

FERNANDA VIANA PAULIN

Efeito da suplementação de vitamina B12 e da reabilitação pulmonar por 8 semanas no desempenho aeróbio em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Campo Grande

2015

FERNANDA VIANA PAULIN

Efeito da suplementação de vitamina B12 e da reabilitação pulmonar por 8 semanas no desempenho aeróbio em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

Área de Concentração: Resposta ao
Exercício e Saúde Humana

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller

Campo Grande

2015

Nome: PAULIN, Fernanda Viana

Título: Efeito da suplementação de vitamina B12 e da reabilitação pulmonar por 8 semanas no desempenho aeróbio em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Sílvio Assis de Oliveira Junior

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Profa. Dra. Laís Alves de Souza Bonilha

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Paulo de Tarso Müller por ter me transferido, tão generosamente, tantos ensinamentos novos, sempre com muita dedicação, paciência e disponibilidade. Também o agradeço por ter me dado todo apoio necessário à realização e conclusão do meu trabalho e por toda compreensão dos percalços que surgiram durante esta caminhada.

Ao professor Dr Alessandro de Moura Zagatto, que inicialmente foi meu orientador e colaborou de maneira significativa para a idealização desta pesquisa, meu sincero agradecimento.

Meu agradecimento eterno à equipe do Ambulatório e Laboratório de Pneumologia e Fisiologia do Exercício, que contribuíram de maneira importantíssima para a realização desta pesquisa, tanto pela valiosa ajuda no recrutamento e agendamento dos participantes, quanto na participação ativa como equipe multiprofissional no processo prático da pesquisa e, ao técnico de enfermagem e estudante de fisioterapia, meu colega e amigo, Alessandro. O colaborador, secretário e amigo Vander, bem como todos os outros colaboradores do serviço que me receberam com tanto carinho e compreensão.

Agradeço aos professores Dr. Gustavo Christofolletti e Dra. Laís Alves de Souza Bonilha, por participarem da pré-defesa e contribuírem para melhoria deste trabalho.

Um agradecimento especialíssimo a todos os participantes que tornaram este trabalho possível, estando sempre disponíveis, pontuais e tão responsáveis com a pesquisa como nós, os principais envolvidos.

Agradeço ao Prof. Dr. Joel Ferreira pelo empréstimo dos cicloergômetros do Departamento de Educação Física para realização da reabilitação pulmonar.

Meu agradecimento às funcionárias da UFMS Vera e Áurea, pela paciência e disponibilidade em ajudar sempre no que foi necessário durante este percurso.

Agradeço profundamente à minha família, que mesmo à distância, me incentivou a estudar e continuar buscando conhecimento e melhor capacitação. Aos meus pais e minha irmã, que foram os pilares fundamentais, tanto pela compreensão e parceria, quanto pela paciência e amor dedicados a mim. Aos meus

amigos que aguentaram tantos “não posso, preciso estudar”, “não posso, tenho coleta” e que mesmo assim não desistiram de mim.

Agradeço também meus colegas de profissão do meu ambiente de trabalho, Laís Caroline, Juliana, Daniel, Daiani, Darliane e Ana Maranhão por tanta ajuda e colaboração, sem deixar de citar meus pacientes, de quem por muitas vezes precisei me ausentar.

Por fim, agradeço à Deus, que me concedeu à vida, saúde e inteligência para chegar até aqui, me dando a oportunidade de realizar mais uma etapa, que não foi fácil, mas repleta de boas bagagens e gratidão, uma etapa de tantas que ainda pretendo cumprir.

O que vale na vida não é ponto de partida,

e sim a caminhada.

Caminhando e semeando,

No fim terás o que colher.

(Cora Coralina)

RESUMO

PAULIN, F. V. **Efeito da suplementação de Vitamina B12 e da reabilitação pulmonar por 8 semanas no desempenho aeróbio em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.** 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2015.

Os programas de reabilitação pulmonar (RP) já são bem definidos e estabelecidos na literatura mundial, na melhora da função cardiovascular e muscular, otimizando a realização das atividades de vida diárias. Porém os benefícios associados à suplementação de fatores ergogênicos ou vitamínicos, como a vitamina B12, ainda são pouco estudados na população com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O objetivo deste estudo foi verificar o efeito no desempenho aeróbio da suplementação duplo-cega de vitamina B12 na RP por 8 semanas em portadores de DPOC, estádios III e IV. Avaliados 32 pacientes com DPOC, divididos em 4 grupos de 8 participantes cada, todos submetidos à avaliação funcional completa, análises sanguíneas, além de teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental pré intervenção e dois TECP de carga constante (pré e pós) para avaliação de *endurance* (Tlim) e comportamento cinético do VO₂ (tau e tempo de resposta média). A RP foi executada por 8 semanas, com 3 sessões semanais de aproximadamente 40 minutos de duração. Conforme randomização foi oferecida suplementação de vitamina B12 ou placebo (maltodextrina). A análise estatística foi realizada através de teste pareado intragrupo e análise de variância de uma e de três vias para observação de interação entre fatores. Verificado aumento do Tlim com a suplementação de vitamina B12 e exercício ($p=0,04$) e aceleração do tempo de resposta média (MRT) com suplementação de vitamina B12 e exercício próximo da significância estatística ($p=0,07$). Também houve melhora do comportamento cinético do VO₂ (tau) na avaliação da interação com o exercício ($p=0,008$). Os achados indicam a necessidade de mais estudos sobre os efeitos da suplementação de vitamina B12 associada à RP na melhora do desempenho aeróbio e tolerância ao exercício no paciente com DPOC.

Palavras chave: DPOC, vitamina B12, suplementos dietéticos, exercício.

ABSTRACT

PAULIN, F. V. **B12 Effect of supplementation and pulmonary rehabilitation for 8 weeks in aerobic performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** 2015. Dissertation (Master's degree) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2015.

The pulmonary rehabilitation (PR) are well defined and established in the literature, in improving cardiovascular and muscle function, optimizing the performance of daily living activities. But the benefits associated with supplementation of ergogenic or vitamin factors, such as vitamin B12, are still poorly studied in the population with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The objective of this study was to verify the effect on aerobic performance of the double-blind supplementation of vitamin B12 in RP for 8 weeks in patients with COPD stages III and IV. Evaluated 32 patients with COPD were divided into 4 groups of 8 participants each, all underwent complete functional assessment, blood tests beyond cardiopulmonary exercise test (CPET) incremental pre intervention and two constant load CPET (pre and post) for evaluation endurance (T_{lim}) and kinetic behavior of VO_2 (tau and time average response). The RP was performed for 8 weeks, with three weekly sessions of about 40 minutes long. According to randomization was offered vitamin B12 or placebo supplementation (maltodextrin). Statistical analysis was performed using paired test intragroup and analysis of and "analysis of variance of one and three ways to observe interaction between factors. Verified increased T_{lim} supplementation with vitamin B12 and exercise ($p = 0.04$) and acceleration of the average response time (MRT) supplemented with vitamin B12 and exercise close to statistical significance ($p = 0.07$). There was also improvement of the kinetic behavior of VO_2 (tau) in the evaluation of the interaction with exercise ($p = 0.008$). The findings indicate the need for further studies on the effects of vitamin B12 supplementation associated with RP on the improvement of aerobic performance and exercise tolerance in patients with COPD.

Keywords: COPD, vitamin B12, dietary supplements, exercise.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

OMS – Organização mundial da saúde

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

ERS – *European Respiratory Society*

IMC – Índice de massa corpórea

Kg – Quilograma

VO₂ – Consumo de oxigênio

ATS – *American Thoracic Society*

AVD – Atividade de vida diária

DP – Desvio padrão

Ex – Exercício

P – Placebo

S – Suplementado

MMII – Membros inferiores

MMSS – Membros superiores

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

Pa,O₂ - Pressão arterial de oxigênio

Pa,CO₂ - Pressão arterial de gás carbônico

Hb - Hemoglobina

Ht – Hematócrito

CCQ - Questionário clínico para DPOC

DLCO - Capacidade de difusão do monóxido de carbono

Tlim - Tempo limite de tolerância

τ –Tau (Constante de Tempo)

TD - *Time delay* (Tempo de Atraso)

MRT – *Mean response time* (Tempo de Resposta Média)

TECP – Teste de exercício cardiopulmonar

W - watts

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

| | Página |
|---|---------------|
| Tabela 1. Principais características basais totais e por grupos..... | 38 |
| Tabela 2. Variáveis de função pulmonar e de análise sanguínea, total e por grupos..... | 39 |
| Tabela 3. Principais variáveis de TECP incremental, total e por grupos..... | 39 |
| Tabela 4. Principais variáveis de TECP em carga constante, total e por grupos..... | 40 |
| Figura 1. Evolução da carga em cicloergômetro, semana a semana, durante reabilitação pulmonar nos grupos..... | 41 |
| Figura 2. Evolução do comportamento da pressão arterial diastólica no período pré e pós programa de reabilitação e controle para todos os grupos..... | 41 |
| Tabela 5. Variáveis de TECP em carga constante (3-ANOVA) para os três principais determinantes de ajuste aeróbio..... | 42 |
| Figura 3. Número de participantes por grupos com nível de vitamina B12 inferior ao valor de referência mínimo (150pg/mL), ($p>0,05$ entre os grupos)..... | 42 |
| Figura 4. Representação 3D da correlação entre nível de vitamina B12 sérica (pg/mL) e $VO_{2\text{pico}}$ (mL/min/kg), ajustado para nível de hemoglobina (g%)..... | 43 |

SUMÁRIO

| | Página |
|---|--------|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 15 |
| 2.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)..... | 15 |
| 2.1.1. Desempenho aeróbio no exercício..... | 16 |
| 2.1.2. Limitação Muscular Respiratória..... | 20 |
| 2.1.3. Limitação Muscular Periférica..... | 20 |
| 2.1.4. Limitação Cardiovascular..... | 21 |
| 2.1.5. Reabilitação Pulmonar..... | 22 |
| 2.2. Nutrição e Capacidade de Exercício..... | 23 |
| 2.2.1. Nutrição no DPOC..... | 23 |
| 2.2.2. Vitamina B12..... | 25 |
| 3. OBJETIVOS | 28 |
| 3.1. Objetivos Específicos..... | 28 |
| 4. MÉTODOS | 29 |
| 4.1. Seleção da Amostra..... | 29 |
| 4.2. Critérios de Inclusão..... | 30 |
| 4.3. Critérios de Exclusão..... | 30 |
| 4.4. Delineamento do Estudo..... | 31 |
| 4.5. Procedimentos Metodológicos..... | 32 |
| 4.5.1. Teste de Função Pulmonar (espirometria)..... | 32 |
| 4.5.2. Teste de Difusão do Monóxido de Carbono..... | 32 |
| 4.5.3. Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) Incremental..... | 33 |
| 4.5.4. Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) em Carga Constante..... | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 4.5.6. Coleta e Análise Sanguínea..... | 34 |
| 4.5.6. Gasometria Arterial..... | 35 |
| 4.5.7. Análise dos Dados..... | 35 |
| 4.6. Suplementação..... | 36 |
| 4.7. Reabilitação Pulmonar..... | 37 |
| 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 38 |
| 6. RESULTADOS..... | 39 |
| 7. DISCUSSÃO..... | 45 |
| 8. CONCLUSÃO..... | 51 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 52 |
| 10. Apêndices e Anexos..... | 62 |

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade de alta prevalência no mundo que causa obstrução ao fluxo aéreo e associa-se a efeitos pulmonares e sistêmicos, relacionado ao tabagismo e queima de biomassa.

Não só o comprometimento pulmonar é referido e observado nos pacientes com DPOC, mas também fraqueza dos músculos respiratórios e periféricos, alterações nutricionais e a inatividade física crônica conseqüente da queixa constante de dispnéia, interferindo de maneira significativa na realização das atividades de vida diária e piora da qualidade de vida.

Além do tratamento farmacológico convencional, impõem-se também o tratamento com a reabilitação pulmonar por equipe multiprofissional. Além disso, já existem estudos da aplicação de fatores ergogênicos e vitamínicos como as vitaminas D e E como suplementação na otimização do tratamento, visando alvos específicos nas vias do estresse oxidativo, função mitocondrial e ação direta nos músculos.

A associação da suplementação desses fatores ergogênicos e vitamínicos associados ao treinamento físico nos portadores de DPOC parecem ser uma excelente alternativa de tratamento, porém, ainda não foi amplamente pesquisada.

Com base nisto, justificou-se a realização deste estudo com a aplicação da suplementação de vitamina B12 na reabilitação pulmonar por 8 semanas, para avaliação do desempenho funcional nos portadores de DPOC.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dispnéia, intolerância ao exercício e alterações bioenergéticas são problemas comuns aos portadores de doença pulmonar crônica. Além da limitação ventilatória, a disfunção dos músculos periféricos também potencializa a intolerância ao exercício e piora a qualidade de vida nesses pacientes. Assim, o programa de reabilitação pulmonar por meio de exercícios físicos, enfoca a melhora dos fatores patológicos, além de recondicionar o indivíduo para melhores índices de força muscular, capacidade aeróbia, aumentando assim suas habilidades de independência e melhorando, portanto, a qualidade de vida desses pacientes, como os portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

2.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

A DPOC é uma doença respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo. Obstrução esta geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada principalmente pelo tabagismo (RABE et al., 2006). Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz conseqüências sistêmicas significativas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que 65 milhões de pessoas no mundo tem DPOC de moderada a grave e que mais de 3 milhões de pessoas com DPOC morreram no ano de 2005. Em 2002, a DPOC foi a quinta causa de mortalidade mundial e a perspectiva é que para 2020, seja a terceira causa de mortalidade no mundo. No Brasil, estima-se que sua prevalência seja de 7,3 milhões de indivíduos (CDC, 2015; RABE et al., 2006).

