

CAFEÍNA E FREQUÊNCIA DAS EXACERBAÇÕES NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

Pedro O. Lopes, ¹ Tiago M. Alfaro, ^{2,4} Paulo Lopes, ^{2,4} Rodrigo A. Cunha, ^{3,5} Carlos Robalo-Cordeiro ²⁻⁴

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Centro de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

³Centro de Neurociências e Biologia Celular

⁴Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁵Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Contactos

Aluno: Pedro Miguel Ribeiro Oliveira Lopes

Telefone: 918454944

Email: pedro_miguel_oliv_lopes@hotmail.com

Resumo

Background: A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença que se caracteriza por uma obstrução ao fluxo aéreo não totalmente reversível. Reveste-se de importância dado ser uma das maiores causas de mortalidade e mortalidade. É caracterizada por inflamação persistente e remodelação dos tecidos que vão contribuir para o declínio gradual e progressivo da função pulmonar. A adenosina é uma molécula sinalizadora paracrina produzida em resposta ao stress ou lesão celular. A concentração extracelular de adenosina aumenta na DPOC e a intervenção nos seus receptores configura-se como uma opção terapêutica na DPOC, a exemplo de outras patologias pulmonares. Por isso, pretendemos agora estudar se o consumo da cafeína, um antagonista dos receptores da adenosina, influencia a frequência das exacerbações em doentes com DPOC. **Métodos:** Num estudo retrospectivo, foram realizados inquéritos telefónicos a 98 doentes com diagnóstico de DPOC seguidos nos hospitais da Universidade de Coimbra e foram registados os dados sobre o consumo médio diário de cafeína, número de exacerbações, hábitos tabágicos, idade e sexo. As provas funcionais desses doentes foram consultadas. **Resultados:** Não se observou uma correlação entre o consumo de cafeína e a frequência das exacerbações nos doentes estudados. Observou-se, no entanto, correlação positiva entre o volume expiratório máximo por segundo (VEMS) e a frequência das exacerbações, assim como, entre o consumo de cafeína e o VEMS em indivíduos não fumadores ou ex-fumadores. **Conclusões:** Apesar de ser capaz de alterar a função pulmonar e, eventualmente, o curso da doença, o consumo de cafeína não mostrou alterar a frequência de exacerbações em doentes com DPOC.

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of mortality and morbidity, characterized by airway obstruction that is not fully reversible. It involves a persistent lung inflammation and tissue remodelling that contributes to the gradual and progressive decline of lung function. Adenosine is a paracrine signalling molecule produced in response to stress or cellular injury. Diseases such as COPD increase the extracellular concentrations of adenosine and the manipulation of adenosine receptors has been proposed as a therapeutic strategy to manage lung diseases, namely COPD. However, since the influence of caffeine, an antagonist of adenosine receptors, in COPD has never been explored, we now tested if caffeine consumption affects the frequency of exacerbations in patients with COPD. **Methods:** In a retrospective study, telephone surveys were conducted in 98 patients with the diagnosis of COPD, followed in the hospitals of the University of Coimbra. The average daily caffeine consumption, number of exacerbations, smoking habits, age and gender were recorded as well as the results of the pulmonary function tests. **Results:** No correlation was found between caffeine consumption and the frequency of exacerbations in the studied patients. However, there was a positive correlation between per-second forced expiratory volume (FEV) and the frequency of exacerbations. Also, a positive correlation was also found between caffeine consumption and FEV in non-smokers or ex-smokers. **Conclusions:** Despite being able to improve pulmonary function and, eventually, alter the course of the disease, caffeine consumption showed no interference on the frequency of exacerbations in patients with COPD.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) caracteriza-se por uma limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A sua fisiopatologia envolve a combinação de alterações nas pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição parenquimatosa (enfisema) [1, 2]. A DPOC é uma causa importante de mortalidade e morbidade e associa-se a custos económicos e sociais significativos [2]. A DPOC tem uma prevalência de 14,2 % na população portuguesa com mais de 40 anos [3]. Além disso, prevê-se um aumento futuro da sua prevalência e dos encargos que lhe estão aliados devido ao envelhecimento da população e à continuada exposição aos principais factores de risco, nomeadamente o consumo tabágico (passivo ou activo), a exposição a poluição ambiental e factores genéticos como a deficiência de alfa 1-antitripsina [1, 2]. O diagnóstico é geralmente confirmado através da realização de espirometria, demonstrando a presença de obstrução que não reverte totalmente com o uso de broncodilatadores [4].

