

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA E DA
REABILITAÇÃO PULMONAR PARA PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Priscila Berti Zanella

Porto Alegre, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA E DA
REABILITAÇÃO PULMONAR PARA PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Priscila Berti Zanella

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Marli Maria Knorst

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Carolina Guerini de Souza

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Zanella, Priscila Berti

ANÁLISE DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA E DA REABILITAÇÃO PULMONAR PARA PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA / Priscila Berti Zanella.

-- 2022.

161 f.

Orientador: Marli Maria Knorst.

Coorientador: Carolina Guerini de Souza.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Proteínas do Soro do Leite. 3. Reabilitação. 4. Desempenho Físico Funcional. 5. Qualidade de Vida. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. de Souza, Carolina Guerini, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras, Prof^a. Dr^a. Marli Maria Knorst e Prof^a. Dr^a. Carolina Guerini de Souza, por terem iluminado minha trajetória durante esses anos de doutorado com seus conhecimentos e ensinamentos. Por terem auxiliado em meu crescimento como pesquisadora e profissional.

À minha família, meus pais e irmãos, por terem estimulado em mim desde muito nova a vontade de estudar e a valorizar a busca pelo conhecimento, por me apoiarem incondicionalmente desde sempre e por seu amor.

Ao meu marido, por ter escolhido compartilhar sua vida comigo e estar do meu lado em todas as circunstâncias, colocando muitas vezes minhas necessidades em frente às dele.

À banca por terem aceitado ler este trabalho (de forma *express*), por terem dedicado seu tempo para fazer suas considerações, correções e sugestões.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	6
Lista de tabelas.....	9
Lista de figuras.....	10
Resumo.....	11
<i>Abstract</i>	13
INTRODUÇÃO.....	15
REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
Definição da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).....	17
Epidemiologia da DPOC.....	18
Fisiopatologia da DPOC.....	19
Sintomas, diagnóstico e tratamento da DPOC.....	21
Reabilitação pulmonar.....	24
Estado nutricional do paciente com DPOC.....	25
Proteínas e consumo proteico de pacientes com DPOC	28
JUSTIFICATIVA.....	32
OBJETIVOS.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ARTIGO 1.....	51
ARTIGO 2.....	85
ARTIGO 3.....	111
CONCLUSÕES.....	150
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	151
APÊNDICES.....	152

LISTA DE ABREVIATURAS

1RM: *one repetition maximum test*

6MWT: *6-minute walk test*

AF: ângulo de fase

ANOVA: *analysis of variance*

ASG: avaliação subjetiva global

BIA: *bioelectrical impedance analysis*

BIA: bioimpedância elétrica

BMI: *Body Mass Index*

BOLD: *burden of obstructive lung diseases*

CA: circunferência abdominal

CI: *confidence interval*

CPC: Centro de Pesquisa Clínica

CRP: *C-reactive protein*

CRQ: *Chronic Respiratory Questionnaire*

CVF: capacidade vital forçada

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DEXA: absorciometria por dupla emissão de raio-X

DXA: *dual-energy X-ray absorptiometry*

F: feminino

FEV₁: *forced expiratory volume in 1s*

FFM: *fat-free mass*

FVC: *forced vital capacity*

GC: gordura corporal

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

GOT: *glutamic oxaloacetic transaminase*

GPT: *glutamic pyruvic transaminase*

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

HCPA: Hospital de Clínica de Porto Alegre

IL-6: *interleukin-6*

IMC: índice de massa corporal

IMLG: índice de massa livre de gordura

LL: *lower limbs*

Kcal: calorías

M: masculino

MCET: *Maximal Cardiopulmonary Exercise Test*

MG: massa gorda

MI: membros inferiores

min: *minutes*

MM: massa magra

MS: membros superiores

PA: *phase angle*

PCR: proteína C reativa

PR: *pulmonary rehabilitation*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*

PROSPERO: *Prospective International Registry of Systematic Reviews*

Ptn: proteína

R24h: *24-hour food record*

RDA: *recommended dietary allowance*

RM: *repetition maximum*

RP: reabilitação pulmonar

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SPIRIT: *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*

SpO₂: *oxyhemoglobin saturation*

SPSS: *Statistical Package for Social Science*

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TC6min: teste de caminhada de seis minutos

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

Tlim: duração total do teste

VEF₁: volume expiratório no primeiro segundo

VO₂max: *maximum oxygen consumption*

WHO: *World Health Organization*

WP: *whey protein*

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

<i>Table 1. Schedule and assessments collected throughout the study.....</i>	74
<i>Table 2. Exercises during weekly rehabilitation sessions.....</i>	75
<i>Table 3. Nutritional information on the powdered supplements provided.....</i>	76

Artigo 2

Tabela 1. Informações nutricionais dos suplementos em pó fornecidos.....	107
Tabela 2. Caracterização da amostra através dos dados basais (n=31).....	108
Tabela 3. Consumo calórico e proteico pré e pós-intervenção (n=31).....	109
Tabela 4. Efeitos da intervenção nos parâmetros nutricionais, de capacidade física e de função pulmonar dos pacientes com DPOC após 8 semanas (n=31).....	110

Artigo 3

<i>Table 1. Studies evaluating the effects of protein supplementation in COPD patients.....</i>	138
---	-----

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

<i>Figure 1. Study overview.....</i>	73
--------------------------------------	----

Artigo 3

<i>Figure 1. Flowchart of article selection (PRISMA 2020).....</i>	131
<i>Figure 2. Forest plot TC6min.....</i>	132
<i>Figure 3. Forest plot pulmonary function.....</i>	133
<i>Figure 4. Forest plot glutathione.....</i>	134
<i>Figure 5. Forest plot inflammatory markers.....</i>	135
<i>Figure 6. Risk of bias graph.....</i>	136
<i>Figure 7. Risk of bias summary.....</i>	137

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável caracterizada pela presença de limitação ao fluxo aéreo que leva a sintomas respiratórios persistentes, como tosse e dispneia. O consumo dietético, com destaque para a proteína, e o estado nutricional do paciente influenciam na evolução e prognóstico da doença além do surgimento de comorbidades. O objetivo deste trabalho foi avaliar através de um ensaio clínico randomizado a capacidade física de pacientes com DPOC em um programa de reabilitação pulmonar (RP) com e sem a suplementação de *whey protein* (WP) e através de uma revisão sistemática analisar se a manipulação da ingestão de proteínas por pacientes com DPOC pode melhorar seu desempenho físico. **Metodologia:** O ensaio clínico randomizado foi realizado com 31 pacientes diagnosticados com DPOC, teve duração de oito semanas e foi controlado por placebo. Os pacientes foram randomizados para um dos seguintes grupos de estudo: intervenção (suplementação de WP e RP), placebo (suplementação de maltodextrina e RP) ou controle (sem receber suplemento ou RP). Para todos os participantes foram realizadas avaliações nutricionais, funcionais de capacidade física e pulmonar. Na revisão sistemática foi realizada uma pesquisa por ensaios clínicos randomizados nas bases de dados PubMed, Embase, CENTRAL (Cochrane), CINAHL, SPORTDiscus e Web of Science, sem limitação de data de início até dezembro de 2020. **Resultados:** No ensaio clínico a amostra apresentou maior percentual de idosos e participantes do sexo feminino. O grupo intervenção teve um aumento no consumo de proteína no café da manhã ao longo do estudo e em relação aos outros dos grupos ($p < 0,05$). A massa magra desse mesmo grupo aumentou do início para o final do experimento ($p < 0,05$). O tempo de duração do teste (T_{lim}) e a força de membros inferiores aumentaram nos grupos em RP, sendo o T_{lim} maior ao final do estudo do que no grupo controle ($p < 0,05$). No teste

de caminhada e força dos membros superiores somente o grupo intervenção apresentou aumento ao longo do tempo, sendo a força maior no período pós do que a do grupo controle ($p < 0,05$). Os parâmetros de função pulmonar não apresentaram alteração ao longo do estudo em nenhum dos grupos. Na revisão sistemática com metanálise foram incluídos seis artigos. A qualidade de vida foi avaliada por todos os artigos e cinco apresentaram melhora nesse aspecto. Na meta-análise, nenhum efeito significativo da manipulação de proteínas foi encontrado em relação à melhora no desempenho (MD, 10,83; IC 95%: -11,27 a 32,93, $p = 0,34$), função pulmonar (MD, 2,19; IC 95%: -1,41 a 5,78, $p = 0,23$), o antioxidante glutathione (MD, 3,07; IC 95%: -182,55 a 188,69, $p = 0,97$) ou marcadores inflamatórios (SMD, -0,16; IC 95%: -0,59 a 0,27, $p = 0,46$).

Conclusão: No ensaio clínico a capacidade física dos pacientes com DPOC que realizaram RP apresentou melhora, sendo mais consistentes nos suplementados com WP. E na revisão sistemática com metanálise a manipulação da ingestão de proteínas não promoveu melhorias no desempenho físico, embora pareceu melhorar sua qualidade de vida.