De caráter multifatorial e repercussões sistêmicas, o sintoma mais referido é a tosse produtiva, que pode ser diária ou intermitente, preceder a dispnéia ou aparecer simultaneamente a ela. Por sua grande frequência no fumante, muitos

pacientes não a percebem como um sintoma de doença, considerando-a apenas como o “pigarro do fumante”. Bem como a tosse, a dispnéia também é muito referida, sendo o principal reflexo associado à incapacidade física, redução da qualidade de vida e pior prognóstico nesses pacientes (RABE et al., 2006).

Desta forma, a queixa de sintomas respiratórios crônicos associados ao hábito tabágico, deve levar a suspeita clínica da doença. O diagnóstico é realizado principalmente através da espirometria, com notável redução irreversível do Volume Expirado Forçado no 1º segundo após expiração forçada após uma inspiração máxima (VEF_1) e da relação VEF_1 sobre a Capacidade Vital Forçada (CVF), VEF_1/CVF . Esta limitação ocorre quando a relação VEF_1/CVF é <70% do valor previsto para uma população de referência (II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, 2004).

Considerando os dados obtidos na espirometria, classifica-se a DPOC em 4 graus de gravidade: 1) Estádio I (DPOC leve): $VEF_1 \geq 80\%$; 2) Estádio II (DPOC moderado): VEF_1 entre 30% e 50%; 3) Estádio III (DPOC grave): VEF_1 entre 30% e 50% e 4) Estádio IV (DPOC muito grave): $VEF_1 < 30\%$ do valor previsto para uma população de referência (RABE et al., 2006).

O diagnóstico precoce, correto e o estadiamento da doença são de extrema importância para estabelecer o prognóstico e hierarquizar o tratamento, que deve contemplar a melhora do desempenho aeróbio, diminuído principalmente pela tríade: limitação muscular respiratória, periférica e cardiovascular.

2.1.1. Desempenho aeróbio no exercício

Não só de alterações respiratórias manifesta-se a DPOC. As repercussões sistêmicas como alterações hormonais, metabólicas e musculoesqueléticas, são consideradas consequência de fatores como estresse oxidativo, liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos e disfunção da musculatura esquelética, traduzida por alterações estruturais, perda de força e resistência muscular, além da diminuição do desempenho aeróbio (RODRIGUES et al., 2008).

Os pacientes com DPOC comumente se queixam de dispnéia e fadiga ao se exercitarem, que durante o esforço têm causa multifatorial. Entre os principais

fatores, podem ser citados: 1) limitação ventilatória; 2) disfunção muscular esquelética e 3) disfunção cardíaca. A intolerância ao exercício provavelmente resulta de interação complexa entre esses fatores (DOURADO, 2011), sendo que a intervenção sobre um ou mais desses fatores, pode resultar em melhora e ganho em qualidade de vida nesses pacientes.

Os músculos dos pacientes com DPOC podem apresentar diminuição de força, devido ao catabolismo prevalecer sobre o anabolismo, diminuição de tônus, alterações da morfologia e bioenergética muscular (DOURADO et al.; 2006).

Portadores de DPOC freqüentemente apresentam diminuição da *endurance* e fraqueza dos músculos respiratórios devido a praticamente dois fatores musculares importantes, que podem levar a deterioração da função e da estrutura muscular: 1) fator extrínseco, como as alterações geométricas da parede torácica, do volume pulmonar e fatores metabólicos sistêmicos e 2) fatores intrínsecos, associados à tamanho da fibra muscular, metabolismo muscular, tônus e comprimento do sarcômero (DOURADO et al; 2006).

Além das alterações musculares respiratórias, as disfunções musculares periféricas, levam à fraqueza, principalmente de membros superiores e inferiores nesses pacientes (BERNARD et al, 1998).

Quando expostos a situações dinâmicas repetidas, os pacientes apresentam aumento da demanda ventilatória, o que os obriga a evitar tais atividades e, com isso, desenvolvem sedentarismo crônico. Este, por sua vez, diminui a força e a massa musculares, além de reduzir o desempenho aeróbio, resultando em aumento da demanda ventilatória para execução das mesmas atividades, fechando assim o ciclo denominado dispnéia-sedentarismo-dispnéia (DOURADO, 2011).

Devido a este ciclo, a intolerância ao exercício aparece, e acontece quando o indivíduo é incapaz de sustentar uma determinada carga de exercício por tempo suficiente para que a tarefa seja completada (MALTAIS et al., 2013). Quando a demanda de oxigênio excede o desempenho aeróbio em metabolizá-lo, o resultado é a sensação de dispnéia e fadiga dos membros inferiores, além de dor (DOURADO, 2011). Esta intolerância pode ser avaliada através do estado funcional, que se refere à capacidade de realizar tarefas e atividades que as pessoas julgam necessárias ou desejáveis para suas vidas (DOURADO, 2011; STEELE et al., 2003).

Podemos dizer que a atividade física na vida diária pode ser considerada a “totalidade dos movimentos produzidos por músculos esqueléticos durante as funções normais da vida diária” (STEELE et al., 2003).

A avaliação do estado funcional e da aptidão cardiorrespiratória pode ser obtida por meio de diversos protocolos, como os testes de exercício cardiopulmonar (TECP) em laboratório e também a aplicação de instrumentos, como o questionário clínico (CCQ) para DPOC (Anexo 2). Em função da dispnéia, muitos pacientes passam a ter um estilo de vida sedentário e marcado pela inatividade física, alterando assim não só o percentual de fibras do tipo I, mas também diminuição de enzimas oxidativas e manutenção de enzimas glicolíticas (DOURADO, 2011). Como consequência, resulta em lactacidose precoce e intolerância ao exercício.

Diversos parâmetros são avaliados nos programas de exercício e previamente a eles, como uma maneira de nortear a prescrição de exercício individualizada. Os principais parâmetros avaliados são: a carga de trabalho (W), o pulso de oxigênio, o VO_{2PICO} , VO_2 no limiar anaeróbio e mais atualmente os marcadores oxidativos (Merken et al., 2005).

Para esta avaliação, o TECP surge como importante instrumento de avaliação da aptidão física e funcional dos pacientes com DPOC, sendo a maior justificativa para seu uso o fato de que não há nenhum atributo clínico obtido no repouso capaz de prever a aptidão cardiorrespiratória, seja numa população saudável ou de doentes crônicos (DOURADO, 2011).

Os TECP realizados em laboratório podem ser subdivididos em incremental e de carga constante. O melhor índice capaz de traduzir a intolerância ao exercício gradual é o VO_{2pico} . Valores inferiores a 1,96L do desvio-padrão ou inferiores a 40% dos valores considerados normais caracterizam intolerância ao exercício acentuada (ERS, 1997).

O TECP pode quantificar objetivamente o desempenho aeróbio, identificar os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício, estabelecer índices prognósticos, monitorizar a progressão da doença e quantificar a melhora do desempenho aeróbio após intervenções (ERS, 1997).

O principal objetivo do TECP é sobrecarregar significativamente o grupo muscular exercitado, necessitando assim, que grandes grupos musculares sejam envolvidos. Por isso uma das escolhas é o uso do cicloergômetro para sua

realização, pelas razões técnico-operacionais, nível de padronização e adequado *stress* sistêmico (NEDER & NERY, 2002).

Segundo a *European Respiratory Society* (MALTAIS, 2013), o índice que melhor traduz a incapacidade de realizar determinada tarefa de maneira satisfatória é a captação pulmonar de oxigênio no pico do exercício incremental ($VO_{2\text{pico}}$). Quando o indivíduo consegue atingir $VO_{2\text{pico}}$ dentro do intervalo de confiança de 95% dos valores de referência, a tolerância ao exercício é considerada normal.

O TECP incremental é especialmente útil para definir a tolerância máxima ao exercício e seus possíveis fatores limitantes, estimar de modo não invasivo o limiar de lactato (θL), selecionar possíveis candidatos à reabilitação cardiopulmonar e avaliar respostas pós-intervenção. Testes pré-reabilitação podem ser indicados para nortear a intensidade de treinamento, baseada na frequência cardíaca, carga ou intensidade de sintomas (NEDER & NERY, 2002; DOURADO, 2011).

Já os TECP de carga constante, são normalmente delineados para avaliar a capacidade de *endurance* ou para avaliar o componente cinético das variáveis fisiológicas durante o exercício, entre elas, o comportamento cinético do consumo de oxigênio. Para avaliação da *endurance*, é analisado o tempo total de exercício suportado pelo paciente (TLim), e para avaliação do comportamento cinético da captação pulmonar de oxigênio (VO_2) em resposta ao exercício com carga constante, analisa-se a fase não estável de mudanças rápidas nos valores de VO_2 em que a constante de tempo *tau* (τ) do VO_2 é definida (NEDER & NERY, 2002; DOURADO, 2011).

Faz-se importante também, a aplicação de questionários como instrumento de avaliação do estado funcional, pois além de suas vantagens como o baixo custo é de fácil aplicação. O questionário clínico para DPOC (CCQ) (Anexo 2) foi desenvolvido em 2003 e contém 10 itens, com três domínios (sintomas, estado funcional e estado mental), é validado e amplamente utilizado em pesquisas e na prática clínica (LANGHAMMER; JONES, 2013). Representa a realidade percebida pelo paciente com DPOC, que pode ser expressa de modos únicos e singulares mesmo entre os indivíduos com a mesma gravidade da doença.

2.1.2. Limitação Muscular Respiratória

Nos pacientes com DPOC, a ventilação resultante do exercício está frequentemente elevada, como resultado do aumento do espaço morto, de anormalidades de troca gasosa, do aumento da ventilação relacionada com a diminuição crônica do desempenho aeróbio e pela disfunção muscular esquelética (DOURADO, 2011), levando a uma ventilação ineficiente ou “desperdiçada”.

Além disso, a perda da capacidade elástica pulmonar e a limitação progressiva do fluxo aéreo atrasam o esvaziamento normal dos pulmões, resultando em aprisionamento aéreo, levando ao aumento da capacidade residual funcional e diminuição da capacidade inspiratória (CI), o que pode agravar-se sobremaneira no exercício (FREITAS et al., 2007; O’DONNELL et al., 2001).

A DPOC afeta os músculos respiratórios, responsáveis pelo adequado mecanismo do sistema ventilorrespiratório. A hiperinsuflação pulmonar leva esses músculos à desvantagem mecânica, gerando fraqueza e recrutamento da musculatura acessória da inspiração e, apesar da expiração ser passiva, também há o desgaste desta musculatura respiratória, devido à expiração forçada realizada por estes pacientes (SÁNCHEZ et al., 2001).

Essas limitações ventilatórias, associadas às limitações musculares periféricas e cardiovasculares, compromete efetivamente, o desempenho aeróbio e a tolerância ao exercício nos pacientes com DPOC.

2.1.3. Limitação Muscular Periférica

Além do comprometimento respiratório, os pacientes com DPOC apresentam perda de massa magra corporal, o que resulta em disfunções musculares esqueléticas, com perda progressiva de massa muscular periférica e a presença de anormalidades bioenergéticas, levando à diminuição do desempenho aeróbio no exercício e da qualidade de vida nesses pacientes (MARQUIS et al., 2002; CELLI et al., 2008).

Segundo Debigaré & Maltais (2008), a maior causa de intolerância ao exercício em pacientes com DPOC é a disfunção dos músculos locomotores.

Embora a musculatura dos membros inferiores (MMII) seja a maior responsável pela limitação em atividades como andar, subir escadas e outras atividades de vida diária (AVD) sabe-se que muitas das AVDs são realizadas com os membros superiores (MMSS), também pouco toleradas pelos pacientes com DPOC, especialmente de maneira não sustentada (MMSS na altura dos ombros sem apoio) (MIRANDA et al., 2011).

O desequilíbrio entre oferta e utilização de energia, é a provável causa do mecanismo de intolerância ao exercício nesta população, pois a capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos periféricos está significativamente reduzida (DOURADO, 2011).

Nos grupos musculares dos MMII, as mudanças estruturais resultam em diminuição no desempenho de exercício global, evoluindo com conseqüente descondicionamento, por redução das atividades físicas da vida diária na tentativa de diminuir a sensação de dispnéia. Apesar do nível de AFVD parecer ser um fator determinante nas alterações musculares periféricas, essas também seriam moduladas por outros fatores locais e sistêmicos, como inflamação, estresse oxidativo, uso de fármacos, distúrbios nutricionais e limitações cardiovasculares (DOUCET et al., 2010).

2.1.4. Limitação Cardiovascular

A integração dos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular constitui um complexo e sofisticado mecanismo de geração de energia durante o exercício físico. Para avaliar a integração cardiopulmonar durante o exercício, o limiar anaeróbio (LA) tem sido um importante índice de avaliação de desempenho aeróbio (CARUSO et al., 2012).

Nos pacientes com DPOC, as restrições ventilatórias que ocorrem durante o exercício tem grande potencial para determinar os efeitos significativos sobre a função cardiovascular. Naqueles com estágio III (grave), a hiperinflação dinâmica ao esforço é associada a um menor pulso de oxigênio (PuO_2), variável relacionada com o volume sistólico e a diferença arteriovenosa de oxigênio, um estimador do volume sistólico durante o exercício (RAMPONI et al., 2013).

Sabe-se também que o aprisionamento aéreo e o conseqüente aumento da pressão atrial direita comprometem a função cardíaca durante o exercício nesses pacientes (NICI et al, 2006). Durante o exercício, a hiperinflação dinâmica pode reduzir progressivamente o volume de ejeção do ventrículo esquerdo, uma vez que aumenta as pressões intratorácicas e, conseqüentemente, diminui a pré-carga, reduzindo tanto o retorno venoso quanto o volume do ventrículo esquerdo (RAMPONI et al., 2013).

Dois estudos em portadores de DPOC demonstraram reduções significativas na velocidade de onda do pulso aórtico com o treinamento físico e não demonstraram reduções significativas na pressão arterial média (BOLTON et al., 2014).

Neste contexto, diversos estudos observaram benefícios do treinamento físico no sistema cardiovascular em pacientes com DPOC, entretanto, diferentemente dos benefícios musculares, as alterações cardíacas com o treinamento são difíceis de serem documentadas. Os efeitos do treinamento físico no sistema cardiovascular, portanto, são pouco conhecidos, fazendo-se necessários novos estudos neste segmento (DOURADO, 2011).

