina quinase que embora seja um marcador útil para caracterizar o dano muscular apresentar limitações importantes para quantificar a intensidade da lesão muscular (FIELDING et al., 2000; KOCH et al., 2014) além disso, trata-se de uma técnica invasiva e de menor aderência pelos participantes. Portanto o presente estudo optou por utilizar marcadores indiretos bem consolidados na literatura para caracterizar o dano muscular e de fácil aplicabilidade no dia a dia para monitoramento da recuperação após uma sessão de treinamento.

A segunda limitação está relacionada ao tempo de investigação da fase de recuperação após o DMIE que no presente estudo perdurou por 72h. Durante esse período não foi possível perceber o retorno aos valores basais de nenhum dos marcadores indiretos de lesão, sugerindo que o protocolo de exercício provocou uma lesão de intensidade moderada conforme classificação proposta por Paulsen et al. (2012) pois, o pico da perda

de força da CVMI foi de 30,7% e 33,3% para os grupos placebo e cafeína no momento 24h após o exercício. Portanto, nós não conseguimos avaliar o efeito da suplementação de cafeína em todo o período de recuperação após a lesão muscular. Estudos anteriores têm observado que os efeitos positivos da cafeína na atenuação dos sintomas relacionados ao dano muscular acontecem dentro das primeiras 48h após o exercício, porém esses estudos também utilizaram protocolos para indução do dano de menor magnitude, com perdas de força inferior a 22,6% da CVMI (CHEN et al., 2019; GREEN et al. 2018; MARIDAKIS et al., 2007; PARK et al., 2008). É possível especular que a ausência do efeito positivo da cafeína, no presente estudo, poderia estar relacionada ao protocolo de exercício excêntrico ser mais agressivo ou que o período de investigação não foi longo o suficiente para investigar toda a fase de recuperação.

Como perspectivas futuras destacamos que o presente estudo não observou efeito positivo da cafeína na atenuação da DMIT embora outros estudos têm observado esse efeito com doses de 3 a 6mg/kg (CALDWELL et al., 2017; CHEN et al., 2019; HURLEY et al. 2013; MARIDAKIS et al. 2007). Desconhecemos se existe uma relação de dependência entre dose de cafeína e magnitude do dano muscular. Uma especulação possível é que a ausência do efeito analgésico da cafeína poderia estar relacionado à dose utilizada não corresponder a magnitude do dano observado. Estudos futuros podem endereçar essas questões investigando qual o papel da cafeína em doses abaixo ou acima da faixa dos 3 a 6mg/kg para alívios da DMIT.

O presente estudo também conclui que a suplementação de cafeína após o DMIE não atenuou a perda de força isométrica máxima. Embora consideramos que para análise da magnitude do dano muscular o teste de força isométrico seja o mais adequado, no contexto esportivo a maior parte das ações musculares são dinâmicas e até o presente momento pouco se sabe sobre o efeito da cafeína na recuperação da força dinâmica principalmente relacionado a testes específicos para avaliação do desempenho esportivo.

Portanto, estudos futuros poderão ampliar o conhecimento do papel da cafeína na recuperação da força em outros tipos de teste.

O presente estudo pretendia realizar a dosagem de marcadores sanguíneos: CK, LDH, TNF- α e cell-free DNA, porém parte das amostras foram perdidas por um defeito no Ultrafreezer -80° onde as amostras estavam armazenadas. Essa informação não será divulgada no artigo.

3.8 REFERÊNCIAS

ALLEN, D. G. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 171, n. 3, p. 311–9, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412143>>.

ASTORINO, T. A; ROBERSON, D. W. Efficacy of Acute Caffeine Ingestion for Short-term High-Intensity Exercise Performance: A Systematic Review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 257–265, jan. 2010. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00124278-201001000-00038>>.

BAIRD, M. F. et al. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263635/>>.

BASSINI-CAMERON, A. et al. Effect of caffeine supplementation on haematological and biochemical variables in elite soccer players under physical stress conditions. **British journal of sports medicine**, v. 41, n. 8, p. 523–30; discussion 530, ago. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473001>>.

BONGIOVANNI, T. et al. Nutritional interventions for reducing the signs and symptoms of exercise-induced muscle damage and accelerate recovery in athletes: current knowledge, practical application and future perspectives. **European journal of applied physiology**, v.

120, n. 9, p. 1965–1996, set. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04432-3>>.

BRANCACCIO, P.; LIPPI, G.; MAFFULLI, N. Biochemical markers of muscular damage. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 48, n. 6, p. 757–67, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518645>>.

CALDAS, L. C. et al. Effect of Caffeine Ingestion on Indirect Markers of Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review of Human Trials. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1769, abr. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1769>>.

CALDWELL, A. R. et al. Effect of Caffeine on Perceived Soreness and Functionality Following an Endurance Cycling Event. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 31, n. 3, p. 638–643, mar. 2017. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00124278-201703000-00008>>.

CHAPMAN, D. et al. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. **International journal of sports medicine**, v. 27, n. 8, p. 591–8, ago. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874584>>.

CHEN, H. et al. Effects of caffeine and sex on muscle performance and delayed-onset muscle soreness after exercise-induced muscle damage: a double-blind randomized trial. **Journal of applied physiology**, v. 127, n. 3, p. 798–805, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219772>>.

CHEN, Y. et al. Molecular responses of human muscle to eccentric exercise. **Journal of applied physiology**, v. 95, n. 6, p. 2485–94, dez. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937035>>.

CHEUNG, K.; HUME, P.; MAXWELL, L. Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. **Sports medicine**, v. 33, n. 2, p. 145–64, 2003.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617692>>.

CHILD, R. B.; SAXTON, J. M.; DONNELLY, A. E. Comparison of eccentric knee extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans. **Journal of sports sciences**, v. 16, n. 4, p. 301–8, maio 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663954>>.

CHRISTENSEN, P. M. et al. Caffeine and bicarbonate for speed. A meta-analysis of legal supplements potential for improving intense endurance exercise performance. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. mai, p. 1–16, 2017.

CHVASTA, T. E; COOKE, A. R. Emptying and absorption of caffeine from the human stomach. **Gastroenterology**, v. 61, n. 6, p. 838–43, dez. 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5125686>>.

CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-induced muscle damage in humans. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 81, n. 11 Suppl, p. S52-69, nov. 2002. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1021034>>.

CLARKSON, P. M; SAYERS, S. P. Etiology of exercise-induced muscle damage. **Canadian journal of applied physiology**, v. 24, n. 3, p. 234–48, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364418>>.

CURTY, V. M. et al. Blood flow restriction attenuates eccentric exercise-induced muscle damage without perceptual and cardiovascular overload. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 38, n. 3, p. 468–476, mai. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpf.12439>>.

SANTOS, V. B. C. et al. Effects of chronic caffeine intake and low-intensity exercise on skeletal muscle of Wistar rats. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 11, p. 1228–1238, 2011.

DAMAS, F.; PHILLIPS, S. M.; et al. Resistance training-induced changes in integrated

myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 18, p. 5209–22, set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219125>>.

DAMAS, F.; NOSAKA, K.; et al. Susceptibility to Exercise-Induced Muscle Damage: a Cluster Analysis with a Large Sample. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 8, p. 633–40, jul. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116346>>.

DAVIS, J. M. et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 284, n. 2, p. R399-404, fev. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467448>>.

DAVIS, J. K.; GREEN, J. M. Caffeine and Anaerobic Performance. **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 813–832, out. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/11317770-000000000-00000>>.

DE MORTON, Natalie A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. **The Australian journal of physiotherapy**, v. 55, n. 2, p. 129–33, 2009. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70043-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70043-1)>.

DEL COSO, J.; MUÑOZ, G.; MUÑOZ-GUERRA, J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. **Applied physiology, nutrition, and metabolismo**, v. 36, n. 4, p. 555–61, ago. 2011. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h11-052>>.

DOHERTY, M.; SMITH, P. M. Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Testing: A Meta-Analysis. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 14, n. 6, p. 626–646, dez. 2004. Disponível em: <<https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/14/6/article-p626.xml>>.

EVANS, R. K. et al. Effects of warm-up before eccentric exercise on indirect markers of muscle damage. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 12, p. 1892–9, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12471293>>.

FALVO, M. J. et al. Repeated bout effect is absent in resistance trained men: an electromyographic analysis. **Journal of electromyography and kinesiology**, v. 19, n. 6, p. e529-35, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059793>>.

FAULKNER, J. A.; BROOKS, S. V.; OPITECK, J. A. Injury to Skeletal Muscle Fibers During Contractions: Conditions of Occurrence and Prevention. **Physical Therapy**, v. 73, n. 12, p. 911–921, dez. 1993. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ptj/article/2729042/Injury>>.

FERREIRA, G. A. et al. The Effects of Acute and Chronic Sprint-Interval Training on Cytokine Responses Are Independent of Prior Caffeine Intake. **Frontiers in physiology**, v. 9, n. jun, p. 671, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922173>>.

FIELDING, R. A. et al. Effects of prior exercise on eccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 2, p. 359–64, fev. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694117>>.

FILIP, A. et al. Inconsistency in the Ergogenic Effect of Caffeine in Athletes Who Regularly Consume Caffeine: Is It Due to the Disparity in the Criteria That Defines Habitual Caffeine Intake? **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1087, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1087>>.

FOCHI, A. G. et al. Greater eccentric exercise-induced muscle damage by large versus small range of motion with the same end-point. **Biology of sport**, v. 33, n. 3, p. 285–9, set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601784>>.

FRIDÉN, J.; SJÖSTRÖM, M.; EKBLÖM, B. A morphological study of delayed muscle soreness. **Experientia**, v. 37, n. 5, p. 506–507, mai. 1981. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/BF01986165>>.

FRIDÉN, J; SJÖSTRÖM, M; EKBLÖM, B. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. **International journal of sports medicine**, v. 4, n. 3, p. 170–6, ago. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6629599>>.

GANIO, M. S. et al. Effect of Caffeine on Sport-Specific Endurance Performance: A Systematic Review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 23, n. 1, p. 315–324, jan. 2009. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00124278-200901000-00046>>.

GLEESON, N. et al. Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. **British journal of sports medicine**, v. 37, n. 2, p. 119–25; discussion 125, abr. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663352>>.

GRAHAM, T E. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. **Sports medicine**, v. 31, n. 11, p. 785–807, 2001. Disponível em: <<http://articles.sirc.ca/search.cfm?id=S-791474%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=SPHS-791474&site=ehost-live%5Cnhttp://www.adis.com>>.

GRAHAM, T. E; SPRIET, L. L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 3, p. 867–874, mar. 1995. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1995.78.3.867>>.

GREEN, M. S.; MARTIN, T. D.; CORONA, B. T. Effect of Caffeine Supplementation on Quadriceps Performance After Eccentric Exercise. **Journal of strength and conditioning research**, v. 32, n. 10, p. 2863–2871, out. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29481452>>. Acesso em: 1 maio 2019.

GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **European**

Journal of Sport Science, v. 18, n. 2, p. 219–225, mar. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1394371>>.

_____. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 11, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29527137>>.

_____. Effects of caffeine on isometric handgrip strength: A meta-analysis. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 47, p. 89–95, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.12.007>>.

_____. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. **Sports Medicine**, v. 49, n. 1, p. 17–30, jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40279-018-0997-y>>.

_____. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance— an umbrella review of 21 published meta-analyses. **British journal of sports medicine**, v. 54, n. 11, p. 681–688, jun. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926628>>.

GRGIC, J.; DEL COSO, J. Ergogenic Effects of Acute Caffeine Intake on Muscular Endurance and Muscular Strength in Women: A Meta-Analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 11, 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34072182>>.

GRGIC, J.; PICKERING, C. The effects of caffeine ingestion on isokinetic muscular strength: A meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, v. 22, n. 3, p. 353–360, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.08.016>>.

GUEST, N. et al. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 50, n. 8, p. 1570–1578, 2018. Disponível

em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509641>>.

GUEST, N. S et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 1, jan. 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33388079>>.

GUO, Y. et al. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. **Experimental gerontology**, v. 50, p. 1–8, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269808>>.

HABIBZADEH, N. Physiology of Distinct Modes of Muscular Contraction. **International Physiology Journal**, v. 1, n. 3, p. 1–8, out. 2018. Disponível em: <<https://openaccesspub.org/ipj/article/884>>.

