



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

MAÍRA FLORENTINO PESSOA

Eficácia da suplementação de vitamina D associada a um programa de vibração de corpo inteiro na avaliação do equilíbrio, funcionalidade, qualidade de vida, IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF em idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico controlado e randomizado

Recife

2019

MAÍRA FLORENTINO PESSOA

Eficácia da suplementação de vitamina D associada a um programa de vibração de corpo inteiro na avaliação do equilíbrio, funcionalidade, qualidade de vida, IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF em idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico controlado e randomizado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde – LIKA do Centro de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutora em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientadora: Prof. Dra. Armêlé Dornelas de Andrade

Coorientadora: Prof. Dra. Daniella Cunha Brandão

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Pessoa, Maíra Florentino Pessoa

Eficácia da suplementação de vitamina D associada a um programa de vibração de corpo inteiro na avaliação do equilíbrio, funcionalidade, qualidade de vida, IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF em idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico controlado e randomizado / Maíra Florentino Pessoa - 2019.

182 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Armêlé Dornelas de Andrade

Coorientadora: Daniella Cunha Brandão

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 2. Vitamina D 3. Vibração
I. Andrade, Armêlé Dornelas de (orient.) II. Brandão, Daniella Cunha
(coorient.) III. Título

615.8

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-165

MAÍRA FLORENTINO PESSOA

Eficácia da suplementação de vitamina D associada a um programa de vibração de corpo inteiro na avaliação do equilíbrio, funcionalidade, qualidade de vida, IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF em idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico controlado e randomizado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde – LIKA do Centro de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutora em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 07/02/2019.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Armèle Dornelas de Andrade (orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Juliana Fernandes de Souza Barbosa (examinadora externa)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof^a. Dr^a. Maria Inês Remígio Aguiar (examinadora externa)
Hospital das Clínicas de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Patrícia Érika de Melo Marinho (examinadora externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Ricardo Oliveira Guerra (examinador externo)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa foi vencida, um período de desafio, construção e amadurecimento. Por isso, agradeço sincera e profundamente a todos que contribuíram nessa jornada, inclusive a Deus, que nunca nos dá um fardo que não possamos carregar.

À minha mãe linda e maravilhosa, que me ensinou que o trabalho dignifica e o estudo enobrece. É também pela senhora, que busco conhecimento para a população idosa. Ao amor maior do mundo.

Às minhas irmãs Ana Maria Florentino e Rejane Florentino, que se esforçaram para que eu chegasse aqui, desde antes do ingresso na vida acadêmica. Hoje, todas nós estamos mais sábias! Vocês também são minha força motriz.

Ao meu marido Victor Moura, que acreditou em mim primeiro, e vem, desde sempre, estimulando e acompanhando os meus sonhos, por mais loucos que sejam. Você é a família que eu escolhi amar!

A todos os colegas do LACAP, em especial: Alanna Vasconcelos, Rafaela Clemente, Erika Alves, Renata Pereira e Helen Fuzari, que tanto auxiliaram nas coletas e discussões. E mais especialmente ainda, à Helga Muniz, companheira de jornada e amiga que aprendi a apreciar muito mais (sim, é possível!) pelo desprendimento, amor à profissão, sabedoria e sapiência para as coisas da vida. Toda a sorte do mundo a vocês!

Manifesto gratidão aos funcionários, colegas e técnicos de laboratório do LIKA, que nos acolheram e abriram as portas de um novo mundo, além de Patrícia Areias, que gentilmente realizou as coletas sanguíneas. Grata pela disponibilidade e auxílio operacional!

Aos meus mestres da graduação e pós-graduação, que mostraram a importância do ensinar e me fizeram querer ser um deles... E um agradecimento especial as minhas orientadora e coorientadora. Professora Armèle Dornelas, a senhora é um exemplo de pesquisadora e fisioterapeuta, e seu pioneirismo e força são inspiradores de toda uma geração e é um orgulho ter aprendido tanto com uma pessoa tão especial. Professora Daniella Cunha, sua fé despretensiosa em mim, quando ainda graduanda, me infundiu o desejo de ser a melhor versão que eu pudesse ser, além de me ensinar um mantra de vida: vai dar certo! Meu muito obrigada, meninas! Lembrem-se de que vocês são responsáveis por aquilo que cativam, logo, são responsáveis por mim!

Por fim, agradeço a todos os voluntários que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.

SE

Se és capaz de manter tua calma,
quando todo mundo ao redor, já a perdeu e te culpa,
de crer em ti, quando estão todos duvidando,
e para estes, no entanto, achar uma desculpa.

Se és capaz de esperar sem te desesperares,
ou, enganado, não mentir ao mentiroso,
ou, sendo odiado, sempre ao ódio te esquivares,
e não parecer bom demais, nem pretensioso.

Se és capaz de pensar – sem que a isso só te atires,
e de sonhar – mas sem fazer dos sonhos teus senhores,
se, encontrando a Desgraça e o Triunfo, conseguires,
tratar da mesma forma, a esses dois impostores.

Se és capaz de sofrer a dor de ver mudadas,
em armadilhas, as verdades que disseste,
e as coisas por que deste a vida, estraçalhadas,
e refazê-las, com o bem pouco que te reste.

Se és capaz de arriscar numa única parada,
tudo quanto ganhaste em toda a tua vida,
e perder e, ao perder, sem nunca dizer nada,
resignado, tornar ao ponto de partida.

De forçar coração, nervos, músculos, tudo,
a dar, seja o que for que neles ainda exista,
e a persistir assim quando exausto, contudo,
resta a vontade em ti, que ainda ordena: Persista!

Se és capaz de, entre a plebe, não te corromperes,
e, entre reis, não perder a naturalidade,
e de amigos, quer bons, quer maus, te defenderes,
e se a todos tu podes ser de alguma utilidade.

Se és capaz de dar, segundo por segundo,
ao minuto fatal, todo o valor e brilho,
tua é a Terra, com tudo o que existe no mundo,
e - o que mais és - serás um homem, tu, meu filho!

(KIPLING, 1895)

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada pela obstrução crônica ao fluxo aéreo, geralmente progressiva e decorrente de uma resposta inflamatória anormal, que cursa com aumento do stress oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias. Sua incidência aumenta com o avançar da idade, trazendo prejuízos ao paciente, uma vez que as alterações da doença são somadas às alterações comuns à senescência. Assim, a doença que já é associada com efeitos extrapulmonares significantes, amplifica estes efeitos, promovendo dinapenia, redução da capacidade funcional, redução do equilíbrio e com frequência, redução nos níveis de vitamina D, cuja redução dos níveis tende a piorar os padrões inflamatórios da doença. Todavia, embora a condição basal da doença não possa ser alterada, suas repercussões sistêmicas podem ser reduzidas, de forma a melhorar a qualidade de vida deste paciente. Visando reduzir a ação da dinapenia e do descondicionamento físico no paciente idoso com DPOC, são preconizados exercícios resistidos e aeróbicos, embora pacientes menos aptos a realizar estes exercícios, podem utilizar modalidades de treinamento como a vibração de corpo inteiro (VCI). Dessa forma, os objetivos do projeto foram mensurar o efeito de uma única sessão da VCI sobre a função cardiopulmonar e as variáveis cardiometabólicas em indivíduos jovens e idosos, ambos saudáveis e sedentários, além de investigar a ação da suplementação com vitamina D associada a protocolos de VCI sobre a capacidade funcional, a dinapenia, a composição corporal, o equilíbrio, a qualidade de vida e as citocinas inflamatórias, compostas pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes idosos com DPOC. Foram realizados dois ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos, um para a fase aguda e um para a fase crônica. O ensaio clínico da fase aguda, foi composto por uma amostra de 30 idosos entre 60 e 75 anos e 30 jovens entre 18 e 30 anos, que participaram dos grupos VCI ou *sham* de vibração. Os valores dos gases inalados e exalados, O₂ e CO₂, assim como a razão de troca respiratória (RER) foram avaliados através da ergoespirometria e foi calculado a *Oxygen Uptake Efficiency Slope* - OUES, respiração-a-respiração durante os dez minutos de intervenção em VCI ou do *sham*. Foram coletados também ao início e final da intervenção ou *sham* o índice de percepção do esforço (IPE) respiratório e muscular, assim como os sinais vitais e o lactato capilar. O segundo ensaio clínico, referente à fase crônica, foi composto por uma amostra de 29 idosos entre 60 e 75 anos e 30 pacientes idosos com DPOC, realizaram VCI durante três meses, três vezes por semana, sendo suplementados com vitamina D ou fazendo uso de placebo uma vez na semana. Ao início e final do protocolo de treinamento foram avaliadas as citocinas IL-6, IL-8, TNF- α , e BDNF, o teste de Tinetti, o *Timed Up and*

Go (TUG), a variabilidade da frequência cardíaca, a dinapenia, a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), a composição corporal em termos de massa gorda e massa magra e a qualidade de vida. O protocolo de exercício em VCI foi progressiva durante os três meses em relação ao tempo e à amplitude de vibração e a suplementação vitamínica permaneceu no mesmo valor predeterminado de acordo com a idade do voluntário. Os resultados mostraram que as respostas cardiopulmonares de idosos e jovens submetidos ao protocolo agudo de VCI diferem entre as faixas etárias mas apenas quando os indivíduos são submetidos ao esforço do protocolo vibracional quando o OUES do indivíduo jovem aumenta de maneira significativa assim como o RER do idoso também aumenta, juntamente com sua sensação percebida de esforço. Em relação à cronicidade de um protocolo de VCI, quando aplicado a pacientes idosos com DPOC conjuntamente à suplementação de vitamina D, mostra resultados significativamente melhores em relação ao placebo quanto à funcionalidade, na distância percorrida durante o TC6. Os valores da escala de Tinetti e da velocidade de marcha mensurada através do TUG também aumentam no grupo DPOC suplementado em detrimento do DPOC placebo, mostrando que a vitamina pode interferir sobre a melhora da área somato sensorial do equilíbrio nesses pacientes, não interferindo sobre os mesmos desfechos quando é comparada a população idosa, possivelmente por não possuir déficits importantes. A composição corporal não foi alterada pela suplementação vitamínica somada à VCI, mesmo quando em uso de protocolos de exercícios em nenhuma das populações. A qualidade de vida apresenta melhora em todos os grupos, com maior aumento de valores nos domínios físicos do WHOQOL-old no grupo DPOC suplementado, que apresentou melhor variação no pós treino. A força muscular periférica apresentou melhora importante também no grupo DPOC em uso de vitamina, justificando os ganhos funcionais desse grupo, que também teve o melhor desfecho dos marcadores inflamatórios representados pelo BDNF, de forma que pode-se concluir que a suplementação de vitamina D aliada ao exercício em VCI pode trazer ganhos para a população de pacientes idosos com DPOC.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Vitamina D. Vibração. Reabilitação. Inflamação.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by chronic obstruction in airflow, usually progressive and caused by abnormal inflammatory response, which is accompanied by increasing in oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. Its incidence increases with the advancing age, causing damages to the patient since the alterations of the disease are added to common changes to senescence, so that elderly patient with COPD presents generalized worsening of the systemic condition. Thus, this disease is commonly associated with significant extrapulmonary effects, promoting muscle weakness, reduced functional capacity, reduced balance and frequently reduced levels of vitamin D, whose decreases promotes worsen inflammatory patterns. However, the basal condition of the disease cannot be changed, its systemic repercussions can be reduced in order to improve the quality of life on this patient. In order to reduce the dynapenia and physical deconditioning in the elderly patient with COPD, resisted and aerobic exercises are recommended, although patients less able to perform these exercises may use training modalities such as whole body vibration (WBV). Thus, the project objectives to assess the interference of a single WBV session on cardiopulmonary function and cardiometabolic variables in healthy and sedentary young and elderly individuals, as well as to investigate the action of vitamin D supplementation associated with protocols of WBV on functional capacity, dynapenia, body composition, balance, quality of life and inflammatory cytokines, composed of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in elderly patients with COPD. For this, two randomized, double-blind, controlled clinical trials were conducted, one for the acute phase and one for the chronic phase. The first clinical trial, related to the acute phase, consisted of a sample of 30 elderly individuals between 60 and 75 years old and 30 youngsters between 18 and 30 years old, who participated in the WBV or sham vibration groups, collecting the variables of cardiopulmonary conditioning through a mobile ergospirometric device with telemetry, measuring the values of the inhaled and exhaled gases, O₂ and CO₂, as well as the respiratory exchange rate (RER) and the Oxygen Uptake Efficiency Slope - OUES, breath-to-breath during the ten minutes of intervention in WBV or sham. They were also collected at the beginning and end of the intervention or sham the respiratory and muscular effort perception index (IPE), as well as vital signs and capillary lactate. The second clinical trial was a sample of 29 elderly individuals aged 60-75 years and 30 elderly COPD patients who participated in chronic IVC protocols for three months, three times a week, and was supplemented with vitamin D or taking a placebo once a week. At the beginning and end of the training protocol the cytokines IL-6, IL-8, TNF- α , and BDNF, the