2.1.5. Reabilitação Pulmonar

Além do tratamento farmacológico com uso de broncodilatadores por via inalatória e oral, principalmente os b-agonistas, diferentes programas de reabilitação pulmonar têm sido propostos nos últimos anos.

Muito bem abordado e discorrido pela literatura, o programa de reabilitação pulmonar por meio de exercícios físicos, é capaz de promover adaptações em resposta ao aumento do estresse oxidativo, proporcionando aos músculos maior capacidade antioxidante (FERREIRA *et al.*, 2007).

Estes programas são essenciais para pacientes com DPOC, pois visam aumentar a tolerância ao exercício, melhorar a força e *endurance* dos músculos respiratórios e periféricos, devolver muitas vezes a independência e autonomia para realização das AVDs, além de diminuir os sintomas respiratórios, melhorando assim, a qualidade de vida (DOURADO, 2011).

Segundo Neto e Amaral (2003), o condicionamento físico ou reabilitação pulmonar devem ser realizados continuamente, por meio de uma equipe multidisciplinar, com enfoque terapêutico, suporte educativo e emocional.

A prescrição de exercícios físicos para os pacientes com DPOC, é dependente de fatores como dispnéia e intolerância ao exercício precoce (fadiga), que diminuem a resistência para execução das atividades físicas da vida diária. Assim, faz-se necessário que alguns itens de importante relevância sejam observados, como especificidade (determinada pela resposta do paciente ao exercício), intensidade (suficiente para que o participante consiga atingir os objetivos propostos) e a reversibilidade, onde os efeitos serão perdidos, caso o programa seja interrompido (PAMPLONA & MORAES, 2007).

Após a criação do documento pela ATS e ERS (NICI et al.,2006), norteou-se a prática da reabilitação pulmonar, pois este documento apresenta os avanços científicos na compreensão dos efeitos multissistêmicos da DPOC e como a reabilitação pulmonar aborda as limitações funcionais resultantes desta doença.

Seguindo os cuidados e observações necessárias para o sucesso do programa, os profissionais envolvidos, necessitam garantir aos pacientes as informações e recursos disponíveis para assisti-los na maximização de suas funções e atividades. Faz-se assim necessária orientação personalizada e assistência integrada, abrangendo não só o aspecto físico, mas também social, emocional e educacional.

2.2. NUTRIÇÃO E CAPACIDADE DE EXERCÍCIO

2.2.1. Nutrição no DPOC

Considerada também como uma doença sistêmica, a DPOC pode ter como desfecho caquexia e disfunção muscular esquelética desencadeada pela liberação de radicais livres do oxigênio, de outros produtos do metabolismo anaeróbio pelas células musculares esqueléticas (MARTINS, 2009).

Esses radicais livres evidenciam que o processo inflamatório e o estresse oxidativo estão associados, apontando a influência dos oxidantes na inflamação e também a inflamação como indutor do estresse oxidativo (STEIDL et al., 2012). Desta forma, a prática de exercícios extenuantes no paciente com DPOC, está associada com danos musculares, produção aumentada de radicais livres e, conseqüentemente, dos marcadores inflamatórios (STEIDL et al., 2012).

No metabolismo, a produção de espécies reativas é fator integrante e está presente em condições normais, envolvidos além de outras coisas, na produção de energia. Na tentativa de contrabalancear sua produção e seus potenciais efeitos negativos, o organismo dispõe de um sistema antioxidante. Quando há um desequilíbrio entre os sistemas pró e antioxidante, com predomínio do oxidante, ocorre o estresse oxidativo (CAVALCANTE & BRUIN, 2009).

O estresse oxidativo exerce um papel importante na gênese da DPOC, através de danos diretos aos componentes do trato respiratório, bem como amplificando os outros mecanismos sistêmicos, como perda de peso e disfunção muscular periférica (BARNES & CELLI, 2009).

Sendo assim, a busca por fontes antioxidantes e que reduzam a produção de radicais livres, como por exemplo, a vitamina B12, pode favorecer a diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, otimizando assim a tonicidade muscular e auxiliando as enzimas relacionadas ao metabolismo energético (SCHNECKENPOINTNER et al., 2014)

Sobre o metabolismo energético no DPOC, a prevalência de depleção nutricional é em torno de 26 a 47% (DOURADO, 2011). Freqüentemente, a desnutrição é do tipo marasmática, que constitui uma forma de adaptação à desnutrição crônica, levando à diminuição do desempenho respiratório devido à depleção das proteínas musculares (FERNANDES & BEZERRA, 2006).

Esta desnutrição pode levar à diminuição do volume corrente e do número de suspiros, provocando um colapamento alveolar e inadequada remoção das secreções, aumentando assim, a predisposição a infecções pulmonares (JOHNSON et al., 2002).

Além destes fatores pulmonares, algumas manifestações extrapulmonares da DPOC influenciam de modo negativo no metabolismo dos aminoácidos como o glutamato, glutamina e alanina, importantes no papel da glicogênese, nutrição dos

leucócitos e fibroblastos, promovendo assim, perda de massa muscular (JAGOE & ENGELEN, 2003).

Com menor massa muscular, esses músculos submetidos a trabalho aumentado apresentam conseqüentemente menor eficiência mecânica. No DPOC o gasto energético aumentado, que também é responsável por perda de peso corporal, pode ser atribuído ao hipermetabolismo decorrente do aumento do trabalho dos músculos respiratórios, o que leva a uma maior necessidade de oxigênio por eles. (JAGOE & ENGELEN, 2003).

Assim, aliada ao tratamento que inclui uma série de medidas, desde a profilaxia até a destinada correção das alterações provocadas pela doença, faz-se necessária uma avaliação nutricional por profissional nutricionista, para buscar as deficiências nutricionais, sejam elas em nível de macro ou micronutrientes como deficiência protéica, ferro, cálcio, magnésio, fósforo e potássio, bem como a deficiência de vitaminas, muitas delas responsáveis na composição do tecido conjuntivo de suporte pulmonar e síntese de enzimas e processos metabólicos (CAVALCANTE & BRUIN, 2009).

Desta maneira, a vitamina B12 pode ser uma fonte na síntese de proteínas e metabolismo de carboidratos e lipídeos, auxiliando na manutenção adequada de massa muscular, refletindo na tolerância ao exercício e qualidade de vida nos portadores de DPOC.

2.2.2. Vitamina B12

Cianocobalamina, ou vitamina B12, faz parte de uma família de compostos denominados genericamente de cobalaminas. É uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microrganismos, encontrada praticamente em todos os animais e armazenada primariamente no fígado na forma de adenosilcobalamina (GILLHAM et al., 1997; HENRY, 1999). Sua fonte natural na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente leite, carne e ovos.

Para que a vitamina B12 fique disponível ao organismo após a ingestão desses alimentos, é necessário que o pH do estômago esteja ácido, para que a B12 seja retirada dos alimentos. Além disso, é absolutamente necessário haver produção do Fator Intrínseco (FI) pelo estômago, pois é ele que se liga à vitamina B12 (em pH

alcalino) e assim sua absorção ocorre no íleo terminal (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009).

A quantidade de absorção de vitamina B12 no corpo humano é de 1µg ao dia, mas como sua absorção é de aproximadamente 50% da quantidade ingerida, a recomendação de ingestão é dobrada e acrescida de uma margem de segurança. Seu armazenamento num adulto pode ser de 3 a 5µg e encontra-se de 50 a 90% no fígado (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009).

A vitamina B12 funciona como um co-fator essencial para algumas enzimas que são direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína, um aminoácido diretamente relacionado com as doenças cardiovasculares (PANIZ et al., 2005).

A relação da suplementação de cianocobalamina tem sido bem documentada. O cobalto, presente na vitamina B12, mimetiza a hipóxia através da proteína HIF_{1α} (fator de transcrição induzido pela hipóxia), que regula a resposta celular à hipóxia (YUAN et al.; 2003). Assim, essa situação de hipóxia é detectada pelo sistema renal, que produz eritropoietina, estimulando a medula a produzir maior número de eritrócitos, melhorando a situação de hipóxia (XI et al., 2004).

A deficiência de vitamina B12 pode manifestar-se de maneira polimórficas, podendo inclusive ser assintomáticas, possíveis de ocorrer por longos períodos antes do aparecimento de qualquer sintoma. De uma maneira geral, sua deficiência pode acarretar anemia, levando a alterações de integridade e maturidade das hemácias, prejudicando o transporte do oxigênio e danos ao sistema nervoso central e periférico (PANIZ et al., 2005).

Para diagnosticar a deficiência de vitamina B12, definida quando o valor está abaixo de 150 ou 200pg/mL, a dosagem sanguínea é a mais indicada. Valores abaixo desta referência devem ser corrigidos, por via oral ou injetável, dependendo da causa da deficiência (má absorção da cobalamina alimentar, cirúrgica – gastrectomia total, alterações no funcionamento e produção do fator intrínseco, interações medicamentosas, entre outras) (PANIZ et al., 2005).

A correção por via oral pode ser realizada por ingestão diária de comprimidos revestidos de até 5000µg sem prejuízo ao organismo ou super dosagens, porém, estudos clínicos randomizados envolvendo 5 formas de tratamento, com dosagem entre 2.5 µg/dia e 1000 µg/dia, concluíram que uma dose

de até 600µg/dia seria suficiente para resultados adequados (SANZ CUESTA et al, 2012).

Estudos também apontam que a vitamina B12 pode auxiliar na regeneração muscular e a manter as reservas de energia, pois interfere na síntese de creatina, proteína essencial para manter o nível adequado de massa muscular (SILVA et al., 2003).

Pelo que se sabe, ainda não existe na literatura estudos que correlacionam a interação da suplementação de vitamina B12 com exercício físico no portador de DPOC, bem como há poucos estudos científicos evidenciando a relação da vitamina B12 com o exercício físico.

Assim, a realização de novas investigações relacionadas à elucidação da suplementação vitamínica associada às manifestações sistêmicas da DPOC, principalmente à disfunção dos músculos esqueléticos, associada ao programa de reabilitação, faz-se necessária para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento, podendo resultar em melhora da tolerância ao exercício e da qualidade de vida.

3. OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito no desempenho aeróbio da suplementação de vitamina B12 (cianocobalamina) na reabilitação pulmonar em portadores de DPOC estádios III e IV da doença.

3.1. Objetivos Específicos

- ✓ Estudar o efeito da suplementação de vitamina B12 na *endurance* (Tlim);
- ✓ Avaliar o impacto da suplementação de vitamina B12 no comportamento de ajuste cinético do consumo de oxigênio (Tau e MRT);
- ✓ Analisar as respostas significativas inerentes à reabilitação pulmonar sobre variáveis cardiovasculares.

4. MÉTODOS

O fluxograma da seleção da amostra, alocação dos participantes, acompanhamento e análise, está representado conforme *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT, 2010), Anexo 1.

Os procedimentos experimentais desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS), com o número de parecer: 437.778 (28/10/13) e inserido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

4.1. Seleção da Amostra

Foram selecionados para sorteio 69 participantes de ambos os sexos, recrutados da população total que frequenta regularmente o ambulatório especializado em DPOC na clínica de pneumologia do NHU/UFMS.

Após seleção dos possíveis participantes, iniciou-se a fase de busca e contato telefônico onde, por não sucesso de comunicação, 9 destes foram excluídos.

Com 60 possíveis participantes restantes, a randomização foi realizada por membro da equipe não envolvido diretamente com a pesquisa, por sorteio simples. Cada participante sorteado foi alocado de maneira seqüencial em um de quatro grupos, sem que os pesquisadores envolvidos participassem da divisão dos grupos, conforme descrito:

- ✓ Grupo Exercício Suplementado (Ex+S): participa do programa de reabilitação pulmonar e recebe suplementação de vitamina B12;
- ✓ Grupo Exercício Placebo (Ex+P): participa do programa de reabilitação pulmonar e recebe placebo (Maltodextrina);
- ✓ Grupo Controle Suplementado (S): não participa da reabilitação pulmonar e recebe suplementação de vitamina B12;
- ✓ Grupo Controle Placebo (P): não participa do programa de reabilitação pulmonar e recebe placebo (Maltodextrina).

Terminada a randomização com 15 participantes distribuídos em cada grupo, iniciou-se o processo de entrevista e avaliação. Nesta fase, por dificuldades financeiras, de transporte, aceitação na participação, ausência nas datas agendadas e por se enquadrarem nos critérios de exclusão, 25 participantes foram excluídos, restando, portanto, 35 participantes alocados nos 4 grupos.

Durante a evolução do estudo, 3 participantes foram excluídos: 1 participante do grupo Ex+S, por desistência na participação por questões familiares; 1 participante do grupo Ex+P devido a abstenção maior do que 40% no programa de reabilitação e 1 participante do grupo S por diagnóstico de câncer (CEC) de esôfago.

Ao final, chegou-se ao total de 32 participantes, formando 4 grupos de 8 pacientes cada.

Inicialmente ao estudo, todos os participantes foram informados dos riscos e benefícios que envolveram os procedimentos e, ao concordarem em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

4.2. Critérios de Inclusão

- ✓ Portadores de DPOC em estádios III e IV da doença, segundo critérios da GOLD (RABE et al., 2006) e otimizados no tratamento farmacológico para DPOC
- ✓ Estar no mínimo quatro semanas livres de exacerbação da doença
- ✓ Ex-tabagistas
- ✓ Sem diagnóstico prévio ou atual de outras condições cardiopulmonares como asma, doença pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca ou artropatias que não possibilitem a execução dos exercícios
- ✓ Anuência dos participantes no presente estudo, com ciência obtida pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) baseado na Resolução nº 466/2012 do Ministério da Saúde.