Palavras-chaves: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Reabilitação; Proteínas do Soro do Leite; Suplementos Nutricionais; Desempenho Físico Funcional; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease characterized by the presence of air flow limitation that leads to persistent respiratory symptoms such as cough and dyspnea. Dietary consumption, especially protein, and the patient's nutritional status influence the evolution and prognosis of the disease beyond the emergence of comorbidities. The objective of this work was to evaluate through a randomized clinical trial the physical capacity of COPD patients in a pulmonary rehabilitation program (PR) with and without the supplementation of Whey Protein (WP) and through a systematic review to analyze whether manipulation of Protein intake by COPD patients can improve their physical performance. **Methodology:** The randomized clinical trial was conducted with 31 patients diagnosed with COPD, during eight weeks and was placebo-controlled. Patients were randomized to one of the following study groups: intervention (supplementation of WP and PR), placebo (supplementation of maltodextrin and PR), or control (receiving no supplement or PR). For all participants, nutritional, functional assessments of physical and pulmonary capacity were performed. In the systematic review, a search for randomized clinical trials was carried out in the PubMed, Embase, CENTRAL (Cochrane), CINAHL, SPORTDiscus and Web of Science databases, with no start date limitation until December 2020. **Results:** In the clinical trial, the sample had a higher percentage of elderly and female participants. The intervention group had an increase in breakfast protein consumption throughout the study and in relation to the other groups ($p < 0.05$). The lean mass of this same group increased from the beginning to the end of the experiment ($p < 0.05$). Test duration time (T_{lim}) and lower limb strength increased in the PR groups, with T_{lim} being higher at the end of the study than in the control group ($p < 0.05$). In the walking test and force of the upper limbs only the

*intervention group showed an increase over time, and force majeure in the period than the control group ($p < 0.05$). Pulmonary function parameters showed no change throughout the study in any of the groups. In the systematic review with meta-analysis, six articles were included. Quality of life was evaluated by all articles and five showed improvement in this aspect. In the meta-analysis, no significant effect of protein manipulation was found regarding performance improvement (MD, 10.83; 95% CI: -11.27 to 32.93, $p = 0.34$), lung function (MD, 2.19; 95% CI: -1.41 to 5.78, $p = 0.23$), the antioxidant glutathione (MD, 3.07; 95% CI: -182.55 to 188.69, $p = 0.97$) or inflammatory markers (SMD, -0.16; 95% CI: -0.59 to 0.27, $p = 0.46$). **Conclusion:** In the clinical trial, the physical capacity of COPD patients who underwent PR showed improvement, being more consistent in those supplemented with WP. And in the systematic review with meta-analysis, the manipulation of protein intake did not promote improvements in physical performance, although it seemed to improve their quality of life.*

Keywords: *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Rehabilitation; Whey Proteins; Dietary Supplements; Physical Functional Performance; Quality of Life.*

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença que configura um importante problema de saúde pública em nível mundial, sendo responsável por uma alta taxa de morbimortalidade e gerando um impacto tanto social quanto econômico^{1,2}. É uma doença prevenível e tratável e está associada à inalação de partículas nocivas, tendo o tabagismo como principal fator de risco³. Dentre as manifestações clínicas características da doença temos a presença de limitação ao fluxo aéreo que leva a sintomas respiratórios persistentes, incluindo dispneia, tosse e expectoração excessiva que por sua vez geram um comprometimento das atividades diárias do paciente e redução da sua qualidade de vida^{4,5}.

Do ponto de vista fisiopatológico na DPOC há a presença da inflamação crônica e ocorrem mudanças pulmonares nas pequenas e grandes vias aéreas, no parênquima e na vascularização pulmonar, bem como na musculatura respiratória⁶. Os portadores de DPOC podem apresentar modificações estruturais incluindo espessamento da parede das vias aéreas, aprisionamento aéreo, enfisema pulmonar e disfunção vascular⁷. Essas alterações inflamatórias e estruturais observadas na DPOC resultam em distúrbios funcionais culminando na redução da função pulmonar e em alterações do funcionamento da muscular esquelética respiratória e periférica^{8,9}. O principal exame diagnóstico da DPOC e que avalia a limitação ao fluxo aéreo é a espirometria¹. A abordagem terapêutica medicamentosa leva em conta fatores como: gravidade da enfermidade, comorbidades e efeitos colaterais, e os principais objetivos do tratamento são reduzir sintomas, melhorar a tolerância ao exercício, aumentar a qualidade de vida e reduzir exacerbações^{10,11}.

A reabilitação pulmonar é considerada uma das intervenções mais efetivas realizadas com os pacientes acometidos pela DPOC, pois mostra resultados consistentes na redução dos sintomas causados pela doença ao mesmo tempo em que melhora a capacidade funcional do paciente, sendo assim considerada uma parte fundamental do tratamento¹². Recentemente tem-se procurado entender como as condições externas à doença pulmonar podem influenciar os resultados da reabilitação e como associar outras terapias para potencializar os seus benefícios. Nesse contexto vem se destacando estudos na área da nutrição com intervenções que geram modificação na compleição física do paciente pulmonar e na sua capacidade de exercício através de suplementações dietéticas¹³⁻¹⁵.

Dos nutrientes da dieta que geram interesse de suplementação devido ao potencial no auxílio do tratamento clínico temos destaque para a macromolécula da proteína pelo seu papel na síntese de proteínas musculares influenciando diretamente no balanço nitrogenado do corpo¹⁶. Dentro das proteínas as advindas do leite o *Whey Protein* (WP), que começou a ser estudado durante a década de 70, tem gerado resultados de grande impacto em melhora do estado nutricional e aumento de força muscular, com possíveis efeitos na redução de mortalidade e de hospitalização em pacientes acometidos por doenças crônicas^{17,18}. Nas doenças pulmonares a suplementação com WP apesar de já estudada ainda tem efeitos controversos em relação ao seu papel e possíveis benefícios para o paciente com DPOC, do mesmo modo que carecem dados na literatura dessa suplementação dentro do ambiente de reabilitação pulmonar¹⁹.

REFERENCIAL TEÓRICO

Definição da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença bastante comum, que é tanto prevenível quanto tratável, sendo principalmente caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e uma limitação do fluxo aéreo advinda de anormalidades das vias aéreas como também alveolares¹. A DPOC é comumente causada por exposição significativa a partículas ou gases nocivos, com destaque para o tabagismo e influenciada por fatores biológicos inerentes do hospedeiro, como um desenvolvimento anormal da anatomia pulmonar^{20,21}.

Essa limitação crônica ao fluxo aéreo que os pacientes com DPOC apresentam é causada por uma combinação da destruição do parênquima pulmonar, conhecida como enfisema, e pequenas doenças das vias aéreas⁶. O percentual de contribuição dessas duas causas para o desenvolvimento da doença varia de pessoa para pessoa¹. A inflamação crônica provoca alterações estruturais, como o estreitamento das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, que leva à perda de inserções alveolares nessas vias aéreas e diminui a retração elástica pulmonar, reduzindo sua capacidade de permanecerem abertas durante a expiração^{22,23}.

Enfisema, ou destruição das superfícies de troca gasosa do pulmão, especificamente os alvéolos, é um termo patológico que é frequentemente usado clinicamente, mas que só descreve uma das várias anormalidades estruturais dos pacientes com DPOC²⁴. Assim como a bronquite crônica ou a presença de tosse com expectoração, com duração de pelo menos três meses dentro de dois anos, também é um termo clinicamente útil, porém presente em apenas uma pequena quantidade dos pacientes acometidos pela doença^{20,21}. Outro ponto importante é que esses sintomas

respiratórios crônicos podem preceder o desenvolvimento da limitação ao fluxo aéreo e que ainda apresentam um teste de função pulmonar normal no exame de espirometria^{25,26}.

Epidemiologia da DPOC

A DPOC é atualmente uma das três principais causas de morte em todo o mundo e 90% dessas mortes ocorrem em países de baixa a média renda. Sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade induz um ônus econômico e social substancial e crescente. Em relação ao impacto econômico há uma relação linear entre a gravidade da doença e os custos^{27,28}. Ao mesmo tempo, nos países em desenvolvimento, os custos médicos diretos da DPOC representam um impacto menor do que se comparados com a impossibilidade do paciente ser economicamente ativo, levando o mesmo a aposentadoria precoce²⁹⁻³¹. Dessa forma, representa um importante desafio de saúde pública, uma vez que é uma doença que pode ser prevenida e tratável¹. Apesar disso, vemos a DPOC aumentando a cada década devido à exposição contínua aos fatores de risco, diretamente relacionada à prevalência do tabagismo, mas também a poluição do ar e ao envelhecimento mundial da população, que acentua os efeitos em longo prazo da exposição aos fatores de risco da doença^{32,33}.

Em relação aos dados de prevalência da DPOC sabe-se que existem muitas diferenças em relação aos métodos de pesquisa e aos critérios para o seu diagnóstico. Apesar disso, a maior parte dos estudos analisa a prevalência da DPOC apenas pela espirometria e não pela combinação com os sintomas, refletindo assim um subdiagnóstico e sub-reconhecimento dos casos^{32,34}. Um grande projeto que analisou a prevalência de DPOC, realizado em cinco cidades de países da América Latina (Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela) e conhecido como PLATINO³⁵, encontrou

percentuais de prevalência que variaram de 7,8% até 19,7%, com aumento acentuado para pessoas acima dos 60 anos. Além disso, a prevalência no sexo masculino foi sensivelmente maior que no sexo feminino, corroborando achados de outros estudos, com destaque para o projeto conhecido como BOLD (*Burden of Obstructive Lung Diseases*). Este mesmo estudo avaliou a prevalência e os fatores de risco para DPOC em pessoas com 40 anos ou mais, em todo o mundo, e encontrou um percentual geral de 10,1% de DPOC grau 2 ou superior, sendo 11,8% para homens e 8,5% para mulheres, quando separados por sexo³⁶. Revisões sistemáticas e meta-análises sobre o assunto demonstraram também que a prevalência de DPOC é significativamente maior em tabagistas e ex-tabagistas do que em pessoas que nunca fumaram, e em pessoas acima dos 40 anos do que nos mais novos³⁷⁻³⁹.