HARTY, P. S. et al. Nutritional and Supplementation Strategies to Prevent and Attenuate Exercise-Induced Muscle Damage: a Brief Review. **Sports Medicine - Open**, v. 5, n. 1, p. 1, dez. 2019. Disponível em: <<https://sportsmedicine-open.springeropen.com/articles/10.1186/s40798-018-0176-6>>.

HATFIELD, Stephen et al. The antihypoxia-adenosinergic pathogenesis as a result of collateral damage by overactive immune cells. **Journal of leukocyte biology**, v. 86, n. 3, p. 545–8, set. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564571>>.

HAYASHI, K. et al. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. **European journal of pain**, v. 21, n. 1, p. 125–139, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351999>>.

HIGGINS, J. P. T; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]**. [S.l.]: The Cochrane Library, 2006. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>>.

HODY, S. et al. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. **Frontiers in**

Physiology, v. 10, p. 1–18, 3 mai. 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00536/full>>.

HOUGH, T. Ergographic Studies in Muscular Soreness. **American Physical Education Review**, v. 7, n. 1, p. 1–17, mar. 1902. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23267224.1902.10649879>>.

HOWATSON, G.; VAN SOMEREN, K. A. The Prevention and Treatment of Exercise-Induced Muscle Damage. **Sports Medicine**, v. 38, n. 6, p. 483–503, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00007256-200838060-00004>>.

HURLEY, C. F.; HATFIELD, D. L.; RIEBE, D. A. The effect of caffeine ingestion on delayed onset muscle soreness. **Journal of strength and conditioning research**, v. 27, n. 11, p. 3101–9, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648136>>.

HYLDAHL, R. D.; HUBAL, M. J. Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. **Muscle & nerve**, v. 49, n. 2, p. 155–70, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030935>>.

KAZMAN, J. B. et al. Caffeine and heat have additive but not interactive effects on physiologic strain: A factorial experiment. **Journal of thermal biology**, v. 89, p. 102563, abr. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102563>>.

KEANE, K. M. et al. Muscle Damage Response in Female Collegiate Athletes After Repeated Sprint Activity. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 29, n. 10, p. 2802–2807, out. 2015. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00124278-201510000-00016>>.

KIM, J.; LEE, J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. Part I. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 10, n. 6, p. 349–356, dez. 2014. Disponível em: <<http://e-jer.org/journal/view.php?number=2013600164>>.

KOCH, A. J.; PEREIRA, R.; MACHADO, M. The creatine kinase response to resistance exercise. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 14, n. 1, p. 68–77, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583542>>.

LAMB, G. D.; CELLINI, M. A.; STEPHENSON, D. G. Different Ca²⁺ releasing action of caffeine and depolarisation in skeletal muscle fibres of the rat. **The Journal of physiology**, v. 531, n. Pt 3, p. 715–28, 15 mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251053>>.

LAPOINTE, B. M.; FRENETTE, J.; CÔTÉ, C. H. Lengthening contraction-induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion. **Journal of applied physiology**, v. 92, n. 5, p. 1995–2004, mai. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960950>>.

LATINI, S.; PEDATA, F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. **Journal of neurochemistry**, v. 79, n. 3, p. 463–84, nov. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701750>>.

LAUMONIER, T.; MENETREY, J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. **Journal of Experimental Orthopaedics**, v. 3, n. 1, p. 15, dez. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40634-016-0051-7>>.

LEE, C. L. et al. Effects of carbohydrate combined with caffeine on repeated sprint cycling and agility performance in female athletes. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2014.

LEEDER, J. D. C. et al. Recovery and Adaptation From Repeated Intermittent-Sprint Exercise. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 9, n. 3, p. 489–496, mai 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479406>>.

MACHADO, M. et al. Caffeine does not augment markers of muscle damage or leukocytosis

following resistance exercise. **International journal of sports physiology and performance**, v. 5, n. 1, p. 18–26, mar. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308693>>.

_____. Caffeine does not increase resistance exercise-induced microdamage. **Journal of exercise science and fitness**, v. 6, n. 2, p. 115–120, 2008.

MAHDAVI, R. et al. Effects of caffeine supplementation on oxidative stress, exercise-induced muscle damage and leukocytosis. **Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 177–182, 2012.

MAHER, C. G. et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical therapy**, v. 83, n. 8, p. 713–21, ago. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882612>>.

MAIR, J. et al. Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, v. 72, n. 2, p. 656–63, fev. 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1559945>>.

MARGARITIS, I. et al. Muscle enzyme release does not predict muscle function impairment after triathlon. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 39, n. 2, p. 133–9, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399422>>.

MARIDAKIS, V. et al. Caffeine Attenuates Delayed-Onset Muscle Pain and Force Loss Following Eccentric Exercise. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 3, p. 237–243, mar. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590006010236>>.

MAUGHAN, R. J. et al. IOC consensus statement: Dietary supplements and the high-performance athlete. **British Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 7, p. 439–455, 2018.

MIELGO-AYUSO, J. et al. Caffeine supplementation and physical performance, muscle damage and perception of fatigue in soccer players: A systematic review. **Nutrients**, v. 11,

n. 2, p. 1–15, fev. 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30791576>>.

MIZUMURA, K.; TAGUCHI, T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. **The journal of physiological sciences: JPS**, v. 66, n. 1, p. 43–52, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467448>>.

MORGAN, D. L. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. **Biophysical journal**, v. 57, n. 2, p. 209–21, fev. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317547>>.

MORGAN, D. L.; ALLEN, D. G. Early events in stretch-induced muscle damage. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, n. 6, p. 2007–2015, dez. 1999. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153857449803200307>>.

MORGAN, D L. An explanation for residual increased tension in striated muscle after stretch during contraction. **Experimental physiology**, v. 79, n. 5, p. 831–8, set. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818869>>.

MUMFORD, G. K. et al. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. **European journal of clinical pharmacology**, v. 51, n. 3–4, p. 319–25, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010706>>.

NEWHAM, D. J. et al. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. **Journal of the neurological sciences**, v. 61, n. 1, p. 109–22, set. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6631446>>.

NEWHAM, D. J.; JONES, D. A.; CLARKSON, P. M. Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. **Journal of applied physiology**, v. 63, n. 4, p. 1381–6, out. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3693172>>.

NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. **Scandinavian journal of**

medicine & science in sports, v. 12, n. 6, p. 337–46, dez. 2002a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453160>>.

_____. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 34, n. 6, p. 920–927, jun. 2002b. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005768-200206000-00003>>.

NOSAKA, K.; SAKAMOTO, K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, n. 21, p. 22–29, jan. 2001. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005768-200101000-00005>>.

PARK, N. D. et al. Caffeine's beneficial effect on maximal voluntary strength and activation in uninjured but not injured muscle. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 639–652, 2008.

PAULSEN, G. et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exercise immunology review**, v. 18, n. SUPPL. 1, p. 42–97, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876722>>.

PEAKE, J. M. et al. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. **Journal of applied physiology**, v. 122, n. 3, p. 559–570, 1 mar. 2017. Disponível em: <<http://jap.physiology.org/lookup/doi/10.1152/jappphysiol.00971.2016>>.

PEAKE, J.; NOSAKA, K.; SUZUKI, K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. **Exercise immunology review**, v. 11, p. 64–85, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385845>>.

POKORA, I. et al. Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity. **Biology of Sport**, v. 31, n. 3, p. 173–178, jul. 2014. Disponível em:

<<http://183.indexcopernicus.com/abstracted.php?level=5&ICID=1111434>>.

POLITO, M. D. et al. Acute effect of caffeine consumption on isotonic muscular strength and endurance: A systematic review and meta-analysis. **Science & Sports**, v. 31, n. 3, p. 119–128, jun. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scispo.2016.01.006>>.

PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. **The Journal of physiology**, v. 537, n. Pt 2, p. 333–45, 1 dez. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731568>>.

PROSKE, U. et al. Force-matching errors after eccentric exercise attributed to muscle soreness. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, n. 8, p. 576–579, ago. 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1681.2003.03880.x>>.

PROSKE, U.; ALLEN, T. J. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 33, n. 2, p. 98–104, abr. 2005. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003677-200504000-00007>>.

RIBEIRO, B. G. et al. Caffeine Attenuates Decreases in Leg Power Without Increased Muscle Damage. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 8, p. 2354–2360, 2016.

RIBEIRO, J. A.; SEBASTIÃO, A. M.; DE MENDONÇA, A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. **Progress in neurobiology**, v. 68, n. 6, p. 377–92, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576292>>.

SAWYNOK, J. Adenosine receptor targets for pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 1–18, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.031>>.

SCHOENFELD, B. J. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle

hypertrophy? **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 26, n. 5, p. 1441–1453, maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344059>>.

SEMARK, A. et al. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects. **Journal of sports sciences**, v. 17, n. 3, p. 197–203, mar. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362386>>.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA, 2017.

SONKODI, B. Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS): The Repeated Bout Effect and Chemotherapy-Induced Axonopathy May Help Explain the Dying-Back Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Diseases. **Brain Sciences**, v. 11, n. 1, p. 108, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/108>>.

_____. Significantly Delayed Medium-Latency Response of the Stretch Reflex in Delayed-Onset Muscle Soreness of the Quadriceps Femoris Muscles Is Indicative of Sensory Neuronal Microdamage. **Journal of Functional Morphology and Kinesiology**, v. 7, n. 2, p. 43, maio 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2411-5142/7/2/43>>.

SONKODI, B.; BERKES, I.; KOLTAI, E. Have we looked in the wrong direction for more than 100 years? Delayed onset muscle soreness is, in fact, neural microdamage rather than muscle damage. **Antioxidants**, v. 9, n. 3, 2020.

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40279-018-0939-8>>.

STADHEIM, H. K. et al. Caffeine and performance over consecutive days of simulated competition. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, n. 9, p. 1787–1796,

2014.

TALLIS, J.; DUNCAN, M. J.; JAMES, R. S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 15, p. 3703–3713, 2015.

TANABE, Y. et al. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 9, p. 1949–1957, set. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00421-015-3170-4>>.

TAULER, P. et al. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 7, p. 1269–76, jul. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299767>>.

TOOTH, L. et al. Appraising the quality of randomized controlled trials: inter-rater reliability for the OTseeker evidence database. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 11, n. 6, p. 547–555, dez. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2005.00574.x>>.

TSUCHIYA, Y. et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids-rich fish oil supplementation attenuates strength loss and limited joint range of motion after eccentric contractions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 6, p. 1179–88, jun. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00421-016-3425-8>>.

TWIST, C.; ESTON, R. G. The effect of exercise-induced muscle damage on perceived exertion and cycling endurance performance. **European journal of applied physiology**, v. 105, n. 4, p. 559–67, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023588>>.

VIJAYAN, K. et al. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of

hindlimb-unloaded rat AL muscles. **Journal of applied physiology**, v. 90, n. 3, p. 770–6, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181582>>.

VIMERCATTI, N. S. et al. Two doses of caffeine do not increase the risk of exercise-induced muscle damage or leukocytosis. **Physical Education and Sport**, v. 52, n. 1, p. 96–99, 2008.

WARREN, G. L. et al. Effect of Caffeine Ingestion on Muscular Strength and Endurance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 42, n. 7, p. 1375–1387, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019636>>.

WARREN, G. L.; LOWE, D. A.; ARMSTRONG, R. B. Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury. **Sports medicine**, v. 27, n. 1, p. 43–59, jan. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028132>>.

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Benefícios: A participação voluntária nessa pesquisa estará colaborando com um estudo onde os resultados poderão trazer benefícios diretos para indivíduos que necessitam aumentar a força e massa muscular. Os resultados do presente estudo poderão também trazer benefícios diretos para atletas e praticantes de atividades força em seus treinamentos e competições. Caso confirmado o efeito da cafeína na atenuação da dor muscular induzida pelo exercício, esta poderá ser uma importante estratégia para utilização em treinamento e competições, visando melhor recuperação entre sessões de treinamento e competições. Os participantes receberão um relatório de seu teste de desempenho e do consumo alimentar e poderão obter orientações pessoalmente com os pesquisadores, de forma a auxiliá-los na interpretação de tais testes e direcionamento para seus planos de treinamento e alimentação, de acordo com os resultados obtidos. Caso ocorra a necessidade de atendimento médico, o voluntário será devidamente encaminhado para atendimento, conforme citado no item “garantias ao participante” neste TCLE.