4.3. Critérios de Exclusão

- ✓ Participem de algum programa de reabilitação cardiopulmonar

- ✓ Que não apresentassem capacidade de realizar os testes de função pulmonar, de esforço gradual, exaustivo de carga constante ou exercício físico
- ✓ Apresente hipoxemia grave à gasometria em repouso ($Pa,O_2 < 50\text{mmHg}$)
- ✓ Abstenção superior a 40% no programa de reabilitação pulmonar (correspondente a 10 dias) ou nas datas agendadas para testes de função pulmonar e testes de exercício cardiopulmonar.
- ✓ Desistência do participante durante o estudo.

4.4. Delineamento do estudo

Estudo clínico randomizado, controlado com placebo, duplo-cego para suplementação de vitamina B12, realizado no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR) do Núcleo do Hospital Universitário (NHU) da UFMS.

Dividido em 3 etapas, o estudo constitui-se de 4 visitas ao LAFIR, onde foram realizados o teste de função pulmonar (espirometria), teste de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (DL_{CO}), teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental, TECP em carga constante, coletas sanguíneas e reabilitação pulmonar.

Na primeira etapa, os participantes realizaram 2 visitas para realização dos testes de função pulmonar e exercício cardiopulmonar, além das coletas sanguíneas (gasometria arterial, hemograma e dosagem de vitamina B12) e aplicação do questionário clínico para DPOC (CCQ) (Anexo 2).

A segunda etapa constitui-se das 8 semanas de reabilitação pulmonar para os grupos Ex+S e Ex+P e 8 semanas de controle para os grupos S e P.

A terceira e última etapa finalizou-se com a visita dos participantes pós-período de intervenção e controle para realização dos TECP em carga constante.

Todos os participantes foram orientados a não consumir suplementos vitamínicos, manter sua alimentação habitual e realizar normalmente suas atividades de vida diárias.

4.5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Todos os participantes foram submetidos à avaliação funcional inicial completa, TECP incremental e em carga constante, além de análises sanguíneas.

4.5.1. TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR (ESPIROMETRIA)

Realizada segundo as Diretrizes de Testes de Função Pulmonar (DTFP) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (Neder&Nery, 2002). Foi utilizado espirômetro marca Vmax 229 (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011). A manobra foi realizada com início abrupto e sem hesitação, ultrapassando sempre 10 segundos e quando possível 15 segundos de manobra expiratória forçada, acompanhando na tela em tempo real a curva volume/tempo e a curva fluxo/volume. Interrompemos o exame quando alcançamos três curvas com valores aceitáveis e dois valores reprodutíveis, observados os critérios de qualidade e de reprodutibilidade publicados nas DTFP. A espirometria foi executada pré e após administração de uma dose adequada de um broncodilatador inalado de ação rápida (400mcg de salbutamol spray). Os broncodilatadores de curta duração foram suspensos por mais de 4 horas, os de longa ação suspensos por 12 horas e o Tiotrópium suspenso por 24 antes da realização dos testes (RABE et al, 2006).

4.5.2. TESTE DE CAPACIDADE DE DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO

Realizado por aparelho Vmax 229 (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011), calibrado antes de cada teste com seringa de 3L, utilizando os critérios da padronização ATS/ERS e referência brasileira (Neder et.al., 1999). Foram realizados 3 testes consecutivos e com diferença menor do que 10% entre eles. O laboratório realiza igualmente todas as padronizações recomendadas, como calibragem biológica com pessoas do ambulatório a cada três meses, linearização a cada três meses e avaliação da repetibilidade dos testes, não havendo variação maior do que 10%.

Após realização dos testes, os valores de DL_{CO} foram corrigidos com os valores de hemoglobina obtidos através de coleta sanguínea (DL_{COadj}) em até 5 dias.

4.5.3. TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR (TECP) INCREMENTAL

Realizado em ciclo ergômetro de frenagem eletromagnética V sprint (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011), composto por intensidade inicial de 10W e incremento da carga em 5 ou 10W após cada 60 segundos em rampa até o limite de tolerância do participante, de acordo com valores de $VEF_{1<}$ ou $\geq 1L$, respectivamente.

Na fase de repouso, foi aplicada a escala modificada de percepção subjetiva de esforço de Borg (BORG, 1974) (Anexo 3) e coletada amostra de sangue arterial para análise de gasometria. Ao final do teste, no limite de tolerância do participante, no pico do exercício, coletou-se nova amostra de sangue arterial para gasometria e reaplicou-se a escala modificada de percepção de esforço de Borg.

Durante todo o teste foram mensuradas as trocas gasosas respiração a respiração, o consumo de pico de oxigênio (VO_{2pico}) e a carga máxima atingida em watts (W) mensuradas pelo analisador de gases Vmax 229 (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011), calibrado antes de cada teste com gases de precisão (Gases Gama, São Paulo, Brasil) para dois pontos de referência: 26 % de O_2 e balanço de nitrogênio, 16 % de O_2 e 4% CO_2 com nitrogênio balanceado.

Todos os participantes obedeceram aos critérios técnicos-operacionais para realização do teste de exercício e indicações clínicas para sua interrupção, segundo Neder & Nery (2002). Também foram monitorizados com oximetria de pulso periférica e realizada aferição a cada 2 minutos da pressão arterial sistêmica através de monitor multiparamétrico (DIXTAL DX2010, MANAUS, BRASIL, 2004).

4.5.4. TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR (TECP) EM CARGA CONSTANTE

Em um dia exclusivo para realização do TECP, após a determinação da carga em watts (W) no TECP incremental, cada participante realizou dois TECP em

carga constante, com intensidade correspondente a 70 – 80% da carga máxima atingida no TECP incremental.

O primeiro TECP foi realizado até a exaustão voluntária em ciclo ergômetro de frenagem eletromagnética Vsprint (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011). Neste teste foram monitorados o consumo de oxigênio através do sistema metabólico Vmax 229 (Viasys, Yorba Linda, CA, USA, 2011), o tempo de esforço até a exaustão (T_{lim}) e a pressão arterial sistêmica em repouso e ao final do teste.

O segundo TECP foi executado com tempo máximo de 4 minutos (240 segundos), com a mesma intensidade (W) do primeiro teste para realização do cálculo da cinética (τ).

Na fase de repouso e no pico do exercício dos dois TECP em carga constante, foi aplicada a escala modificada de percepção subjetiva de esforço de Borg.

Todos os participantes obedeceram aos critérios técnicos-operacionais para realização do teste de exercício e indicações clínicas para sua interrupção, segundo Neder & Nery (2002). Também foram monitorizados com oximetria de pulso periférica e realizada aferição no repouso e no pico do exercício da pressão arterial sistêmica através de monitor multiparamétrico (DIXTAL DX2010, MANAUS, BRASIL, 2004).

4.5.5. COLETA E ANÁLISE SANGUÍNEA

Foram coletados por técnico de enfermagem da equipe, 5mL de amostra sanguínea em tubo de amostra padrão e separadas as quantidades para análises específicas.

Enviadas as amostras sanguíneas para análise de hemograma e creatinina pelo método de determinação automatizada em contador eletrônico (Sysme XE2100), para o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do NHU/UFMS.

A análise da dosagem de vitamina B12 também foi realizada no LAC do NHU/UFMS por fixação, para determinação quantitativa in vitro da vitamina B12 em soro e plasma humanos, através do Kit Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS

E170, Cobas, Roche Portugal. Realizada coleta de análise da dosagem de vitamina B12 inicialmente e ao final das 8 semanas de intervenção.

4.5.6. GASOMETRIA ARTERIAL

As amostras para gasometria arterial foram coletadas em ar ambiente, com sangue da artéria radial, armazenadas em seringa heparinizada e aferidas em gasômetro (Roche, COBAS B 221, Portugal) do NHU/UFMS, na fase de repouso e pico do TECP incremental.

4.5.7. ANÁLISE DOS DADOS

Para análise da cinética, os valores de respiração a respiração das duas repetições (Tlim e 240s) foram interpolados segundo-a-segundo durante os 180s, agrupados em média segundo-a-segundo, afim de reduzir o ruído e aumentar a confiança nos parâmetros.

Quando o exercício é realizado com intensidade inferior ao limiar de lactato (θL), o comportamento cinético da captação pulmonar de oxigênio (VO_2) assume um padrão que pode ser previsto por uma função mono-exponencial positiva crescente. Após alguns minutos de exercício nessa intensidade, os valores assumem um padrão estável (estado-estável ou pico), (DOURADO, 2011).

O aumento do VO_2 não acontece imediatamente na transição repouso – exercício, principalmente pela impossibilidade muscular de metabolizar o O_2 tão rapidamente. Assim, a obtenção de energia nesta transição é proveniente principalmente de fontes anaeróbias e este atraso no VO_2 frente a uma carga constante de exercício, é denominado déficit de O_2 (NEDER & NERY, 2003; DOURADO, 2011).

Toda função monoexponencial apresenta uma constante de tempo (τ) previsível, que representa 63% do tempo necessário para que o estado de equilíbrio seja atingido. Quanto menor a τ , mais rápido o processo monoexponencial atingirá seu estado estável, portanto, menor será o déficit de O_2 (NEDER & NERY, 2002).

Portanto, para estimar a cinética, valores de VO_2 foram excluídos dos 30s iniciais que não representam a fase ativa do uso do O_2 muscular – fase I (MULLER, et al., 2014). O restante da transição para o VO_2 analisado em exercício nos 180s iniciais, foi considerado como uma resposta mono-exponencial (MULLER et al., 2014) nomeadamente:

$$Y(t) = A_0 + A [1 - e^{-(t-TD/\tau)}]$$

onde $Y(t)$ é o VO_2 no tempo, A_0 representa o VO_2 basal (repouso), A é a amplitude da VO_2 acima do valor da linha basal e τ é a constante de tempo da fase II.

4.6. SUPLEMENTAÇÃO

Os participantes receberam suplementação de vitamina B12 através de cápsulas de 500 μg ou placebo de peso equivalente (Maltodextrina) manipuladas em laboratório especializado, de modo que, os participantes, a pesquisadora e os integrantes envolvidos na pesquisa, não soubessem o conteúdo da cápsula que seria fornecida (duplo-cego).

Cada embalagem (suplemento ou placebo) foi marcada de maneira que apenas o membro da equipe responsável pela entrega das cápsulas soubesse seu conteúdo.

A vitamina B12 foi administrada em cápsulas de liberação lenta revestidas de carboximetilcelulose. O placebo administrado apresentou-se em peso, aparência e revestimento idêntico à vitamina B12.

Os participantes de cada grupo receberam a mesma suplementação, 500 μg de vitamina B12 ou placebo, entregues na terceira visita ao LAFIR pelo membro da equipe não envolvido diretamente com a pesquisa, com quantidade suficiente para 4 semanas. Após esse período, o participante deveria retornar ao LAFIR para retirar a quantidade de cápsulas suficientes para as últimas 4 semanas de estudo, fazendo-se assim por parte dos pesquisadores, um melhor controle do consumo e acompanhamento dos mesmos.

A prescrição fez-se de uma cápsula (vitamina B12 ou placebo) ao dia, durante 8 semanas.

4.7. REABILITAÇÃO PULMONAR

Os participantes alocados nos grupos Ex+S e Ex+P, foram submetidos à realização de exercício aeróbio em cicloergômetro eletromagnético, com *W* incremental, além de exercícios de fortalecimento de membros inferiores, superiores e cinesioterapia respiratória.

O treinamento foi executado três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), com duração de aproximadamente 40 minutos de treinamento específico (aeróbio e fortalecimento muscular), por 8 semanas, realizando um total de 24 dias de exercício físico.

Durante este período, os participantes foram orientados a não realizar atividade física suplementar ou inclusão a outro programa de reabilitação.

A prescrição do exercício aeróbio em cicloergômetro e a potência de treinamento foi estabelecida a partir da carga realizada no TECP em carga constante e acrescido 5 *W* a cada 5 dias de exercício. Foi aplicada a escala de percepção de esforço de Borg (BORG, 1974) como acompanhamento.

Os exercícios de fortalecimento muscular foram realizados sob supervisão direta da pesquisadora, com prescrição de exercícios de flexão e extensão de joelhos em cadeia aberta com peso adicional de 1 ou 2kg, agachamento livre ou com haltere de 1 ou 2kg, flexão e extensão, adução e abdução de ombros com haltere de 1 ou 2kg. Todos os exercícios executados em 3 séries de 12 repetições, com peso adicional conforme tolerância e evolução do participante.

Os participantes deveriam estar presentes em no mínimo 60% do programa de reabilitação pulmonar, ou seja, poderiam abster-se de 10 dos 24 dias totais. Caso a abstenção fosse maior do que o permitido, o participante seria excluído o estudo.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O número de participantes necessários para o estudo foi calculado pelo teste de Dunnett no *software* PASS¹¹(PASS¹¹, NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA), por comparação múltipla de tratamentos *versus* controle, com base em uma diferença média de tempo antes e após reabilitação de 100 segundos e desvio-padrão médio de 8 segundos em TECP em carga constante, baseado em estudos de mínima medida clinicamente efetiva para treinamento físico em pacientes com DPOC (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2009). Assim, calculou-se que 27 indivíduos garantiriam um poder de 0,970 para $\alpha=0,05$.

A análise estatística e os modelos para curvas mono exponenciais, foram realizadas utilizando o *software* GraphPad Prism (GraphPad Software 5.0, San Diego, CA.). As variáveis não normais foram log-transformadas. Foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilks para verificação de normalidade e distribuição.

A análise de variância de um fator (1-ANOVA) foi utilizada para examinar a significância estatística na comparação entre as variáveis fisiológicas basais, de função pulmonar, exercício e marcadores sanguíneos entre os quatro grupos. Onde foram detectados efeitos significativos, foram feitas comparações múltipla pós-teste utilizando o método de Bonferroni. Para comparação das idades e participantes com nível de vitamina B12 inferior ao valor de referência entre os grupos, foi aplicado teste exato de Fisher.