Em pacientes com DPOC as comorbidades associadas podem ser observadas precocemente e os dados que temos até o momento, em relação à morbidade, é que ela aumenta juntamente com a idade do paciente^{34,35,40}. Condições crônicas concomitantes, como o caso de doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus, também afetam a morbidade do paciente com DPOC, uma vez que comumente prejudicam o estado de saúde e, em alguns casos, acabam interferindo no manejo da DPOC⁴¹. Apesar do registro de mortes relacionadas à DPOC ser subestimado, por esta ser listada como uma causa contributiva - embora seja frequentemente a sua causa primária - ou por ser omitida completamente do atestado de óbito, está claro que a DPOC é um dos motivos mais importantes de mortalidade em muitos países^{42,43}.

Fisiopatologia da DPOC

A inalação de fumaça e outras partículas nocivas são causadores de inflamação pulmonar, que é uma resposta normal, porém em pacientes com DPOC essa reação é

modificada⁴⁴. Os pacientes apresentam uma resposta inflamatória crônica, com aumento do número e dos tipos de células inflamatórias, em diferentes partes do pulmão. Essas alterações estruturais ocorrem devido à destruição do tecido parenquimatoso, levando ao enfisema. Nesses pacientes ocorre também a lesão pela ruptura dos mecanismos normais de reparo e defesa, resultando em fibrose das pequenas vias aéreas⁴⁵. Ambas as alterações são patológicas e ocorrem nas vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar, levando ao aprisionamento de gás e limitação progressiva do fluxo aéreo⁴⁶. Todas essas mudanças aumentam com a gravidade da doença e persistem mesmo após a interrupção da exposição ao agente causador, como na cessação do tabagismo⁶.

Os mecanismos relacionados a esta resposta inflamatória aumentada ainda não são totalmente compreendidos, mas podem, pelo menos em parte, ser determinados geneticamente. Junto a isso, o estresse oxidativo, pode ser um importante causador da amplificação da DPOC, uma vez que biomarcadores de estresse oxidativo, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), aparecem aumentados na respiração, escarro e circulação sistêmica dos pacientes^{44,47}. Durante os períodos de exacerbação, o estresse oxidativo aumenta ainda mais, pois agentes oxidantes são gerados pelas partículas inaladas e liberados por células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos. Paralelamente pode haver uma redução nos antioxidantes endógenos inerente à DPOC, resultado da diminuição de fatores de transcrição, agravando ainda mais o desbalanço que causa o estresse oxidativo^{48,49}.

A inflamação crônica, própria da doença, pode preceder o desenvolvimento de fibrose, que é a formação excessiva de tecido conjuntivo fibroso, causando lesão na própria parede pulmonar, sendo um possível fator contribuinte para o desenvolvimento de limitação das pequenas vias aéreas⁵⁰. Outro mecanismo do desequilíbrio pulmonar

nos pacientes acometidos pela DPOC é a relação entre as proteases que quebram componentes do tecido conjuntivo e antiproteases que contrabalançam essa ação. Esses pacientes apresentam níveis aumentados de várias dessas proteases, advindas de células inflamatórias e células epiteliais. Assim, cogita-se que a destruição da elastina - componente do tecido conjuntivo do parênquima pulmonar - seja mediada pelas proteases e é uma característica importante do enfisema⁵¹.

Esse processo subjacente da doença gera as anormalidades e sintomas fisiológicos característicos da DPOC. A inflamação e estreitamento das vias aéreas periféricas e a destruição do parênquima, devido ao enfisema, contribuem para a limitação do fluxo aéreo, diminuição do volume expiratório, e leva à diminuição da transferência de gases¹.

Sintomas, diagnóstico e tratamento da DPOC

O sintoma mais característico da DPOC é a dispneia crônica e progressiva que causa tanto incapacidade, quanto ansiedade relacionadas à doença⁵². A dispneia tipicamente é descrita pelo paciente como: uma sensação do aumento do esforço para respirar, peso no peito, falta de ar com ou sem respiração ofegante⁵³. É comum aumento da sintomatologia durante o esforço físico. Maiores escores de dispneia se correlacionam com maiores custos de saúde^{54,55}.

Apesar de a dispneia ser o sintoma típico da DPOC, a tosse crônica é frequentemente o primeiro sintoma, porém é frequentemente ignorada pelo paciente por ser uma consequência esperada do tabagismo e/ou exposições ambientais. A tosse pode começar de forma intermitente, mas com o passar do tempo tende a se tornar cada vez mais presente⁵⁶. A tosse crônica na DPOC pode ser produtiva ou improdutiva, sendo que a tosse com produção de escarro está presente em até 30% dos pacientes⁵⁷. A

produção de escarro é muitas vezes difícil de avaliar, porque os pacientes podem engolir o escarro em vez de expectorá-lo. Além disso, a produção de escarro pode ser intermitente, com períodos de exacerbação, intercalados com períodos de remissão⁵⁸.

Chiado e aperto no peito são sintomas que podem variar entre os dias e ao longo de um único dia e a ausência de sibilos ou opressão torácica não exclui o diagnóstico de DPOC¹. A fadiga, que é a sensação subjetiva de cansaço ou exaustão, é um dos sintomas mais comuns e angustiantes experimentados por pessoas com DPOC. A fadiga impacta diretamente na capacidade do paciente de realizar as atividades da vida diária e assim também na sua qualidade de vida^{59,60}.

Apesar de a DPOC ser definida e caracterizada com base na limitação do fluxo aéreo e pela sintomatologia pulmonar, na prática a decisão do paciente de procurar ajuda médica é determinada pelo impacto dos sintomas no estado funcional de sua vida, na maioria das vezes. Perda de peso, perda muscular e anorexia são problemas comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave, os quais possuem importância prognóstica^{61,62}. Ansiedade e a depressão também são comuns nesses pacientes e ambas estão associadas a pior estado de saúde, aumento do risco de exacerbações e internação hospitalar de emergência⁶³.

Embora seja uma importante parte do atendimento ao paciente, o exame físico raramente é utilizado como diagnóstico principal da DPOC. Um dos principais motivos é que os sinais físicos de limitação do fluxo aéreo geralmente não estão presentes até que ocorra um comprometimento significativo da função pulmonar⁶⁴. Assim o principal exame diagnóstico da limitação ao fluxo aéreo, que é reprodutível, objetivo, não invasivo e prontamente disponível, é a espirometria⁶⁵. A espirometria mede o volume de ar expirado forçadamente, a partir do ponto de inspiração máxima, chamada de capacidade vital forçada (CVF), e o volume de ar expirado durante o primeiro segundo

desta manobra, que é o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) e com ambos é possível fazer a razão entre estas duas medidas (VEF_1/CVF). As medidas de espirometria são avaliadas por comparação com valores de referência, baseados em idade, estatura, sexo e raça⁶⁶. O critério espirométrico mais utilizado para estabelecer que há a limitação do fluxo aéreo é uma relação fixa pós-broncodilatador de $VEF_1/CVF < 0,70$. Esse critério é simples e independente dos valores de referência, sendo a classificação dos pacientes que apresentação relação $VEF_1/CVF < 0,70$ a seguinte: limitação leve $VEF_1 \geq 80\%$ do predito; limitação moderada $VEF_1 \geq 50\%$ e $< 80\%$ do predito; limitação grave $VEF_1 \geq 30\%$ e $< 50\%$ do predito; limitação muito grave $< 30\%$ do predito^{67,68}.

Em relação ao tratamento do paciente com DPOC, a cessação do tabagismo tem o maior impacto na capacidade de influenciar a história natural da doença. Entretanto, uma proporção significativa de pacientes - em média 40% - continua fumando, apesar de saber que tem a doença e esse comportamento tem um impacto negativo no prognóstico e progressão da mesma⁶⁹. A terapia farmacológica por sua vez é utilizada para reduzir os sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações, melhorar a tolerância ao exercício e o estado de saúde. A escolha da classe de medicamento vai depender de fatores como disponibilidade, custo, resposta clínica e efeitos colaterais, precisando o tratamento ser individualizado de acordo com a gravidade dos sintomas, grau de comprometimento do fluxo aéreo e intensidade das exacerbações. Os mais utilizados são broncodilatadores, anticolinérgicos e suas associações^{11,70,71}. Em pacientes com hipoxemia grave em repouso utiliza-se a oxigenoterapia⁷². Ainda, a reabilitação pulmonar com treinamento físico, associado à educação específica para doença, faz parte do tratamento do paciente em todos os graus de severidade da doença, uma vez que melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a qualidade de vida^{73,74}.

Reabilitação pulmonar

A reabilitação pulmonar deve ser considerada parte do manejo integrado do paciente. É definida como uma intervenção abrangente com vários profissionais da saúde, visando à autonomia e mudança de comportamento do paciente, com o intuito de melhorar a condição física e psicológica por meio de treinamento físico e educação. Atualmente, a reabilitação tem se mostrado a estratégia terapêutica mais eficaz para melhorar a falta de ar, o estado de saúde e a tolerância ao exercício, levando a uma melhora da qualidade de vida relacionada à saúde⁷³. Apesar de todos os graus de severidade da DPOC se beneficiarem com a reabilitação pulmonar, as evidências de proveito são mais robustas para pacientes com grau de doença moderada a grave⁷⁵.