Tinneti test, Timed Up and Go (TUG), heart rate variability, dyspnea, the functional capacity of the six-minute walk test (6MWT), body composition in terms of fat mass and lean mass, and quality of life. The IVC exercise protocol was progressive during the three months in relation to the time and the amplitude of vibration and the vitamin supplementation remained at the same predetermined value according to the age of the volunteer. The results of the research showed that, in relation to the cardiopulmonary responses of the elderly and young people submitted to the acute WBV protocol, the responses differ between the age groups, but only when individuals are submitted to the vibrational protocol effort when the young person's OUES increases significantly as the elderly RER also increases, along with their perceived sense of effort. Regarding the chronicity of a WBV protocol, when applied to elderly COPD patients together with vitamin D supplementation, it shows benefits over the COPD group supplemented over placebo, since this shows significantly better results in functionality, relative to distance traveled during the 6MWT, the lower percentage of heart rate use and a higher percentage of approximation with the predicted values. The values of the Tinetti scale and gait velocity measured through the TUG also increase in the vitamin COPD group over placebo COPD, showing that the vitamin may interfere with the improvement in the balance scores of these patients, not interfering with the same outcomes when is compared to the elderly population, possibly because it does not have significant deficits. Apparently, body composition is not altered by vitamin supplementation, even when using exercise protocols in any of the populations. Quality of life increases in all groups even more significantly in the supplemented COPD group, where the WHOQOL showed a better post-workout variation, possibly because it was the group with the worst outcomes at the beginning of the treatments. The peripheral muscle shape showed important improvement in the vitamin COPD group, justifying the functional gains of this group, which also had the best outcome of the inflammatory markers represented by the BDNF, so that it can be concluded that vitamin D supplementation allied to the exercise in WBV can bring important gains for the population of elderly patients with COPD.

Key-words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. D vitamin. Vibration. Rehabilitation. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais causas e efeitos da senescência.	21
Figura 2 - Similaridade de alterações fisiológicas, anatômicas e imunológicas DPOC x idoso...	22
Figura 3 - Relação das comorbidades associadas ao <i>oxi-inflamm-aging</i>	24
Figura 4 - Variáveis que influenciam no estímulo vibratório.	36
Figura 5 - Fluxograma dos voluntários na primeira fase do projeto.	40
Figura 6 - Fluxograma dos voluntários na segunda fase do projeto.	41
Figura 7 - Posicionamento na plataforma vibratória, para ambos os grupos.	45
Figura 8 - Posicionamento da cinta do Polar.	49
Figura 9 - Esquema da realização do <i>Timed Up and Go</i>	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
BDNF	<i>Brain Derived Neurothrophic Factor</i> ou Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CVF	Capacidade Vital Forçada
CPT	Capacidade Pulmonar Total
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EROs	Espécies reativas do oxigênio
FR	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
H ⁺	Íon hidrogênio
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado
OUES	<i>Oxygen Uptake Efficiency Slope</i>
RER	Razão de troca respiratória entre CO ₂ e O ₂
SpO ₂	Saturação periférica de O ₂
TCD4	Linfócitos T tipo CD4
TCD8	Linfócitos T tipo CD8
TCD28	Linfócitos T tipo CD28
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VC	Volume corrente
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VO ₂	Consumo de Oxigênio
VCI	Vibração de Corpo Inteiro
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
25(OH)D	25-hidroxivitamina D sérica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	PROBLEMATIZAÇÃO.....	16
1.2	OBJETIVOS	18
1.2.1	Primeira fase ou estudo de curto prazo.....	18
1.2.2	Segunda fase ou estudo de longo prazo.....	18
1.3	HIPÓTESES	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	SENESCÊNCIA E A SUSCEPTIBILIDADE À DPOC	20
2.2	O STATUS INFLAMATÓRIO NO IDOSO COM DPOC	22
2.3	O <i>BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR</i> (BDNF).....	24
2.4	AS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO PULMONAR	25
2.5	AS ALTERAÇÕES NA <i>OXYGEN UPTAKE EFFICIENCY SLOPE</i>	26
2.6	AS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO CARDÍACA	27
2.7	AS ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E FORÇA	28
2.8	AS ALTERAÇÕES NO EQUILÍBRIO	29
2.9	AS ALTERAÇÕES NA CAPACIDADE FUNCIONAL	29
2.10	AS ALTERAÇÕES NA QUALIDADE DE VIDA	30
2.11	REDUÇÃO NO NÍVEL DE VITAMINA D E A MEGADOSE VITAMÍNICA	30
2.12	VITAMINA E RELAÇÃO COM EXERCÍCIOS EM IDOSOS COM DPOC	32
2.13	VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO EM PACIENTES IDOSOS COM DPOC	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1	DELINEAMENTO DOS ESTUDOS	37
3.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	37
3.3	SUJEITOS DA PESQUISA	37
3.4	FLUXO DOS VOLUNTÁRIOS ATRAVÉS DAS FASES DO PROJETO	38
3.5	ASPECTOS ÉTICOS DO PROJETO	38
3.6	PRIMEIRA FASE - ESTUDO DE CURTO PRAZO.....	41
3.7	SEGUNDA FASE - ESTUDO DE LONGO PRAZO.....	46
4	RESULTADOS	57

4.1	MATERIAL PUBLICADO – PATENTE DO PRODUTO	58
4.2	ARTIGO 1 - OXYGEN UPTAKE EFFICIENCY SLOPE AS A METHOD TO ASSESS EXERCISE TOLERANCE IN ELDERLY PEOPLE DURING WBV.....	71
4.3	ARTIGO 2 - THE OUES ACCURACY FOR DIAGNOSIS OF THE AEROBIC CAPACITY IN COPD PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	85
4.4	ARTIGO 3 - VITAMIN D AND WBV IMPROVES FUNCTIONAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE IN COPD.....	99
4.5	ARTIGO 4 - COULD THE VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND WBV CHANGE THE INFLAMMATORY MARKER IN COPD?.....	113
4.6	ARTIGO 5 - A GREAT COMBINATION: WBV AND VITAMIN D ARE ABLE TO IMPROVE HEART RATE VARIABILITY IN COPD.....	127
5	CONCLUSÃO.....	141
	REFERÊNCIAS.....	142
	APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO AGUDO.....	152
	APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO CRÔNICO....	153
	APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.	155
	APÊNDICE D – FICHA DO TC6.....	157
	ANEXO A – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL.....	158
	ANEXO B – WHOQOL-OLD.....	159
	ANEXO C – ESCALA DE TINETTI.....	162
	ANEXO D – IPAQ <i>SHORT-FORM</i>.....	164
	ANEXO E – ESCALA DE BORG MODIFICADA.....	166
	ANEXO F – ISO 2631-1 (1997)	167

1 INTRODUÇÃO

No ranking das doenças crônicas não transmissíveis, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), figura como a décima oitava causa de óbitos no Brasil entre os adultos, com uma baixa incidência (6%) entre os 40 e os 49 anos, que, no entanto, aumenta com o avançar da idade, sendo de 10,2% entre os 50 aos 59 anos e apresentando-se como a quinta ou sexta mais comum causa de óbitos entre os indivíduos maiores de 60 anos, atingindo valores acima de 19,7%, de acordo com o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2018).

No Brasil, o custo com cada paciente orça em torno de R\$ 1.522,00 aos cofres públicos por ano, praticamente duas vezes o custo *per capita* da diabetes, que é uma doença com alto índice de complicações associadas. Com prevalência majoritariamente masculina, estima-se que cerca de 7,3 milhões de indivíduos sofram com DPOC, sendo aproximadamente 65% dessa população composta por idosos, com a mortalidade variando entre 03 a 111 casos por 100.000 habitantes, dependendo da região do país (IBGE, 2014). Além da incidência, a mortalidade também aumenta com o avançar da idade, podendo ter seu valor quadruplicado a partir dos 75 anos (HANANIA; SHARMA; SHARAFKHANEH, 2010).

O aumento da mortalidade no paciente idoso com DPOC é decorrente da soma das modificações fisiológicas da própria senescência e das alterações funcionais decorrentes da doença pulmonar, tornando sua evolução mais rápida e agressiva nessa faixa etária, já que muitas das alterações fisiopatológicas encontradas na DPOC têm sido descritas em menor grau nos pulmões de idosos hígidos, sugerindo que o processo de envelhecimento pode ser um fator que acelera o curso da doença (HANANIA; SHARMA; SHARAFKHANEH, 2010). De maneira semelhante ao que acontece na DPOC, o envelhecimento promove perda da elastina, reduzindo lenta e progressivamente a capacidade de retração elástica pulmonar, ocasionando retenção aérea e hiperinsuflação, o que rebaixa o diafragma e leva à perda da sua eficiência contrátil, sendo necessária a ativação dos músculos acessórios da respiração mesmo durante o repouso, tornando o pulmão senil conhecido como “pseudo enfisematoso” (BARNES, 2012). Assim, tanto os pulmões quanto a musculatura respiratória sofrem modificações que afetam a função pulmonar, o que sugere que as alterações inerentes ao envelhecimento contribuem para a evolução da DPOC.

Assim como as alterações pulmonares, a inflamação e as modificações imunológicas características da DPOC também se sobrepõem às alterações encontradas em indivíduos idosos, fazendo a DPOC ser conhecida como “fenótipo de envelhecimento acelerado” (ITO; BARNES, 2009), dada a semelhança entre as duas situações, pois a perda da regulação dos

sistemas imunológicos inato e adquirido ocorre tanto na patogênese da DPOC, quanto na imunossenescência. O aumento das citocinas pró inflamatórias, tais como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), implicados nas doenças inflamatórias relacionadas ao envelhecimento, se correlacionam ao grau de obstrução das vias aéreas encontrado nos pacientes com DPOC (ITO; BARNES, 2009). No entanto, embora ambos os casos possuam um estado pró-inflamatório, nos idosos, esta situação é mantida no nível subclínico, enquanto nos indivíduos com DPOC, ao ser iniciado o processo de inflamatório, é gerada uma resposta inadequada, levando ao recrutamento de um número ainda maior de células inflamatórias, causando uma cascata de quimiocinas que se auto-perpetuam (HANANIA; SHARMA; SHARAFKHANEH, 2010).