Riscos e desconfortos: A suplementação aguda de cafeína na dose que será utilizada neste estudo (6 mg/kg) não apresenta riscos à saúde, sendo bem tolerada e largamente utilizada na literatura. A realização do exercício no dinamômetro isocinético é segura, pois o equipamento não permite a realização de ações além da amplitude de movimento determinada. É esperado que os participantes sintam um cansaço físico decorrente à realização da sessão de exercício proposta, no entanto essa dor muscular será acometida somente aos músculos utilizados no exercício e é algo costumeiro em primeiros dias de treinamento com exercícios de musculação (com pesos). Para minimizar os riscos, serão realizadas nas sessões de familiarização do exercício também uma adaptação ao método e ao exercício, dessa forma reduzindo o possível desconforto ocasionado à aplicação desse método. Para evitar quaisquer tipos de riscos e constrangimentos durante a avaliação, o participante poderá estar acompanhado, e as avaliações serão realizadas por um profissional experiente. Caso o participante não se sinta bem ao ser avaliado, a avaliação será interrompida imediatamente. Caso o voluntário se sinta melhor sendo avaliado por um profissional de mesmo sexo, será feito esse ajuste, alternando os avaliadores. Em último caso, se o voluntário não se sentir bem mesmo assim, as avaliações serão interrompidas imediatamente.

Garantias ao participante: Será garantido ao participante da pesquisa os seguintes itens: **1)** Poderá pedir explicações ao pesquisador quando quiser; **2)** Será dado um relatório completo sobre seu desempenho e participação, assim como do resultado final do estudo; **3)** O direito de recusar e/ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, e de se recusar a responder quaisquer perguntas sem nenhuma implicação; **4)** Seus dados serão confidenciais e não terá nenhuma identificação em publicações resultantes deste estudo; **5)** Haverá ressarcimento financeiro de todos os gastos, tais como transporte e alimentação; **6)** Não haverá compensação financeira pela participação; **7)** Em caso de necessidade de interrupção, receberá a assistência e indenização adequada e gratuita, pelo tempo que for necessário; **8)** Plena liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa e seus dados não continuarão a ser coletados após a retirada do consentimento; **9)** Caso ocorra a necessidade de atendimento médico, emergência ou qualquer assistência integral, será devidamente encaminhado para atendimento no Hospital Universitário ou no Hospital das Clínicas, de

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA (*Physical Activity Readiness Questionnaire, PAR Q*)

Este questionário tem objetivo de identificar a necessidade de avaliação clínica antes do início da atividade física. Caso você marque mais de um sim, é aconselhável a realização da avaliação clínica. Contudo, qualquer pessoa pode participar de uma atividade física de esforço moderado, respeitando as restrições médicas.

Por favor, assinale “sim” ou “não” as seguintes perguntas:

- 1) Alguma vez seu médico disse que você possui algum problema de coração e recomendou que você só praticasse atividade física sob prescrição médica?
 sim não
- 2) Você sente dor no peito causada pela prática de atividade física?
 sim não
- 3) Você sentiu dor no peito no último mês?
 sim não
- 4) Você tende a perder a consciência ou cair como resultado do treinamento?
 sim não
- 5) Você tem algum problema ósseo ou muscular que poderia ser agravado com a prática de atividades físicas?
 sim não
- 6) Seu médico já recomendou o uso de medicamentos para controle de sua pressão arterial ou condição cardiovascular?
 sim não
- 7) Você tem consciência, através de sua própria experiência e/ou de aconselhamento médico, de alguma outra razão física que impeça a realização de atividades físicas ?
 sim não

Gostaria de comentar algum outro problema de saúde seja de ordem física ou psicológica que impeça a sua participação na atividade proposta?

Declaração de Responsabilidade

Assumo a veracidade das informações prestadas no questionário “PAR Q” e afirmo estar liberado pelo meu médico para participação em atividades como a descrita no TCLE.

Nome do participante: _____ Data: ___/___/___

Responsável: Leonardo Carvaho Caldas

Endereço completo: Rua Quinze de Novembro, Nº 485, Aptº 201, Bairro Praia da Costa, Vila Velha/ES/Brasil, **CEP:** 29101-045; **Fone:** (27) 99980-3355. **Email:** leocaldas03@gmail.com

Prof Orientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Ferreira.

Endereço institucional: Universidade Federal do Espírito Santo. **Endereço institucional:** Av. Fernando Ferrari, 514 - Goiabeiras, Centro de Educação Física e Desportos (CEFD) Vitória/ES/Brasil, **Fone:** (27) 4009-7882.

Participante de pesquisa

Pesquisador

ANEXO 3 - RECORDATÓRIO ALIMENTAR

Nome:		
Dia 1 (segunda a sexta-feira) / Data:		
Refeição	Alimentos ingeridos	Medidas caseira
(Ex Café da manhã)	(Ex Pão de sal)	1 unidade
(Ex Almoço)	(Ex Arroz)	2 colheres grandes
Café da manhã (ou lanche da manhã)		
Almoço		
Lanche da tarde		
Jantar		
Colações		

ANEXO 4 - AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CAFEÍNA

NOME:			
Alimento	Porção	Dias/Semana	Porções/Dia
Café	1 xícara		
Chá	1 xícara		
Achocolatado	1 copo		
Chocolate	50g (1 barra peq.)		
Coca-cola ou pepsi	1 lata		
Energético	1 lata		

ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da suplementação com cafeína sobre a dor muscular tardia induzida pelo exercício

Pesquisador: LUCAS GUIMARÃES FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60312516.1.0000.5542

Instituição Proponente: Centro de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Espírito

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.104.416

Apresentação do Projeto:

A dor muscular de início tardio (DMIT), tem como característica o desconforto na musculatura esquelética após a realização de exercícios físicos, podendo demorar cerca de 8 horas para o seu aparecimento, com pico de intensidade após 24h a 72 horas. A queda de rendimento no desempenho de força e potência está associada à DMIT e a utilização de auxílios ergogênicos vem sendo investigada como estratégia de atenuação deste fenômeno. A cafeína é amplamente consumida em todo o mundo, seja em alimentos e bebidas ou como suplemento nutricional esportivo e possui ações centrais e periféricas. A ação antagonista aos receptores de adenosina no sistema nervoso central destaca-se como principal mecanismo que leva à melhoria do desempenho, já que a adenosina está relacionada com aumento da percepção dolorosa, aumento da fadiga, aumento do sono, diminuição da atividade locomotora espontânea. Em atletas de alto rendimento e indivíduos ativos, a aceleração da recuperação entre as sessões de treino ou competições e a diminuição da DMIT podem ser benéficas para o plano geral de treinamento. Com base nisso, o presente estudo visa avaliar o efeito da suplementação com cafeína sobre a dor muscular induzida pelo exercício e marcadores indiretos de dano muscular após um protocolo de indução de DMIT.

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514-Campus Universitário, Prédio Administrativo do CCHN
Bairro: Goiabeiras **CEP:** 29.075-910
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3145-9820 **E-mail:** cep.goiabeiras@gmail.com



Objetivo da Pesquisa:

- O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito da suplementação de cafeína sobre marcadores indiretos de dano muscular e desempenho de força e potência após protocolo de indução de DMIT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A suplementação aguda de cafeína na dose que será utilizada neste estudo (5 mg/kg) não apresenta riscos a saúde, sendo bem tolerada e largamente utilizada na literatura (revisado por GRAHAM, 2001 e DAVIS; GREEN, 2009). A realização do exercício no dinamômetro isocinético é seguro, pois a máquina não permite a realização de ações além da amplitude de movimento determinada. A DMIT acomete somente os músculo utilizados no exercício e é algo costumeiro em primeiros dias de treinamento de atividades intensas. O ambiente controlado do laboratório e a realização da sessão de familiarização reduzirão eventuais riscos. Além disso, o participante tem garantia de pronto atendimento médico em caso de dano ou desconforto e de indenização, se necessário.

Benefícios:

Os resultados do presente estudo poderão trazer benefícios diretos para atletas e praticantes de atividades força em seus treinamentos e competições. Caso confirmado o efeito da cafeína na atenuação da dor muscular induzida pelo exercício, esta poderá ser uma importante estratégia para utilização em treinamento e competições, visando melhor recuperação entre sessões de treinamento e competições. Os atletas participantes da pesquisa também receberão um relatório de seu teste de desempenho e do consumo alimentar e poderão obter orientações pessoalmente com os pesquisadores, de forma a auxiliá-los na interpretação de tais testes e direcionamento para seus planos de treinamento e alimentação, de acordo com os resultados obtidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância científica e social.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos:

- Adequado.

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514-Campus Universitário, Prédio Administrativo do CCHN
Bairro: Goiabeiras **CEP:** 29.075-910
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3145-9820 **E-mail:** cep.goiabeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.104.416

2) Projeto de Pesquisa:

- Adequado.

3) Termos de Consentimento Livre e Esclarecido:

- Adequado

6) Cronograma:

- Adequado.

Recomendações:

Recomenda-se que o TCLE seja paginado seguindo a forma "Página 1 de X", "Página 2 de X", e assim por diante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por esse comitê, estando autorizado a ser iniciado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_788851.pdf	23/09/2016 14:25:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/09/2016 14:24:03	LUCAS GUIMARAES FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	20/09/2016 18:57:00	LUCAS GUIMARAES FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO.pdf	20/09/2016	LUCAS GUIMARAES	Aceito

Endereço: Av. Fernando Ferrari,514-Campus Universitário, Prédio Administrativo do CCHN

Bairro: Goiabeiras

CEP: 29.075-910

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3145-9820

E-mail: cep.goiabeiras@gmail.com



UFES - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CAMPUS GOIABEIRA



Continuação do Parecer: 2.104.416

/ Brochura Investigador	PROJETO.pdf	18:49:35	FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuencia.pdf	20/09/2016 18:49:21	LUCAS GUIMARAES FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 07 de Junho de 2017

Assinado por:

KALLINE PEREIRA AROEIRA
(Coordenador)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514-Campus Universitário, Prédio Administrativo do CCHN

Bairro: Goiabeiras

CEP: 29.075-910

UF: ES





Município: VITORIA

Telefone: (27)3145-9820

E-mail: cep.goiabeiras@gmail.com

Systematic Review

Effect of Caffeine Ingestion on Indirect Markers of Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review of Human Trials

Leonardo Carvalho Caldas¹, Rafael Barreira Salgueiro², Neil David Clarke³ , Jason Tallis^{3,*} ,
Valerio Garrone Barauna^{1,4,5}  and Lucas Guimaraes-Ferreira^{1,3,6} 

- ¹ Postgraduate Program in Physical Education, Center of Physical Education and Sports, Federal University of Espirito Santo, Vitória 29075-910, ES, Brazil; leocaldas03@gmail.com (L.C.C.); barauna2@gmail.com (V.G.B.); ad6463@coventry.ac.uk (L.G.-F.)
 - ² Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo 05508-000, SP, Brazil; rafaeleefe@yahoo.com.br
 - ³ Centre for Sport, Exercise and Life Sciences, Coventry University, Coventry CV1 5FB, UK; neil.clarke@coventry.ac.uk
 - ⁴ Postgraduate Program in Physiological Sciences, Centre of Health Sciences, Federal University of Espirito Santo, Vitória 29075-910, ES, Brazil
 - ⁵ Postgraduate Program in Medical Sciences, Santa Cruz State University, Ilhéus 45662-900, BA, Brazil
 - ⁶ School of Life Sciences, Coventry University, Coventry CV1 5FB, UK
- * Correspondence: jason.tallis@coventry.ac.uk; Tel.: +44-02477-658562



Citation: Caldas, L.C.; Salgueiro, R.B.; Clarke, N.D.; Tallis, J.; Barauna, V.G.; Guimaraes-Ferreira, L. Effect of Caffeine Ingestion on Indirect Markers of Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review of Human Trials. *Nutrients* **2022**, *14*, 1769. <https://doi.org/10.3390/nu14091769>

Academic Editor: Pedro Tauler

Received: 28 February 2022

Accepted: 21 April 2022

Published: 23 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The effect of caffeine on mitigating exercise-induced muscle damage (EIMD) is still poorly understood, but it was hypothesized that caffeine could contribute to decreasing delayed onset muscle soreness, attenuating temporary loss of strength, and reducing circulating levels of blood markers of muscle damage. However, evidence is not conclusive and beneficial effects of caffeine ingestion on EIMD are not always observed. Factors, such as the type of exercise that induces muscle damage, supplementation protocol, and type of marker analyzed contribute to the differences between the studies. To expand knowledge on the role of caffeine supplementation in EIMD, this systematic review aimed to investigate the effect of caffeine supplementation on different markers of muscle damage. Fourteen studies were included, evaluating the effect of caffeine on indirect muscle damage markers, including blood markers (nine studies), pain perception (six studies), and MVC maximal voluntary contraction force (four studies). It was observed in four studies that repeated administration of caffeine between 24 and 72 h after muscle damage can attenuate the perception of pain in magnitudes ranging from 3.9% to 26%. The use of a single dose of caffeine pre-exercise (five studies) or post-exercise (one study) did not alter the circulating blood levels of creatine kinase (CK). Caffeine supplementation appears to attenuate pain perception, but this does not appear to be related to an attenuation of EIMD, per se. Furthermore, the effect of caffeine supplementation after muscle damage on strength recovery remains inconclusive due to the low number of studies found (four studies) and controversial results for both dynamic and isometric strength tests.