Em relação à duração do programa de reabilitação pulmonar, o tempo ideal para alcançar os benefícios parece ser de seis a oito semanas, não indicando que a extensão para 12 ou mais semanas traga melhoras adicionais. A frequência semanal recomendada é de, pelo menos, duas vezes por semana, incluindo treinamento muscular inspiratório e treinamentos de força, aeróbicos e flexibilidade de membros superiores e inferiores, intervalados⁷⁶. Apesar de alguns pacientes apresentarem dessaturação durante as sessões de reabilitação, não há evidências que o uso de oxigênio terapia durante a reabilitação traga benefícios adicionais, nem redução da incidência e gravidade de possíveis, mas raros, eventos adversos^{77,78}.

Existem muitos desafios para serem superados a fim de fazer com que a reabilitação pulmonar seja colocada em prática e efetivamente concluída. O encaminhamento de pacientes, sua aceitação em realizar o acompanhamento e a conclusão da reabilitação pulmonar são frequentemente limitados pela burocracia do processo entre o encaminhamento e o início, além da falta de conhecimento dos

pacientes sobre os benefícios. Outro fator limitador é a questão econômica: em vários países não há financiamento para o deslocamento do paciente até o local de realização do programa. Isso restringe a participação à pacientes residentes em locais próximos ou favorece que pacientes de locais distantes não cumpram todo o período de acompanhamento⁷⁹⁻⁸¹. Para os que concluem o período de reabilitação, o desafio é fazer com que a atividade física seja sustentada a longo prazo após o término do programa⁸².

É importante dizer que há condições externas à doença pulmonar que vão influenciar os resultados da reabilitação, com destaque para comorbidades associadas à DPOC, estado nutricional prévio do paciente, seu nível de atividade física regular e consumo alimentar⁸³⁻⁸⁵.

Estado nutricional do paciente com DPOC

O interesse pela associação do estado nutricional com a função respiratória não é novo, sendo que ambos relacionam-se por meio de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais^{86,87}. Essa interação ocorre pelo fato de que a inadequação do estado nutricional leva a diminuição de tecido conectivo e da produção de surfactante, substância essencial para o pulmão não colabar. Além disso, a atrofia e o catabolismo muscular afetam a força da musculatura respiratória, comprometendo as trocas gasosas e aumentando ainda a suscetibilidade a infecções⁸⁸⁻⁹⁰.

Ao mesmo tempo, o sistema pulmonar afeta diretamente o estado nutricional, pois interfere no gasto energético basal do indivíduo. Ademais, pode ocorrer consumo alimentar reduzido, devido à anorexia induzida pela doença e pelo comprometimento do transporte de oxigênio, que faz com que o paciente evite se alimentar por sentir sensação de fadiga constante. Limitações adicionais, como diminuição da capacidade física e funcional, interferem tanto no estado nutricional quanto na qualidade de vida⁹¹⁻

⁹³. Portanto, a avaliação do estado nutricional do paciente e seu acompanhamento são essenciais para: a) detecção de risco nutricional; b) e detecção precoce da desnutrição; c) implementação da conduta nutricional necessária e d) para evitar agravamento da doença pulmonar.

A composição corporal e o índice de massa corporal (IMC) estão associados tanto à piora quanto a melhora da função pulmonar^{94,95}. Os indivíduos com DPOC são historicamente conhecidos por apresentarem baixo peso. A diminuição do apetite e da ingestão alimentar geralmente coincidem com níveis sistêmicos elevados de citocinas pró-inflamatórias, comuns neste tipo de paciente, colaborando assim com a perda de peso frequentemente vista^{96,97}. Esse quadro pode levar à desnutrição, que é associada à fatores prognósticos negativos, como menor capacidade de difusão do pulmão, redução na tolerância ao exercício, aumento das hospitalizações e piora na qualidade de vida, quando comparados a pacientes bem nutridos e que apresentavam gravidade semelhante da doença^{93,98,99}. A desnutrição foi relatada entre 30 a 60% dos pacientes hospitalizados com DPOC e até 50% dos pacientes com DPOC pesam menos de 90% do peso corporal ideal^{100,101}. Também, há relatos de que pacientes com IMC mais baixo e com maior perda de peso são mais propensos a exacerbações agudas em comparação a pacientes com IMC mais alto e que mantiveram seu peso⁸⁵.

Em pacientes com obstrução moderada a grave do fluxo aéreo, um IMC de até 25 kg/m² foi consistentemente associado ao aumento do risco de mortalidade em relação a pacientes com sobrepeso e até mesmo obesos^{61,85,94,99}. Essa vantagem prognóstica do aumento do IMC na DPOC é também conhecida como “paradoxo da obesidade”, porque o excesso de peso corporal predispõe a redução da complacência do sistema pulmonar e aumento da carga elástica dos músculos inspiratórios com aumento do trabalho respiratório. Dessa forma há uma troca gasosa pulmonar anormal associada ao

aumento da incompatibilidade de perfusão regional devido à microatelectasias, fechamento das vias aéreas e uma redução modesta na capacidade pulmonar total, provavelmente relacionada à redução na expansão torácica^{61,102}. Apesar disso, o excesso de peso tem um efeito protetor em pacientes com DPOC, ainda que os mecanismos subjacentes ao paradoxo da obesidade não estejam completamente elucidados. Especula-se que o menor VEF₁ encontrado nesses pacientes - que teoricamente cursaria com um prognóstico pior - pode estar ligado, a um defeito restritivo e não apenas obstrutivo, como seria o esperado, e então não causar a piora do prognóstico prevista^{61,94,102}.

Em relação à composição corporal de pacientes com DPOC sabe-se que o desequilíbrio entre a menor ingestão alimentar e o aumento do gasto energético pode levar a um balanço nitrogenado negativo e diminuição da massa e função do músculo esquelético^{16,104,105}. É importante lembrar que tanto em pacientes eutróficos, quanto em sobrepeso e obesos que tenham um índice de massa livre de gordura baixo, há a implicação de um índice de massa gorda proporcionalmente alto¹⁰⁶. A literatura indica que pacientes com a massa livre de gordura baixa também estão associados a piores resultados de função pulmonar e de sobrevida¹⁰⁷. Entretanto, ainda não está bem claro se é a massa livre de gordura preservada ou o excesso de gordura (obesidade) que mais contribui para a vantagem de sobrevida na DPOC, pois o baixo índice de massa livre de gordura (abaixo do percentil 10), independente do IMC e da massa gorda, e é um forte preditor de mortalidade^{61,102,107}.

Ainda em relação à massa livre de gordura, é sabido que a capacidade de um paciente em realizar atividades físicas se relaciona diretamente com a mesma e não propriamente com a massa gorda, além de ter relação com a progressão da doença e com o prognóstico^{108,109}. Estudo demonstra que o nível de aptidão cardiorrespiratória

alterou o paradoxo da obesidade, pois homens não aptos tinham aproximadamente duas vezes mais chances de morrer do que homens com aptidão, independentemente do IMC. Ou seja, os homens aptos que eram obesos sobreviveram tanto quanto os homens não obesos mas que apresentavam aptidão cardiorrespiratória semelhante¹¹⁰.

O manejo nutricional, incluindo o aconselhamento dietético e a suplementação oral, parece melhorar diversos fatores importantes no acompanhamento do paciente com DPOC como: o peso corporal, a qualidade de vida, a força muscular respiratória e a distância de caminhada de 6 minutos¹¹¹. A suplementação nutricional com antioxidantes (vitamina C, vitamina E, zinco e selênio) demonstrou melhorar os déficits de antioxidantes, a força do quadríceps e a proteína total sérica, mas apenas em pacientes desnutridos alcançou melhoras significativas para o teste de caminhada de 6 minutos e força muscular respiratória¹¹². Entre pacientes com DPOC hospitalizados e apresentando desnutrição uma suplementação enriquecida com proteína diminuiu a mortalidade e melhorou a força de preensão manual, peso corporal e biomarcadores nutricionais 90 dias após a alta hospitalar¹¹³.

No entanto, o suporte nutricional sozinho não tem demonstrado melhorar de forma consistente e clinicamente significativa a função pulmonar, devendo ser associado preferencialmente a exercícios regulares^{111,114}. Promissora alguns estudos com tratamento que incorpora programa de reabilitação pulmonar com suporte nutricional e suplementação proteica trazem dados de melhora da massa livre de gordura, do IMC e do desempenho no exercício¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Proteínas e consumo proteico de pacientes com DPOC

A proteína é uma macromolécula e um nutriente vital, pois está presente em todas as células de organismos vivos. A proteína é composta por combinações de

aminoácidos, que são a sua unidade fundamental. Existem 20 tipos de aminoácidos na natureza, sendo que espécies animais (incluindo os seres humanos) conseguem produzir 12 destes, também chamados de aminoácidos não essenciais. O restante é adquirido através da alimentação, os quais são chamados de aminoácidos essenciais^{118,119}.