É esta resposta inflamatória diferenciada que leva à piora do paciente, agravando a sintomatologia extrapulmonar, com presença de depressão, perda da massa muscular magra e intolerância ao exercício (GOLD, 2018; SANTOS et al., 2014). A redução da capacidade funcional costuma piorar com o avançar da idade, e quando somada aos hábitos de vida desfavoráveis, como o sedentarismo, resulta em perdas funcionais ainda maiores (GOLD, 2018). Neste ponto, a inatividade física, mesmo por períodos relativamente curtos, gera efeitos deletérios, pois repercute negativamente sobre a força e resistência do músculo esquelético e sobre a capacidade aeróbia (WASCHKI et al., 2015).

A inatividade física compromete também os níveis séricos de vitamina D, pois a restrição das atividades ao ambiente externo reduz a exposição à luz solar, diminuindo a capacidade de produção da vitamina D nestes pacientes. Além disso, em pacientes idosos com DPOC o sistema endócrino leva aproximadamente o dobro do tempo para produzir a mesma quantidade de vitamina D que um indivíduo jovem (SAID; ABD-ELNAEEM, 2015) e por consequência, necessitaria do dobro de tempo de exposição à luz solar. Os níveis dessa vitamina quando reduzidos, além de afetarem a função pulmonar podem afetar também diferentes aspectos do metabolismo muscular (YUMRUTEPE et al., 2015), e têm sido relacionados ao declínio no desempenho muscular, com fraqueza e lentificação da resposta contrátil de membros inferiores (SAID; ABD-ELNAEEM, 2015). Assim, inicia-se um ciclo em que a inatividade acarreta em menores níveis de vitamina D, que por sua vez está relacionada à geração de menor eficiência contrátil, resultando em mais inatividade.

Todavia, a adoção da prática regular de atividade física pode interferir sobre esse processo cíclico, pois melhora a capacidade funcional destes pacientes, sendo o regime ideal preconizado o treinamento resistido progressivo, somado ao treinamento aeróbio em intensidade apropriada, melhorando a aptidão cardiorrespiratória, reduzindo a dispneia e

aumentando o desempenho muscular (GOLD, 2018). Entretanto, uma proporção significativa dos pacientes idosos com DPOC é incapaz ou relutante em cumprir os dois regimes de treinamento, seja pela situação volitiva, pelo esforço gerado pela soma dos treinos, pela dispneia instaurada pelo exercício, ou ainda pela sobrecarga muscular e articular (GREULICH et al., 2014), de forma que para esta parcela da população é necessária uma alternativa aos treinamentos convencionais.

Uma modalidade de treinamento criada na década de 70 e que vem mostrando bom desempenho entre os pacientes com DPOC é a vibração de corpo inteiro (VCI) (BRAZ JUNIOR et al., 2015). Este estímulo gera respostas de reflexo tônico vibratório por estimulação dos receptores cutâneos e fusos musculares, sem mover as articulações (MARÍN et al., 2009) e tem sido proposta como forma de treinamento para aumentar a força e potência musculares, com respostas fisiológicas reportando-se em diferentes sistemas do organismo. Atualmente, a VCI vem sendo utilizada em diversas faixas etárias e patologias, possuindo ainda potencial aeróbico (BOGAERTS et al., 2009), situação na qual os pacientes idosos com DPOC seriam intensamente beneficiados, permitindo obter ganhos aeróbicos e resistidos em um único regime de treinamento.

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

A DPOC é uma doença de alta prevalência, que encontra-se em franca expansão entre os idosos onde sua progressão se acelera e agrava, pois soma-se aos fatores inerentes ao envelhecimento. O processo inflamatório sistêmico deve-se ao aumento na produção de citocinas e neurotrofinas que interferem sobre a função muscular (CHUNG et al., 2015), o equilíbrio (OLIVEIRA et al., 2015), a capacidade funcional (GULART et al., 2015) e a qualidade de vida (AUSTIN et al., 2016), com piora de todos estes parâmetros.

Enquanto os estudos mostram que a prática aguda de exercícios de moderada a alta intensidade aumentam a dispneia e a fadiga muscular em razão da elevada síntese de espécies reativas do O₂ e do afluxo de IL-6, por outro lado, a atividade física utilizada cronicamente tem mostrado potencial de melhora sobre a condição inflamatória, podendo proporcionar aos músculos aumento da capacidade antioxidante (PEAKE et al., 2015), com prorrogação da instalação de fadiga muscular de pacientes idosos com DPOC.

No entanto, os dados existentes mostram que entre 10 a 32% dos pacientes que iniciam um programa de exercícios crônicos como o PRP, nunca o completam (KEATING; LEE; HOLLAND, 2011a). Essa desistência de quase um terço dos pacientes deve-se

principalmente à dificuldade de adaptação encontrada pelos pacientes com alterações musculares pronunciadas ou pelo desconforto respiratório aumentado (KEATING; LEE; HOLLAND, 2011b).

Para estes pacientes idosos com DPOC em graus mais avançados, que frequentemente apresentam caquexia e dispneia, a VCI pode ser utilizada como alternativa terapêutica aos programas de exercícios convencionais, pois apresenta respostas musculares semelhantes aos treinamentos resistidos (CARDINALE; WAKELING, 2005), sendo frequentemente classificada como um estímulo leve a moderado, que exige menos esforço muscular e cardiorrespiratório do que outras modalidades (FURNESS et al., 2013; PLEGUEZUELOS et al., 2013). Estudos prévios encontraram resultados benéficos da VCI sobre a força muscular periférica, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes idosos com DPOC, embora os resultados acerca da sua interferência sobre o perfil inflamatório destes pacientes seja controverso. Além da disparidade nas respostas encontradas, também é comum que a escolha dos marcadores inflamatórios utilizados reflitam apenas a condição inflamatória da doença com a IL-8, apenas a condição inflamatória advinda do envelhecimento com a IL-6 ou tratem ainda de citocinas mais inespecíficas, como no caso do TNF- α .

Nos pacientes idosos com DPOC, os valores dos marcadores inflamatórios também se relacionam com menores níveis de vitamina D, por isso, as pesquisas recentes devem buscar compreender como os níveis séricos dessa vitamina influenciam nos diversos sistemas desses pacientes crônicos, buscando traçar um paralelo entre os níveis da vitamina e os agravos apresentados pelo paciente. Todavia, os valores de vitamina D nos pacientes idosos com DPOC estão associados à restrição das atividades externas impostas pela doença, e como a VCI já apresenta resultados consistentes em relação à melhora da qualidade óssea em diversas populações, há a possibilidade dessa intervenção obter resultados positivos na estabilização dos valores da vitamina D nos pacientes com hipovitaminose, além de todo o benefício funcional trazido pelo uso crônico do exercício, sobretudo nos pacientes que possuem impedimentos para adesão ao PRP.

Assim, embora a suplementação alimentar e a realização de exercícios sejam frequentemente utilizados em programas de reabilitação pulmonar, ainda se desconhece qual seria a eficácia da utilização da suplementação de vitamina D agregada ao treinamento crônico de VCI sobre a função muscular e os níveis dos marcadores inflamatórios, bem como se o uso de ambas as estratégias poderiam interferir sobre o equilíbrio, a capacidade funcional e principalmente sobre a qualidade de vida dos pacientes idosos com DPOC.

1.2 OBJETIVOS

Por ser um projeto que foi realizado em fases, os objetivos dependeram do momento em que o projeto se encontrava.

1.2.1 Primeira fase ou estudo de curto prazo

Objetivo geral

Mensurar os efeitos de um protocolo agudo em VCI sobre a função cardiopulmonar, a produção de lactato e a percepção do esforço em indivíduos jovens e idosos, ambos saudáveis e sedentários.

Objetivos específicos

Verificar a viabilidade da VCI como exercício submáximo em idosos, observando a resposta cardiopulmonar representada pela eficiência da curva de consumo de oxigênio ou *oxygen uptake efficiency slope* (OUES), VO_2 máximo, a produção máxima de dióxido de carbono (VCO_2), a razão de troca respiratória entre CO_2 e O_2 (RER), a ventilação (VE), o volume corrente (VC) e a frequência respiratória (FR) pela ergoespirometria durante um protocolo de VCI ou *sham*;

Analisar as variáveis cardiometabólicas representadas e pela frequência cardíaca (FC), variação do lactato sanguíneo periférico e os índices de percepção do esforço (IPE) muscular e respiratório e os efeitos adversos ao protocolo;

1.2.2 Segunda fase ou estudo de longo prazo

Objetivos gerais

Avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D associada ao exercício de VCI crônico sobre o nível das citocinas $\text{TNF-}\alpha$ e BDNF e sobre a função cardiopulmonar, a composição corporal, a dispnéia, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes idosos com DPOC.

Objetivos específicos

Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D associada ao treinamento em VCI em pacientes idosos com DPOC, observando a inflamação sistêmica através da dosagem dos níveis séricos do $\text{TNF-}\alpha$ e do BDNF e sua interferência sobre as medidas de força muscular respiratória e periférica e a composição corporal;

Avaliar a eficácia da suplementação vitamínica vinculada ao treinamento crônico em VCI sobre os desfechos funcionais da velocidade de marcha, equilíbrio e distância percorrida, além da interferência sobre a qualidade de vida;

Analisar a influência da suplementação de vitamina D associada a um protocolo de VCI crônico sobre a variabilidade da frequência cardíaca através da medição da frequência cardíaca e da atividade autonômica no repouso em idosos com DPOC;

Averiguar a capacidade preditiva do OUES na detecção da DPOC.

1.2 HIPÓTESES

As hipóteses variaram de acordo com os objetivos de cada fase do projeto. Foi hipótese da primeira fase - referente ao estudo de curta duração, que a sessão isolada de VCI aumenta o estresse cardiopulmonar aferido através do OUES e da FC.

A segunda fase do projeto - relacionada ao estudo de longa duração, hipotetizou que a suplementação de vitamina D aliada ao treinamento crônico em VCI reduz o nível dos marcadores inflamatórios (TNF- α e BDNF) e melhora a força muscular respiratória e periférica, a proporção de massa magra, a capacidade funcional, o equilíbrio e a qualidade de vida de pacientes idosos com DPOC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SENESCÊNCIA E A SUSCEPTIBILIDADE À DPOC

O envelhecimento é um processo multifatorial e heterogêneo que engloba modificações morfológicas e fisiológicas em todos os níveis orgânicos, atingindo desde o plano molecular, ao celular, passando pelo tecidual e finalizando no plano sistêmico (DAVALLI et al., 2016). Sua progressão leva a reprogramação metabólica, com aumento da autofagia e implementação de um estado pró inflamatório (MCHUGH; GIL, 2018), que resulta em diminuição da capacidade de respostas ao estresse ambiental, aumentando a suscetibilidade a doenças crônicas (ZIEGLER; WILEY; VELARDE, 2015) (Figura 1).