A terapêutica habitual da DPOC baseia-se no uso de terapêutica inalada com o principal intuito de melhorar as suas manifestações (dispneia e intolerância ao esforço) e o risco de exacerbações. No entanto, estas medicações não alteram a evolução da doença, o que apenas é conseguido com a cessação tabágica, a oxigenoterapia de longa duração e a cirurgia de redução do volume pulmonar (as duas últimas apenas indicadas em doentes seleccionados) [1]. As exacerbações são um aspecto marcante da história natural da DPOC, associando-se a uma perda de qualidade de vida e com risco de mortalidade significativo. Uma exacerbação é definida como um evento no curso natural da doença, de carácter agudo, caracterizado por mudança nos sintomas habituais do paciente (dispneia, tosse e/ou expectoração) para além das variações normais do dia-a-dia e do qual resulta a necessidade de alteração na medicação habitual [2].

A DPOC caracteriza-se por alterações inflamatórias pulmonares típicas, incluindo elementos de stress oxidativo, desequilíbrio protease-antiprotease e de múltiplas células e mediadores inflamatórios, geralmente em resposta a partículas e gases tóxicos, que, no seu conjunto, contribuem para o declínio gradual e progressivo da função pulmonar [5]. A adenosina é um nucleósido que actua como sinal extracelular paracrino em resposta ao stress ou lesão celular [6]. Em particular a nível pulmonar, o aumento experimental dos níveis extracelulares de adenosina leva ao desenvolvimento de inflamação pulmonar, acompanhada de lesão pulmonar [5]. Este impacto da adenosina extracelular

é operado por quatro receptores membranares acoplados a proteína G (A_1R , $A_{2A}R$, $A_{2B}R$ e A_3R) [6]. No pulmão, modelos animais e celulares convergem na conclusão que diversos destes receptores de adenosina afectam quer a musculatura lisa controlando a broncodilatação, quer a produção de muco, quer a reactividade inflamatória local [5, 7-9]. Em particular, a activação aguda dos $A_{2B}R$ e também $A_{2A}R$ diminui a reactividade inflamatória, embora a activação sustentada dos $A_{2B}R$ aumente a produção das citocinas Th2, perpetuando assim a inflamação e a destruição tecidual [10, 11]. Os A_3R controlam a reactividade dos eosinófilos controlando também processos inflamatórios [9]. Finalmente, o antagonismo dos A_1R da musculatura lisa e macrófagos atenua as acções pró-inflamatórias e broncoconstritoras da adenosina [8]. Há também alterações nos receptores de adenosina em doenças respiratórias crónicas. Enquanto os receptores A_1 , A_3 e A_{2B} estão aumentados em modelos de doença pulmonar, o A_{2A} , que tem funções anti-inflamatórias está diminuído [12-14]. Assim, os agonistas dos receptores A_{2A} e antagonistas dos receptores A_1 , A_{2B} e A_3 têm sido testados no tratamento da DPOC em modelos animais, embora sem resultados conclusivos [5, 15].

Uma maneira de aferir o potencial impacto deste sistema adenosinérgico no desenvolvimento de doenças pulmonares como a DPOC, é investigar o potencial efeito resultante do consumo de cafeína, a substância psicoactiva mais consumida em todo o mundo e cujo único alvo molecular em doses não tóxicas é o antagonismo dos receptores da adenosina [15, 16]. Estudos anteriores já mostraram uma associação positiva entre o consumo de cafeína e a função pulmonar que só foi observada em indivíduos não fumadores ou ex-fumadores de longo termo [17]. No entanto, não foi ainda explorado qual o possível efeito resultante do consumo regular de cafeína na evolução da DPOC. Assim, o objectivo deste estudo foi reunir informações preliminares para avaliar o impacto do consumo de cafeína na frequência de exacerbações em doentes com DPOC.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, incluindo doentes com DPOC em seguimento na Consulta Externa de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os critérios de inclusão compreendiam o diagnóstico de DPOC estabelecido de acordo com as guidelines GOLD, ambos os sexos, idade superior a 18 anos, fumadores e não fumadores, e exposição às várias terapêuticas. Todos os indivíduos tinham de ter realizado provas funcionais ventilatórias há menos de 3 anos.