A interação entre três fatores (Tlim x S x Ex) ou dois fatores (Tlim x Ex), (MRT x Ex) e (Tau x Ex) e dois níveis (inicial e final) foi calculada por ANOVA de três vias com medidas repetidas (3-ANOVA) no programa estatístico SPSS 20.0 (SPSS, IBM Corp.®,USA,2011) acrescido de teste de Mauchly para violação de esfericidade. Correlações estatísticas para coeficiente de Pearson ajustadas também foram feitas no mesmo programa. Além disso, foi utilizado o teste *t*-Student pareado para avaliar as diferenças intragrupo entre os períodos inicial e final.

Para análise estatística da evolução da carga (*W*) no período de reabilitação, foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney comparando semana a semana os grupos (Ex+S e Ex+P) durante o período de exercício aeróbio em cicloergômetro.

A significância estatística foi aceita ao nível de 5% ($p<0,05$) e os resultados são apresentados como média e desvio padrão (média \pm desvio padrão).

6. RESULTADOS

As características basais totais e por grupos estão descritas na tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis entre os grupos ($p>0,05$), refletindo, portanto, grupos homogêneos.

TABELA 1. Principais características basais totais e por grupos.

| | Total (n=32) | <u>S+Ex</u> (n=8) | <u>Ex+P</u> (n=8) | <u>S</u> (n=8) | <u>P</u> (n=8) | <u>Valor p</u> (1Anova) |
|------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| Idade, anos | 63±7,3 | 56,5±9 | 65,2±6 | 63,4±5,2 | 58,1±10,3 | 0,156 |
| Sexo, M/F | 16/16 | 3/5 | 3/5 | 5/3 | 5/3 | 0,289 |
| Peso, kg | 65,3±15,5 | 63,7±13 | 64,8±21 | 58,6±7 | 74±16,2 | 0,268 |
| IMC, Kg m ² | 25,6±4,8 | 24,5±2,9 | 25,1±6 | 24,5±4 | 28,3±5,5 | 0,332 |
| CCQ, total | 1,7±0,8 | 2±0,7 | 2,5±0,8 | 2,4±1,1 | 1,9±1 | 0,505 |
| Maços-ano, total | 54,4±37 | 71±44 | 71,2±46,7 | 50,8±9 | 42,5±11 | 0,218 |

Os dados estão apresentados como média ± desvio-padrão. IMC= índice de massa corpórea; CCQ= questionário clínico para DPOC; Maços-ano= carga tabágica, M= masculino, F= feminino

Entre as variáveis de função pulmonar e análise sanguínea, apresentadas na Tabela 2, foi encontrada diferença significativa entre os grupos na Pa,CO₂ ($p=0,015$). Na avaliação de pós-teste de Bonferroni, a diferença estatística foi encontrada entre os grupos (Ex+P x S) e (S x P).

A tabela 3 mostra o comportamento das médias±DP das principais variáveis obtidas durante o TECP incremental, sem diferença significativa entre os grupos.

Na análise pareada (inicial x final) intragrupos para as principais variáveis no TECP em carga constante (Tabela 4), houve diferença significativa entre Tlim inicial e final no grupo total ($p=0,006$) e entre Tlim inicial e final para os grupos (Ex+S) e (Ex+P), com $p=0,006$ e $p=0,02$, respectivamente. Pela mesma análise pareada também houve significância estatística entre o TD inicial e final no grupo Ex+P ($p=0,024$).

Ainda na tabela 4, verificamos que para o TD houve diferença estatística significativa na análise de uma via (1-ANOVA), entre os grupos, após intervenção (final), $p=0,004$. A análise pós-teste mostrou diferença entre Ex+S e P. Pela mesma

estatística ANOVA de uma via, para Tlim, a diferença encontrada foi inicial ($p=0,04$). Na análise pós-teste foi encontrada diferença significativa entre os grupos S e P.

Quando realizada a análise pareada pelo teste t-Student (inicial e final) da cinéticado $VO_2(\tau)$ entre os 16 participantes do programa de reabilitação (grupos Ex+S e Ex+P, juntos) houve diferença estatística significativa antes e após treinamento ($p=0,02$), (dado não mostrado na tabela).

TABELA 2. Variáveis de Função Pulmonar e de análise sanguínea total e por grupos

| | Total (n=32) | <u>Ex+S</u> (n=8) | <u>Ex+P</u> (n=8) | <u>S</u> (n=8) | <u>P</u> (n=8) | <u>Valor p</u> (1-Anova) |
|---------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
| VEF ₁ , %prev | 36,8±10 | 34±11 | 39,2±6,8 | 32,8±7,6 | 41,7±12,3 | 0,235 |
| CVF, %prev | 69±13 | 65,2±16 | 72,2±10 | 66±13 | 73±13,1 | 0,534 |
| VEF ₁ /CVF, % | 42,5±9,3 | 40,7±10,4 | 43,5±9,2 | 41,2±11,4 | 44,9±6,8 | 0,695 |
| DL _{CO} , %prev | 54±20 | 54,4±22,1 | 48,5±24,2 | 54,9±16,2 | 58,6±18,9 | 0,683 |
| Pa,O ₂ , mmHg | 72±11 | 66,2±9,3 | 73,8±9,1 | 76,4±16 | 75,5±7,6 | 0,348 |
| Pa,CO ₂ , mmHg | 40±4,6 | 42,3±5 | 38,6±3,1 | 42,6±3,3 | 36,8±4,2 | 0,015 |
| Vit B12i,pg/mL | 439±210 | 385±207* | 454±309 | 451±215 | 467±114 | 0,877 |
| Vit B12f, pg/mL | 465±200 | 567±227 | 358±177 | 515±126 | 442±204 | 0,148 |
| Hb, g% | 14,7±1,4 | 15,5±1,3 | 15±1,2 | 14±1,7 | 14,3±0,9 | 0,102 |
| Ht, % | 45±4,3 | 47±3,2 | 46±4 | 43±5,4 | 43±3,4 | 0,118 |

Os dados estão apresentados como média ± desvio-padrão. VEF₁=volume expirado forçado no primeiro segundo; CVF=capacidade vital forçada; VEF₁/CVF=tiffeneau; DL_{CO}=capacidade de difusão do monóxido de carbono; Pa,O₂=pressão arterial de oxigênio; Pa,CO₂=pressão arterial de gás carbônico; Hb= hemoglobina; Ht=hematócrito. *p<0,05 na análise pareada (teste t-Student).

TABELA 3. Principais variáveis de TECP incrementaltotal e por grupos

| | Total (n=32) | <u>Ex+S</u> (n=8) | <u>Ex+P</u> (n=8) | <u>S</u> (n=8) | <u>P</u> (n=8) | <u>Valor de p</u> (1-Anova) |
|---------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| VO ₂ pico, (L) | 0,843±0,245 | 0,788±0,230 | 0,884±0,324 | 0,756±0,190 | 0,944±0,220 | 0,444 |
| VO ₂ %prev | 64,5±16,7 | 50,5±16,1 | 65,1±17,7 | 68,8±18,2 | 64,7±18,2 | 0,191 |
| W pico, (watts) | 42,4±17 | 43,1±16,8 | 45,6±20,3 | 33,5±13,6 | 47,6±16,6 | 0,372 |
| W pico %prev | 42±13,4 | 43,6±12,4 | 46,8±13,1 | 34,7±12 | 43,1±15,2 | 0,324 |
| Pa,O ₂ repouso(mmHg) | 72±11 | 66,2±9,3 | 73,8±9,1 | 76,4±16 | 75,5±7,6 | 0,348 |
| Pa,O ₂ ,pico(mmHg) | 75,6±15,2 | 68,8±20,5 | 77,4±12 | 76,4±16 | 76,7±14,4 | 0,681 |

Os dados estão apresentados como média ± desvio-padrão. VO₂=consumo de oxigênio; W= carga; Pa,O₂=pressão arterial de oxigênio.

Quando avaliado o incremento de carga com acréscimo de 5watts a cada 5 dias durante as 8 semanas de reabilitação, por análise entre grupos (Ex+S) e (Ex+P) semana a semana, não foram encontradas diferenças significativas, conforme figura 1.

Tabela 4. Principais variáveis de TECP em carga constante, total e por grupos

| | | Total | Grupos | | | | Valor p |
|---------|---------|--------------|--------------|--------------|---------|---------|--------------|
| | | (n=32) | Ex+S (n=8) | Ex+P (n=8) | S (n=8) | P (n=8) | (1-Anova) |
| Tlim, s | Inicial | 354±216 | 410±311 | 314±230 | 259±110 | 436±143 | 0,041 |
| | Final | 510±394 | 690±481 | 690±495 | 312±208 | 353±148 | 0,082 |
| | Valor p | 0,006 | 0,006 | 0,022 | 0,234 | 0,106 | |
| τ, s | Inicial | 84±63 | 91±109 | 98±54 | 79±35 | 69±25 | 0,409 |
| | Final | 70±37 | 64±51 | 52±9 | 80±37 | 85±35 | 0,080 |
| | Valor p | 0,122 | 0,261 | 0,058 | 0,970 | 0,161 | |
| TD, s | Inicial | 14±9 | 16±8 | 8±11 | 18±3 | 13±9 | 0,198 |
| | Final | 20±10 | 26±12 | 20±7 | 21±4 | 10±7 | 0,004 |
| | Valor p | 0,285 | 0,071 | 0,024 | 0,175 | 0,815 | |
| MRT, s | Inicial | 98±62 | 107±113 | 106±71 | 97±32 | 82±18 | 0,852 |
| | Final | 90±36 | 90±51 | 50±11 | 100±35 | 95±35 | 0,135 |
| | Valor p | 0,285 | 0,477 | 0,093 | 0,647 | 0,211 | |

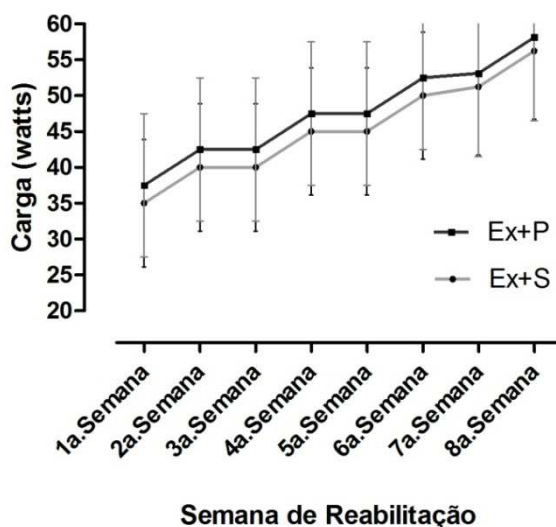
Os dados estão apresentados como média ± desvio-padrão. Tlim=tempo limite de tolerância; τ =constante de tempo; TD=*time delay*, MRT= tempo de resposta média.

Na resposta da pressão arterial sistólica (PAS), não foram encontradas diferenças estatísticas na comparação intragrupos nos momentos inicial e final. Diferenças significativas foram encontradas na avaliação pareada intragrupos para pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos (Ex+S) e (Ex+P) inicial e final ao programa de reabilitação (TECP com carga constante), com PAD de 86,25±3,53 para 75,63±6,78mmHg ($p=0,004$) e PAD de 82,50±8,86 para 76,88±6,51mmHg ($p=0,02$), respectivamente, apresentado na Figura 2. Os grupos controle não apresentaram melhora significativa da PAD.

A interação entre 3 fatores (Tlim, S e Ex) e dois níveis (inicial e final) utilizando ANOVA de três vias com medidas repetidas (3-ANOVA) está representada

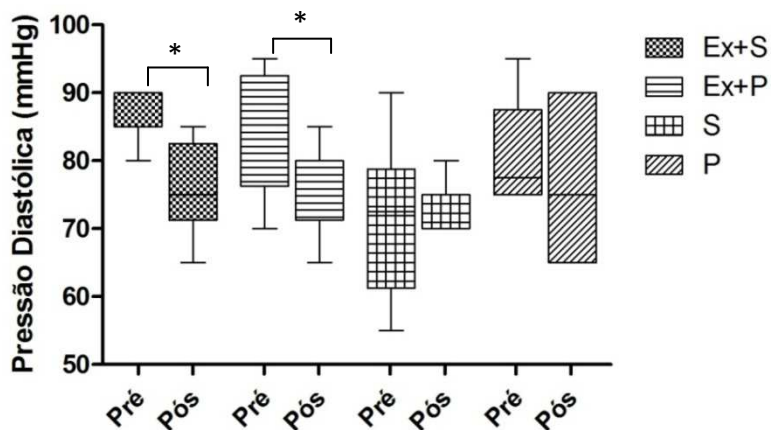
na tabela 5. Não foi encontrada significância no teste de Mauchly para esfericidade, não havendo, portanto, necessidade de correção da mesma. Não encontramos diferença significativa entre o número de participantes com valor basal de vitamina B12 menor que a referência normal (150pg/mL) entre os grupos, como demonstrado na figura 3. A figura 4 representa uma correlação de Pearson entre nível de vitamina B12 e $VO_{2\text{pico}}$ (mL/min/kg), ajustado para hemoglobina.

FIGURA 1. Evolução da carga em cicloergômetro, semana a semana, durante protocolo de reabilitação pulmonar nos grupos (Ex+S) e (Ex+P).



$p > 0,05$ em todas as semanas entre os grupos durante as 8 semanas de treinamento físico.

FIGURA 2. Evolução do comportamento da pressão arterial diastólica no período pré e pós programa de reabilitação e controle para todos os grupos.



* $p < 0,05$ no período pré e pós programa de reabilitação nos grupos Ex+S e Ex+P.