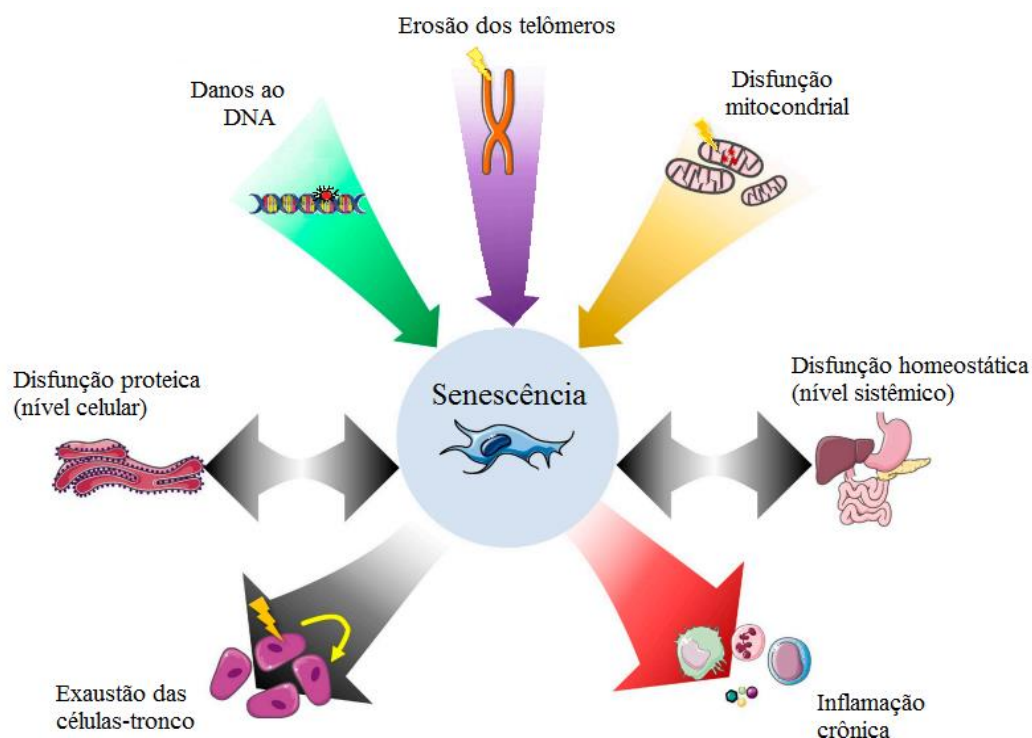


Figura 1 - Principais causas e efeitos da senescência.
(Fonte: modificado de McHugh e Gil, 2018)

As doenças crônicas são as principais responsáveis pela redução da qualidade de vida dos idosos, e dentre elas, as doenças respiratórias, especialmente a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (BARBOSA et al., 2017). Como os sintomas da doença são insidiosos, ao serem analisados separadamente, é comum que sejam designadas causas

diversas a eles, inclusive muitas vezes atribuídos ou confundidos com o processo natural de envelhecimento (Figura 2), tornando o diagnóstico da doença tardio e em estadiamento avançado.

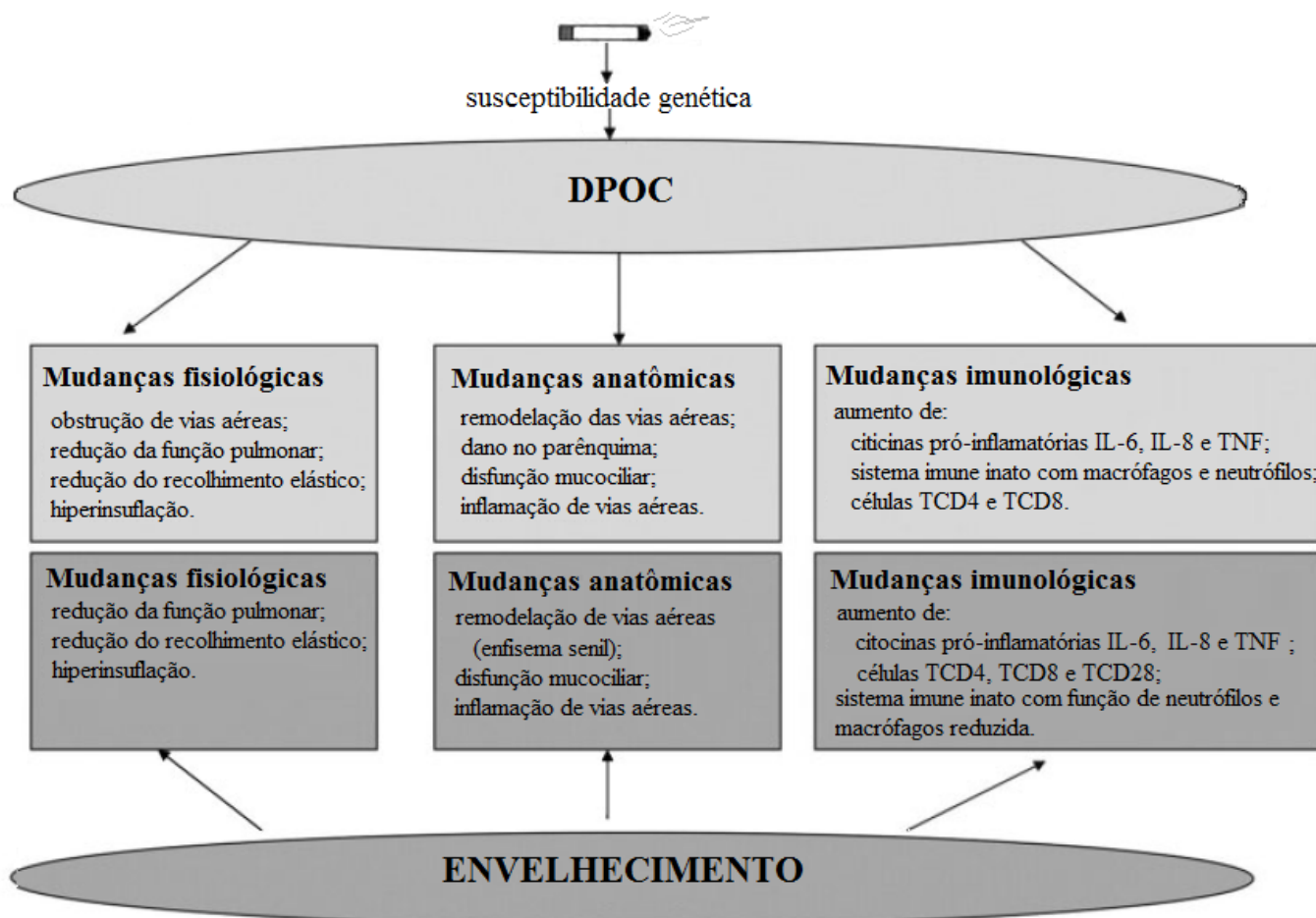


Figura 2 - Similaridade de alterações fisiológicas, anatômicas e imunológicas no DPOC X idoso.
(Fonte: modificado de Hanania et al., 2010)

Os principais impactos da progressão da doença nos idosos são, em ordem: a piora na qualidade de vida; a sintomatologia gerada pela alteração da função pulmonar – que é vinculada à mortalidade; e o alto custo econômico para o paciente (LOTTERMAN; SOUZA; LIZ, 2017).

Além da sobrecarga econômica pelo uso crônico dos fármacos, pacientes com DPOC nos estágios III ou IV apresentam em média dois a três episódios de exacerbação anuais, que além de aumentarem o custo econômico, provocam significativo impacto social e emocional para o doente e seus familiares, já que o índice de mortalidade desses pacientes após 03 anos

de um evento de hospitalização por exacerbação infecciosa é de aproximadamente 49% (CARAM et al., 2016).

No paciente idoso com DPOC, além das causas de origem pulmonar para as exacerbações, outros fatores aumentam a mortalidade associada à doença, como: o estado nutricional, a redução da capacidade para realizar exercícios e a presença de comorbidades crônicas, como diabetes, depressão, distúrbios cardiovasculares e osteoporose (BARBOSA et al., 2017).

2.2 O STATUS INFLAMATÓRIO NO PACIENTE IDOSO COM DPOC

Atualmente, a principal teoria para a perda da homeostase no idoso, é que o acúmulo de agressões à célula ao longo da vida leva ao estado conhecido como *oxi-inflamm-aging*, que reduz a reserva funcional de praticamente todos os sistemas fisiológicos (CABRERA; HERNÁNDEZ, 2016). A teoria do *oxi-inflamm-aging* surgiu há menos de dez anos e define que o Ácido Desoxiribonucleico (DNA) mitocondrial é lesionado pelo acúmulo de danos causados pelos radicais livres e pelas espécies reativas do oxigênio (EROs) produzidos nas mitocôndrias (DAVALLI et al., 2016). Assim o DNA lesionado produz cada vez mais EROs, iniciando um processo cíclico e reduzindo os níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado (NAD⁺) disponíveis, de forma que a reparação do DNA e a sinalização imune são prejudicadas (CABRERA; HERNÁNDEZ, 2016).

O prejuízo da sinalização imune permite a liberação de citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8), que produzem o estado inflamatório que facilita a instalação de doenças crônicas (Figura 3) (XIA et al., 2016). Entretanto, apesar dessa inflamação no idoso ser crônica e sistêmica, ela permanece controlada e assintomática, já que seu grau inflamatório permanece relativamente equilibrado, pois os linfócitos TCD8, citotóxicos, liberam interleucinas anti-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4), que se encontra aumentada em idosos longevos (MINCIULLO et al., 2016). Além disso, a presença de linfócitos TCD28 nos idosos se relaciona com a longevidade imunológica por ser um estimulador do sistema linfocitário, que influencia no retardo do encurtamento telomérico e da apoptose celular (CALDEIRA et al., 2010).

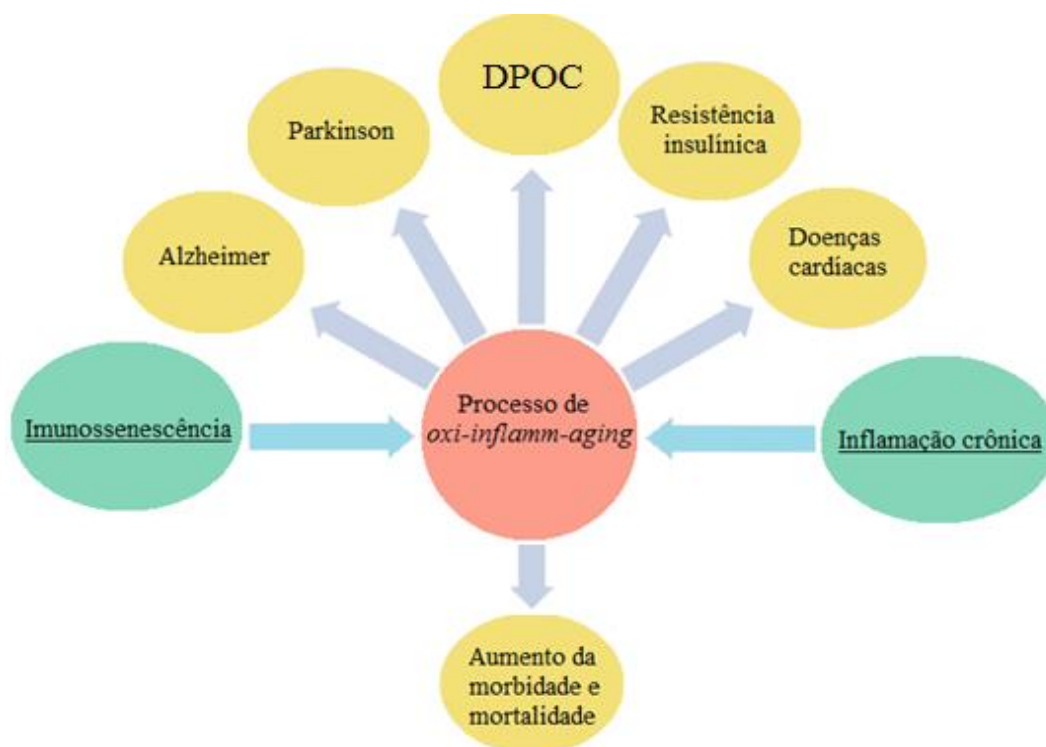


Figura 3 - Relação entre as causas da oxi-inflam-aging e as comorbidades associadas.
(Fonte: modificado de Xia et al., 2016)

Por outro lado, a presença de carga tabágica altera este processo que, no idoso saudável, é subclínico. Esse estímulo irritativo promove aumento nos níveis séricos das citocinas já produzidas naturalmente com o envelhecimento, tornando ainda mais elevados os níveis das IL-6 e IL-8 (GARROD et al., 2007). Só que nos pacientes idosos com DPOC, ao contrário do processo que ocorre nos idosos, os linfócitos TCD8 não produzem IL-4, e sim interferon gama (IFN- γ) que ativa os macrófagos, retroalimentando a cascata inflamatória (COSTA; RUFINO; LAPA E SILVA, 2009). Além disso, o nível de IL-6 e IL-8 parecem estar relacionados à gravidade da limitação das vias aéreas, uma vez que níveis elevados destas citocinas surgem nos pacientes com DPOC idosos, mas apresentam valores reduzidos nos idosos não fumantes (LEE et al., 2017).