Keywords: ergogenic aids; recovery; lengthening contractions; muscle damage; delayed onset muscle soreness

1. Introduction

Caffeine consumption has been used as an ergogenic aid to improve exercise performance, as small but significant improvements were reported for long-duration aerobic exercise [1,2] and improving strength, muscle endurance, and power [3–5]. The low cost, easy acquisition, rapid absorption [6–8], and wealth of evidence supporting performance-enhancing effects, have contributed to the popularity of caffeine use in sports [9], with

evidence estimating three out of four elite athletes (74%) use caffeine as an ergogenic aid before or during a sporting event [10].

In sports, even well-trained athletes could suffer from adverse effects caused by training sessions or competition, leading to muscle pain, temporary loss in muscle strength production capability, and reduced range of motion, which might impair recovery and sports performance [11–13]. In addition to improving sports performance, evidence also points out that caffeine could also contribute to attenuating exercise-induced muscle damage (EIMD) [14]. EIMD is characterized by physical damage to muscle fibers at the macro and micro structural levels, involving the sarcomeres, cell membrane, and connective tissue [15]. Eccentric muscle contractions are known to induce EIMD [16,17] but other factors also seem to influence EIMD occurrence, such as exercise intensity [18], skeletal muscle fiber type recruited during exercise [19], muscle contraction velocity [20], and joint range of motion during exercise [21,22]. EIMD is manifested by temporary impairments in muscle functioning, such as decreases in force production capacity, reductions in range of motion, swelling of the affected limb, increased stiffness, and muscle pain [23,24].

It was demonstrated that caffeine ingestion results in attenuation of delayed-onset muscle damage (DOMS) [25,26], attenuation of temporary loss of muscle [27] and reduction in blood markers of muscle damage [28]. However, evidence is not conclusive and beneficial effects of caffeine ingestion on EIMD are not always observed [29,30]. The differences between studies may be related to several possible factors, such as timing of supplementation (pre or post the event causing muscle damage), duration of supplementation protocol (e.g., acute versus chronic), and methods used for assessing muscle damage (e.g., pain perception, loss of strength, and blood markers of injury). Several studies have investigated the effect of caffeine using only one indirect marker of muscle damage, although it is not clear whether caffeine has a direct effect on each of these markers or if there is an interaction between them. For example, would decreases in pain perception with caffeine supplementation also be related to lower strength losses and lower circulating levels of creatine kinase after EIMD? Or do these effects happen independently?

Therefore, the objective of this literature systematic review is to expand the understanding of the role of caffeine in mitigating the damage related to muscle damage, investigating the mechanisms of action involved and how the different supplementation protocols can interfere with its effects on EIMD attenuation or recovery. In our understanding, there are two possibilities for caffeine's actions on EIMD: (1) caffeine used before a muscle damage-inducing protocol could result in less muscle damage; and/or (2) caffeine consumption after induction of muscle damage could act to relieve symptoms, especially recovery in contractile function after EIMD.

2. Materials and Methods

2.1. Experimental Approach to the Problem

A systematic review was conducted following the procedures outlined by the Cochrane Handbook [31]. To guide the search, the following question was elaborated: Can caffeine supplementation attenuate exercise-induced muscle damage? The electronic searches included four recognized databases: PubMed, Scopus, Cochrane, and Bireme.

2.2. Procedure

The systematic literature search was performed using the following terms and Boolean operators: "caffeine" AND "muscle damage" OR "exercise induced muscle damage" OR "soreness" OR "delayed onset muscle soreness" OR "pain". No restrictions on any language or year of publication were applied, but only articles with abstracts in English were included. The search was performed in January 2022. Inclusion criteria were studies with human participants that investigated the effects of any form of caffeine ingestion on direct muscle damage markers (e.g., using muscle biopsy or magnetic resonance imaging) and/or indirect markers (changes in maximum isometric strength, muscle pain, changes in joint range of motion, changes in muscle circumference indicating swelling and blood markers of

muscle damage). Studies were excluded if they did not include a placebo condition for comparison or combined caffeine with other nutritional supplements. Additionally, studies using animal models were also excluded.

Following initial screening of the abstracts, two researchers independently screened the study's full texts against the inclusion criteria. Any disagreements were discussed and resolved by consensus between both researchers. The literature search was performed in the following sequence: (A) the studies were electronically saved for later reading and evaluation; (B) initial screening was performed, abstracts were read, and those that did not meet the inclusion criteria were excluded; (C) the abstracts containing sufficient information described in the inclusion criteria and presented no reason for exclusion were archived for later reading of the full text; (D) after reading the full text, the studies were included or excluded according to the previous selection criteria; (E) after reading the full text from each study, the reference lists were also searched for any additional articles that were not found by our search strategy (Figure 1).

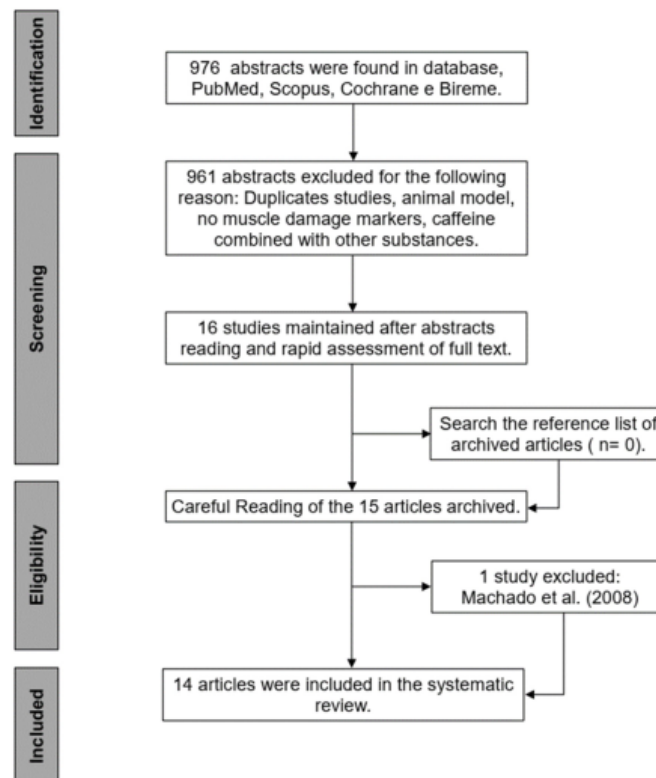


Figure 1. Procedure for selection of the studies and decision-marking inclusion and exclusion.

2.3. Coding and Classifying Variables

The main coded categories of each included study were: (a) identification of the studies (authors and year of publication); (b) characteristics of the sample (age, sex, level of training); (c) caffeine consumption habits of the participants; (d) characteristics of the methodological quality of the studies (randomization and blinding strategy, study design, allocation concealment, intervention monitoring, loss to follow-up); (e) muscle damage protocol; (f) caffeine supplementation protocol (dose administered and duration of supplementation). The characteristics of the studies are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of the studies and main results.

Study	Training Status	Sample	Age	Caffeine Consumption	Study Design	Muscle Damage Protocol	Supplementation Protocol	Findings (Caf × Pla)
Caldwell et al. [25]	Recreational cyclists	n = 30; (25M; 5F)	46 ± 11	~230 mg/day	2 parallel groups (Caf; Pla)	164 km of cycling	2 daily doses for 4 days after (8 doses of 3 mg/kg)	↓DOMS in Caffeine group 24 h after EIMD.
Cameron et al. [32]	Soccer athletes	n = 22M	26–31	Non described	3 parallel groups (Caf; Pla; Con)	VDR + Yo-Yo IRT	pre-exercise (1 dose of 5 mg/kg)	↑ΔCK in Caffeine group; No difference between groups for CKMB and LDH.
Chen et al. [27]	College athletes	n = 20; (10M; 10F)	M = 21.1 ± 1.1; F = 20.4 ± 1.2	<200 mg/wk	Crossover (After 24 h)	Downhill running (30-min)	24 h or 48 h post-exercise (1 dose of 6 mg/kg)	↑recovery of MVIC and ↓ DOMS in Caffeine group 48 h after EIMD.
Ferreira et al. [28]	Physically active	n = 20M	25.2–26.2	±72 mg/day	2 parallel groups (Caf; Pla)	13 × 30 s sprint standard bicycle	Pre-exercise (1 dose of 5 mg/kg)	↑CK 24 and 48 h after EIMD in Placebo group.
Green et al. [33]	Physically active	n = 16 (8M; 8F)	24.3 ± 4.3	Usual consumers	Crossover (After 1 week)	Eccentric contraction (Quadriceps)	Pre, 24 h post-exercise (2 doses of 6 mg/kg)	↑MVDC in Caffeine group; No difference between groups for DOMS and MVIC.
Hurley et al. [34]	Resistance-trained	n = 12M	20 ± 1	Low consumers	Crossover (After 1 week)	Eccentric contraction (Elbow flexors)	Pre, 24–120 h post-exercise (6 doses of 5 mg/kg)	↓DOMS on the 2–3 day in Caffeine group; No difference between groups for CK.
Kazman et al. [35]	Non described	n = 35 (29M; 6F)	27.2 ± 8	Non described	Crossover (After 1 week)	60-min walking and 5-min step/squat	Pre-exercise (1 dose of 7.5 mg/kg)	No difference between groups for CK.
Machado et al. [36]	Soccer athletes	n = 15M	18.4 ± 0.8	<100 mg/day	Crossover (After 1 week)	Full body strength session	Pre-exercise (1 dose of 4.5 mg/kg)	No difference between groups for CK and LDH.
Mahdavi et al. [37]	Basketball athletes	n = 26F	24.22 ± 2.65	116.88 mg/day	Crossover (After 1 week)	Wingate test (30-sec)	Pre-exercise (1 dose of 5 mg/kg)	No difference between groups for CK, MDA, and TAC
Maridakis et al. [30]	No experience Strength training	n = 10F	21.3 ± 1.6	55.1 ± 30.9 mg/day	Cross-over (After 24 h or 48 h)	Eccentric contraction (Quadriceps)	Pre, 24 h or 48 h post-exercise (2 doses of 5 mg/kg)	↓DOMS in Caffeine group; No difference between groups for MVIC.
Ribeiro et al. [38]	Handball athletes	n = 6M	21.6 ± 2.9	~60 mg/day	Cross-over (After 1 week)	Vertical jumps (4 sets of 30-sec)	Pre-exercise (1 dose of 6 mg/kg)	↑vertical jump in Caffeine group; no difference between groups for CK and LDH.
Stadheim et al. [39]	Elite cross-country skiers	n = 8M	20.0 ± 1.0	<150 mg/day	Cross-over (After 6 days)	Double poling ergometer (10-min)	1 dose pre-exercise (3 mg/kg or 4.5 mg/kg)	↑test performance, ↑CK, ↑DOMS in Caffeine groups (3 mg/kg–4.5 mg/kg)
Park et al. [29]	Non described	n = 13 (4M; 9F)	25.5 ± 3.3	213 ± 151 mg/day	Cross-over (After 2 week)	Eccentric contraction (Quadriceps)	24–48 h post-exercise (2 doses of 6 mg/kg)	No difference between groups for MVIC.
Vimercatt et al. [40]	Physically active	n = 15M	19 ± 1	Non described	Cross-over (After 2 week)	Treadmill running (60-min)	1 dose pre-exercise (4.4 mg/kg or 5.5 mg/kg)	No difference between groups for CK, LDH, ALT, and AST.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Caf = caffeine Group; CK = creatine kinase; CKMB = creatine kinase MB isoform; DOMS = delayed onset muscle soreness; EIMD = exercise-induced muscle damage; F = female; LDH = lactate dehydrogenase; M = male; MDA = malondialdehyde; MVDC = maximum voluntary dynamic contraction; MVIC = maximum voluntary isometric contraction; n = sample size; Pla = placebo group; TAC = total antioxidant capacity; VDR = variable distance run protocol; YoYo IRT = Yo-Yo intermittent recovery test; ↓ = statistically significant decrease; ↑ = statistically significant increase.