Os critérios de exclusão incluíam doentes com neoplasia activa, com asma brônquica, doença inflamatória, menos de 18 anos, que tomam tienopiridinas, doentes grávidas e doentes que não desejem participar no estudo.

O tamanho da amostra foi calculado com base numa calculadora grátis online (URL: "<http://www.danielsoper.com/statcalc>"), recorrendo a um efeito antecipado de 0,1, um poder de 0,8 e um valor alfa de 0,05.

Colheita de dados

Foram realizados inquéritos telefónicos a todos os doentes de forma a estimar o consumo médio diário de bebidas que contém cafeína (café expresso, café instantâneo, café descafeinado, infusão de chá, chá instantâneo e bebidas tipo coca-cola) em copos ou chávenas por dia, nos últimos 20 anos (1992-2011). Ao mesmo tempo, registaram-se outras características sócio-demográficas como sexo, idade, profissão, hábitos tabágicos e frequência de exacerbações nos últimos três anos. O consumo médio diário de cafeína (em mg/dia) foi estimado através da soma aritmética do conteúdo de cafeína ingerida pelos doentes nas diversas bebidas consideradas. Os valores de cafeína considerados para cada bebida foram os utilizados por Barone e Roberts [18]: café expresso: 100 mg; café instantâneo: 60 mg; café descafeinado: 3 mg; infusão de chá: 30 mg; chá instantâneo: 20 mg; bebidas tipo coca-cola: 18 mg. O questionário utilizado neste estudo foi previamente validado para a estimativa do consumo de cafeína numa população portuguesa [19].

Os resultados dos exames das provas funcionais dos doentes escolhidos foram obtidos através da consulta da base de dados correspondente no Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram considerados os seguintes

parâmetros: volume expiratório máximo por segundo (VEMS), índice tiffeneau e capacidade vital funcional (CVF).

Todos os dados foram mantidos anônimos durante todo o estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através da utilização do software IBM SPSS Statistics v19. A caracterização da amostra foi realizada calculando medidas de localização como a média aritmética e a mediana e medidas de dispersão (desvio padrão) para as variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas foram determinadas frequências relativas e absolutas. As correlações entre as diferentes variáveis foram obtidas utilizando as seguintes ferramentas estatísticas: teste t, regressão logística, coeficientes de correlação de Pearson e Spearman. Todas as análises foram estabelecidas para um nível de significância de 95 %.

Resultados

Foram contactados 100 doentes de acordo com o cálculo prévio do tamanho da amostra. No entanto, dois doentes foram excluídos do restante estudo por não apresentarem estudo funcional ventilatório compatível com DPOC. Foram assim incluídos 98 doentes, 18 do sexo feminino e 80 do sexo masculino. A idade média foi de 73,1 anos, não se observando diferença significativa entre os sexos (73,8 nas mulheres e 72,9 nos homens.). As características da população estão resumidas na tabela 1.

O VEMS (em %) médio da população era 54,52, sendo que era maior nas mulheres (59,92) do que nos homens (53,34).

A divisão por estádios GOLD revelou um predomínio do estadio 2. Era diferente entre homens e mulheres, com menos mulheres com estadio superior a 2 ($p=0,019$, Qui quadrado), nomeadamente 3 em 18 nas mulheres *versus* 42 em 79 nos homens.

Relativamente aos hábitos tabágicos, 16 dos doentes eram fumadores, 45 ex-fumadores e 37 nunca tinham fumado. Estas proporções eram diferentes entre os sexos ($p=0,003$, Qui quadrado) (2 mulheres fumadoras em 18 *versus* 14 homens fumadores em 80). A carga tabágica média entre os fumadores era diferente entre homens e mulheres. ($p=0,001$, teste t de Student para variáveis independentes). Entre os fumadores activos, a carga tabágica média era de 56,78 unidades maço/ano (UMAs). Entre os ex-fumadores, a carga tabágica média era de 57,50 UMAs.