Os macrófagos ativados pelo IFN- γ acionam a interleucina 1 Beta (IL-1 β), envolvida no prolongamento do quadro inflamatório, sendo uma das principais diferenciadoras para a detecção precoce da DPOC no momento em que a sintomatologia ainda não é determinante (JING et al., 2018). Achados consistentes na literatura apresentam a IL-1 β em níveis elevados principalmente durante a agudização das crises da doença (FU et al., 2016), chegando a estar triplicado nos pacientes com o fenótipo exacerbador (POLVERINO et al., 2016).

Outra citocina elevada neste paciente é o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), também conhecida como caquetina, e sua ativação a nível pulmonar estimula a secreção de mucinas aumentando a expectoração, enquanto sua atividade na musculatura esquelética induz a apoptose celular, levando à caquexia (EAGAN et al., 2012). Sua expressão gênica pode estar aumentada em até duas vezes nos pacientes idosos com DPOC que possuem fenótipo de declínio rápido (POLVERINO et al., 2016).

Adicionalmente, estudos recentes compararam as concentrações séricas de IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α , além de outras interleucinas de expressão menor, como as interleucinas 17, 18 e 20 (IL-17, IL-18 e IL-20) em pacientes idosos com DPOC, observando que estas citocinas encontram-se co-elevadas, sugerindo que a elevação conjunta dessas citocinas é o mecanismo mais consistente em explicar o rápido avanço da doença no idoso, na teoria conhecida como *spillover* (SELVARAJAH et al., 2016), que bloqueia a resposta anti-inflamatória da IL-4 e da interleucina 10 (IL-10) (FU et al., 2016), piorando a condição física desse doente.

O papel das interleucinas relacionadas ao processo inflamatório no paciente idoso com DPOC já é conhecido, mas alguns fatores podem influenciar na sua expressão e concentração, como a presença de infecções, o uso regular de corticosteroides e de suplementos com potencial antioxidante/ anti-inflamatório, além do aumento do nível de atividade física (GARROD et al., 2007). Entretanto, embora seja comum que esta população faça uso regular de medicação e vacinação para prevenir agudização do processo inflamatório, a literatura ainda não esclareceu quais os efeitos do treinamento de exercícios em combinação com suplementação de vitaminas sobre o perfil inflamatório de pacientes idosos com DPOC.

2.3 O *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF)

Além das citocinas, o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) pode estar envolvido na fisiopatologia da DPOC. O BDNF é uma neurotrofina ou seja, uma proteína pertencente à classe dos fatores de crescimento, que sinalizam as células neuronais a fim de se diferenciarem ou crescerem. Ele é fortemente expresso no córtex e no hipocampo, no entanto, sua ação é mediada por receptores que encontram-se distribuídos em diversas regiões além da neuronal, sendo também encontrado nos tecidos periféricos (LOZA et al., 2014), pois consegue atravessar a barreira hematocefálica, de maneira que os níveis periféricos apresentam forte correlação com a concentração cérebro-espinhal (DE ARAUJO et al., 2018).

Nos pulmões, há evidências de que o BDNF e seus receptores são expressos por grande variedade de células da região pulmonar, como músculo liso, endotélio, células imunes

e tecido nervoso (STOLL et al., 2014). Entretanto, por ser um fator descoberto recentemente, o conhecimento acerca da sua sinalização no pulmão ainda é limitado, existindo publicações nas áreas de asma, fibrose cística e DPOC, todas doenças pulmonares com forte relação inflamatória (STOLL et al., 2014).

O BDNF promove hiperreatividade neuronal e hiperresponsividade da via aérea e tosse, e suas concentrações séricas são atualmente consideradas um dos mais fortes preditores de obstrução nos pacientes com DPOC, sendo um dos três mediadores mais abundantes na doença (LOZA et al., 2014), o que sugere que ele desempenha papel importante na patogênese da doença (STOLL et al., 2014). De maneira semelhante ao que ocorre com as interleucinas, os pacientes idosos com DPOC apresentam níveis desta neurotrofina elevados quando comparados a controles saudáveis da mesma idade ou quando comparados a pacientes com DPOC de faixa etária mais jovem (DE ARAUJO et al., 2018).

Em relação às modificações nas concentrações periféricas do BDNF, estudos mostram resultados díspares. Se por um lado estudos referem aumento do BDNF após sessões agudas de exercícios aeróbicos em idosos (FERRIS; WILLIAMS; SHEN, 2007; SAUCEDO MARQUEZ et al., 2015), por outro lado, a mesma sessão aguda de exercício aeróbico quando realizada em pacientes idosos com DPOC, mostra redução dos seus índices (DE ARAUJO et al., 2018).

O treinamento crônico, por sua vez, mostra aumento ou nenhuma alteração no BDNF de idosos treinados, enquanto o único estudo que avaliou a cronicidade do treinamento em pacientes idosos com DPOC não obteve variação nos níveis dessa neurotrofina (DE ARAUJO et al., 2018).

Assim, enquanto níveis elevados de BDNF parecem estar associados à aceleração na progressão da doença, as evidências mostram que diferentes protocolos de treinamento podem ter efeitos distintos sobre os níveis de BDNF, existindo uma lacuna da literatura em relação a estudos que apresentem os efeitos da combinação entre os dois regimes de exercícios quando realizados de maneira crônica.

2.4 AS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO PULMONAR

Em relação à função pulmonar, o processo inflamatório promove migração de grande quantidade de linfócitos e monócitos para o pulmão. Ao serem ativados, eles geram uma reação que acarreta alterações na estrutura e função pulmonares, através da liberação de colagenases e elastases neutrofílicas, remodelando o pulmão pela perda da elastina dos septos alveolares, hiperdistendendo-os (MOREIRA et al., 2014).

A perda do colágeno nas vias aéreas menores que 2 mm promove o colapso precoce por deslocamento dos pontos de igual pressão, ocluindo a via antes do fim da fase expiratória, reduzindo a perviedade das vias e resultando em *air trapping*, que provoca dispneia e aumenta a pressão intratorácica (CARDIM et al., 2016), que podem interferir inclusive na função cardiopulmonar.

2.5 AS ALTERAÇÕES NA OXYGEN UPTAKE EFFICIENCY SLOPE (OUES)

O consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{máx}}$) aferido durante o exercício de intensidade progressiva é considerado o índice mais confiável da aptidão cardiopulmonar, sendo considerado um marcador de sobrevida em pacientes com doenças cardíacas (MYERS et al., 2008). Para ser considerado um marcador funcional, o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) deve atingir pelo menos 85% da frequência cardíaca predita, bem como um quociente respiratório maior que 1,10 (ATS/ACCP, 2003). No entanto, várias populações com redução na capacidade de exercício, como obesos, idosos e pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares, podem ter dificuldades em alcançar os valores recomendados. As limitações musculoesqueléticas, dispneia de início precoce e falta de motivação são algumas das razões pelas quais os pacientes pulmonares geram um teste submáximo (MÜLLER, VIEGAS e PATUSCO, 2012).

Apesar do reconhecimento do papel do VO_2 na avaliação diagnóstica e prognóstica de indivíduos com suspeita de doença cardiopulmonar, recentemente, variáveis como o pulso de O_2 , o equivalente ventilatório de oxigênio, a eficiência da curva do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2 slope) e a curva de eficiência do consumo de oxigênio ou *oxygen uptake efficiency slope (OUES)*, têm sido apontadas como recursos cujo valor clínico diagnóstico e prognóstico seria igual ou até mesmo superior àquele atribuído ao VO_2 pico (BABA, 1999a).

A OUES é uma variável obtida do TECP ou de testes submáximos, mensurada através da inclinação da curva do comportamento da relação VE/VO_2 que marca a eficiência ventilatória durante o teste, pois traduz o comportamento da curva de gases que o indivíduo consegue consumir a cada ventilação (BABA, 1996). Originalmente, Baba e colaboradores calcularam a OUES derivado da relação entre consumo de oxigênio (VO_2 em $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) e a ventilação por minuto (VE em $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), utilizando a fórmula: $\text{VO}_2 = a \text{ Log VE} + b$, onde “a” representa o coeficiente de inclinação da curva e “b” representa o intercepto. Este índice, mesmo durante exercícios submáximos, apresenta correlações bastante elevadas com o $\text{VO}_{2\text{máximo}}$ (BABA, 1999).

Embora estudos de coorte com pacientes com DPOC demonstrem que o VO_2 é um melhor preditor de morbimortalidade que o VEF_1 (KOHLI et al., 2015), isso se torna um problema para esse tipo de paciente, já que é comum que os valores obtidos por essa população sejam submáximos, uma vez que eles podem desenvolver a dispneia antes de atingirem o VO_2 previsto no TECP, além de desenvolverem fadiga nos membros inferiores mais rapidamente do que a limitação ventilatória (MÜLLER, VIEGAS e PATUSCO, 2012). Assim, para essa população, a utilização do OUES torna-se um facilitador da aferição da função cardiopulmonar como variável para abordar pacientes com doenças crônicas como a DPOC.

2.6 AS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO CARDÍACA

A pressão intratorácica elevada está associada a alteração da função cardíaca, que por sua vez leva a alterações no sistema nervoso autonômico nos pacientes idosos com DPOC, representada principalmente pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (VANZELLA et al., 2018). A VFC representa as variações da duração dos intervalos R-R (iR-R) geradas pela alternância entre o sistema nervoso simpático e parassimpático (CARAM et al., 2016) e pode ser dividida em alta frequência (AF), baixa frequência (BF) e muito baixa frequência (MBF) e ultra baixa frequência (UBF) (BECERRA-LUNA et al., 2019).