Study quality was assessed according to the PEDro scale (<https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/> (20 April 2022)). The PEDro scale has strong reliability and validity [41–43] and has been widely used in other systematic reviews related to caffeine supplementation [2,5,44–47]. The scale consists of a list of 11 items; for each individual criterion of scientific methodology, studies receive a score of 1 when the criterion is clearly met or 0 when that criterion is not adequately met. The first item (eligibility criteria) does not receive a score because it is related to external validity and, therefore, does not reflect the quality dimensions assessed by the PEDro scale. Thus, the total scores range from 0 to 10. The criteria included in the Scale are criteria of: (1) eligibility criteria were specified (no score); (2) subjects were randomly allocated to groups; (3) allocation was concealed; (4) the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators; (5) there was blinding of all subjects; (6) there was blinding of all therapists who administered the therapy; (7) there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome; (8) measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups; (9) all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome were analyzed by “intention to treat”; (10) the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome; and (11) the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome. The PEDro score for each study is shown in Table 2.

Table 2. Assessment of the methodological quality of studies using the PEDro scale.

Study	Criteria											PEDro Score	
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Caldwell et al. [25]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Cameron et al. [32]	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	8
Chen et al. [27]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Ferreira et al. [28]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Green et al. [33]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Hurley et al. [34]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Kazman et al. [35]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Machado et al. [36]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Mahdavi et al. [37]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Maridakis et al. [30]	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Ribeiro et al. [38]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Stadheim et al. [39]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Park et al. [29]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Vimercatt et al. [40]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10

Criteria 1* = the eligibility criterion is not scored for being related to external validity and, therefore, does not reflect the quality dimensions assessed by the PEDro Scale.

3. Results

3.1. Studies Search and Selection Process

The initial search (PubMed, Scopus, Cochrane, and Bireme) resulted in 976 articles; 961 of them were excluded after reading the title and abstract for not meeting the inclusion criteria. The remaining 15 articles were included for full-text screening; 1 study was excluded [48], as it was identified that another study [36] already included in this review, presented analogous participants and results. Therefore, at the end of the search, 14 studies [25,27–30,32–40] were included in this systematic review (Figure 1).

3.2. Studies and Participant Characteristics

All data characteristics of the studies could be found in Table 1. The sample size of each study ranged from 6 to 35 participants resulting in a total sample of 248 participants, 174 men (70%) and 74 women (30%); 127 participants (51%) were athletes from various sports (soccer, handball, basketball, cycling, skiers), 51 participants (21%) were physically

active, 12 participants (5%) had experience with resistance training, 10 participants (4%) had no exercise experience, and 48 participants (19%) had no described training status.

There is no consensus on the classification of habitual caffeine consumption, but Filip et al. [49] proposed a classification based on daily caffeine intake relative to body weight ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$). According to these authors, mild consumers ingest less than $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ of caffeine. Most of the studies included in the present review used absolute doses when assessing caffeine daily consumption, so we established the daily dose of $200\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}$ as the limit between low/mild and moderate/high consumers, which is close to the values proposed by Filip et al. [49] if we consider a 70 kg adult. Eight studies [27,28,30,34,36–39] included participants with a history of low/mild caffeine consumption ($<200\text{ mg/day}$) representing 117 participants (47%); however, in the study by Hurley et al. [34], the participants' mean caffeine consumption was not described. Three studies [25,29,33] included moderate to high caffeine users ($>200\text{ mg/day}$) representing 59 participants (24%) and three studies [32,35,40] did not assess mean caffeine consumption of participants, representing 72 participants (29%). Eleven studies (78.5%) used a double-blind cross-over design. In nine of those studies, the washout period between the caffeine/placebo condition was greater than 6 days and in two studies this period was less than 48 h. The other three studies (21.5%) opted for a double-blind design with parallel groups.

The protocol for inducing muscle damage was varied, ranging from exercises in isolated muscle groups (e.g., quadriceps and elbow flexors) to multi-articular exercises involving the whole body. Resistance exercise with eccentric muscle contraction for inducing muscle damage was used by six studies [29,30,33,34,38,48], and eight other studies [25,27,28,32,35,37,39,40] used a variety of test protocols including exercise on cycloergometer, treadmill running, stair climbing, and sport-specific movements for soccer and skiing.

Caffeine dosage varied from $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ to $7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Eight studies [28,32,35,37–40,48] used a single dose 55 to 70 min prior to an EIMD protocol. One study [27] used a single dose 24 h after the EIMD protocol and in five studies [25,29,30,33,34] caffeine was ingested two or more times between 48 and 72 h after EIMD.

3.3. Methodological Quality of Studies

The PEDro scale was used to assess the methodological quality of the studies (Table 2) and 12 studies (86%) received the maximum score (10 points). Work by Bassini-Cameron et al. [32] study received 8 of 10 total points, not fulfilling the seventh criterion, since three of the participants had been reassigned to the control group after protocol intervention for not completing the task; and it also affects the eighth criterion, in which the reallocation represented a loss of more than 85% allowed by this criterion. Maridakis et al. [30] scored nine points for not meeting the third criterion of the PEDro scale. The reason is that, even before caffeine treatment, the supposed caffeine treatment group already had a difference in pain perception vs. placebo group.

3.4. Effect of Caffeine Supplementation on Indirect Markers of Muscle Damage

Six studies (43%) evaluated the effect of caffeine supplementation on delayed onset muscle soreness (DOMS). Of these, four studies found that caffeine ingestion was able to reduce pain perception between 24 and 48 h following the muscle damage protocol [25,27,30,34], one study [33] found no significant difference between groups and one study [39] observed higher DOMS in the caffeine group when compared to the placebo group. In total, nine studies (64%) evaluated blood markers of muscle damage, two studies found higher circulating levels of creatine kinase (CK) in the caffeine-supplemented groups [32,39], and one study found the opposite result [28] with a higher circulating level of CK in the placebo group. Most studies (six studies) found no significant difference between groups (caffeine vs. placebo) for blood markers of muscle damage including CK, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and oxidative stress markers, such as: malondialdehyde and total antioxidant capacity [34–38,40].

Four studies evaluated the effects of caffeine supplementation on maximum voluntary isometric contraction (MVIC) loss after EIMD. Chen et al. [27] observed that caffeine ingestion resulted in an attenuation of MVIC loss 48 h after the EIMD protocol. However, three other studies did not observe any difference between caffeine and placebo conditions on MVIC recovery after EIMD [29,30,33].

4. Discussion

The current systematic review aimed to summarize the effects of acute caffeine ingestion on attenuation of muscle damage or improving recovery after EIMD. Studies supplemented caffeine pre and/or post exercise-induced muscle damage protocol and evaluated at least one muscle damage marker. Due to the complexity of measuring muscle damage, studies have used a wide variety of direct and indirect markers [50,51]. Indirect markers used in the included studies were force production capacity loss, reduced joint range of motion, muscle swelling (increased limb circumference), DOMS, and blood markers (i.e., muscle damage, inflammation, and oxidative stress markers) [23,50,52]. Direct methods for assessing muscle damage included muscle biopsy and magnetic resonance imaging [51]. However, no studies included in the current review evaluated direct markers of muscle damage. All fourteen studies included in the systematic review evaluated the effects of caffeine on indirect markers of muscle damage. Nine studies included blood markers, six studies used pain perception, and four studies evaluated muscle strength loss after an EIMD protocol.

4.1. Muscle Soreness

The most common symptom of muscle damage induced by eccentric contractions is DOMS and it is also the most widely used injury marker in human studies [50,53,54]. It is postulated that caffeine has an analgesic effect on DOMS due to its action on the central nervous system [30,34,55]. Of six studies evaluating the effects of caffeine supplementation on DOMS, four observed a lower pain perception in caffeine condition when compared to placebo between 24 and 72 h after exercise. The magnitude of pain attenuation varied according to the scale used. Caldwell et al. [25], for example, observed reductions of 1.3 points in the caffeine group 24 h after exercise using a 1–6 point pain perception scale, which represents a reduction of 26%. In another study [34], pain in the caffeine group was reduced by 0.9 points 48 h after exercise, using a 0–10 point scale (9%), and Chen et al. [27] used a scale of 0–100 points and observed reductions of 11.2 points (11.2%) in the perception of pain in the caffeine group 48 h after exercise. Maridakis et al. [30], using the same scale, observed reductions of 3.9 points in the caffeine group 24 h after muscle damage induction exercise. It is important to highlight that in the Maridakis et al. study, pain perception analysis was performed while the participants were performing submaximal and maximum isometric eccentric muscle actions, in contrast to other studies where pain perception was accessed at rest or after exercise using muscle palpation.

Only two studies showed an absence or negative effect of caffeine on pain perception. Stadheim et al. [39] investigated the effects of a single dose of caffeine followed by a 10-min cross-country skiing exercise protocol on an ergometer. These authors observed that the caffeine groups showed elevated pain perception after 24 h of the test simultaneously with greater workload performed (longer distance covered) on the ergometer when compared to the placebo group. Therefore, the higher pain perception may be related to the injury caused by the greater effort during the ergometer test. Green et al. [33] evaluated pain perception 24 h after eccentric contractions of the knee extensor muscles and the effects of caffeine ingestion. The authors observed no significant differences in pain perception after the exercise protocol between caffeine and placebo groups. In this study, participants were regular caffeine consumers (although the exact daily caffeine intake was not reported), which differ from the four other studies that observed a decrease in pain perception after caffeine ingestion compared to placebo, using low caffeine consumers (daily caffeine consumption lower than 230 mg·kg⁻¹ of body weight). Caffeine effect on habitual and

non-habitual consumers remains under debate due to a limited number of studies and controversial results [9].

Taken together, four out of five studies using caffeine supplementation after the induction of EIMD showed decreases in pain perception after 24 to 72 h with magnitudes ranging from 3.9% to 26% when compared to the placebo group. It is also important to note that the peak in DOMS also occurred 48 to 72 h after EIMD [23,54,56]. Differences observed in the magnitude of DOMS attenuation after caffeine supplementation may be related to different exercise protocols, which could lead to different levels of muscle damage and due to the complexity of cellular events associated with muscle damage and the interaction of several chemical mediators after eccentric exercise capable of stimulating nociceptors.

It is proposed that DOMS is mainly caused by eccentric muscle contractions, which might lead to tissue microdamage and stimulate the release of chemokines from damaged myofibrils [15]. Chemokines enter the circulation and recruit inflammatory cells, which infiltrate skeletal muscle and release chemical mediators, such as bradykinins and prostaglandins. Bradykinins and prostaglandins act as signaling mechanisms by stimulating muscle fibers to synthesize neural growth factor (NGF) and glial derived neutrophil factor (GDNF), which are capable of stimulating nociceptors III and IV [54,57,58]. The bradykinins release can even occur in the absence of muscle cell damage and inflammation [58]. Alternatively, eccentric muscle contractions can cause high compressive forces within the muscle spindle, generating microdamage in type II afferent neurons that are also related to DOMS [59,60].