Os valores de idade média entre fumadores, ex-fumadores e não fumadores também não apresentaram diferenças estatísticas significativas (ANOVA).

O número de exacerbações médio foi de 2,18, não sendo significativamente ($p= 0,731$) diferente entre homens (2,27) e mulheres (1,76).

Não se observaram diferenças estatísticas significativas relativamente à incidência de exacerbações entre os vários estádios GOLD. O número médio de exacerbações por estadio foi o seguinte: estadio 1 (1,17), estadio 2 (1,51), estadio 3 (3,26) e estadio 4 (2,60).

Relativamente ao consumo médio de cafeína, observou-se um consumo médio de 143,89 mg, com um desvio padrão de 12,96. Este consumo não era significativamente diferente ($p=0,449$) nos homens (153,04 mg) e nas mulheres (101,94 mg).

Quando testámos a correlação entre o número de exacerbações e o consumo médio diário de cafeína nos últimos 20 anos, observámos que não existia uma correlação significativa ($p>0.05$) (Figura 1; A). Esta ausência de correlação manteve-se após ajuste para as outras características da população, incluindo a idade, sexo e tabagismo.

Observou-se, no entanto, uma correlação significativa entre o consumo de cafeína e o tabagismo na população do nosso estudo (r^2 de 0.1, correlação Pearson, $p= 0,001$) (Figura 1; C)

Observou-se também uma correlação positiva entre a função respiratória e o consumo de cafeína nos indivíduos não fumadores ou ex-fumadores (r^2 de 0,06, correlação de Pearson) (Figura 1; E). Esta correlação não se observou nos fumadores activos (Figura 1; D).

Finalmente, quando foi avaliada a correlação entre a função respiratória e a incidência de exacerbações nos últimos três anos observou-se uma correlação positiva (r^2 de 0,055, $p=0,02$, correlação de Pearson). Esta correlação manteve-se após ajuste para o tabagismo, sexo e idade (r^2 de 0,05; $p=0,028$, ANCOVA) (Figura 1; B).

Característica	Valor
Total de doentes	98
Sexo feminino (%)	18 (18,4)
Sexo masculino (%)	80 (81,6)
Idade média (DP)	73,11 (1,06) anos
Nº médio de exacerbações por ano (DP)	2,18 (0,37)
Consumo médio diário cafeína (DP)	143,89 (12,96) mg
Estádio	
Gold 1	6
Gold 2	51
Gold 3	35
Gold 4	6