Os períodos oscilatórios de ingestão e privação do consumo proteico constituem a rede de balanço nitrogenado. O equilíbrio dinâmico entre os estados de anabolismo e catabolismo determina a contribuição metabólica dos músculos e alteram o nível da biodisponibilidade de aminoácidos, que associado a fatores hormonais e tensionais são a chave para a promoção da hipertrofia do músculo esquelético¹²⁰. Assim, quando os mecanismos para síntese de proteína estão maximizados (ou maior do que os de catabolismo), o balanço nitrogenado torna-se positivo. Em contrapartida, caso haja uma oferta insuficiente de energia e aminoácidos dentro de um dado período de tempo, o catabolismo muscular se sobrepõe ao anabolismo, dando condição ao balanço nitrogenado negativo¹²¹.

Atualmente, pelas análises de estudos de balanço nitrogenado em humanos, sabe-se que as recomendações proteicas para adultos sedentários são de 0,8 a 1,0 g/Kg de peso ao dia. Para indivíduos fisicamente ativos a recomendação passa para 1,2 a 2,0 g/Kg¹²². Já para população idosa a recomendação parte de 1,2 g/kg, distribuídos em 0,4g/Kg de peso corporal por refeição principal: café da manhã, almoço e janta. Esta estratégia busca atingir a quantidade de proteína necessária para que se tenha uma síntese proteica ótima, mantendo a aminoacidemia mais constante ao longo do dia. Ao mesmo tempo, limita e recupera perdas musculares inerentes à idade, em relação à massa, força e função muscular¹²³.

Tendo em vista que a população portadora de DPOC é, em sua grande maioria, composta por indivíduos idosos, que muitas vezes apresentam depleção nutricional,

perda de massa magra e intolerância ao exercício, o ajuste do consumo proteico, a fim de atingir a meta de 0,4g/Kg de peso corporal por refeição principal, poderia minimizar os efeitos sarcopênicos sinérgicos da idade e da doença e, até mesmo, otimizar os benefícios advindos da reabilitação pulmonar para aqueles que a praticam. Ainda, para o incremento de síntese proteica muscular é necessária a ingestão adequada de todos os aminoácidos essenciais, por isso deve-se atentar para o valor biológico da proteína consumida. Devido ao seu perfil de aminoácidos e seu importante papel no metabolismo muscular as proteínas do leite são uma das mais estudadas¹²⁴.

As proteínas do leite (isto é, caseína e *Whey Protein*) são encontradas em produtos lácteos, como o próprio leite, iogurte e queijo, ou podem ser consumidas como suplementos em formas isoladas ou concentradas¹²⁵. As proteínas do soro do leite – *Whey Protein* – é um subproduto adquirido em laboratório ou na indústria. Durante décadas, esta fração do leite era desperdiçada pela indústria de alimentos, sendo que somente a partir da década de 70 as propriedades destas proteínas passaram a ser estudadas¹²⁶. As proteínas do soro do leite são um grupo de proteínas heterogêneas e polimórficas. Constituídas por β -lactoglobulina, α -lactalbumina e glicomacropéptido, possuem elevado valor biológico, relacionado ao perfil de aminoácidos essenciais, especialmente leucina, além de rápida e fácil digestão e absorção^{127,128}. Comercialmente estão disponíveis no formato de proteínas compostas pelo concentrado proteico do soro do leite, o isolado ou o hidrolisado. Nos concentrados proteicos a concentração de proteína varia entre 25 e 89%, com a remoção parcial de carboidrato, da gordura e, conseqüentemente, redução da lactose. Os isolados do soro do leite contêm um percentual maior de proteína, variando entre 90 e 95%, com gordura e lactose em menores proporções ainda, ou até mesmo ausentes. E a proteína hidrolisada do soro,

composta da fração isolada e concentrada, é formada por dipeptídeos e tripeptídeos de alto valor nutricional¹²⁹.

Inúmeros estudos demonstraram os efeitos do WP na síntese proteica, hipertrofia e melhora na capacidade física, em diferentes situações envolvendo doenças como câncer, artrite reumatoide e doenças neurodegenerativas^{18,130,131}. Entretanto, sua utilização em pacientes com DPOC ainda tem resultados controversos na literatura. Em um estudo agudo foi visto que refeições com caseína hidrolisada e proteína de soro de leite estimularam, de forma comparável e eficiente, o anabolismo de proteínas de corpo inteiro, em pacientes com DPOC que apresentam depleção nutricional¹³². Outros dois estudos^{133,134} analisaram diversos desfechos em pacientes com DPOC, como IMC, espirometria, marcadores inflamatórios, qualidade de vida e capacidade física durante seis semanas e 16 semanas, sendo dessas oito com reabilitação pulmonar, respectivamente. No grupo que realizou a suplementação de *Whey Protein* x caseína e carboidrato, foi encontrando apenas benefício na melhora subjetiva da qualidade de vida. Em um estudo de 12 semanas foi encontrado melhorias na função do músculo quadríceps, no teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida, além de reduzir significativamente os marcadores de inflamação sistêmica para o grupo de intervenção, que recebeu diariamente uma bebida nutricional contendo peptídeo de soro de leite, vitaminas e minerais, associada a um programa reabilitação pulmonar. Porém, nesse estudo placebo não recebeu nenhum tipo de intervenção nutricional¹³⁵. Semelhantemente, um estudo recente¹³⁶ de oito semanas com a suplementação de *Whey Protein*, magnésio e vitamina C e sem reabilitação pulmonar encontrou benefício no aumento da massa muscular, força e qualidade de vida para os pacientes do grupo intervenção quando comparados ao grupo placebo que não recebeu nenhuma suplementação

JUSTIFICATIVA

A DPOC é uma das doenças mais prevalentes e debilitantes da atualidade e traz consigo um ônus social e econômico. Apesar disso é uma doença em que o tratamento multidisciplinar é comprovadamente efetivo em evitar o surgimento de comorbidades e a piora da própria doença como a presença de exacerbações e internações hospitalares. Dentro deste contexto uma parte primordial no tratamento dos pacientes acometidos pela DPOC é o programa de reabilitação pulmonar que visa à melhora da capacidade física do indivíduo e através disso a redução da dispneia e aumento da autonomia e qualidade de vida.

O estado nutricional e o consumo dietético do indivíduo com DPOC também faz parte do acompanhamento clínico do paciente e são fatores que podem influenciar tanto o prognóstico da doença quanto a efetividade do programa de reabilitação pulmonar. Um consumo proteico adequado que leve a um balanço nitrogenado positivo pode teoricamente potencializar os benefícios do programa de reabilitação pulmonar. Nesse contexto ainda há evidências controversas na literatura do real impacto da suplementação proteica, mais especificamente WP, para os pacientes com DPOC em reabilitação pulmonar e seus efeitos no ganho de capacidade física.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Avaliar a capacidade física de pacientes com DPOC em um programa de reabilitação pulmonar com e sem a suplementação de WP comparado com um grupo controle.

Objetivos específicos

- Comparar força muscular e capacidade de exercício entre os grupos e com um grupo controle sem nenhuma intervenção;
- Avaliar os efeitos da suplementação de WP na composição corporal, especialmente no aumento de massa magra e compará-los ao não uso e ao controle sem intervenção;
- Avaliar e comparar os efeitos da suplementação de WP em parâmetros bioquímicos e funcionalidade tecidual.

RERERÊNCIAS

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD report 2022.
2. May SM, Li JTC. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(1):4-10.
3. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilha R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693- 718.
4. Johnson KM, Safari A, Tan WC, Bourbeau J, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. Heterogeneity in the respiratory symptoms of patients with mild-to-moderate COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3983-3995.
5. Johansson H, Berterö C, Berg K, Jonasson LL. To live a life with COPD - the consequences of symptom burden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:905-909.
6. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ* 2006; 332(7551): 1202–1204.
7. Benlala I, Laurent F, Dournes G. Structural and functional changes in COPD: What we have learned from imaging. *Respirology* 2021;26(8):731-741.
8. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SNA. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(4):637-58.
9. Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, Polkey MI, Man WDC. Muscle function in COPD: a complex interplay. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:523-35.

10. Bollmeier SG, Hartmann AP. Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77(4):259-268.
11. Singh D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2021;26(7):643-651.
12. Aldhahir AM, Alghamdi SM, Alqahtani JS, Alqahtani KA, Rajah AMA, Alkathlan BS, et al. Pulmonary rehabilitation for COPD: A narrative review and call for further implementation in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med* 2021;16(4):299-305.
13. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013;18(3):495-500.
14. Liu Z, Qiu T, Pei L, Zhang Y, Xu L, Cui Y, et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2020;131(3):840-849.
15. Beers M, Mólken MPMHR, Bool C, Boland M, Kremers SPJ, Franssen FME, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020 Feb;39(2):405-413.
16. Pasini E, Corsetti G, Aquilani R, Romano C, Picca A, Calvani R, et al. Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients* 2018;10(4):391.

17. Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, HataK, Yoshizawa A, Yagi S, et al. Effects of post-transplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing hydrolyzed whey peptide after liver transplantation. *World J Surg* 2012;36(7):1666-71.
18. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A, Filippi AR, et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 2019;8(16):6923-6932.
19. Furulund E, Bermanian M, Berggren N, Madebo T, Rivedal SH, Lid TG, et al. Effects of Nutritional Interventions in Individuals with Chronic Obstructive Lung Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:3145-3156.
20. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. 2013.
21. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Gene. Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 332-9.
22. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:7–13.
23. Lange P, Ahmed E, Lahmar ZM, Martinez FJ, Bourdin A. Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology* 2021;26(4):298-321.
24. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435-59.
25. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539-49.

26. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1811-21.
27. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Varela MVL, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41.
28. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website. <http://www.who.int>
29. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 704-7
30. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235-45.
31. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021; 159(4): 1400-10.
32. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
33. Lange P, Celli B, Agusti A, Jensen GB, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
34. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Ciuchete A, Clement G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.

35. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.
36. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
37. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and metaanalysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.
38. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and metaanalysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1507-14.
39. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; 25(1): 47-57.
40. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(4):549-55.
41. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; 148(1): 138-50.
42. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, Lee TA, Charbenau JT, Lauerdale DS, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; 141(1): 87-93.
43. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 781-5.

44. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 16-27.
45. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13(5): 567-9.
46. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435-59.
47. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, Merali S, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1196-207.
48. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S49-52.
49. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 71-86.
50. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1327-34.
51. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.
52. Miravittles M, Worth H, Cataluna JJS, Price D, Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122.

53. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32.
54. Cherian M, Jensen D, Tan WC, Mursleen S, Goodall EC, Nadeau GA, et al. Dyspnoea and symptom burden in mild-moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *ERJ Open Res* 2021; 7(2).
55. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14.
56. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, Muttalif ARBA, Thanaviratananich S, Bagga S, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40.
57. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9.
58. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
59. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASIGUE study. *BMJ Open* 2018; 8(4): e021745.

60. Szymanska-Chabowska A, Juzwiszyn J, Tańsk Wi, Świątkowski F, Kobecki J, Chabowski M. The fatigue and quality of life in patients with chronic pulmonary diseases. *Sci Prog* 2021;104(3):368504211044034.
61. Spelta F, Pasini AMF, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord* 2018;23(1):15-22.
62. McDonald MLN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard SI, Lomas DA, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res* 2019;20(1):100.
63. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, Afzal CW, Tomenson B, Coventry PA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1343-53.
64. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1): 254-8.
65. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
66. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68.
67. Van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8.
68. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic

- obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13.
69. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 495-512.
70. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1(4):409-23.
71. Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:89-96.
72. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
73. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
74. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
75. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(5): 593-8.
76. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22(4): 800-19.
77. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1617-27

78. Alison JA,, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exerciseinduced desaturation. *Eur Respir J* 2019; 53(5): 1802429.
79. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of pulmonary rehabilitation completion in the UK. *ERJ Open Res* 2021; 7(1).
80. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1373-86.
81. Han MK, Martinez CH, Au DH, Bourbeau J, Boyd CM, Branson R, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; 4(6): 473-526.
82. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, Peoples J, Singh KP, Sloan J, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 470-8.
83. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 946-55.
84. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81-9.

85. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(28): e4225.
86. Brown RO, Heizer WD. Nutrition and respiratory disease. *Clin Pharm* 1984;3(2):152-61.
87. Sridhar MK. Nutrition and lung health. *Proc Nutr Soc* 1999;58(2):303-8.
88. Brown LA, Bliss AS, Longmore WJ. Effect of nutritional status on the lung surfactant system: food deprivation and caloric restriction. *Exp Lung Res* 1984;6(2):133-47.
89. Sanders KJC, Kneppers AEM, Bool C, Langen RCJ, Schols AMWJ. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 Mar;7(1):5-22.
90. Raad S, Smith C, Allen K. Nutrition Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Move Beyond the Body Mass Index? *Nutr Clin Pract* 2019;34(3):330-339.
91. Ramires BR, Oliveira EP, Pimentel GD, McLellan KCP, Nakato DM, Faganello MM, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J* 2012;11:37.
92. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 17):S2230-S2237.
93. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:215-226.

94. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Chen Xi Yang CX, Xu F, Li X, et al. BMI is associated with FEV₁ decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res* 2019;20(1):236.
95. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(6): 1435-8.
96. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1239-45.
97. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; 144(4): 1340-5
98. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018; 37(1): 144-8.
99. Shin SH, Kwon SO, Kim V, Silverman EK, Kim TH, Kim DK, et al. Association of body mass index and COPD exacerbation among patients with chronic bronchitis. *Respir Res* 2022;23(1):52.
100. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013;18(4):616-29.
101. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(4):519-23.
102. Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:618–24.

103. Wei YF, Tsai YH, Wang CC, Kuo PH. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD—subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2723–9.
104. Benton MJ, Wagner CL, Alexander JL. Relationship between body mass index, nutrition, strength, and function in elderly individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30(4):260-3.
105. Bernardes S, Eckert IC, Burgel CF, Teixeira PJZ, Silva FM. Increased energy and/or protein intake improves anthropometry and muscle strength in COPD patients: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled clinical trials. *Br J Nutr* 2022;1-55.
106. Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, et al. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Dec 24;12:765415.
107. Ahmadi A, Mazloom Z, Eftekhari MH, Masoompour SM, Fararouei M, Eskandari MH, et al. Muscle mass and function are related to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Islam Repub Iran* 2021 Mar 13;35:34.
108. Teopompi E, Tzani P, Aiello M, Ramponi S, Andrani F, Marangio E, et al. Fat-free mass depletion is associated with poor exercise capacity irrespective of dynamic hyperinflation in COPD patients. *Respir Care* 2014;59(5):718-25.
109. Luo Y, Zhou L, Li Y, Guo S, Li X, Zheng J, et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care* 2016;61(5):680-8.
110. McAuley PA, Beavers KM. Contribution of cardiorespiratory fitness to the Obesity Paradox. *Prog Cardiovasc dis* 2014; 56:434– 440.

111. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD000998.
112. Gouzi F, Maury J, Heraud N, Molinari N, Bertet H, Ayoub B, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019:5496346.
113. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese L, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021; 40(3):1388-95.
114. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58(9):745-51.
115. van Wetering C, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, Geraets-Keeris GJW, Munck DRAJ, Molken MPMHR, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in musclewasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(3):179-87.
116. Korkmaz C, Demirbas S, Vatansev H, Yildirim E, Teke T, Zamani A. Effects of comprehensive and intensive pulmonary rehabilitation and nutritional support on quality of life and functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2020;48(4):300060520919567.
117. Aldhahir AM, Aldabayan YS, Alqahtani JS, Ridsdale HA, Smith C, Hurst JR. A double-blind randomised controlled trial of protein supplementation to enhance exercise

capacity in COPD during pulmonary rehabilitation: a pilot study. *ERJ Open Res* 2021;7(1):00077-2021.

118. World Health Organization. 2007. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva

119. Kubyshkin V, Acevedo-Rocha CG, Budisa N. On universal coding events in protein biogenesis. *Biosystems* 2018; 164:16–25.

120. Churchward-Venne TA, Burd NA, Phillips SM. Nutritional regulation of muscle protein synthesis with resistance exercise: Strategies to enhance anabolism. *Nutr Metab* 2012;9(1):40.

121. Phillips SM. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: Impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Applied Physiology, Nutr Metab* 2009;3(3):403–10.

122. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116(3):501–28.

123. Murphy CH, Oikawa SY, Phillips SM. Dietary Protein to Maintain Muscle Mass in Aging: A Case for Per-meal Protein Recommendations. *J Frailty Aging* 2016;5(1):49-58.

124. Master PBZ, Macedo RCO. Effects of dietary supplementation in sport and exercise: a review of evidence on milk proteins and amino acids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(7):1225-123.

125. Pasin G, Comerford KB. Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: A systematic review of the clinical evidence. *Adv Nutr* 2015; 6(3):245–59.

126. Phillips SM. Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition* 2004; 20(7-8):689–95.

127. Smithers, G. W. 2008. Whey and whey proteins – From ‘gutter-to-gold. *Int Dairy J* 2008;18(7):695–704.
128. Chen WC, Huang WC, Chiu CC, Chang YK, Huang CC. Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46(8):1517–24
129. Carrilho LH. Benefícios da utilização da proteína do soro do leite, whey protein. *RBNE* 2013;7(40):195–20349
130. Mikkelsen UR, Dideriksen K, Andersen MB, Boesen A, Malmgaard-Clausen NM, Sorensen IJ, et al. Preserved skeletal muscle protein anabolic response to acute exercise and protein intake in well-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:271.
131. Barichella M, Cereda E, Pinelli G, Iorio L, Caroli D, Masiero I, et al. Muscle-targeted nutritional support for rehabilitation in patients with parkinsonian syndrome. *Neurology*. 2019;93(5):e485-e496.
132. Jonker R, Deutz NEP, Erbland ML, Anderson PJ, Engelen MPKJ. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. *Clin Nutr* 2014;33(2):211-20.
133. Lum C, Lo R, Ng K, Woo J, Tang N, Fallows S. A study on whey protein supplement on physical performance and quality of life among elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Australas J Ageing* 2007;26(4):168–172.
134. Laviolette L, Lands LC, Daultbaev N, Saey D, Milot J, Provencher S, et al. Combined effect of dietary supplementation with pressurized whey and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, double-blind pilot study. *J Med Food* 2010; 13(3):589–98.

135. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 2010;104(12):1883-9.