Another mechanism related to pain stimuli involves adenosine receptors. Those receptors are mainly regulated by ATP metabolism [61]. Adenosine levels increase in muscle and plasma during muscle contraction [62]. After eccentric exercise, the adenosine receptor 1 (A1) gene expression also increases, reaching approximately six-fold in skeletal muscle [63]. A1 receptors are involved nociception and pain processing located in several neural tissues, including the peripheral afferent nerves at the spinal dorsal horn level, as well as central areas, such as the brain cortex, cerebellum, and hippocampus [64]. The analgesic effect of caffeine may be related to its action as a non-selective adenosine antagonist blocking the pain perception, which is propagated from peripheral nerves to the central nervous system [30,34,55].

4.2. Muscle Strength Assessment

Measurements of maximum voluntary contraction are considered the best method to identify muscle damage, as it is directly related to the magnitude and change in the temporal course that occurs after the injury [50]. Despite this, our review identified only four studies (28%) that investigated the effects of caffeine on changes in MVIC after muscle injury. Chen et al. [27] performed a downhill running protocol on a motorized treadmill at 70% of VO₂ max for 30 min with 10 male and 10 female athletes. Participants received a 6 mg·kg⁻¹ bodyweight of caffeine or placebo 24 or 48 h after the EIMD protocol. Knee extensor MVIC, pain perception and blood CK levels were used as muscle injury markers. As hypothesized, there were reductions in knee extensor MVIC 24 and 48 h after the exercise protocol. Furthermore, caffeine-supplemented group also presented 10.2% of attenuation in MVIC loss 48 h after EIMD when compared to placebo ingestion.

Green et al. [33] evaluated the effect of caffeine supplementation (6 mg·kg⁻¹) under two conditions: (a) muscle uninjured; (b) muscle injured. The sample consisted of eight men and eight women. Muscle damage was assessed using the pain perception scale (1–100 points) and two maximum strength tests using an isokinetic dynamometer: MVIC and maximum voluntary dynamic contraction (MVDC). In the muscle injured condition, muscle damage was induced by 100 eccentric quadriceps contractions and reassessed 24 h after exercise. As expected, in the muscle injured condition, reductions in strength performance were observed in both tests. The caffeine group had a smaller reduction in MVDC (−9.4%) when compared to the placebo group, but no difference was observed in the MVIC test. Similarly, in the muscle uninjured condition, caffeine ingestion did not

improve MVIC test, but MVDC was improved by 6.8%. These results suggest that caffeine supplementation after an EIMD protocol results in the attenuation of dynamic strength loss after EIMD and increases dynamic strength performance in no injured muscle. However, isometric strength was not affected by caffeine supplementation in neither condition.

Another study [29] investigated the effect of caffeine supplementation ($6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) under two conditions, muscle uninjured and muscle injured. Participants performed 50 eccentric quadriceps contractions to induce muscle damage and MVIC was assessed 24 and 48 h after this protocol. MVIC performance was decreased during this period, but no differences were observed between caffeine and placebo conditions. When no EIMD was induced, caffeine resulted in a 10.4% improvement in MVIC performance and a 6.2% increase in muscle activation compared to placebo. In contrast to Green et al. [33], this study suggested that the positive effect of caffeine supplementation on MVIC only occurs in muscle without EIMD.

Maridakis et al. [30] investigated the effect of pre- and post-exercise caffeine supplementation ($5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), with a muscle damage induction protocol of 64 eccentric quadriceps contractions, performed by 10 women with no experience in resistance training. Muscle damage was assessed by pain perception (0–100 point scale) and quadriceps MVIC test performed 24 and 48 h after exercise. A decrease in MVIC after EIMD was observed but with no differences in strength and pain perception between caffeine and placebo conditions.

Taken together, the studies on the effect of caffeine on strength recovery after muscle injury have conflicting results. Two studies observed positive effects of caffeine supplementation after muscle damage but used different strength assessment methods (MVIC [27] or MVDC [33]). When analyzing the effect of caffeine ingestion after the EIMD protocol (supplementation post-EIMD) using isometric strength testing, three studies indicate that caffeine does not attenuate strength loss caused by muscle damage [29,30,33]. In the condition of uninjured muscle (supplementation without EIMD), a larger set of studies has observed that supplementation with caffeine enhances strength performance in different types of dynamic tests (e.g., maximal or submaximal isokinetic, 1 RM, vertical jump) [65,66].

The mechanisms involved in the decrease of strength performance after muscle damage seem to be related to impaired excitation–contraction coupling caused by disruptions that occur in the sarcoplasmic reticulum, transverse tubules, and sarcolemma [67]. On the other hand, caffeine could have positive effects on strength and power activities due to increased recruitment of motor units and improved excitation–contraction coupling [33,62]. Studies using high doses of caffeine in skeletal muscle cells isolated from an animal model observed direct effects, such as (1) increased calcium mobilization from the sarcoplasmic reticulum; (2) greater direct sensitivity to calcium in skeletal muscle; (3) modifications in Na^+/K^+ ATPase activity [68,69]. Caffeine concentrations used in cell culture studies are considered toxic when extrapolated to human studies [27,62,70]. However, it was demonstrated that micromolar concentrations of caffeine can result in a small but significant enhancement in power output (3–6%) in isolated mouse skeletal muscles [68]. In humans, blood caffeine concentrations reaches 10 to 70 μM after the ingestion of $3\text{--}9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [71]. Based on the available data, the possibility of a direct effect of caffeine on skeletal muscle (damaged or intact) with doses commonly used in studies employing human participants cannot be discarded. Therefore, a possible mechanism for the effects of caffeine on the recovery of muscle function following EIMD is the attenuation of the impaired excitation–contraction coupling after the muscle damage by its direct action on skeletal muscle increasing calcium sensitivity, and also attenuating extracellular K^+ accumulation due to increased Na^+/K^+ ATPase activity in skeletal muscle.

Another suggested mechanism is the effect of caffeine on the CNS reducing pain perception (see topic Section 4.1). It is well accepted that nociceptive stimuli reduces motor cortical excitability [27,72]. Chen et al. [27], for example, observed an inverse correlation between muscle pain intensity and strength production capacity. In addition, caffeine supplementation contributed to pain relief and strength recovery after muscle injury. However, this evidence was not confirmed by other studies, such as Maridakis

et al. [30]. After muscle damage, authors observed a reduction in pain perception in individuals treated with caffeine; however, it was not enough to attenuate MVIC strength losses. Green et al. [33] observed greater recovery of MVDC in the caffeine group, although the pain perception was not different between the caffeine and placebo groups. Therefore, it remains only speculative that pain may interfere with the ability to produce force and some evidence suggests that damaged muscles could be fully active regardless of the muscle pain existence [51,73].

4.3. Blood Markers of Muscle Damage

The presence of muscle proteins and enzyme fragments in the bloodstream is indicative of muscle damage [51]. Muscle injury is characterized by damage to the extracellular matrix resulting in loss of sarcoplasmic membrane integrity, allowing muscle proteins to leak from the cell into the circulation, such as CK, hemoglobin, LDH, and several others [24,51,74]. Although several muscle proteins can be used as indirect injury markers, CK has received more attention, once the magnitude of its increment is larger relative to other proteins and the cost of the assay is comparatively lower [51]. For example, in this review, nine studies that used blood markers, used at least CK as one of the markers of muscle damage.

However, despite being widely used in studies, the use of blood CK as an indirect marker of muscle damage is controversial and is not necessarily related to the magnitude of structural damage in skeletal muscle cells. For example, Fielding et al. [75] observed no relationship between blood CK levels and Z-Band ultrastructural damage after eccentric contractions of the quadriceps muscle. Additionally, the authors observed a greater increase in CK in the group that received fluid and electrolytes replacement during exercise, demonstrating that the hydration level can influence the CK response to the same exercise protocol. In addition, other factors such as gender and age can also influence plasma CK concentrations, as discussed by Baird et al. [76]. Therefore, the results of studies that used blood markers of muscle damage, such as CK, should be interpreted with caution.

The effect of caffeine on markers of muscular damage in the bloodstream is still poorly understood, and some studies suggest that it could increase the inflammatory response due to its antagonistic action on adenosine receptors. By binding to A2A and A2B receptors on immune system cells, adenosine inhibits their activity, reducing the inflammatory cells infiltration and the pro-inflammatory cytokines expression [77]. Caffeine ingestion could abrogate adenosine receptor signaling and increase the acute inflammatory response contributing to increased muscle damage [32,77].

Nine studies investigated the effect of caffeine supplementation on muscle damage, with eight studies using a single dose before the EIMD protocol, and only one study providing caffeine on several moments after muscle damage induction [34]. In six studies, no differences in circulating levels of CK or LDH were observed between caffeine and placebo conditions (five with pre-EIMD supplementation and one post-EIMD). Only three studies observed differences between conditions, all providing a single caffeine dose prior to EIMD. Bassini-Cameron et al. [32] and Stadheim et al. [39] observed a higher CK level in the caffeine group, while Ferreira et al. [28] observed the opposite. To induce muscle damage, these last three studies used maximum effort exercise protocols (all-out type), which do not allow equalizing the work volume between groups. Therefore, the circulating CK level may be related to the greater work performance during the test and not to the direct effect of supplementation in inducing muscle damage. For example, in the study of Stadheim et al. [39], the highest CK levels in the caffeine groups were accompanied by the greater volume of work performed by the caffeine group. The other two studies, Bassini-Cameron et al. [32] and Ferreira et al. [28], did not report whether there was a difference between groups for workload in the Yo-Yo test or in the repeated sprints test on the cycle ergometer, respectively. Taken together, the research does not appear to demonstrate that caffeine supplementation results in increased muscle damage after an exercise bout, but due to a limited number of studies, future research is needed to better clarify this issue.

However, caffeine may modulate the anti-inflammatory response. It was demonstrated that acute supplementation of $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of caffeine before completing a 15 km race improves the anti-inflammatory response indicated by increases in plasma levels of IL-6 and IL-10 [78]. This finding is particularly interesting and could explain a possible protective effect on injured skeletal muscle. The EIMD is divided into two phases, the first characterized by the result of eccentric muscle actions causing damage to the muscle fiber and cellular matrix. The second phase is characterized by activation of proteolytic pathways mediated by Ca^{2+} , migration of inflammatory cells to the injured site, and production of reactive oxygen species that contribute to further increase muscle damage [24,56]. In a study with an animal model, it was observed that attenuating the inflammatory process related to the second phase of muscle damage with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs improves recovery from EIMD, with an attenuation of strength deficit following an eccentric contraction protocol [79]. Therefore, future studies should investigate whether caffeine could have similar anti-inflammatory effects and could contribute to reducing secondary muscle damage.

4.4. Methodological Considerations

Based on the PEDro scale, 12 studies (86%) received the maximum score (10 points) and only 2 studies (14%) received a score between 8 and 9 points; therefore, all included studies, according to the scale, are classified as good or excellent [5,44].

Other important methodological issues affecting study results are highlighted in Table 2, including participants' average caffeine consumption history, type of study design, muscle damage induction protocol, and supplementation protocol. Regarding the methodological design, 3 studies opted for a design with parallel groups (independent samples) while the majority (11 studies) used a cross-over design (dependent samples). The parallel-type design has some disadvantages, for example, it has been observed that subjects undergoing the same muscle damage protocol respond differently. Lower responders reduce MVC test by 18.5%, while higher responders lose muscle MVC strength by 57.8% [23]. Individual variability has also been observed for the effect of caffeine supplementation on performance [80]. Cross-over designs may be more useful to reduce individual variability observed both related to muscle damage and caffeine.

For specific studies that used the cross-over design, the wash-out period between the two conditions tested could also affect the results. Two of them used relatively short intervals between conditions (caffeine or placebo) (between 24 and 48 h). Although the caffeine effect had a short half-life (4 to 6 h), the duration of muscle damage effects could last for several days [15,23,81]. The investigation of these two factors in a short period of time could generate misleading results. For example, if the investigation of pain perception in the caffeine condition was carried out 48 h after exercise and the followed placebo experimental condition, without correct washout, it is possible that an increased pain perception will not be directly related to the supplementation condition, but rather to the pain perception evolution peak, which usually occurs between 48 and 72 h after muscle damage. To avoid this, it would be necessary to ensure complete recovery of muscle injury markers before subjecting them to a second condition.