Tabela 1: Caracterização da amostra

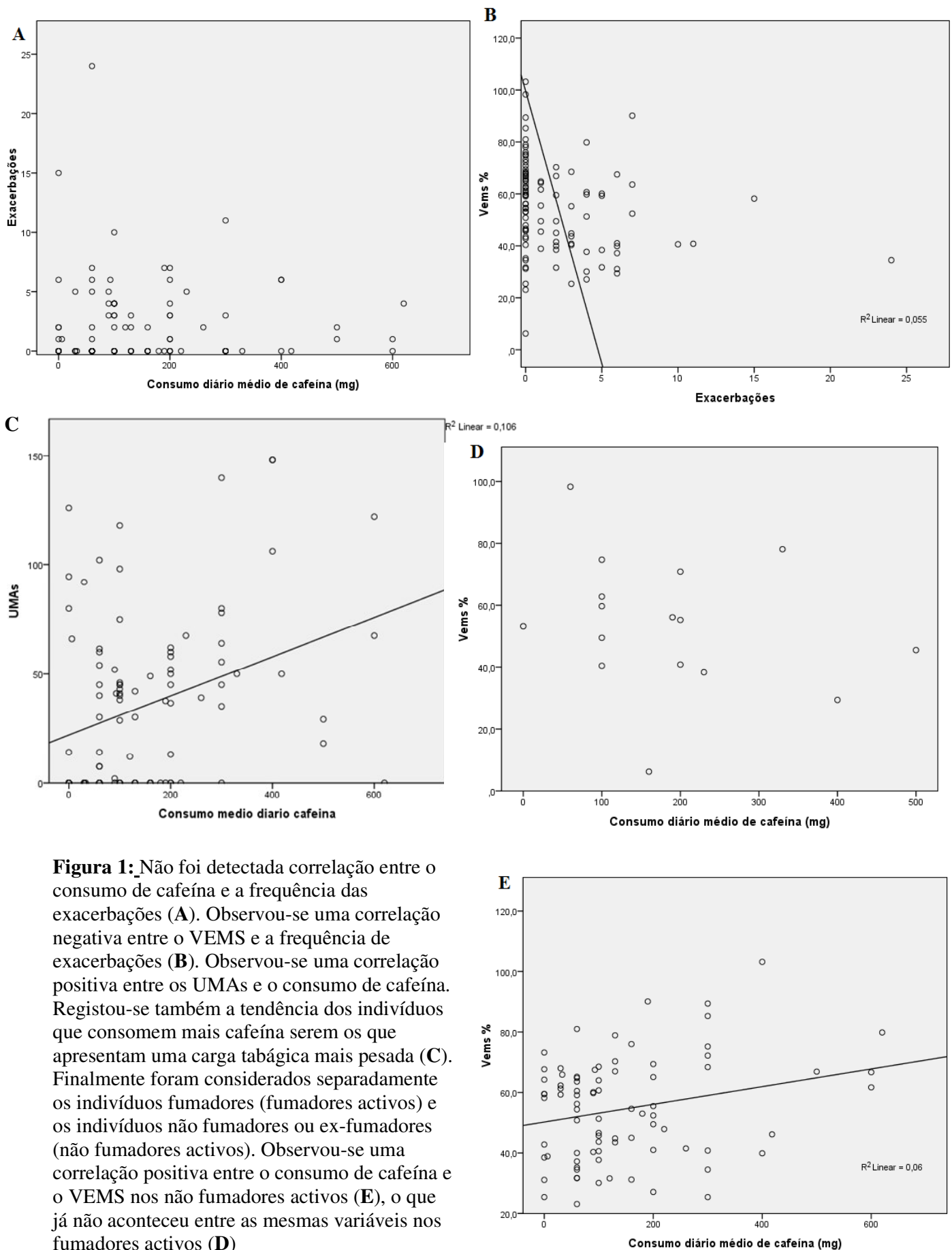


Figura 1: Não foi detectada correlação entre o consumo de cafeína e a frequência das exacerbações (A). Observou-se uma correlação negativa entre o VEMS e a frequência de exacerbações (B). Observou-se uma correlação positiva entre os UMAs e o consumo de cafeína. Registou-se também a tendência dos indivíduos que consomem mais cafeína serem os que apresentam uma carga tabágica mais pesada (C). Finalmente foram considerados separadamente os indivíduos fumadores (fumadores activos) e os indivíduos não fumadores ou ex-fumadores (não fumadores activos). Observou-se uma correlação positiva entre o consumo de cafeína e o VEMS nos não fumadores activos (E), o que já não aconteceu entre as mesmas variáveis nos fumadores activos (D)

Discussão

Este é, de acordo com os nossos melhores conhecimentos, o primeiro estudo que avalia os efeitos do consumo de cafeína no risco de exacerbações em doentes com DPOC. O nosso principal achado foi a inexistência de uma correlação significativa entre estes dois parâmetros na nossa população, mesmo após análise por estratos e multivariada. Observou-se, no entanto, uma correlação positiva significativa entre o VEMS e a frequência das exacerbações. Esta correlação manteve-se no estudo multifactorial. Não se encontrou correlação entre tabaco, sexo, idade e a frequência das exacerbações.

A nossa principal observação é assim que a cafeína não modifica o risco de exacerbações em doentes com DPOC. Este achado é surpreendente, uma vez que se verificou correlação entre o VEMS e o consumo de cafeína nos não fumadores e ex-fumadores, a exemplo do que tinha anteriormente sido relatado [20] e o VEMS é um dos principais moduladores do risco de exacerbações em doentes com DPOC (a par da história prévia de exacerbações) [2].

Uma explicação para este fenómeno é o facto de a inflamação da exacerbação e do desenvolvimento da doença apresentarem naturezas diferentes. A maioria das exacerbações agudas em doentes com DPOC são causadas ou desencadeadas por infecções bacterianas ou virais (especialmente rinovirus), mas a poluição ambiental também pode contribuir para desencadear uma exacerbação [20]. É assim possível que o consumo de cafeína apenas actue como modulador da inflamação crónica pulmonar, mas não na inflamação que se associa a uma exacerbação. Outra explicação possível é que os efeitos moduladores inflamatórios desencadeados pelo consumo de cafeína [21] sejam ultrapassados pelo significativo aumento de actividade inflamatória observado em contexto de exacerbação [22].