136. Ahmadi A, Eftekhari MH, Mazloom Z, Masoompour M, Fararoei M, Eskandari MH, et al. Fortified whey beverage for improving muscle mass in chronic obstructive pulmonary disease: a single-blind, randomized clinical trial. *Respir Res* 2020; 21(1):216.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente estudo clínico randomizado conclui-se que a capacidade física e a MM dos pacientes portadores de DPOC que realizam um programa de reabilitação pulmonar parece se beneficiar da suplementação com WP. Por outro lado os dados da revisão com metanálise mostram que a manipulação da ingestão de proteínas não necessariamente promova essas melhorias, mas apresenta melhora na qualidade de vida dos pacientes. A principal diferença entre os estudos (clínico randomizado *versus* metanálise) é que no estudo de revisão nem sempre a suplementação era com WP e somente metade realizou exercícios durante o período de suplementação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho através do ensaio clínico randomizado supre uma importante lacuna em relação à suplementação proteica para pacientes com DPOC no ambiente de reabilitação pulmonar ao ofertar suplementos isocalóricos e que não tragam modificações significativas no consumo calórico dos pacientes. Outro ponto de destaque foi a escolha por pacientes não previamente sarcopênicos e/ou desnutridos que pela baixa quantidade prévia de massa magra já teriam um benefício esperado com as intervenções do presente estudo. Apesar da excelente adesão ao nosso protocolo, por tratar-se de um período de pandemia nossa amostra ficou aquém da idealmente prevista. Da mesma forma, apesar de resultados positivos terem sido demonstrados, ainda é necessário estudos com acompanhamento após o término da reabilitação pulmonar para analisar se os benefícios alcançados são mantidos também em longo prazo.

Com nosso estudo de revisão sistemática com metanálise conseguimos demonstrar como ainda faltam estudos randomizados que explorem a suplementação proteica para pacientes com DPOC dentro e fora do ambiente de reabilitação pulmonar. Apesar dos resultados terem apresentado somente benefício na qualidade de vida pela revisão sistemática consideramos essa uma área promissora a ser investigada tanto dentro do campo da nutrição quando dentro do das ciências pneumológicas uma vez que até o momento a falta de resultados positivos nos demais parâmetros pode ser devida aos vieses e a heterogeneidade dos protocolos de intervenção.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TCLE)

CAPACIDADE FÍSICA DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM REABILITAÇÃO PULMONAR COM E SEM SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEIN – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário nesta pesquisa, que tem por objetivo avaliar a capacidade física de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em um programa de reabilitação pulmonar com e sem a suplementação de proteínas do soro do leite, *Whey Protein* (WP).

A DPOC é um problema de saúde que afeta a capacidade respiratória, podendo causar falta de ar, mal estado nutricional e dificuldade de fazer atividades físicas, sendo que a reabilitação pulmonar é uma das intervenções mais eficazes no tratamento deste problema. A reabilitação pulmonar objetiva melhorar a respiração e a capacidade de fazer atividades físicas, e talvez o uso de WP possa aumentar esses benefícios, por isso gostaríamos de avaliá-lo. Se você aceitar participar, você será sorteado para fazer parte de um dos grupos de suplementação: grupo WP ou grupo Suplemento Energético. Os procedimentos envolvidos no estudo serão realizados em duas visitas no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínica de Porto Alegre, uma realizada no início e outra no final do programa de reabilitação pulmonar. Cada visita levará de 1h a 1h30 minutos e serão realizados os seguintes procedimentos:

- avaliação nutricional, composta por entrevista com nutricionista, aferição de peso, estatura, circunferência da cintura e do quadril, exame de bioimpedância e Absorciometria por Dupla Emissão de Raio-X (DEXA), que devem ser realizados antes de começar sua reabilitação pulmonar. O exame de bioimpedância é uma avaliação da sua composição corporal, onde você deitará em uma maca e colocaremos 2 eletrodos nas suas mãos e outros 2 nos seus pés, sendo esses conectados à máquina que registrará as medidas. O exame de DEXA é como um exame de raio X, que registrará uma imagem do seu corpo inteiro, enquanto você fica deitado em uma mesa de avaliação e também serve para avaliar a composição corporal. Para estes exames você precisará estar em jejum e, após estes exames, lhe ofereceremos um lanche, preencheremos um

registro alimentar seu, para saber como é seu consumo de proteínas na alimentação, e lhe orientaremos como seria a forma mais adequada desse consumo, caso seja necessário. Por fim, entregaremos o suplemento nutricional e orientaremos o seu uso, sendo que você poderá receber WP ou Suplemento Energético, de acordo com o grupo para o qual você será sorteado, sendo ambos equivalentes em calorias.

Semanalmente, uma das pesquisadoras irá visita-lo no programa de reabilitação para verificar como você está, além de esclarecer dúvidas que você possa ter e registrar dificuldades que possam aparecer na ingestão do suplemento. As avaliações de capacidade física você realizará durante sua reabilitação pulmonar, como já é de rotina do Serviço de Pneumologia, da mesma forma que os exames de sangue que fazem parte do seu acompanhamento. Dessa forma pedimos sua autorização para pegaremos os laudos dos seus resultados com sua equipe médica e também no seu prontuário assistencial.

Todas essas avaliações poderão causar a você algum desconforto, tais como: cansaço, falta de ar, tontura, palpitação no peito, dor de cabeça ou de ouvido, náusea, dor na musculatura das pernas ou suor, mas que passará em poucos minutos. Você estará sempre sendo monitorado e acompanhado por um médico ou um fisioterapeuta nas avaliações físicas, e por nutricionista na avaliação nutricional. Se você tiver qualquer desses sinais, deverá falar imediatamente ao profissional que o está acompanhando. Como benefício você terá uma avaliação completa do seu estado nutricional e capacidade física, que contribuirão para o monitoramento da sua doença, na escolha do seu tratamento e nas orientações para que você tenha uma melhor qualidade de vida. Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, sendo que o seu consentimento do estudo pode ser retirado a qualquer momento e a não participação ou desistência não implicará em nenhum tipo de prejuízo a você, da mesma forma que você não terá nenhum custo, nem receberá nenhum pagamento referente aos procedimentos envolvidos.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo. Todas suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com a pesquisadora responsável Prof^a Dra Carolina Guerini de Souza, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Serviço de Nutrição, localizado no térreo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, fone (51) 33598183 ou com o Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas, que é avaliador deste trabalho, no fone (51) 3359-7640, de segunda à sexta-feira das 8 às 17 horas.

Eu, _____, aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios.

Este documento terá duas vias, sendo uma delas entregue a você e outra mantida pelo nosso grupo de pesquisa.

Nome do participante _____ **Assinatura** _____

Nome do pesquisador _____ **Assinatura** _____

Local e data: _____

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TCLE) – GRUPO CONTROLE**

**CAPACIDADE FÍSICA DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA EM REABILITAÇÃO PULMONAR COM E SEM
SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEIN – ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário nesta pesquisa, que tem por objetivo avaliar a capacidade física de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em um programa de reabilitação pulmonar com e sem a suplementação de proteínas do soro do leite, *Whey Protein* (WP).

A DPOC é um problema de saúde que afeta a capacidade respiratória, podendo causar falta de ar, mal estado nutricional e dificuldade de fazer atividades físicas, sendo que a reabilitação pulmonar é uma das intervenções mais eficazes no tratamento deste problema. Os procedimentos envolvidos no estudo serão realizados em duas visitas no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínica de Porto Alegre, uma realizada no início e outra após 8 semanas. Cada visita levará de 1h a 1h30 minutos e serão realizados os seguintes procedimentos:

- avaliação nutricional, composta por entrevista com nutricionista, aferição de peso, estatura, circunferência da cintura e do quadril, exame de bioimpedância e Absorciometria por Dupla Emissão de Raio-X (DEXA), que devem ser realizados antes de começar sua reabilitação pulmonar. O exame de bioimpedância é uma avaliação da sua composição corporal, onde você deitará em uma maca e colocaremos 2 eletrodos nas suas mãos e outros 2 nos seus pés, sendo esses conectados à máquina que registrará as medidas. O exame de DEXA é como um exame de raio X, que registrará uma imagem do seu corpo inteiro, enquanto você fica deitado em uma mesa de avaliação e também serve para avaliar a composição corporal. Para estes exames você precisará estar em jejum e, após estes exames, lhe ofereceremos um lanche, preencheremos um registro alimentar seu, para saber como é seu consumo de proteínas na alimentação, e lhe orientaremos como seria a forma mais adequada desse consumo, caso seja necessário.

As avaliações de capacidade física são rotina do Serviço de Pneumologia, da mesma forma que os exames de sangue que fazem parte do seu acompanhamento. Dessa forma pedimos sua autorização para pegaremos os laudos dos seus resultados com sua equipe médica e também no seu prontuário assistencial.

Todas essas avaliações poderão causar a você algum desconforto, tais como: cansaço, falta de ar, tontura, palpitação no peito, dor de cabeça ou de ouvido, náusea, dor na musculatura das pernas ou suor, mas que passará em poucos minutos. Você estará sempre sendo monitorado e acompanhado por um médico ou um fisioterapeuta nas avaliações físicas, e por nutricionista na avaliação nutricional. Se você tiver qualquer desses sinais, deverá falar imediatamente ao profissional que o está acompanhando. Como benefício você terá uma avaliação completa do seu estado nutricional e capacidade física, que contribuirão para o monitoramento da sua doença, na escolha do seu tratamento e nas orientações para que você tenha uma melhor qualidade de vida. Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, sendo que o seu consentimento do estudo pode ser retirado a qualquer momento e a não participação ou desistência não implicará em nenhum tipo de prejuízo a você, da mesma forma que você não terá nenhum custo, nem receberá nenhum pagamento referente aos procedimentos envolvidos.