Este sistema reflete a capacidade de reação cardíaca e estudos recentes sugerem que pacientes idosos com DPOC apresentam perda da complexidade autonômica associada a redução das atividades simpática e parassimpática, lentificando a resposta inclusive durante o esforço, o que resulta em menor habilidade dinâmica cardíaca frente às variações do ambiente (PANTONI et al., 2007; ECHAVE-SUSTAETA et al., 2014; KABBACH et al., 2017).

Ainda não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual a modulação autonômica está lentificada nos pacientes idosos com DPOC, embora se saiba que este processo é independente do uso ou da dosagem de medicação β -adrenérgica e anticolinérgica (BÉDARD et al., 2010). No entanto, existem duas hipóteses que são aceitas para explicar o decréscimo da resposta simpato-vagal: a primeira refere-se à hipoxemia comum a este tipo de paciente, que ativa os quimiorreceptores periféricos, que por sua vez também regulam a atividade autonômica (VANZELLA et al., 2018). A segunda teoria sugere que a hiperinsuflação característica da doença pulmonar poderia gerar impulsos vagais alterados (PANTONI et al., 2007), enquanto o sistema simpático já se encontra lentificado pelo próprio envelhecimento, de forma que ambas respostas são diminuídas.

Contudo, melhoras na modulação autonômica dessa população vêm sendo observadas após a realização de exercícios físicos de forma crônica. Os Programas de Reabilitação Pulmonar (ZUPANIC et al., 2014) ou a prática de exercícios resistidos (RICCI-VITOR et al., 2013) ou aeróbicos (GIMENO-SANTOS et al., 2014) realizados de maneira independente dos programas têm mostrando bons resultados em relação ao aumento das respostas simpática e vagal em pacientes idosos com DPOC.

Todavia, nem todos os pacientes estão aptos a aderir a protocolos crônicos de exercício, já que até 50% dos pacientes idosos com DPOC pode sofrer de caquexia, levando-os com frequência, à desistência da prática da atividade (MOREIRA et al., 2014). Somado a isso, essa comorbidade aparente interfere na regulação simpática e parassimpática (TAKABATAKE et al., 2001), de forma que pacientes idosos com DPOC e caquéticos podem apresentar maior disfunção autonômica do que a gerada pela própria doença, além de possuírem dificuldade em se beneficiar da prática de crônica de exercícios.

Assim, a literatura ainda não apresenta resultados claros quanto à associação entre caquexia e DPOC sobre a regulação autonômica, tampouco traz uma alternativa de exercício factível a este tipo de paciente, que, em teoria, pode sofrer mais intensamente de disfunção autonômica.

2.7 AS ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E FORÇA MUSCULAR

A caquexia e a miopatia são alterações comuns ao paciente idoso com DPOC, e enquanto a prevalência de caquexia varia entre 10% e 50%, a prevalência de fraqueza muscular esquelética ocorre em aproximadamente 32% dos pacientes (MOREIRA et al., 2014), sendo ambas positivamente correlacionadas ao risco aumentado para internação e óbito (FERRARI et al., 2015).

A expressão fenotípica da caquexia também pode significar que a doença possui uma evolução mais agressiva (KOO et al., 2014). Nos pacientes idosos com DPOC cuja perda muscular é aparente, os valores de TNF- α e IL-6, marcadores cuja expressão estão ligados à massa muscular, encontram-se elevados (LAKHDAR; RABINOVICH, 2018).

Entretanto, para o mesmo tipo de paciente, quando o processo de caquexia é insidioso, havendo substituição de massa magra por tecido adiposo mantendo o peso corpóreo, os valores de TNF- α e IL-6 são praticamente o dobro, o que pode refletir um fenótipo mais agressivo da doença, que apresenta maior frequência de exacerbações e tendência à evolução rápida (LAKHDAR et al., 2018), gerando a necessidade de uma avaliação mais apurada da composição corporal.

Os níveis elevados de TNF- α são envolvidos na fisiopatologia da caquexia pela destruição de neurônios motores, além da IL-6 e da IL-8 causarem dano aos aminoácidos, aumentando a fragilidade das proteínas das fibras musculares, gerando potencial catabólico principalmente nas fibras de contração rápida (BOUTIN et al., 2015), o que resulta em perda de força e de espessura muscular (CHUNG et al., 2015) principalmente nos membros, o que impacta na realização das atividades de vida diária e na manutenção do controle postural dos pacientes idosos com DPOC.

2.8 AS ALTERAÇÕES NO EQUILÍBRIO

A diminuição no número de fibras de contração rápida que acontece neste tipo de paciente reduz a velocidade dos reflexos monossinápticos, assim, o reajuste postural dessa população é lentificado, aumentando o risco de quedas nos pacientes idosos com DPOC (PORTO et al., 2015).

Esta redução do equilíbrio está positivamente correlacionada à redução na força dos membros superiores e inferiores prejudicando a capacidade de contração para retificar-se frente às instabilidades (GLOECKL et al., 2017), além de estudos prospectivos com duração anual mostrarem que 58% dos pacientes idosos com DPOC que fizeram referência à quedas, tiveram pelo menos uma repetição do episódio nos seis meses subsequentes (OLIVEIRA et al., 2015), o que os leva a restringirem as atividades externas, por medo de novos eventos.

2.9 AS ALTERAÇÕES NA CAPACIDADE FUNCIONAL

A perda de massa magra e a diminuição da estabilidade levam ao déficit da funcionalidade nos pacientes idosos com DPOC, com reduções nos valores percorridos no teste de caminhada de seis minutos e redução da velocidade de marcha mensurada pelo *Timed Up and Go* (TUG) (YUMRUTEPE et al., 2015). Estes valores reduzidos na capacidade funcional e na capacidade de realizar as atividades de vida diária, tornam esses pacientes passíveis de apresentarem maior risco de complicações, de internações hospitalares e de mortalidade após quadros de exacerbação (GULART et al., 2015).

Apesar de todas as consequências da redução da capacidade funcional estarem ligadas à redução de força muscular e ao aumento da inflamação, existe pouca literatura publicada acerca dessa correlação de maneira direta. Além desse déficit no conhecimento, o comprometimento do estado funcional limita as chances de atividades físicas externas (GOLD, 2018), favorecendo a perda de interações sociais e o isolamento além de aumentar a dependência, o que irá interferir sobre a qualidade de vida destes pacientes.

2.10 AS ALTERAÇÕES NA QUALIDADE DE VIDA

A melhora da qualidade de vida nos pacientes idosos com DPOC encontra-se diretamente vinculada à manutenção da autonomia e independência, fatores que interferem sobre a percepção da condição de vida do indivíduo, pois envolvem o bem-estar físico, mental, psicológico e emocional. Um estudo de Austin et al. realizado em 2016 mostrou que a qualidade de vida auto relatada está inversamente relacionada aos níveis séricos das IL-6, IL-8 e IL-1 β , o que significa que maiores níveis de inflamação associam-se à piora nos domínios da qualidade de vida, pelo aumento no uso de medicações, no número de hospitalizações e da associação de comorbidades à doença pulmonar (AUSTIN et al., 2016), tornando o paciente recluso e reduzindo suas atividades externas e possibilidade de acesso à luz solar direta.

2.11 REDUÇÃO NO NÍVEL DE VITAMINA D E A MEGADOSE VITAMÍNICA

Estudos começam a observar a interferência da vitamina D em doenças diversas como diabetes mellitus, doença cardiovascular e as doenças do trato respiratório superior, como a asma e a DPOC (GIOVANNUCCI et al., 2008; WITHAM et al., 2010; SAID; ABD-ELNAEEM, 2015).

Nos pacientes idosos com DPOC, a redução dos níveis de vitamina D atingem aproximadamente 30% dos doentes classificados como moderados e 75% dos doentes graves, estando diretamente relacionada com a severidade da doença e os valores do VEF₁, mesmo em estágios iniciais da doença (REDDY et al., 2018). A relação entre a função pulmonar e os níveis de Vitamina D são explicados pelo remodelamento e reparo tecidual sofridos no pulmão doente, pois a inflamação reduz o número de fibras elásticas das paredes alveolares e aumenta os níveis de colágeno tipo III (SHAHEEN et al., 2011), cuja síntese é influenciada por baixos níveis dessa vitamina (YUMRUTEPE et al., 2015).

A deficiência de vitamina D também tem sido relacionada à fraqueza muscular e ao aumentado risco de quedas em pacientes idosos com DPOC, em virtude dessa vitamina desempenhar um papel importante sobre a função do músculo esquelético, principalmente nas fibras musculares de contração rápida (KOKTURK et al., 2017), embora de maneira ainda não tão clara. Uma das teorias trata do polimorfismo dos receptores de vitamina D (*Vitamin D Receptor* – VDRs) presentes nos músculos de pacientes idosos com DPOC (GOUDA et al., 2016), sugerindo que os VDRs influenciariam na entrada de cálcio muscular (KOKTURK et al., 2017) e por consequência, no complexo actina-miosina, tornando a contração muscular menos efetiva tanto para geração de força, quanto para retificação postural.

Nos pacientes idosos com DPOC, a redução nos níveis de vitamina D é causada pela interação de diversos fatores. Em relação à dieta, essa população possui redução da capacidade absorviva de nutrientes e aumento da demanda metabólica, que, somados à inapetência (SILVA et al., 2010), podem contribuir para a instalação da desnutrição e da caquexia, sinais importantes para investigação da deficiência vitamínica (GOUDA et al., 2016). A presença da dispneia, da fraqueza muscular e do risco de quedas restringe as atividades externas, diminuindo a chance de recebimento de incidência solar direta e de produção de vitamina D (GOLD, 2018).

Além da inatividade inerente ao paciente idoso com DPOC resultar em menor exposição solar, é característico que sua pele absorva menor quantidade de ultravioleta, seja pela queratinização da epiderme, seja pela redução da área de superfície promovida pela perda do pânículo adiposo, mesmo que o doente encontre-se em áreas geográficas cuja incidência solar é intensa, como regiões equatoriais e tropicais (MAHESH et al., 2018). Além disso, seu sistema endócrino leva aproximadamente o triplo do tempo para produzir a mesma quantidade de vitamina D que um jovem sob as mesmas condições, pois suas funções hepática e renal encontram-se lentificadas (CAVALCANTE et al., 2015). Assim, todos esses fatores podem afetar a síntese, o armazenamento ou o catabolismo de vitamina D, alterando seus valores.

Os níveis de vitamina D são determinados pela quantidade de 25-hidroxivitamina D sérica ou 25(OH)D, que é a forma circulante da vitamina, também chamada de Calcidiol. Os valores da concentração sérica da 25(OH)D ainda são controversos, com a *Endocrine Society's of Clinical Practice* definindo que, em adultos, valores maiores de 30 ng/mL (75 nmol/L) são suficientes (HOLICK et al., 2011), enquanto o *Institute of Medicine* sugere não haver benefícios consistentes quando as concentrações séricas ultrapassam os 20 ng/mL (50 nmol/L) na mesma população (ROSEN et al., 2012). De acordo com as diretrizes atuais, os valores de normalidade consideram os níveis excelentes visando apenas a saúde óssea, excluindo a interferência da vitamina D nos diversos outros sistemas, sem levar em consideração que três por cento do genoma humano é regulado pela via da vitamina D (UITTERLINDEN et al., 2004), de forma que sua deficiência pode ter mais efeitos do que os atualmente conhecidos.