Uma observação significativa deste estudo é a exclusividade dos efeitos benéficos da cafeína em indivíduos ex-fumadores e não fumadores. Este fenómeno já tinha sido descrito e pode dever-se ao facto do tabaco poder interferir com os constituintes do café (como a cafeína e/ou os antioxidantes polifenólicos) que vão produzir alterações na função pulmonar [23-25] Outra teoria possível é a de que os efeitos deletérios do tabaco podem ser sobreponíveis e tornar ineficaz o eventual efeito benéfico da cafeína e seus derivados [17].

As limitações deste estudo incluem o relativo pequeno tamanho da amostra e o seu carácter retrospectivo o qual predispõe a vieses de várias ordens. A constituição da amostra, com uma proporção de não-fumadores superior a outros estudos pode dever-se a características especiais da população de doentes em tratamento no Hospital onde o estudo foi realizado, ou pode significar que poderão ter sido incluídos doentes com patologias alternativas a DPOC: Salienta-se que a frequência de exacerbações observada é, no entanto, típica de estudos de doentes com DPOC.

Conclusão

A principal conclusão deste estudo é de que o consumo habitual de cafeína não parece diminuir a frequência das exacerbações em doentes com DPOC. A cafeína pode associar-se, no entanto, a outros efeitos protectores no desenvolvimento da doença, como observado através da correlação positiva entre o VEMS e o seu consumo. Esta correlação positiva só foi observada em indivíduos não fumadores ou ex fumadores, o que sugere que o tabaco intervém no processo pelo qual a cafeína tem influência na função pulmonar ou então se sobrepõe aos seus efeitos. A intervenção ao nível dos receptores de adenosina tem-se revelado uma área promissora de actuação no contexto das doenças pulmonares crónicas como a DPOC. No entanto, não há muitos estudos sobre a associação entre o consumo de café e a função pulmonar. Estudos realizados em animais demonstraram que terapêuticas dirigidas à adenosina podem ser úteis no tratamento de doenças pulmonares crónicas como a DPOC. [12] É portanto, uma área interessante, praticamente inexplorada e que merece a realização de mais e mais abrangentes estudos que permitam conhecer fidedignamente as propriedades da adenosina e as suas eventuais utilizações. Em conclusão, o consumo de cafeína parece associar-se a efeitos benéficos em doentes com DPOC não actualmente fumadores, de forma independente do seu risco de exacerbações. Caso estes achados sejam confirmados em estudos prospectivos de maior dimensão, parece existir um papel dos receptores de adenosina na modificação da evolução da DPOC.

Agradecimentos

Agradeço ao Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra por me ter possibilitado a consulta dos dados necessários ao artigo.

Agradeço ao Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro pelo apoio e orientação durante todo o trabalho.

Dirijo também um especial agradecimento ao Professor Doutor Rodrigo Pinto dos Santos Antunes da Cunha pela orientação prestada.