TABELA 5. Variáveis de TECP em carga constante (3-ANOVA) para os três principais determinantes de ajuste aeróbio.

| | | Total | Grupos | | | | Valor $p(3\text{-Anova})$ |
|------------|---------|---------|------------|------------|---------|---------|--|
| | | (n=32) | Ex+S (n=8) | Ex+P (n=8) | S (n=8) | P (n=8) | (TlimxSxEx; TlimxEx; TlimxS;) (τ xSxEx; τ xEx; τ xS) (MRTxSxEx; MRTxEx; MRTxS) |
| Tlim, s | Inicial | 354±216 | 410±311 | 314±230 | 259±110 | 436±143 | 0,044; <0,001 ; 0,642 |
| | Final | 510±394 | 690±481 | 690±495 | 312±208 | 353±148 | |
| τ , s | Inicial | 84±63 | 91±109 | 98±54 | 79±35 | 69±25 | 0,179; 0,008 ; 0,816 |
| | Final | 70±37 | 64±51 | 52±10 | 80±37 | 85±35 | |
| MRT,s | Inicial | 98±62 | 107±113 | 106±71 | 97±32 | 82±18 | 0,075; 0,108; 0,232 |
| | Final | 90±36 | 90±51 | 50±11 | 100±35 | 95±35 | |

Os dados estão apresentados como média \pm desvio-padrão. Tlim= tempo limite de tolerância; τ = constante de tempo; TD= *time delay*.

FIGURA 3. Número de participantes por grupos com nível de Vitamina B12 inferior ao valor de referência mínimo (150pg/mL), ($p>0,05$ entre os grupos).

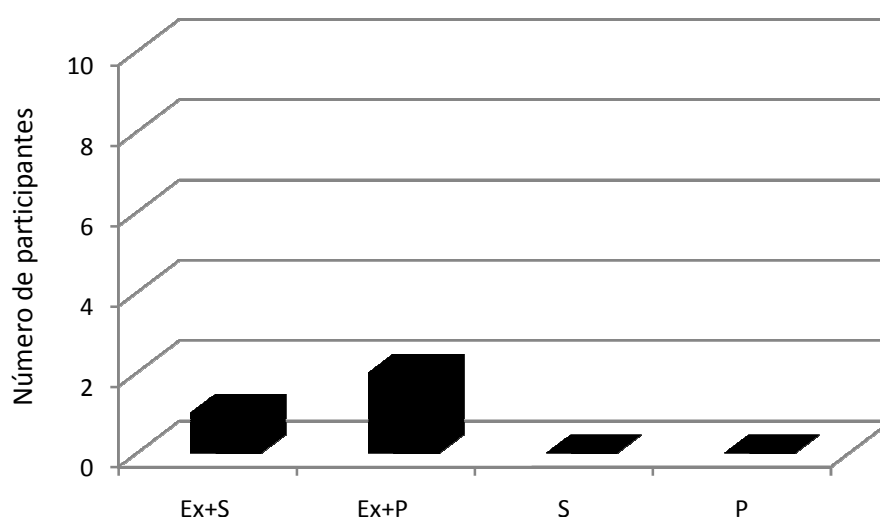
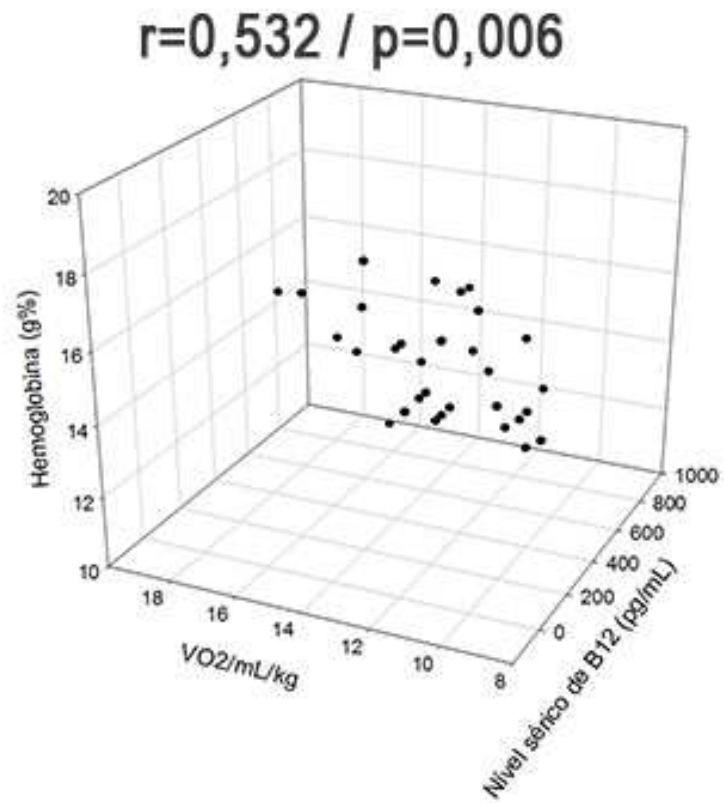


FIGURA 4. Representação 3D da correlação entre nível de vitamina B12 sérica (pg/mL) e $VO_{2\text{pico}}$ (mL/min/kg), ajustado para nível de hemoglobina (g%).



7. DISCUSSÃO

Até recentemente, a intolerância ao exercício observada em pacientes com DPOC foi justificada pela inadequada oferta de oxigênio aos músculos respiratórios (ALIVERTI & MACKLEM, 2001). Porém, numa abordagem mais atual, a intolerância à atividade física é considerada uma desordem sistêmica, na qual os fatores extrapulmonares, combinados com a hiperinsuflação dinâmica, são determinantes associados à limitação do esforço físico em pacientes com DPOC (DOURADO, 2011).

A prática regular de exercícios diminui o risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, osteoporose, depressão, obesidade, entre outros (MARCUS et al, 2006). Em portadores de DPOC, a prática de exercícios físicos é recomendada como parte do processo de reabilitação pulmonar, sendo amplamente comprovada a melhora da qualidade de vida e do prognóstico desses indivíduos.

O treinamento com exercícios é reconhecidamente o componente mais importante da reabilitação pulmonar, constituindo-se assim, no melhor tratamento para aprimorar a função muscular em pacientes com DPOC (NICI et al., 2006). Este, repercute diretamente na limitação ventilatória, nas alterações de troca gasosa e na disfunção muscular esquelética e respiratória, conseqüentemente, o exercício físico reflete na melhora da hiperinsuflação pulmonar dinâmica devido ao condicionamento muscular e redução da dispnéia em pacientes com DPOC (DOURADO, 2011).

Maltais et al. (2013) e Troosters et al. (2005), referem que os programas de reabilitação pulmonar são a intervenção mais válida (evidência A), incluindo os exercícios aeróbio, de fortalecimento e resistência, determinando portanto, uma melhora do desempenho aeróbio e redução da dispnéia, quando realizados regularmente.

Como componente essencial de um programa de reabilitação pulmonar, o treinamento físico com 2 ou 3 sessões por semana durante 4 semanas mostraram menos benefícios do que o treinamento similar durante 7 semanas (NICI et al., 2006). Já Miyahara et al. (2000) utilizou a mesma frequência semanal, por apenas 3

semanas de treinamento e já obteve melhora da tolerância ao exercício observada pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6).

Neste estudo, 8 semanas de reabilitação pulmonar foi eficaz na melhora do desempenho aeróbio e na tolerância ao exercício dos participantes dos grupos intervenção em comparação aos grupos controle, indo de encontro à tudo que já foi abordado sobre o assunto na literatura (ALIVERTI & MACKLEM, 2001; BOLTON et al., 2014; CELLI et al., 2008; Dourado, 2011).

Os estudos têm demonstrado que os programas de treinamento físico podem aumentar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC, até mesmo em programas curtos. Entretanto, poucos estudos têm associado os efeitos da suplementação de compostos com o treinamento físico evidenciando resultados positivos na *performance*. Sridhar et al.(1994), por exemplo, fizeram suplementação em um grupo de pacientes com DPOC em programa de reabilitação pulmonar com aumento do aporte nutricional por quatro meses, porém, não obtiveram melhora significativa na função pulmonar, força muscular respiratória e VO_2 .

Pensando nos benefícios da associação de suplementação de fatores ergogênicos ou vitamínicos, a L-carnitina vem sendo utilizada com efeitos comprovadamente positivos, com o intuito de realçar a *performance* aeróbia, provavelmente devido à facilitação da entrada dos ácidos graxos para o interior da mitocôndria, servindo de substrato energético para a beta-oxidação (SILVA et al., 2003).

Apesar dos resultados encorajadores obtidos em diversas condições clínicas, os efeitos da L-carnitina sobre a capacidade de esforço em pacientes com DPOC ainda é objeto de estudo.

Até onde se sabe, ainda não há estudos que abordem a suplementação de vitamina B12 nos pacientes com DPOC, principalmente associados à reabilitação pulmonar.

Assim, o achado mais importante neste estudo foi que, a suplementação de 500 μ g de vitamina B12 associado às 8 semanas de reabilitação pulmonar, interferiram na *endurance* (Tlim) desses pacientes no TECP em carga constante, conforme demonstrado na avaliação entre a interação destas variáveis nos grupos intervenção e controle.

Na avaliação pareada entre os grupos da concentração plasmática de vitamina B12 inicialmente e após intervenção, pudemos observar que nos grupos

(Ex+S) e (S), houve melhora dessas concentrações, em especial no grupo (Ex+S), ($p=0,04$), talvez pela menor concentração plasmática de vitamina B12 previamente à suplementação.

A vitamina B12 é um composto importante na formação de glóbulos vermelhos que fornecem oxigênio muscular, além de ser indicada como suplementação para adultos com mais de 65 anos, por poderem ser deficientes em vitamina B12 por diminuição da produção do fator intrínseco pelo estômago, que auxilia na absorção da mesma (PANIZ, 2005).

A deficiência de vitamina B12 manifesta-se clinicamente de maneira polimórfica, mas de modo geral, apresenta-se por um quadro clássico de anemia. Além da deficiência de vitamina B12, a nutrição no paciente com DPOC deve ser cautelosa, pois anemia também ocasionará déficit nas concentrações séricas de ferro, responsável pelo transporte de oxigênio no sangue e músculos, o que poderá, então, reduzir o fornecimento de energia aos músculos, bem como retardar algumas reações metabólicas (LATUNDE-DADA, 2013). No presente estudo, a população total participante apresentou média de Hb(%g) $14,7\pm 1,4$ e Ht(%g) $45\pm 4,3$.

Na avaliação do hematócrito entre os grupos, observamos que os grupos (Ex+S) e (Ex+P) apresentaram uma maior concentração em relação aos outros dois grupos, o que condiz com a menor Pa,O_2 nessa mesma população ($66,2\pm 9,3$ e $73,8\pm 9,1$, respectivamente), já que a hipoxemia otimiza a produção de eritropoietina que estimula a medula produzir mais eritrócitos. Esses eritrócitos jovens suprimem a mitocôndria, fazendo com que as hemácias não mais consumam oxigênio, mas passem a desempenhar eficientemente sua função principal de transporte de hemoglobina, esta, intrinsecamente ligada ao transporte dos gases oxigênio e gás carbônico (GELLER, 2005).

Durante os episódios de baixa disponibilidade de O_2 , como nos portadores de DPOC, uma resposta coordenada para a sobrevivência das células é realizada pelo fator induzível pela hipóxia ($HiF_{1\alpha}$), que é transferido para o núcleo, onde induz a expressão de vários genes, incluindo o gene que codifica a eritropoietina (Yuan et al., 2003).

Esta hipoxemia também pode potencializar a resposta inflamatória e proporcionar um mecanismo adicional que liga a hipóxia às respostas celulares específicas que predispõem a perda de massa muscular. Pode ainda comprometer a

capilarização e a capacidade oxidativa muscular, predispondo à fadiga muscular precoce (MALTAIS et al., 2014).

Tem sido relatado que cobalto (Co), um metal de transição, presente na cianocobalamina, pode ser utilizado com objetivo de “imitar” a hipóxia para otimizar $\text{HiF}_{1\alpha}$. Em seu estudo, Zhang et al. (2014) avaliaram o efeito do Co sobre a tolerância a hipóxia em ratos que foram expostos repetidamente a este estímulo e verificaram que, a tolerância a hipóxia e a produção da eritropoietina no grupo intervenção foi substancialmente maior do que no grupo controle.

Assim, no nosso estudo, pudemos observar que os resultados obtidos foram de encontro à hipótese levantada, pois, após a suplementação de cianocobalamina nos pacientes em média mais hipoxêmicos (Ex+S), notamos a melhora da *endurance* ao exercício em carga constante. Na busca da relação entre as variáveis observadas após intervenção, não só aquelas relacionadas à suplementação e *endurance* foram relevantes.

No nosso estudo, os grupos que realizaram a reabilitação pulmonar (Ex+S e Ex+P) apresentam melhora da PAD quando comparados aos grupos controle. Em relação aos efeitos potencialmente positivos sobre o sistema cardiovascular com a suplementação nutricional, estudos prévios já o detectaram em pacientes com doenças crônicas (HIATTI et al., 2001).

Pesquisas adicionais a respeito da suplementação nutricional devem ser realizados para investigar se uma resposta anabólica é realçada pela modulação do metabolismo celular do músculo, pelos nutrientes bioativos envolvidos na energia muscular, como a creatina, a carnitina, a vitamina B12, os antioxidantes e os aminoácidos, otimizando assim a tolerância ao exercício e menor queixa de dispnéia nos pacientes com DPOC.

No estudo de Killian et al.(1992), onde avaliaram 147 participantes, eles observaram que a dispnéia foi o principal sintoma limitante da capacidade para realizar exercícios em 26% dos pacientes com DPOC e 22% dos pacientes controle e que a maior parte dos indivíduos apresentou como sintoma limitante ao exercício a fadiga dos MMII (43% dos pacientes e 36% dos controle).

Em outro estudo com 587 participantes, Hamilton et al. (1995), observaram que a fadiga dos MMII em combinação com a dispnéia aumentou sistematicamente com o incremento da carga ao exercício, sendo assim, os principais limitantes do desempenho aeróbio nos pacientes com DPOC.

O baixo valor de $VO_{2\text{pico}}$ encontrado na população total estudada ($0,843\pm 0,245$) vai de encontro com a literatura para doentes GOLD III/IV, o que justifica a intolerância ao exercício, demonstrada pelo $T_{lim,s}$ no TECP de carga constante (354 ± 216).