Regarding the supplementation protocol, the dose used ranged from 3 to 7.5 mg/kg of body weight, which corresponds to the dosage widely used in the literature with positive effects on sports performance [9]. The majority, nine studies (64%) investigated the effect of supplementation for a short period of time (<24 h after muscle injury), while only five studies (36%) investigated the effect for a longer period than 48 h after muscle injury. Considering that, the effects of muscle injury could last for longer periods (7 days), longer-term studies in the monitoring of muscle injury markers should be recommended to investigate the effect of caffeine on muscle recovery.

To avoid bias factors, the muscle damage induction protocol must also ensure the volume and intensity equalization for both groups evaluated. Some studies used exercise protocols that did not guarantee this equalization. Caldwell et al. [25] used a time trial

as test; Bassini-Cameron et al. [32] tested the volunteers until fatigue, and some studies performed a maximal effort test [28,37–39]. In all of these uncontrolled studies, there exist the possibility of one of the groups exerting greater effort during the test than the other group, leading to a further higher muscle injury level, masking the effect of supplementation on muscle recovery. In addition, five of those studies performed supplementation with caffeine in the pre-exercise moment, which could contribute to higher performance of the caffeine groups during the test and higher levels of muscle damage.

4.5. Limitations and Future Perspectives

In this systematic review, 14 studies were found that evaluated the effect of caffeine on indirect muscle damage markers. It is worth mentioning that indirect muscle damage markers present limitations and significant differences on magnitude and time course responses among them [50,51]. Other limitations when using indirect markers include: (1) although DOMS is often used as a marker of muscle damage, it can occur independently of the EIMD, and may even manifest in the absence of muscle damage [58]. (2) The use of blood activity of muscle enzymes to assess muscle damage is controversial. For example, it has been observed that serum CK concentrations after muscle damage are not correlated with other injury markers, such as muscle strength and DOMS [82] and, therefore, CK could be more useful as a qualitative marker of skeletal muscle trauma rather than a quantitative indicator of the extent of muscle damage [83]. (3) Maximum voluntary contraction peak torque is considered the best method to assess EIMD [50], but was used in only four studies. In addition, these studies presented controversial results possibly due to different strength assessment methods used. Furthermore, it is unclear whether the effect of caffeine on muscle strength recovery observed in some studies [27,33] was due to a protective effect against muscle damage, involving as yet unknown mechanisms of action. Most likely, caffeine ingestion results in strength loss attenuation following EIMD due to its ergogenic effects as discussed herein. Therefore, future studies using direct and indirect markers and different types of strength tests (isometric/dynamic) may contribute to understanding the role of caffeine in the prevention of damage and in the recovery of symptoms related to muscle damage. Another important consideration is related to the timing of caffeine ingestion. It is possible to consider two hypotheses for caffeine supplementation (which may even occur simultaneously). The first is that caffeine ingestion before an EIMD protocol could attenuate the occurrence of muscle damage. Another hypothesis is that the use of caffeine after a muscle damaging protocol could contribute to a better recovery from muscle damage, improving contractile function. Further studies should specifically address these issues to better understand the application of caffeine supplementation in EIMD.

Few studies investigated the effect of prolonged caffeine supplementation during the muscle recovery phase. Ideally, a well-designed study would constantly follow-up the groups throughout at least 7 days after the muscle injured, since the pain and blood CK levels might peak between 48 and 72 h after the EIMD protocol. Furthermore, the experiments might also need to account for the volume and intensity of the muscle damage protocol and for this, the trial must be extremely well applied, ideally equalizing total work performed during the muscle damage inducing exercise protocol.

The effects of chronic caffeine supplementation and its effects on EIMD and recovery may also be an important area of focus for future. A study with rats demonstrated that chronic caffeine supplementation ($1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ diluted in tap water) for 30 days resulted in lower blood CK activity, fewer damaged muscle cells, and a lower amount of inflammatory cells in both sedentary and trained animals after the last exercise session [84]. Furthermore, 4 weeks of coffee consumption in mice prior to injury induced by cardiotoxin has been shown to increase muscle regenerative capacity, which has been attributed to cell proliferation marker Ki67 and an increased quantity of embryonic myosin heavy chain, a marker of immature myotubes [85]. Whilst the results of previous work are promising, they should be interpreted with caution given that these findings have only been demonstrated in animal models. In addition, coffee contains several other substances in addition to caffeine, such

as chlorogenic acids, which may contribute the effects independent of caffeine. Moreover, muscle damage was induced by cardiotoxin injection, which differs in magnitude of muscle damage when compared to EIMD. Whether caffeine is able to acutely stimulate satellite cells proliferation and assist in the regeneration process after EIMD is still a matter of speculation and should be further investigated.

This review also highlights some methodological issues that should be considered in future studies, such as better methodological control of the study quality by PEDro scale, standardizing the caffeine treatment dose and, when possible, optimizing and opting for the cross-over experimental design with a longer wash-out period, allowing a complete reestablishment of the total body homeostasis between test conditions.

5. Conclusions

The present systematic review found 14 studies that evaluated the effect of caffeine on indirect muscle damage markers, including blood markers, pain perception, and strength performance. Of the nine studies using blood markers, six indicated that caffeine administered pre (five studies) or post (one study) an EIMD protocol does not cause more muscle damage, considering CK circulating levels, but this should be interpreted with caution due to the limitations of using CK as a marker of muscle damage, as discussed herein. Caffeine ingestion may result in lower pain perception (as shown in four of six studies included in this systematic review). The effects of caffeine on muscle strength following EIMD is still inconclusive, due to the limited number of studies and conflicting results. The limited and controversial evidence prevents accurate conclusions regarding the effects of acute caffeine consumption on the attenuation of muscle damage when used prior to an EIMD protocol. Caffeine consumed following EIMD however may acutely relieve some symptoms, attenuating pain perception and potentially increasing strength. Based on the current review and on its well described ergogenic effects, caffeine supplementation may be a valid strategy for athletes who need to recover between strenuous training sessions or competitions.

Author Contributions: Conceptualization, All authors; literature search, L.C.C. and R.B.S.; data analysis, L.C.C. and L.G.-F.; writing—original draft preparation, All authors; writing—review and editing, All authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Doherty, M.; Smith, P.M. Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Testing: A Meta-Analysis. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2004**, *14*, 626–646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Southward, K.; Rutherford-Markwick, K.J.; Ali, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* **2018**, *48*, 1913–1928. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Grgic, J.; Trexler, E.T.; Lazinica, B.; Pedisic, Z. Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **2018**, *15*, 11. [[CrossRef](#)]
4. Warren, G.L.; Park, N.D.; Maresca, R.D.; McKibans, K.I.; Millard-Stafford, M.L. Effect of caffeine ingestion on muscular strength and endurance: A meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1375–1387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Grgic, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: A meta-analysis. *Eur. J. Sport Sci.* **2018**, *18*, 219–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Chvasta, T.E.; Cooke, A.R. Emptying and absorption of caffeine from the human stomach. *Gastroenterology* **1971**, *61*, 838–843. [[CrossRef](#)]
7. Graham, T.E.; Spriet, L.L. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J. Appl. Physiol.* **1995**, *78*, 867–874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Mumford, G.K.; Benowitz, N.L.; Evans, S.M.; Kaminski, B.J.; Preston, K.L.; Sannerud, C.A.; Silverman, K.; Griffiths, R.R. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *51*, 319–325. [[CrossRef](#)]
9. Guest, N.S.; VanDusseldorp, T.A.; Nelson, M.T.; Grgic, J.; Schoenfeld, B.J.; Jenkins, N.D.M.; Arent, S.M.; Antonio, J.; Stout, J.R.; Trexler, E.T.; et al. International society of sports nutrition position stand: Caffeine and exercise performance. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **2021**, *18*, 1. [[CrossRef](#)]
10. Del Coso, J.; Muñoz, G.; Muñoz-Guerra, J. Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the World Anti-Doping Agency list of banned substances. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2011**, *36*, 555–561. [[CrossRef](#)]
11. Keane, K.M.; Salicki, R.; Goodall, S.; Thomas, K.; Howatson, G. Muscle Damage Response in Female Collegiate Athletes After Repeated Sprint Activity. *J. Strength Cond. Res.* **2015**, *29*, 2802–2807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Leeder, J.D.C.; van Someren, K.A.; Gaze, D.; Jewell, A.; Deshmukh, N.I.K.; Shah, I.; Barker, J.; Howatson, G. Recovery and adaptation from repeated intermittent-sprint exercise. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* **2014**, *9*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Twist, C.; Eston, R.G. The effect of exercise-induced muscle damage on perceived exertion and cycling endurance performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2009**, *105*, 559–567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Harty, P.S.; Cottet, M.L.; Malloy, J.K.; Kerksick, C.M. Nutritional and Supplementation Strategies to Prevent and Attenuate Exercise-Induced Muscle Damage: A Brief Review. *Sport. Med.-Open* **2019**, *5*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hyldahl, R.D.; Hubal, M.J. Lengthening our perspective: Morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve* **2014**, *49*, 155–170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Faulkner, J.A.; Brooks, S.V.; Opitck, J.A. Injury to Skeletal Muscle Fibers during Contractions: Conditions of Occurrence and Prevention. *Phys. Ther.* **1993**, *73*, 911–921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pokora, I.; Kempa, K.; Chrapusta, S.; Langfort, J. Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity. *Biol. Sport* **2014**, *31*, 173–178. [[CrossRef](#)]
18. Nosaka, K.; Newton, M.; Sacco, P. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2002**, *34*, 920–927. [[CrossRef](#)]
19. Vijayan, K.; Thompson, J.L.; Norenberg, K.M.; Fitts, R.H.; Riley, D.A. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles. *J. Appl. Physiol.* **2001**, *90*, 770–776. [[CrossRef](#)]
20. Chapman, D.; Newton, M.; Sacco, P.; Nosaka, K. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *Int. J. Sports Med.* **2006**, *27*, 591–598. [[CrossRef](#)]
21. Child, R.B.; Saxton, J.M.; Donnelly, A.E. Comparison of eccentric knee extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans. *J. Sports Sci.* **1998**, *16*, 301–308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nosaka, K.; Sakamoto, K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2001**, *33*, 22–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Damas, F.; Nosaka, K.; Libardi, C.; Chen, T.; Ugrinowitsch, C. Susceptibility to Exercise-Induced Muscle Damage: A Cluster Analysis with a Large Sample. *Int. J. Sports Med.* **2016**, *37*, 633–640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Howatson, G.; van Someren, K.A. The Prevention and Treatment of Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Med.* **2008**, *38*, 483–503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Caldwell, A.R.; Tucker, M.A.; Butts, C.L.; McDermott, B.P.; Vingren, J.L.; Kunces, L.J.; Lee, E.C.; Munoz, C.X.; Williamson, K.H.; Armstrong, L.E.; et al. Effect of Caffeine on Perceived Soreness and Functionality Following an Endurance Cycling Event. *J. Strength Cond. Res.* **2017**, *31*, 638–643. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kim, J.; Lee, J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. Part I. *J. Exerc. Rehabil.* **2014**, *10*, 349–356. [[CrossRef](#)]
27. Chen, H.-Y.; Chen, Y.-C.; Tung, K.; Chao, H.-H.; Wang, H.-S. Effects of caffeine and sex on muscle performance and delayed-onset muscle soreness after exercise-induced muscle damage: A double-blind randomized trial. *J. Appl. Physiol.* **2019**, *127*, 798–805. [[CrossRef](#)]
28. Ferreira, G.A.; Felipe, L.C.; Bertuzzi, R.; Bishop, D.J.; Barreto, E.; De-Oliveira, F.R.; Lima-Silva, A.E. The Effects of Acute and Chronic Sprint-Interval Training on Cytokine Responses Are Independent of Prior Caffeine Intake. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 671. [[CrossRef](#)]
29. Park, N.D.; Maresca, R.D.; McKibans, K.I.; Morgan, D.R.; Allen, T.S.; Warren, G.L. Caffeine's beneficial effect on maximal voluntary strength and activation in uninjured but not injured muscle. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2008**, *18*, 639–652. [[CrossRef](#)]
30. Maridakis, V.; O'Connor, P.J.; Dudley, G.A.; McCully, K.K. Caffeine Attenuates Delayed-Onset Muscle Pain and Force Loss Following Eccentric Exercise. *J. Pain* **2007**, *8*, 237–243. [[CrossRef](#)]
31. Higgins, J.P.T.; Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6*; Higgins, J.P.T., Green, S., Eds.; The Cochrane Library: Hoboken, NJ, USA, 2006.
32. Bassini-Cameron, A.; Sweet, E.; Bottino, A.; Bittar, C.; Veiga, C.; Cameron, L.-C. Effect of caffeine supplementation on haematological and biochemical variables in elite soccer players under physical stress conditions. *Br. J. Sports Med.* **2007**, *41*, 523–530; discussion 530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Green, M.S.; Martin, T.D.; Corona, B.T. Effect of Caffeine Supplementation on Quadriceps Performance after Eccentric Exercise. *J. Strength Cond. Res.* **2018**, *32*, 2863–2871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hurley, C.F.; Hatfield, D.L.; Riebe, D.A. The effect of caffeine ingestion on delayed onset muscle soreness. *J. Strength Cond. Res.* **2013**, *27*, 3101–3109. [[CrossRef](#)]