Referências

1. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition.* Editorial McGraw-Hill, 2007.
2. Vestbo J, H.S., Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.* Am J Respir Crit Care Med., 2013. **187** p. 347-65.
3. A., B., F.R., H. Dias, J. Cardoso, J. Almeida, M.J. Matos, P. Simão, M. Santos, R. Ferreira, A. Gouveia, R. Hooper, A. Jithoo & P. Burney *COPD prevalence in Portugal. The Burden of Obstructive Lung Disease study (BOLD).* . European Respiratory Journal., 2010. **36**: p. 309-310.
4. Loivos, L.P., *DPOC - definições e conceitos - as bases clínicas.* Pulmão RJ - Atualizações Temáticas, 2009. **1** p. 34-37.
5. Yang Zhou, D.J.S., Michael R. Blackburn, *Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease.* Pharmacology & Therapeutics 123, 2009. **23** p. 105-16.
6. Cunha, R.A., *Different cellular sources and different roles of adenosine: A1 receptor-mediated inhibition through astrocytic-driven volume transmission and synapse-restricted A2A receptor-mediated facilitation of plasticity.* Neurochemistry International 2008. **52** p. 65-72.
7. Sun CX, Z.H., Mohsenin A, Morschl E, Chunn JL, Molina JG, Belardinelli L, Zeng D, Blackburn MR., *Role of A2B adenosine receptor signaling in adenosine-dependent pulmonary inflammation and injury.* J Clin Invest. , 2006. **116** p. 2173-2182.
8. Boucher, S.L.T.a.R.C., *A1 antagonism in asthma: better than coffee?* J Clin Invest, 2005. **115** p. 13-16.
9. Brown RA, S.D., Page CP., *Adenosine receptors and asthma.* Br J Pharmacol, 2008. **153** p. 446-56.
10. Blackburn, M.R., Chun, G. L., Young, H.W. J., Chunn, J. L., Banerjee, S. K., & Elias, J. A., *Adenosine mediates IL-13-induced inflammation and remodeling in the lung: evidence for an IL-13-adenosine amplification pathway.* J. Clin. Invest, 2003. **112** p. 332-344.

11. Ryzhov S, Z.R., Goldstein AE, Novitskiy SV, Dikov MM, et al., *Effect of A2B adenosine receptor gene ablation on proinflammatory adenosine signaling in mast cells*. J Immunol 2008. **180** p. 7212–7220.
12. Yang Zhou Jayasimha N. Murthy, D.Z., Luiz Belardinelli, Michael R. Blackburn, *Alterations in Adenosine Metabolism and Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. PLoS ONE, 2010. **5**.
13. Hasko G, L.J., Cronstein B, Pacher P, *Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases*. Nat Rev Drug Discov 2008. **7** p. 759–770.
14. Zaynagetdinov R, R.S., Goldstein AE, Yin H, Novitskiy SV, et al., *Attenuation of Chronic Pulmonary Inflammation in A2B Adenosine Receptor Knockout Mice*. Am J Respir Cell Mol Biol., 2009. **42** p. 564-71.
15. Geoffrey Burnstock, I.B., Dirk Adriaensen, and Jean-Pierre Timmermans, *Purinergic Signaling in the Airways*. Pharmacol Rev. , 2012. **64** p. 834-68.
16. Bertil B. Fredholm, K.B., Janet Holmén, Astrid Nehlig, and Edwin E. Zvartau, *Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use*. Pharmacol Rev. , 1999. **51** p. 83-133.
17. Jennifer A. Nettleton, J.L.F., and Matthew B. Schabath, *Coffee Intake, Smoking, and Pulmonary Function in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. American Journal of Epidemiology, 2009. **169** p. 1445–1453.
18. Barone JJ, R.H., *Caffeine consumption*. Food Chem. Toxicol., 1996. **34** p. 119-29.
19. Inês C. Costa, T.M.A., Rodrigo A. Cunha, and Carlos Robalo-Cordeiro, *A Preliminary Study on the Effect of Caffeine Consumption on the Evolution of Sarcoidosis*. Journal of Caffeine Research 2011. **1**: p. 206-12.
20. Wedzicha JA, D.G., *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Care, 2003. **48** p. 1204-13.
21. Haskó G, C.B., *Methylxanthines and inflammatory cells*. Handb Exp Pharmacol. , 2011: p. 457-68.
22. Fernando Saldías P., O.D.P., Jorge Dreyse D., Aldo Gaggero B., Christian Sandoval A.a, Carmen Lisboa B., *Etiología y biomarcadores de inflamación sistémica en las exacerbaciones leves a moderadas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Rev Med Chile, 2012. **140** p. 10-18.

23. Vistisen K, L.S., Poulsen HE., *Cytochrome P450 IA2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli and exercise*. *Adv Exp Med Biol.* , 1991. **283** p. 407–411.
24. Zevin S, B.N., *Drug interactions with tobacco smoking. An update.* . *Clin Pharmacokinet.* , 1999. **36** p. 425-38.
25. Joeres R, K.H., Heusler H, et al. , *Influence of smoking on caffeine elimination in healthy volunteers and in patients with alcoholic liver cirrhosis.* . *Hepatology*, 1988. **8** p. 575-9.