No estudo de Oga et al. (2003), valores de $VO_{2\text{pico}}$ inferiores a 640mL/min estiveram associados a 60% de mortalidade em 5 anos. Em posterior estudo de Palange et al. (2007), observou-se que valores de $VO_{2\text{pico}}$ inferiores a 10mL/Kg/min se relacionaram com o índice de 62% de mortalidade em 5 anos.

Tendo em vista que o VO_2 depende da oferta de oxigênio pelo sistema cardiovascular, variáveis como frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), apresentam comportamento semelhante ao observado com o VO_2 . Com o aumento da carga de exercício, estas variáveis aumentam progressivamente até atingirem valores máximos no pico do exercício (DOURADO, 2011).

Como o comportamento cinético do VO_2 (τ) descreve o ajuste aeróbio nos primeiros minutos durante a transição repouso-exercício, quanto menor o τ , menor será o déficit de O_2 (NEDER; NERY, 2003). Espera-se assim que após programa de reabilitação pulmonar esses valores sejam otimizados.

Os achados significativos no presente estudo, em relação à interação do τ x Ex, analisado em TECP de carga constante, pré e pós programa de reabilitação, confirmam esta afirmativa, mostrando que o treinamento físico periodizado melhora o desempenho aeróbio e a tolerância ao exercício nos pacientes com DPOC.

Esta teoria também se justifica pela melhora significativa da *endurance* nos pacientes que realizaram o exercício físico e receberam a suplementação de vitamina B12, mostrada pela interação ($T_{lim} \times S \times Ex$) e ($T_{lim} \times Ex$), $p=0,04$ e $p<0,001$, respectivamente.

Assim, a avaliação destas variáveis supracitas, faz-se importante, para diagnóstico, prognóstico, indicação para programa de reabilitação, prescrição e acompanhamento de treinamento físico em pacientes com doença pulmonar crônica, especialmente nos pacientes com DPOC.

Nossos achados foram relevantes à suplementação de vitamina B12 associada à reabilitação pulmonar na melhora do desempenho aeróbio e tolerância ao exercício no paciente com DPOC, mas mostram que ainda são necessários mais

estudos sob a suplementação de vitamina B12 ou outra fonte como a L-carnitina, que possa realçar a *performance* aeróbia, melhorando assim, concomitantemente à reabilitação pulmonar, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida nos portadores de doença pulmonar crônica.

Como limitações ao estudo, destacamos a dificuldade no recrutamento dos participantes, não só pelo tempo de duração do estudo, mas também porque os portadores de DPOC não possuem boa adesão aos programas de tratamento. Poderíamos ter elaborado um instrumento para o controle na dieta dos participantes para identificar as fontes de ingestão de vitamina B12 e outro para controle diário da suplementação e placebo, controlando melhor as duas ingestas.

8. CONCLUSÃO

Conclui-se que a suplementação de vitamina B12, associada a 8 semanas de reabilitação pulmonar, foi efetiva na melhora do desempenho aeróbio e a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC estádios III e IV, comparado a reabilitação isoladamente ou ausência de reabilitação pulmonar. Este estudo também somou evidências àquela já extensivamente estabelecida na literatura do efeito da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício cicloergométrico e fortaleceu os indícios, ainda pouco sustentados, de que, o ajuste cinético do consumo de oxigênio na transição repouso-exercício também se acelera em benefício do sistema metabólico de resposta ao esforço. Sugerimos assim, mais estudos sobre a vitamina B12 na reabilitação pulmonar em grupos de DPOC menos graves (GOLD I/II) submetidos à reabilitação pulmonar.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albers U; Pedrero R; Meléndez A; Pietrzik K; ;González M. Efficacy of a 28-day oral cyanocobalamin supplementation on vitamin B status in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res.*;v. 82, n. 2, p. 104-12, 2012.
2. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001; 68(3):229-39.
3. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:509-527.
4. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
5. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am rev respire Dis* 1991; 144:1202-18.
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care med* 1995;77-121.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165-85.
8. Bartholo T, Gomes M, Filho A. DPOC - O impacto da oxigenioterapia domiciliar no tratamento. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas*, v. 1, p. 79-84, 2009.
9. Bernard S, LeBlanc P, Whitton F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, *et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respr Crit Care Med.* 1998;158(2):629-34.

10. Bolton CE, Gale NS, Cockcroft JR. Exercise and cardiovascular benefit in subjects with COPD: the need for randomised trials. *Eur Respir J* 2014; 44: 262–263.
11. Borg G. Perceived exertion. In: Wilmore JH, editor. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Academic Press, v. Vol. 2, p. p. 131-53, 1974.
12. Caruso FCR, Reis MS, Siqueira ACB, Gardim M, Catai AM, Borghi-Silva A. Determinação do limiar anaeróbio pela variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com DPOC durante exercício em cicloergômetro. *Fisioter Mov* 2012; 25(4):717-25.
13. CDC. Center for Disease Control and Prevention National Health and Nutrition Examination Survey. [homepage on the Internet]. [cited 2015 January 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db180.pdf>
14. Cavalcante AGM, Bruin PFC. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1227-1237
15. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-12.
16. Chaitman BR. Teste de esforço. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (EDS.). *Tratado de medicina cardiovascular*. 6ed. São Paulo: Roca 2003:135-64.
17. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS task force on standardization of clinical exercise testing. European respiratory society. *Eur Respir J* 1997;10(11):2662-89.

18. Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC. Sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia – SBPT. Revisão de alguns aspectos de epidemiologia e tratamento da doença estável. J Bras Pneumol.2006; 30(5):1-53.
19. Debigare R, Maltais F. The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. J Appl Physiol 2008; 105(2):751-53.
20. Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2005;11(2):149-52.
21. Doucet M, Dubé A, Joanisse DR, Debigaré R, Michaud A, Paré ME, et al. Atrophy and hypertrophy signaling on the quadriceps and diaphragm in COPD. Thorax 2010; 65(1):963-70.
22. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanches FF, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras Peumol. 2006;32(2):161-71.
23. Dourado ZD. Exercício físico aplicado à reabilitação pulmonar. Princípios fisiológicos, prescrição e avaliação dos resultados. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
24. Fernandes AC, Bezerra OMPA. Terapia nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. J Bras Pneumol. 2006;32(5):461-71.
25. Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA. Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e treino físico. Ver Port Cien Desp. 2007;7(2):257-275.
26. Freitas CG, Pereira CAC, Viegas CAA. Capacidade inspiratória, limitação ao exercício, e preditores de gravidade e prognóstico, em doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras Pneumol 2007; 33(4):389-396.

27. GELLER, C.A. Efeitos do treinamento hipóxico intermitente sobre variáveis hematológicas e capacidade de performance. 2005. 132f. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciência do Movimento Humano) - Programa de Pós-Graduação em Ciência do Movimento Humano, Área de Fisiologia do Exercício, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS). Santa Maria, 2005.
28. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardio Pulm Rehabil.* 2000;20(6):353-60.
29. Hamilton AL, Killian KL, Summers E. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6):2021-31.
30. Heijdra YF, Pinto-Plata V, Frants R, Rassulo J, Kenney L, Celli BR. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest* 2003; 124(1):75-82.
31. Hiatt WR, Regeinstainer JG, Creager MA. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-22.
32. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2004; 30(5):2-52.
33. JA, B.; Burema, J.; Frijters, J. A short questionnaire for the measurements of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(5):936-42.
34. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46:52-63.
35. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27(4):822-32.

36. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4):935-40.
37. Koch, B., Schaper, C., Ittermann, T., Spielhagen, T., Dorr, M., Volzke, H., Opitz, CF., Ewert, R.; Glaser, S. Reference Values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009, 33: 389-397.
38. Langhammer A, Jones R. Utilidade do teste de avaliação da DPOC (CAT) no serviço primário de saúde. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1):8-9.
39. Latunde-Dada GO. Iron metabolism in athletes--achieving a gold standard. *European journal of haematology*. 2013;90(1):10-5.
40. Maltais F, deGroot M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Degaré R, deHuijzen PNR, Franssen F, Gayan-Ramirez G, Gea J, Gosker HR, Gosselink R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62.
41. Marcus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, et al. Physical activity intervention studies: what we know and what we need to know. *Circulation*. 2006; 114(24):2739-52.
42. Marquis K, Degaré R, Lacasse Y, Le Blanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):809-813.
43. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1326-34.

44. Martins, CSDA. Valor prognóstico da troponina I nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 2009; 111.
45. Miranda EF, Malaguti C, Dal Corso S. Disfunção muscular periférica em DPOC: membros inferiores versus membros superiores. J Bras Pneumol 2011; 37(3):380-388.
46. Miyahara, N. et al. Effects of short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of the life in COPD. Acta Med Okayama. 2000; 54(4):179-184.
47. Mercken EM, Hageman GJ, Scols AMV, Akkermans MA, Bast A, Wouters EFM. Rehabilitation decrease exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:994-1001.
48. Muller, P.T., Christofolletti, G., Zagatto, A.M., Paulin, F.V., Neder, J.A. Reliability of peak O₂ uptake and O₂ uptake kinetics in step exercise test in healthy subjects. Respir Physiol Neurobiol. (2014), <http://dx.doi.org/10.106/j.resp.2014.12.001>
49. Murray CKJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1498-504.
50. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. J Pneumo 2002; 28(3):166-206.
51. Neto JECM, Amaral RO. Reabilitação pulmonar e qualidade de vida em pacientes com DPOC. *Lato e Sensu* 2003;4(1):3-5.
52. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care med. 2006;173(12):1390-413.
53. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. Med Sci Sports Exerc 2001; 33(suppl 7):647-55.

54. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease; role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):544-49.
55. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, ScholsM. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice *Eur Respir J*.2007 Jan;29(1):185-209.
56. Pamplona P, Morais L. Treino de exercício na doença pulmonar Crônica. *Rev Port Pneumol*. 2007; XIII(1):101 -128.
57. Paniz C, Grotto D, Schimitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, Garcia SC. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboral. *J Bras Med Lab* 2005; 41(5):323-34.
58. Paulin E; Brunetto AF; CarvalhoCRF.Efeitos de programa de exercícios físicos direcionado ao aumento da mobilidade torácica em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol*. 2003; 29(5):287-94.
59. Puente-Maestu L, Villar JM, Stringer WW, Sanz P, Sanz ML, Garcia JP, Amrtinez-Abad Y. Clinical relevance of Constant Power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 340-345.
60. Rabe KF, Agusti AG, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, Decramer M. Estratégia global para o diagnóstico, condução e prevenção da doença pulmonar obstrutiva crônica. 2006. Disponível em: <http://www.goldpoc.com.br/arquivos/GOLD-Report-Portugues.pdf>
61. Ramponi S, Tzani P, Aiello M, Marangio E, Clini E, Chetta A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. *Respiration*. 2013;86:17–24.

62. Rodrigues S; Silva C; Amorim C; Lima T; Ribeiro F; Viegas C. Correlação entre hipoxemia moderada e função muscular esquelética periférica na doença pulmonar obstrutiva crónica – Estudo-piloto. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2008;14:769-785.

63. Sánchez Riera H, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F, Cejudo Ramos P, Del Castillo Otero D, Elias Hernandez T, et al. Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise, performance and quality of life. *Chest*. 2001;120(3):748-56.

64. Sanz-Cuesta T, Ganzález-Escobar P, Riesgo-Fuentes R, Garrido-Elustondo S, Cura-Gozález I, Martín-Fernández J et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). *BMC Public Health*. 2012; 31(12):394-405.

65. Schneckenpointner R, Jörres R A, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract*, 2014;68(1):130-138.

66. Siafakas NM, Vermeire P, Pride N, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.

67. Silva AB, Di Lorenzo VAP, Jamami M, Sampaio LMM, Demonte A, Cardello L, Costa Dirceu. Efeitos da suplementação oral L-carnitina associada ao treinamento físico na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Peumol* 2003; 29(6):379-385.

68. Sridhar MK, Galloway A, Lean ME, Banham SW. An out-patient nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur Respir J* 1994;7:720-4.

69. Steele BG, Belza B, Cain K et al. Bodiem in motion: monitoring daily activity and exercise with motions sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40(5):45-58.
70. Steidl E; Tassinari C; Machado S; Antunes V; Pasqualoto A; Luchese C. Influência do exercício físico sobre o estresse oxidativo na DPOC: revisão bibliográfica. *Saúde (Santa Maria)* 2012; 38(1): 47-56.
71. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica. ISSN 1806-3713. V.30. Suplemento 5. Novembro de 2004. [Acessado em 30 de Janeiro de 2015] Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALImpresso.pdf
72. Troosters, T. Chronic obstructive pulmonary disease: exercise training on the edge. *Exp Physiol* 2013;98(6):1079-1080.
73. XI L, Taher M, Yin C, Salloum F, Kukreja RC. Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1alpha and AP-1 and iNOS signaling. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*2004; 287:2369-375.
74. World Health Organization. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. 2001. [updated 2011; cited 2015 January 30]. Available from: www.goldcopd.com
75. World Health Organization. Chronic of respiratory disease. Burden of COPD. [homepage on the Internet]. [updated 2011; cited 2015 January 30]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
76. Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Okamoto Y, Fukuoka K, et al. Clinical benefit of nutritional assessment and support in patients with COPD. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34:79-85S.

77. Yuan Y, Hilliard G, Ferguson T, Millhorn DE. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem.* 2003;18(2):15911-16.

78. Yun Z.; Lin Q.; Giaccia AJ. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol Cell Biol.* 2005;25:3040-3055.

79. Zhang YB, Wang X, Meister EA, Gong KR, Yan SC, Lu GW, Ji XM, Shao G. The Effects of CoCl_2 on HIF-1 α Protein under Experimental Conditions of Auto progressive Hypoxia Using Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2014;15(6): 10999-1012.

10. ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você esta sendo convidado a participar de uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pela mestranda Fernanda Viana Paulin, pelo Prof. Dr Alessandro Moura Zagatto/UNESP(SP) e orientador do Programa de Pós Graduação Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS e pelo Prof. Dr Paulo de Tarso Guerrero Müller / Hospital Universitário(UFMS). A finalidade deste estudo é verificar o efeito da suplementação da cianobalamina (Vitamina B12) associado ao exercício no desempenho físico e na resposta do HIF - 1 α . Neste estudo serão convidados pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e sujeitos saudáveis.

O requisito para participar deste estudo é ser portador da DPOC estádios III e IV da doença e não poderão participar as pessoas que tenham DPOC leve (grau I) ou muito grave (grau IV), sem capacidade de realizar espirometria (exame do “sopro”), que tenham doença cardíaca, brônquios dilatados, doenças reumáticas, deformidades físicas que impeçam exercícios físicos ou outros critérios que não atendam aos critérios do pesquisador. Você precisa estar estável de sua doença por pelo menos 4 semanas, e será convidado a interromper o broncodilatador de longa ação (formoterol) por 12 horas antes dos testes e o anti-colinérgicos (Spiriva, tiotropium) por 24 horas antes dos testes. Normalmente este tempo de suspensão não acarreta problemas, e tão logo acabe o teste, poderá fazer uso dos mesmos.

Caso precise usar o medicamento por falta de ar ou outro sintoma, você deverá usá-lo e comunicar o médico responsável pela pesquisa no telefone abaixo descrito.

Você será convidado a participar deste estudo e a realizar 4 exames: (i), uma espirometria, (que os portadores de DPOC já estão habituados a fazer de rotina), nesta primeira fase, se você não alcançar um dos objetivos do estudo, que será uma variação específica do volume do pulmão, será excluído do estudo, sem nenhum prejuízo para seu tratamento e atendimento no hospital, (ii) um teste de exercício em bicicleta até o limite de suas possibilidades (o exercício pode ser interrompido a qualquer momento, mas idealmente você deverá ir até o máximo que puder) e (iii) um exame de sangue que será realizado por profissional habilitado. O primeiro dia será de coleta de dados como exame físico, em seguida será realizada a espirometria e a coleta da amostra de sangue que será enviada para o laboratório. Na segunda visita (que não será obrigatoriamente no dia seguinte), você fará um teste de exercício na bicicleta até o limite de suas possibilidades.

A partir desses exames, será elaborado para você um protocolo de exercício personalizado que será realizado em bicicleta ergométrica, três vezes por semana por oito semanas, no Laboratório de Pneumologia do NHU/UFMS. Talvez você seja escolhido para tomar um comprimido suplementado durante toda a pesquisa, que não acarretará em nenhum problema para você e não vai interferir nos seus medicamentos. Ao final das oito semanas de exercício, você realizará novamente os testes de sopro, na bicicleta e a coleta de sangue, exatamente iguais aos primeiros exames.

Os exames envolvem certos riscos e eventos que são próprios dos testes de esforço. Durante o teste de bicicleta poderão ocorrer crises de broncoespasmo (chiado). Poderá haver taquicardia (aceleração do pulso), falta de ar ou casos extremos até mesmo de parada respiratória, sendo esse evento muito difícil de ocorrer. Os testes serão interrompidos em qualquer situação em que houver risco para sua saúde, como falta de ar excessiva e aumento da pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg, como é recomendado nos exames de rotina de esforço em pneumologia e cardiologia.

Em caso de qualquer crise de chiado ou falta de ar que seja além do esperado para a crise do exercício habitual que você já sente, serão fornecidos

medicamentos, tipo broncodilatadores, por inalação, para aliviar e tratar as intercorrências. O setor dispõe de recursos como oxigênio, cateter subnasal de O₂, ressuscitador manual com máscara e reservatório, inalador, carrinho de emergência e profissional treinado. Em caso de necessitar internamento, numa eventualidade de emergência, o hospital universitário dispõe de pronto socorro e as despesas ocorrerão dentro do sistema SUS, ao qual é vinculado o hospital universitário.

Entre os benefícios de participar deste estudo, estão a possibilidade de realizar um teste para verificar sua capacidade pulmonar e cardíaca, doença nas coronárias, se seu pulmão reage bem ou mal durante o esforço e uma prescrição de exercício individualizada que poderá contribuir para a melhora da sua condição cardiopulmonar, condicionamento físico, diminuindo a sensação de falta de ar e proporcionando melhora da sua qualidade de vida diária. Além disso, poderá conhecer sua capacidade de exercício em bicicleta, um fato que tem importância para diagnosticar pressão elevada nas artérias do pulmão, por exemplo. Você será notificado dos aspectos mais importantes do estudo após sua conclusão e poderá inteirar-se do estado geral de sua saúde respiratória durante o exame. Haverá sigilo nos dados coletados do estudo e somente os pesquisadores poderão acessar seus resultados, sendo que seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Você será comunicado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa. Você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo. Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para Fernanda Viana Paulin/fisioterapeuta, telefone celular 067-9999-3504 ou Paulo de Tarso Guerrero Müller /médico, telefone celular 067-9291-0441. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (067) 33457187. Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito, mesmo se for excluído por não alcançar

alguma meta do estudo. Se você desistir do estudo, poderá receber orientação ampla sobre onde tratar sua doença e possíveis medicamentos para a mesma além daquelas que você já usa. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Assinaturas

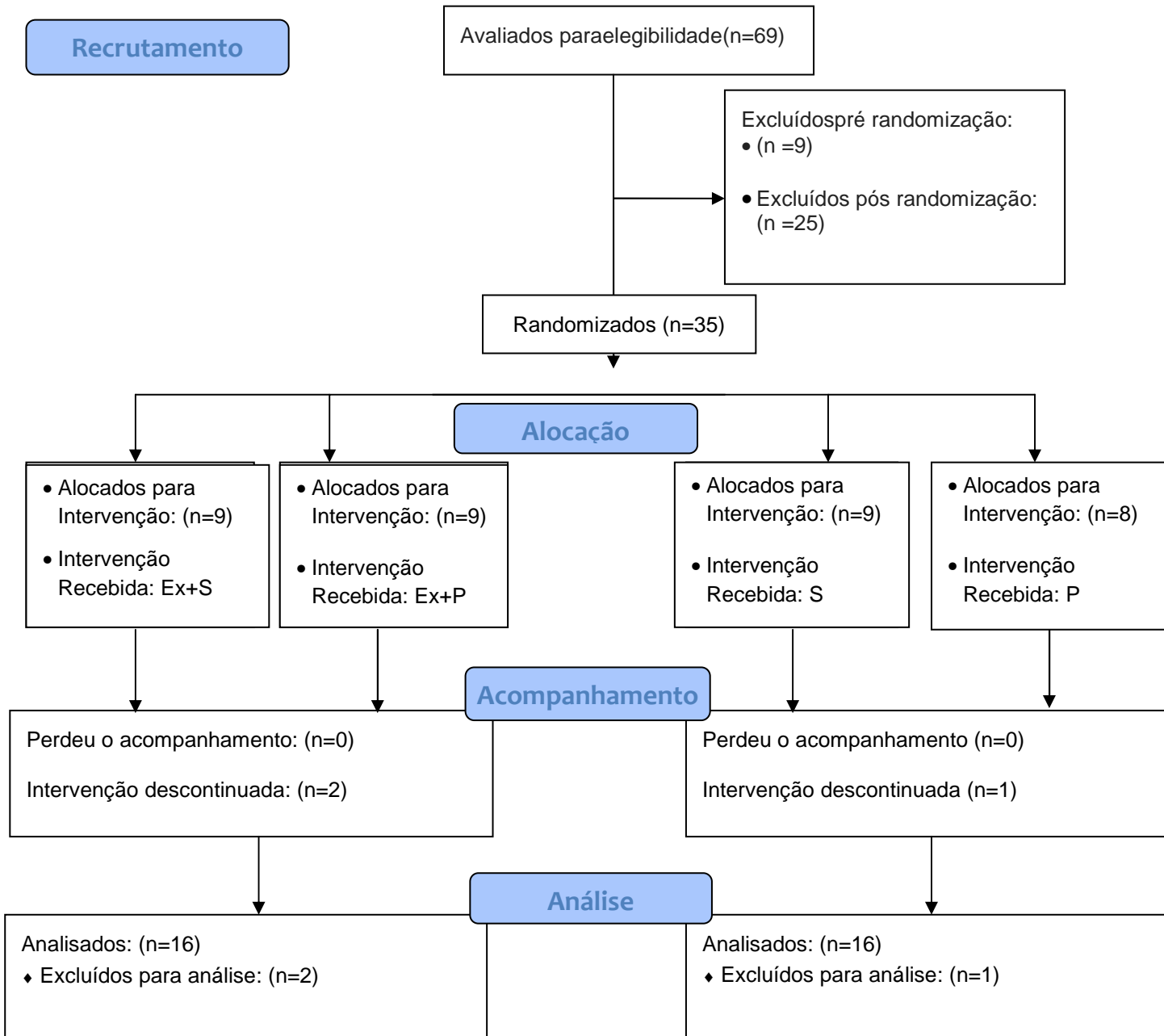
Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador _____ data _____

Anexo 1

CONSORT 2010 FlowDiagram



Anexo 2

QUESTIONÁRIO CLÍNICO PARA DPOC - CCQ

| QUESTIONÁRIO CLÍNICO PARA A DOENÇA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (DPOC) | | | | | | | |
|--|------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|---|
| Por favor, faça um círculo à volta do número da resposta que melhor descreve como se tem sentido nos últimos 7 dias. (Só uma resposta para cada questão). | | | | | | | |
| Em média, nos últimos 7 dias, com que frequência se sentiu: | ranca | quase nunca | algumas vezes | bastantes vezes | muitas vezes | muitíssimas vezes | quase sempre |
| 1. com falta de ar quando não está a fazer nenhuma actividade física? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. com falta de ar quando faz actividades que requerem esforço físico? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. preocupado(a) em ficar constipado ou que a sua respiração piorasse? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. triste (em baixo) devido aos seus problemas respiratórios? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Em geral, nos últimos 7 dias, com que frequência: | | | | | | | |
| 5. tossiu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. teve expectoração? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Em média, nos últimos 7 dias, até que ponto se sentiu limitado(a) nestas actividades devido aos seus problemas respiratórios: | nada limitado(a) | muito ligeiramente limitado(a) | ligeiramente limitado(a) | moderadamente limitado(a) | muito limitado(a) | extremamente limitado(a) | totalmente limitado(a) ou incapaz de as fazer |
| 7. actividades que requerem um esforço físico considerável (tais como subir escadas, apressar-se, fazer desporto)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8. actividades físicas moderadas (tais como andar, fazer tarefas em casa, carregar coisas)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9. actividades diárias em casa (tais como vestir-se, lavar-se)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. actividades sociais (tais como conversar, estar com crianças, visitar amigos/famílias)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Apêndice 2

CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE VITAMINA B12 E POTÊNCIA AERÓBIA EM PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (GOLD III/IV) SEM DESNUTRIÇÃO E COM HIPOXEMIA LEVE

FERNANDA VIANA PAULIN¹; ALESSANDRO MOURA ZAGATTO²; PAULO TARSO MULLER¹.
1.UFMS, CAMPO GRANDE - MS - BRASIL; 2.UNESP, BAURU - SP - BRASIL.

Palavras-chave: VITAMINA B12;DPOC;EXERCÍCIO

Resumo

Introdução: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem causas multifatoriais para sua limitação ao exercício, incluindo causas menores metabólico-bioquímicas e hematológicas como poliglobulia, anemia, capacidade oxidativa mitocondrial e déficits cognitivos. A concentração sérica de vitamina B12 [B12] é menor em pacientes com DPOC do que em controles (Fimognari et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis.19(9):654-9, 2009) e sua relação com o exercício é desconhecida, mas especula-se que sua relação com a massa eritrocitária tenha um papel. **Objetivo:** Verificar a relação entre [B12] e o consumo pico de oxigênio (VO₂pico, mL/min), em 16 portadores de DPOC (GOLD III/IV). **Métodos:** Foram recrutados 10 homens e 6 mulheres sedentários (sem uso de suplementação vitamínica) com DPOC e idade média de 66±7,1 anos, índice de massa corpórea (IMC) de 26±3,8 Kg.m⁻², [Hb] sérica média de 15±1,8 gramas/dL (1 caso de anemia leve e dois casos de poliglobulia leve), VEF1=39±11% do previsto e Pa,O₂ (repouso)=73±11mmHg. Todos foram submetidos ao teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) incremental (5-10W de acordo com valores de VEF1 ≤ ou > 1L respectivamente) ao limite de tolerância (Tlim) em cicloergômetro. Antes do TCPE coletou-se sangue venoso para [B12] (imunonefelometria) e arterial para gasometria. A distribuição da [B12] foi normalizada por transformação logarítmica [logB12] para cálculo dos coeficientes de correlação de Pearson (ajustado e não ajustado para [Hb]) com as demais variáveis. **Resultados:** Com uma [B12] média de 507,5±476 ng/mL (30-2000ng/mL) e VO₂pico=853±213,1 mL/min, os coeficientes de correlação não ajustados entre [logB12] e VO₂pico (r=0,381/p=0,145), VO₂pico % do previsto (r=0,527/p=0,036), VO₂pico mL/min/kg (r=0,569/p=0,021), após ajuste para [Hb] (correlação parcial) passaram a r=0,570/p=0,027, r=0,359/p=0,151 e r=0,623/p=0,013 respectivamente. **Conclusão:** Este estudo, não controlado para variáveis como dieta, em pacientes com DPOC avançado e sem desnutrição, sugere uma relação entre níveis de vitamina B12 sérica e potência aeróbia, parcialmente independente da [Hb], o que indica que outros mecanismos além dos efeitos hematológicos podem estar implicados, como uma interação entre hipoxemia crônica e controle de reguladores genéticos modulados pela vitamina B12 (HIF-1α) e/ou déficits na relação de ligação da vitamina B12 com a proteína transportadora de B12 (transcobalamina), que se associa a alterações cognitivas em idosos mesmo sem deficiência. Por sua vez, déficits cognitivos se associam a um pior desempenho aeróbio funcional.