Praticamente todas as células do corpo possuem VDRs no seu núcleo e esses receptores contêm enzimas para converter a forma inativa 25(OH)D na forma ativa 1,25(OH)₂D da vitamina (CAVALCANTE et al., 2015). Além da ação calcêmica já conhecida, a 1,25(OH)₂D tem efeitos antimicrobianos pela regulação das catalicidinas, que são polipeptídeos cuja ação é desencadeada de acordo com o nível de 1,25(OH)₂D circulante,

agindo especificamente sobre as bactérias do gênero *Mycobacterium*, ou sobre as cepas de bactérias resistentes a antibióticos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, ação que é particularmente importante, principalmente na prevenção das exacerbações (KOKTURK et al., 2017). Valores baixos da vitamina também cursam com piora prognóstica por aumento no número de hospitalizações e dos dias de internamento, causados principalmente pelas agudizações da doença. Isso se reflete na observação de que pacientes idosos com DPOC mesmo sob todos os cuidados no acompanhamento da doença, reduzem a sua expectativa de vida em cerca de 8 anos, enquanto pacientes idosos com DPOC e níveis de vitamina D deficientes reduzem a expectativa de vida em aproximadamente 12 anos, mesmo que recebam cuidados semelhantes (ÇOLAK et al., 2018).

Alguns estudos referem ainda que apenas com doses que ultrapassem o valor de normalidade, nas chamadas megadoses ou *bolus*, é que a vitamina D poderia ter influência sobre o sistema imune (CAVALCANTE et al., 2015; NARULA et al., 2017) e como sua toxicidade é rara, exigindo o uso de doses abundantes por períodos prolongados, é comum encontrar doses ministradas a pacientes idosos com DPOC com valores que variam de 50.000 (REZK; ALY; HEWIDY, 2015), 100.000 (SAID; ABD-ELNAEEM, 2015), até 200.000 Unidades Internacionais (UI) da vitamina por semana (SLUYTER et al., 2017) sem que os pacientes apresentem complicações.

2.12 A RELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE VITAMINA D E OS EXERCÍCIOS EM PACIENTES IDOSOS COM DPOC

Dentre os principais fatores de risco que levam à queda nos níveis de vitamina D nos pacientes idosos com DPOC, encontram-se a idade, a etnia e a força muscular, além do nível de atividade física, e os três primeiros fatores relacionam-se diretamente ao nível de atividade.

O próprio envelhecimento promove redução nos níveis de vitamina D, conforme anteriormente citado, pela dificuldade em produzi-la ou lentidão em transformá-la em metabólito utilizável. No entanto, Çolak (2018), ao observar o perfil de atividade física de pacientes idosos com DPOC, verificou que, para a mesma idade, os valores séricos de vitamina D dos pacientes fisicamente ativos eram maiores que os valores apresentados pelos pacientes sedentários, embora as comparações tenham mostrado que ambos possuíam praticamente o mesmo tempo de exposição solar/dia (ÇOLAK et al., 2018). Em relação à etnia, pesquisas apontaram que pacientes idosos com DPOC caucasianos apresentaram níveis de 25(OH)D significativamente mais altos quando comparados aos pacientes idosos com DPOC negros ou asiáticos, e que este fator era independente da sazonalidade (REDDY et al.,

2018). Uma explicação para tal fato é que as condições de saúde destas últimas populações são normalmente mais precárias, o que acelera a evolução da doença, aumentando a velocidade de instalação da dispneia e intolerância ao exercício, restringindo as atividades nessas populações (MOREIRA et al., 2014). Por fim, a força e potência musculares reduzidas em pacientes idosos com DPOC se associam a reduções na atividade física, que levam a níveis inadequados da vitamina D, assim como o decréscimo da vitamina pode levar ao aumento da massa gorda, o que também contribui para a diminuição do nível de atividade desses indivíduos (LAKHDAR; RABINOVICH, 2018).

Estudos mostram que a suplementação de vitamina D, pode interferir melhorando a força muscular periférica, a força muscular inspiratória e o consumo de O₂ (VO₂) em pacientes idosos com DPOC mesmo quando as alterações já encontram-se instaladas, revertendo-as praticamente à situação de normalidade quando o uso da vitamina encontra-se vinculado à prática de exercícios resistidos e aeróbicos em Programas de Reabilitação Pulmonar (PRP), além de possuírem pior condição médica e maior número de abandonos (GOUDA et al., 2016; KOKTURK et al., 2017).

Assim, o equilíbrio nos níveis de vitamina D e a diminuição do sedentarismo são fatores substanciais para controlar e prevenir as complicações ligadas à doença pulmonar. A união entre a suplementação e regimes de treinamento aeróbico e resistido mantém a independência funcional com melhora do desempenho muscular e permitem a realização de atividades da vida diária sem a instalação precoce da dispneia (GARVEY et al., 2016).

Todavia, alguns pacientes idosos com DPOC são relutantes ou incapazes de cumprir os dois regimes de treinamento ou de manter a cronicidade dos protocolos (AMORIM et al., 2014). Fatores extrínsecos à doença como dificuldade de transporte urbano, variações climáticas e falta de suporte socioeconômico, interferem no acesso do paciente ao setor de reabilitação e podem reduzir sua adesão a protocolos de exercício duradouros (VIEIRA et al., 2018). Mas as principais causas de desistência dos pacientes aos programas de exercício convencionais estão relacionados à fatores intrínsecos da doença, como a sobrecarga muscular/ articular gerada pela somação de treinos em pacientes que são muitas vezes caquéticos (AMORIM et al., 2014); o aumento da inflamação que é gerado ao iniciar exercícios, gerado pelo influxo de IL-6, sensível à duração do exercício (KOHLLI et al., 2015); a limitação ventilatória devido à hiperinsuflação dinâmica e principalmente a presença de dispneia, que na verdade é a primeira causa de desistência dos pacientes idosos com DPOC ao regime de exercícios (DE ARAUJO et al., 2018). A fim de beneficiar este tipo de paciente, é necessária a utilização de estratégias de exercícios diferentes, que possibilitem os ganhos

oriundos da atividade física apresentando, contudo, uma alternativa aos treinamentos convencionais.

2.13 A VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NOS PACIENTES IDOSOS COM DPOC

A modalidade de treinamento chamada de Vibração de Corpo Inteiro (VCI) pode ser uma alternativa terapêutica aos indivíduos com limitações à realização de ambos os treinamentos, pois produz respostas adaptativas similares ao exercício resistido (GLOECKL et al., 2012), além de incrementar o VO_2 , revelando que esta modalidade de exercício apresenta um potencial de treinamento combinado entre os exercícios resistido e aeróbico (BOGAERTS et al., 2009).

A utilização da vibração como modalidade terapêutica já foi referenciada na Grécia antiga, mas a utilização de máquinas com princípios vibratórios teve início com Jean-Martin Charcot em 1880 (ALBASINI; KRAUSE; REMBITZKI, 2010) e evoluiu para a cadeira vibratória criada por John Harvey Kellogg em 1895, chamada de cadeira vibratória de Michigan e anunciada como a cura para praticamente todas as doenças (CARDINALE; POPE, 2003). O uso da vibração terapêutica ficou relativamente suspenso até 1960, quando o pesquisador alemão William Biermann publicou o primeiro artigo científico baseado nesse princípio (ALBASINI; KRAUSE; REMBITZKI, 2010), intitulado *Influence of cycloid vibration massage on trunk flexion*, publicado pelo *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, que observou o aumento da flexão do tronco após 30 minutos da estimulação (BIERMANN, 1960), incitando a retomada das pesquisas na área. Assim, em 1965 os aparelhos de vibração de corpo inteiro foram utilizados pelo cientista Vladimir Nazarov como estímulo muscular para os cosmonautas soviéticos, uso que foi adaptado aos atletas russos, que obtiveram os melhores resultados olímpicos do período (CARDINALE; WAKELING, 2005). Em seguida, foram realizados estudos para a reversão da osteoporose, patologia de grande incidência na União Soviética, devido à baixa incidência solar.

Atualmente, a VCI tem sido proposta como forma de treinamento que produz respostas fisiológicas reportando-se a diferentes níveis do organismo através do reflexo tônico vibratório (WEI et al., 2017), podendo ser utilizada em qualquer faixa etária e em diversas patologias. O movimento oscilatório rápido promovido pela VCI estimula os órgãos tendinosos de Golgi a reposicionarem a articulação e estimula os fusos musculares a reagirem com uma sequência de contrações musculares rápidas e reflexas (RITTWEGGER, 2010), o que é chamado de reflexo tônico-vibratório. No entanto, sua ação não deve ser confundida com o exercício passivo, uma vez que seus princípios são completamente distintos.

As plataformas caracterizam-se por produzir ondas senoidais que podem ser empregadas nos eixos ântero-posterior (eixo x), látero-lateral (eixo y) ou axial (eixo z), possuindo as variáveis básicas de frequência, amplitude e dose (Figura 4). A partir destas variáveis base, são extraídas várias outras, como o período, a distância pico-a-pico ou magnitude e a aceleração, de forma que ajustes dessas variáveis proporcionam o acesso a inúmeros protocolos de treinamento (JEPSEN et al., 2018).

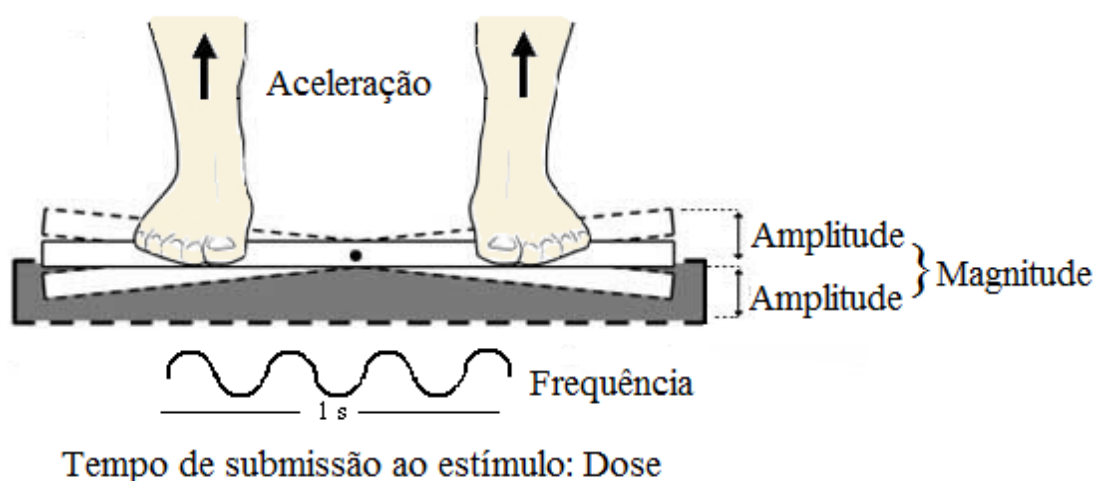


Figura 4 - Variáveis que influenciam no estímulo vibratório.
(Modificado de Rauch, 2009)

A prática de exercícios físicos agudos de moderada intensidade em pacientes idosos com DPOC aumenta a fadiga crônica e a chance de lesões musculares, em razão da elevada síntese de espécies reativas de oxigênio e liberação de IL-6 (AUSTIN et al., 2016; KOHLI et al., 2015). Por outro lado, a exposição crônica ao exercício é capaz de promover adaptações em resposta ao aumento do estresse oxidativo proporcionando aos músculos maior capacidade antioxidante e retardando o tempo de instalação da fadiga muscular (KOHLI et al., 2015).