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo. Todas suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com a pesquisadora responsável Prof^a Dra Carolina Guerini de Souza, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Serviço de Nutrição, localizado no térreo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, fone (51) 33598183 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas, que é avaliador deste trabalho, no fone (51) 3359-7640, de segunda à sexta-feira das 8 às 17 horas.

Eu, _____, aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios.

Este documento terá duas vias, sendo uma delas entregue a você e outra mantida pelo nosso grupo de pesquisa.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e data: _____

APÊNDICE C– INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Código Identificador: _____ Gênero: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Telefones: _____

Estágio do DPOC : _____

Tempo de diagnóstico e tto médico: _____

Doenças associadas: _____

Fumante: Idade de início _____ Tempo _____ Cigarros/dia _____ Palheiros/dia _____

Se parou, há quanto tempo? _____ Índice tabágico _____ maços-ano

MMRC _____ BODE _____ GOLD espirom _____ GOLD ABCD _____

Gasometria: pH _____ PaCO₂ _____ PaO₂ _____ Sat _____

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Medicação	Dosagem	Qtdade

FUNÇÃO PULMONAR PÓS BD

CVL: ____l, ____% prev CVF: ____l, ____% prev

VEF₁: ____l, ____% prev VEF₁/CVF: _____ Resposta BD: Sim () Não ()

CPT: ____l, ____% prev VR: ____l, ____% prev VR/CPT: _____%

DLCO: _____, _____% prev

TESTES DE EXERCÍCIO

TC6min: ____ m ____% SpO₂b ____% SpO₂f ____% Borgdb ____ Borgdf ____ Borgpb ____ Borgpf ____

TECPMAX: VO₂máx _____, _____% prev Tempo teste: ____ Carga ____ Watts VE _____, _____%

SpO₂b ____% SpO₂f ____% Borgdb ____ Borgdf ____ Borgpb ____ Borgpf ____

TE *endurance*: carga _____Watts Tempo ____seg VO₂ _____, _____% prev VE _____, _____%

SpO₂b ____% SpO₂f ____% Borgdb ____ Borgdf ____ Borgpb ____ Borgpf ____

Força de MIs: Teste isométrico: _____ Carga 1 RM: _____

Hand Grip: _____

ANTROPOMETRIA, DEXA, BIOIMPEDÂNCIA E BIOQUÍMICA

Peso usual: _____ Peso atual: _____ Estatura: _____

Cintura: _____ Quadril: _____

Diagnóstico nutricional: _____

Ângulo de Fase:	Gasto basal por BIA:
Braço Direito:	Braço Esquerdo:
Perna Direita:	Perna Esquerda:
Tronco:	Abdômen:
MM:	MG:
% gordura corporal:	MM Apendicular:
MLG:	IMLG:
PCR:	Ureia:
Creatinina:	TGO:
TGP:	

APÊNDICE D – REGISTRO ALIMENTAR

Código Identificador: _____

Gênero: _____ **Data:** _____

Por favor, anote todos os alimentos e líquidos que você consumiu por um dia inteiro, desde que levantou até ir dormir (balas e chicletes devem ser anotados também).

- Utilize pesos, medidas e marcas que constam nas embalagens dos alimentos ou bebidas para indicar a quantidade de alimento/bebida que você consumiu.
- No caso de alimentos ou bebidas preparados em casa, use medidas como colher de sopa, colher de chá, concha, xícara, copo, prato, etc.
- Por favor, não altere seu consumo usual de alimentos ou bebidas a fim de que o registro represente a sua dieta habitual.

- **Siga o modelo abaixo:**

Turno	Local	Alimento	Quantidade
MANH Ã	Casa	<i>Café solúvel com leite integral</i> <i>Açúcar</i>	<i>1 caneca (250ml)</i> <i>1 colher de chá</i>
	Escola	<i>Barra de cereal morango c/ chocolate</i>	<i>1 unidade</i>

DIA DA SEMANA: ___/___/___ seg ter qua qui sex sab dom

Hora	Alimento – marca do produto	Quantidade – medida caseira ou gramas

APÊNDICE E - ORIENTAÇÕES SOBRE O CONSUMO DE PROTEÍNAS

Durante o tempo em que estiveres participando deste estudo é muito importante que sigas as recomendações sobre o consumo de proteínas que, assim como as sessões de reabilitação que você estará realizando. Você deve ingerir todos os dias no mínimo 20 gramas de proteína nas refeições: café da manhã, almoço e jantar. Para que você atinja esta recomendação, elaboramos uma tabela com opções de refeições já calculadas que vão fornecer a quantidade de proteína necessária. Dessa forma, esteja sempre atento as combinações (tipos) e porções (quantidade) de alimento.

Para o preparo das refeições, utilize temperos naturais como orégano, manjericão, pimentas e etc. Consuma legumes, verduras, saladas e demais hortaliças à vontade e evite embutidos (salsicha, peito de peru, presunto, mortadela, linguiça...).

OPÇÕES DE CAFÉ DA MANHÃ

Opção 1: Iogurte com linhaça e pão com requeijão

- Iogurte natural desnatado (1 pote) + linhaça (2 colheres de sopa)
- Pão integral (1 fatia) + requeijão (1 colher de sopa)

Opção 2: Sanduíche de pão integral com queijo requeijão

- Pão integral (2 fatias) + queijo muçarela (2 fatias) + requeijão (1 colher de sopa)

Opção 3: Leite e sanduíche de pão francês (cacetinho) com requeijão e queijo

- Leite (1 copo – 200mL)
- Pão francês (1 unidade) + requeijão (1 colher de sopa) + queijo muçarela (1 fatia)

Opção 4: Mingau de aveia (sugestão: adicione canela ou cacau em pó, pode ser consumido com frutas)

- Leite (1 e ½ copos) + aveia (5 colheres de sopa)

Opção 5: Leite + panqueca de aveia recheada com queijo

- Leite (1 copo)
- Aveia (2 colheres de sopa) + ovo (1 unidade) + queijo (2 fatias)

Modo de preparo: misture a aveia com o ovo, despeje em uma frigideira pequena, untada com um fio de óleo, e leve para o fogo baixo cuidando para não queimar. Vire a massa da panqueca quando estiver cozida, adicione o queijo e aguarde derreter para desligar o fogo.

Opção 6: Iogurte + bolo de banana de micro-ondas

- Iogurte natural (1 pote)
- Banana (1 unidade) + aveia ou farinha de trigo integral (4 colheres de sopa) + ovo (1 unidade) + mel (1 colher de sobremesa) + fermento químico (1 colher de cafezinho). Opcional: canela em pó à gosto.

Modo de preparo: em uma caneca (300mL) amasse a banana e em seguida adicione o ovo, a aveia, o mel e a canela em pó, misture bem. Acrescente o fermento com cuidado, sem bater e leve ao micro-ondas por 3 minutos.

OPÇÕES DE ALMOÇO E JANTAR

A principal fonte de proteína nessas refeições deve ser pelo menos uma porção média de carnes* de gado, peixe, frango, porco, entre outras. Além disso, você deve consumir pelo menos duas porções de carboidratos* e uma porção de leguminosas*. Caso não haja leguminosa, solicitamos que você inclua uma porção de fruta* na sua refeição (pode ser consumida como sobremesa).

*1 porção média de CARNE = 1 bife médio de gado / 1 pedaço grande de carne de panela/ 4 colheres de sopa de carne moída/ 1 bife médio de peito de frango/ 1 sobrecoxa média/ 2 coxas médias/ 1 filé grande de peixe/ 4 colheres de sopa de atum ou sardinha, conservados em água, escorridos/ 1 unidade média de bisteca de porco;

*1 porção de CARBOIDRATO = 1 pegador raso de macarrão integral / 1 pegador raso de macarrão / 1 unidade pequena de batata doce / 1 pedaço pequeno de aipim / 1 unidade pequena de batata inglesa/ 1 colher de servir de arroz integral = 3 colheres de sopa de arroz integral/ 1 colher de servir de arroz branco = 2 colheres de sopa de arroz branco;

* 1 porção de LEGUMINOSA= 1 concha média de feijão/ 1 concha pequena de lentilha / 5 colheres de sopa de ervilha/ 2 colheres de sopa cheias de grão de bico;

*1 porção de FRUTA= 1 maçã média/ 1 banana /1 laranja grande/ 2 pêssegos/ 1 fatia grande de melão/1 fatia pequena de melancia/ ½ manga média/ 1 pera média/ 20 morangos/ 2 bergamotas pequenas/ 3 ameixas vermelhas médias/ 4 ameixas secas/ 5 damascos/ 3 colheres de sopa de abacate/1 cacho de uvas médio/ 8 uvas “dedo de dama”/2 fatias finas de abacaxi/ 1 caqui grande/ 2 goiabas médias/ 2 figos frescos /2 kiwis médios/ 2 fatias finas de mamão;

Opção 1: Arroz branco (2 colheres de servir) + lentilha (1 concha – com grão) + 2 coxas de frango

Opção 2: Macarrão (2 pegadores) + carne moída (4 colheres de sopa) + 1 banana

Opção 3: Batata (1 unidade média) **OU** aipim (2 pedaços médios) +5 colheres de sopa de ervilha + 1 bife médio de gado

Opção 4: Sanduiche (2 fatias de pão) com requeijão (1 colher de sopa) e atum(4 colheres de sopa) + 1 maçã

Caso surja qualquer dúvida, entre em contato com Priscila Zanella pelo whats (51)993582938 ou pelo e-mail priscila_zanella@hotmail.com.