35. Kazman, J.B.; Attipoe, S.; Kupchak, B.R.; Deuster, P.A. Caffeine and heat have additive but not interactive effects on physiologic strain: A factorial experiment. *J. Therm. Biol.* **2020**, *89*, 102563. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Machado, M.; Koch, A.J.; Willardson, J.M.; dos Santos, F.C.; Curty, V.M.; Pereira, L.N. Caffeine Does Not Augment Markers of Muscle Damage or Leukocytosis Following Resistance Exercise. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* **2010**, *5*, 18–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Mahdavi, R.; Daneghian, S.; Homayouni, A.; Jafari, A. Effects of caffeine supplementation on oxidative stress, exercise-induced muscle damage and leukocytosis. *Pharm. Sci.* **2012**, *18*, 177–182.
38. Ribeiro, B.G.; Morales, A.P.; Sampaio-Jorge, F.; Barth, T.; De Oliveira, M.B.C.; Coelho, G.M.D.O.; Leite, T.C. Caffeine Attenuates Decreases in Leg Power Without Increased Muscle Damage. *J. Strength Cond. Res.* **2016**, *30*, 2354–2360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Stadheim, H.K.; Spencer, M.; Olsen, R.; Jensen, J. Caffeine and performance over consecutive days of simulated competition. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2014**, *46*, 1787–1796. [[CrossRef](#)]
40. Vimercatti, N.S.; Zovico, P.V.C.; Carvalho, A.S.; Barreto, J.G.; Machado, M. Two doses of caffeine do not increase the risk of exercise-induced muscle damage or leukocytosis. *Phys. Educ. Sport* **2008**, *52*, 96–99. [[CrossRef](#)]
41. de Morton, N.A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: A demographic study. *Aust. J. Physiother.* **2009**, *55*, 129–133. [[CrossRef](#)]
42. Maher, C.G.; Sherrington, C.; Herbert, R.D.; Moseley, A.M.; Elkins, M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys. Ther.* **2003**, *83*, 713–721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Tooth, L.; McCluskey, A.; Hoffmann, T.; McKenna, K.; Lovarini, M. Appraising the quality of randomized controlled trials: Inter-rater reliability for the OTseeker evidence database. *J. Eval. Clin. Pract.* **2005**, *11*, 547–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Mielgo-Ayuso, J.; Calleja-Gonzalez, J.; Del Coso, J.; Urdampilleta, A.; León-Guereño, P.; Fernández-Lázaro, D. Caffeine supplementation and physical performance, muscle damage and perception of fatigue in soccer players: A systematic review. *Nutrients* **2019**, *11*, 440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Chia, J.S.; Barrett, L.A.; Chow, J.Y.; Burns, S.F. Effects of Caffeine Supplementation on Performance in Ball Games. *Sports Med.* **2017**, *47*, 2453–2471. [[CrossRef](#)]
46. Astorino, T.A.; Roberson, D.W. Efficacy of Acute Caffeine Ingestion for Short-term High-Intensity Exercise Performance: A Systematic Review. *J. Strength Cond. Res.* **2010**, *24*, 257–265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Ganio, M.S.; Klau, J.F.; Casa, D.J.; Armstrong, L.E.; Maresh, C.M. Effect of Caffeine on Sport-Specific Endurance Performance: A Systematic Review. *J. Strength Cond. Res.* **2009**, *23*, 315–324. [[CrossRef](#)]
48. Machado, M.; Zovico, P.V.C.; Paulúcio, D.; Pereira, L.N.; Barreto, J.G.; Pereira, R. Caffeine does not increase resistance exercise-induced microdamage. *J. Exerc. Sci. Fit.* **2008**, *6*, 115–120.
49. Filip, A.; Wilk, M.; Krzysztófik, M.; Del Coso, J. Inconsistency in the Ergogenic Effect of Caffeine in Athletes Who Regularly Consume Caffeine: Is It Due to the Disparity in the Criteria That Defines Habitual Caffeine Intake? *Nutrients* **2020**, *12*, 1087. [[CrossRef](#)]
50. Warren, G.L.; Lowe, D.A.; Armstrong, R.B. Measurement tools used in the study of eccentric contraction-induced injury. *Sports Med.* **1999**, *27*, 43–59. [[CrossRef](#)]
51. Clarkson, P.M.; Hubal, M.J. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2002**, *81*, S52–S69. [[CrossRef](#)]
52. Nosaka, K.; Newton, M.; Sacco, P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2002**, *12*, 337–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Paulsen, G.; Mikkelsen, U.R.; Raastad, T.; Peake, J.M. Leucocytes, cytokines and satellite cells: What role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc. Immunol. Rev.* **2012**, *18*, 42–97. [[PubMed](#)]
54. Hody, S.; Croisier, J.-L.; Bury, T.; Rogister, B.; Leprince, P. Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Sawynok, J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience* **2016**, *338*, 1–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Bongiovanni, T.; Genovesi, F.; Nemmer, M.; Carling, C.; Alberti, G.; Howatson, G. Nutritional interventions for reducing the signs and symptoms of exercise-induced muscle damage and accelerate recovery in athletes: Current knowledge, practical application and future perspectives. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2020**, *120*, 1965–1996. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Cheung, K.; Hume, P.; Maxwell, L. Delayed onset muscle soreness: Treatment strategies and performance factors. *Sports Med.* **2003**, *33*, 145–164. [[CrossRef](#)]
58. Mizumura, K.; Taguchi, T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J. Physiol. Sci.* **2016**, *66*, 43–52. [[CrossRef](#)]
59. Sonkodi, B. Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS): The Repeated Bout Effect and Chemotherapy-Induced Axonopathy May Help Explain the Dying-Back Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Diseases. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 108. [[CrossRef](#)]
60. Sonkodi, B.; Berkes, I.; Koltai, E. Have we looked in the wrong direction for more than 100 years? Delayed onset muscle soreness is, in fact, neural microdamage rather than muscle damage. *Antioxidants* **2020**, *9*, 212. [[CrossRef](#)]
61. Latini, S.; Pedata, F. Adenosine in the central nervous system: Release mechanisms and extracellular concentrations. *J. Neurochem.* **2001**, *79*, 463–484. [[CrossRef](#)]
62. Davis, J.M.; Zhao, Z.; Stock, H.S.; Mehl, K.A.; Buggy, J.; Hand, G.A. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2003**, *284*, R399–R404. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Chen, Y.-W.; Hubal, M.J.; Hoffman, E.P.; Thompson, P.D.; Clarkson, P.M. Molecular responses of human muscle to eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.* **2003**, *95*, 2485–2494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Ribeiro, J.A.; Sebastião, A.M.; de Mendonça, A. Adenosine receptors in the nervous system: Pathophysiological implications. *Prog. Neurobiol.* **2002**, *68*, 377–392. [[CrossRef](#)]
65. Grgic, J.; Grgic, I.; Pickering, C.; Schoenfeld, B.J.; Bishop, D.J.; Pedisic, Z. Wake up and smell the coffee: Caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. *Br. J. Sports Med.* **2020**, *54*, 681–688. [[CrossRef](#)]
66. Grgic, J.; Mikulic, P.; Schoenfeld, B.J.; Bishop, D.J.; Pedisic, Z. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. *Sport. Med.* **2019**, *49*, 17–30. [[CrossRef](#)]
67. Morgan, D.L.; Allen, D.G. Early events in stretch-induced muscle damage. *J. Appl. Physiol.* **1999**, *87*, 2007–2015. [[CrossRef](#)]
68. Tallis, J.; Duncan, M.J.; James, R.S. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 3703–3713. [[CrossRef](#)]
69. Lamb, G.D.; Cellini, M.A.; Stephenson, D.G. Different Ca²⁺ releasing action of caffeine and depolarisation in skeletal muscle fibres of the rat. *J. Physiol.* **2001**, *531*, 715–728. [[CrossRef](#)]
70. Davis, J.K.; Green, J.M. Ergogenic Value and Mechanisms of Action. *Sport. Med.* **2009**, *39*, 813–832. [[CrossRef](#)]
71. Graham, T.E. Caffeine and exercise: Metabolism, endurance and performance. *Sports Med.* **2001**, *31*, 785–807. [[CrossRef](#)]
72. Proske, U.; Weerakkody, N.; Percival, P.; Morgan, D.; Gregory, J.; Canny, B. Force-matching errors after eccentric exercise attributed to muscle soreness. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2003**, *30*, 576–579. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Newham, D.J.; Jones, D.A.; Clarkson, P.M. Repeated high-force eccentric exercise: Effects on muscle pain and damage. *J. Appl. Physiol.* **1987**, *63*, 1381–1386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Clarkson, P.M.; Sayers, S.P. Etiology of Exercise-Induced Muscle Damage. *Can. J. Appl. Physiol.* **1999**, *24*, 234–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Fielding, R.A.; Violan, M.A.; Svetkey, L.; Abad, L.W.; MManfredi, T.J.; Cosmas, A.; Bean, J. Effects of prior exercise on eccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2000**, *32*, 359–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Baird, M.F. Creatine-Kinase-and Exercise-Related Muscle Damage Implications for Muscle Performance and Recovery. *J. Nutr. Metab.* **2012**, *2012*, 960363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Hatfield, S.; Belikoff, B.; Lukashov, D.; Sitkovsky, M.; Ohta, A. The antihypoxia-adenosinergic pathogenesis as a result of collateral damage by overactive immune cells. *J. Leukoc. Biol.* **2009**, *86*, 545–548. [[CrossRef](#)]
78. Tauler, P.; Martínez, S.; Moreno, C.; Monjo, M.; Martínez, P.; Aguiló, A. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2013**, *45*, 1269–1276. [[CrossRef](#)]
79. Lapointe, B.M.; Frenette, J.; Côté, C.H. Lengthening contraction-induced inflammation is linked to secondary damage but devoid of neutrophil invasion. *J. Appl. Physiol.* **2002**, *92*, 1995–2004. [[CrossRef](#)]
80. Guest, N.; Corey, P.; Vescovi, J.; El-Sohemy, A. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50*, 1570–1578. [[CrossRef](#)]
81. Laumonier, T.; Menetrey, J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. *J. Exp. Orthop.* **2016**, *3*, 15. [[CrossRef](#)]
82. Margaritis, I.; Tessier, F.; Verdera, F.; Bermon, S.; Marconnet, P. Muscle enzyme release does not predict muscle function impairment after triathlon. *J. Sports Med. Phys. Fit.* **1999**, *39*, 133–139.
83. Koch, A.J.; Pereira, R.; Machado, M. The creatine kinase response to resistance exercise. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* **2014**, *14*, 68–77. [[PubMed](#)]
84. Santos, V.B.C.; Ruiz, R.J.; Vettorato, E.D.; Nakamura, F.Y.; Juliani, L.C.; Polito, M.D.; Siqueira, C.C.M.; Ramos, S.P. Effects of chronic caffeine intake and low-intensity exercise on skeletal muscle of Wistar rats. *Exp. Physiol.* **2011**, *96*, 1228–1238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Guo, Y.; Niu, K.; Okazaki, T.; Wu, H.; Yoshikawa, T.; Ohru, T.; Furukawa, K.; Ichinose, M.; Yanai, K.; Arai, H.; et al. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Exp. Gerontol.* **2014**, *50*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]