Nesse contexto, é importante observar que desde 2005 a VCI é proposta como uma terapia efetiva em pacientes com fraqueza muscular (CARDINALE; WAKELING, 2005), pois provoca respostas contráteis através do reflexo monossináptico que agem sobre vários grupos musculares ao mesmo tempo. Dessa forma, a vibração de uso crônico seria um adjuvante de treinamento aos exercícios convencionais da reabilitação pulmonar, ou ainda um substitutivo para os indivíduos com alterações musculares mais pronunciadas (FURNESS et al., 2014), uma vez que é um exercício estático, que não altera a estabilidade postural durante sua realização. Outro benefício do treinamento em VCI é que ele é seguro em relação à

instalação de dispneia (FURNESS et al., 2013), mesmo em situações onde existem treinos concomitantes como durante a realização de exercícios ativos durante a VCI, quando a sensação dispneica permanece com valores semelhantes aos obtidos durante a realização do exercício ativo sozinho (GLOECKL et al., 2017). Embora os riscos de dispneia durante o treinamento resistido ou aeróbico sejam secundários aos riscos associados à inatividade física, sabe-se que o desconforto respiratório situa-se como primeira causa de desistência aos programas de condicionamento (SÁ-CAPUTO et al., 2016). Um benefício adicional do programa crônico de vibração de corpo inteiro aplicado a pacientes idosos com DPOC reporta-se à melhora funcional representada pelo aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (BRAZ JUNIOR et al., 2015; GLOECKL et al., 2012), o que permite a quantificação objetiva da sua melhora, que, somada à redução da sensação dispneica provocada pelo treinamento, promove incremento na qualidade de vida percebida pelo paciente idoso com DPOC (BRAZ JUNIOR et al., 2015; GLOECKL et al., 2012; GREULICH et al., 2014; SALMAN et al., 2003), o que torna a VCI uma alternativa bastante viável para o paciente cuja doença encontra-se em estágio avançado, não permitindo que este suporte intervenções de maior intensidade ou que gerem desconforto.

Sendo uma doença progressiva em relação à piora da função pulmonar, é necessário ampliar as ações que minimizem danos aos outros sistemas e, mesmo que os exercícios aeróbicos e resistidos sejam frequentemente utilizados nos PRP, a VCI surge como uma ferramenta adicional ao arsenal contra a fraqueza muscular, a redução da *endurance* muscular e redução no equilíbrio corporal, buscando melhorar a qualidade de vida do paciente idoso com DPOC que não se encontra apto a realizar os exercícios convencionais do PRP.

Todavia, embora sejam atestados os benefícios da VCI sobre a funcionalidade desse tipo de paciente, sua interferência sobre o processo inflamatório ainda não está bem clara. Enquanto alguns estudos mostram que a VCI pode interferir de maneira benéfica sobre o perfil inflamatório de pacientes idosos com DPOC (GREULICH et al., 2014; HUH et al., 2014), parte da literatura reporta não haver interferência da VCI sobre os marcadores de inflamação (LAGE et al., 2018; NEVES et al., 2018), de forma que ainda há uma lacuna a ser respondida na literatura acerca da resposta do padrão inflamatório nos pacientes idosos com DPOC após a intervenção de VCI crônica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DOS ESTUDOS

A primeira fase do projeto constou de um estudo de curto prazo, do tipo transversal, avaliando a variável OUES e os gases respiratórios de jovens e idosos realizando a VCI ou *sham*;

A segunda fase do projeto foi composta por um estudo de natureza crônica, também classificado como ensaio clínico controlado randomizado e duplo-cego, com sigilo de alocação, com amostra composta por pacientes idosos com DPOC e idosos saudáveis, submetidos a três meses de treinamento em VCI com suplementação de vitamina D ou placebo dessa vitamina.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO PROJETO

O projeto foi desenvolvido no Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiopulmonar – LACAP da UFPE, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018.

No entanto, uma pequena parte da avaliação do estudo crônico - a coleta sanguínea - foi realizada externamente ao LACAP, dada a sua especificidade. A coleta foi realizada em sala especial, com o sangue designado à avaliação da vitamina D sendo encaminhado ao Laboratório Gilson Cidrin e o sangue designado à avaliação dos marcadores inflamatórios sendo encaminhado ao Laboratório de Bioquímica do Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami – LIKA, onde a amostra foi tratada e armazenada para posterior análise.

3.3 SUJEITOS DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram triados pacientes idosos com DPOC entre os 60 e os 75 anos (IBGE, 2014), de ambos os sexos, com diagnóstico clínico-funcional de acordo com a GOLD (GOLD, 2018), ex tabagistas há no mínimo um ano e em uso estável de corticosteroides sem modificação médica há pelo menos um ano. Esses pacientes deveriam ser considerados sedentários ou irregularmente ativos de acordo com o questionário de atividade física IPAQ *short form - International Physical Activity Questionnaire* (MATSUDO, 2007), possuírem índice de massa corporal (IMC) considerado como baixo peso ($IMC \leq 22,9 \text{ kg/m}^2$) ou peso adequado ($23 < IMC < 28 \text{ kg/m}^2$) (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2002) e não possuírem outras doenças auto referidas ou fazerem uso de suplementação com vitamina D.

Também foram considerados para o estudo, idosos entre 60 e 75 anos (IBGE, 2014), de ambos os sexos, auto referenciados saudáveis ou com a presença de diabetes *mellitus* ou

hipertensão arterial sistêmica leve, plenamente controladas pelo uso de medicação ou alimentação. O controle da diabetes foi considerado como valores $\leq 200\text{mg/dl}$ de glicose aferida na glicemia periférica casual (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017) e o controle da hipertensão considerou valores de até 159 mmHg para a pressão sistólica e 99 mmHg para a pressão diastólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Os idosos também deveriam ser sedentários ou irregularmente ativos segundo o IPAQ e possuírem IMC de baixo peso ou peso adequado, além de não fazer uso de suplementação com vitamina D há no mínimo, um ano.

Paralelamente à amostra de pacientes idosos com DPOC e seus controles idosos saudáveis, participou do projeto uma amostra composta por jovens na faixa entre os 18 e 30 anos, de ambos os sexos, sedentários ou irregularmente ativos de acordo com o IPAQ e auto referenciados saudáveis.

3.4 FLUXO DOS VOLUNTÁRIOS ATRAVÉS DAS FASES DO PROJETO

Como o projeto foi elaborado para ser realizado em fases com objetivos distintos, a organização dos voluntários através destas fases ocorreu da seguinte maneira: a primeira delas, que visava avaliar os efeitos agudos da VCI, utilizou uma amostra de idosos auto referenciados saudáveis comparando-os a jovens auto referenciados saudáveis. Essa mesma amostra de idosos foi posteriormente alocada na fase crônica, servindo de controle para a população-alvo, os pacientes idosos com DPOC. O fluxograma dos voluntários através do projeto encontra-se descrito nas Figuras 5 e 6.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS DO PROJETO

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CCS da Universidade Federal de Pernambuco, obedecendo à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado sob o parecer consubstanciado número 1.531.056.

Para a participação no projeto, independente da fase, os voluntários foram informados acerca dos procedimentos aos quais seriam submetidos, o processo de coleta de dados e possibilidade do uso das informações para posterior publicação, de acordo com o protocolo de Helsinki. Após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C) concordando com a participação, o voluntário recebeu uma cópia do termo assinada pela pesquisadora.

Os estudos foram registrados na plataforma mundial de registro de ensaios clínicos www.clinicaltrials.gov, sob os números NCT02774577 para o estudo agudo, NCT03684330

para o estudo crônico referente aos marcadores inflamatórios, NCT03684837 para o estudo crônico que tratou dos desfechos funcionais e finalmente, o registro NCT03679325 para o estudo crônico referente à variabilidade da frequência cardíaca.

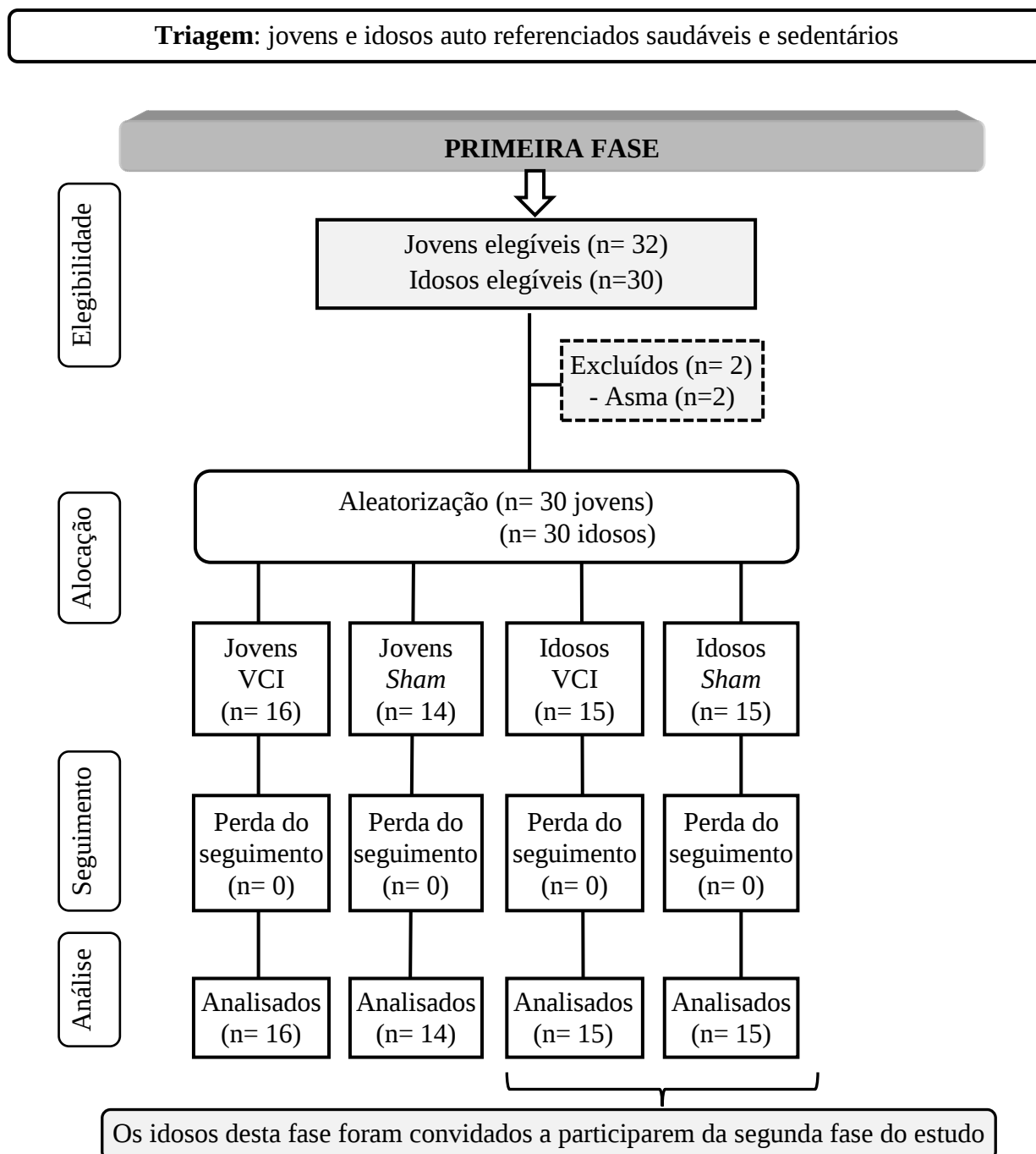


Figura 5 - Fluxograma dos voluntários na primeira fase do projeto.

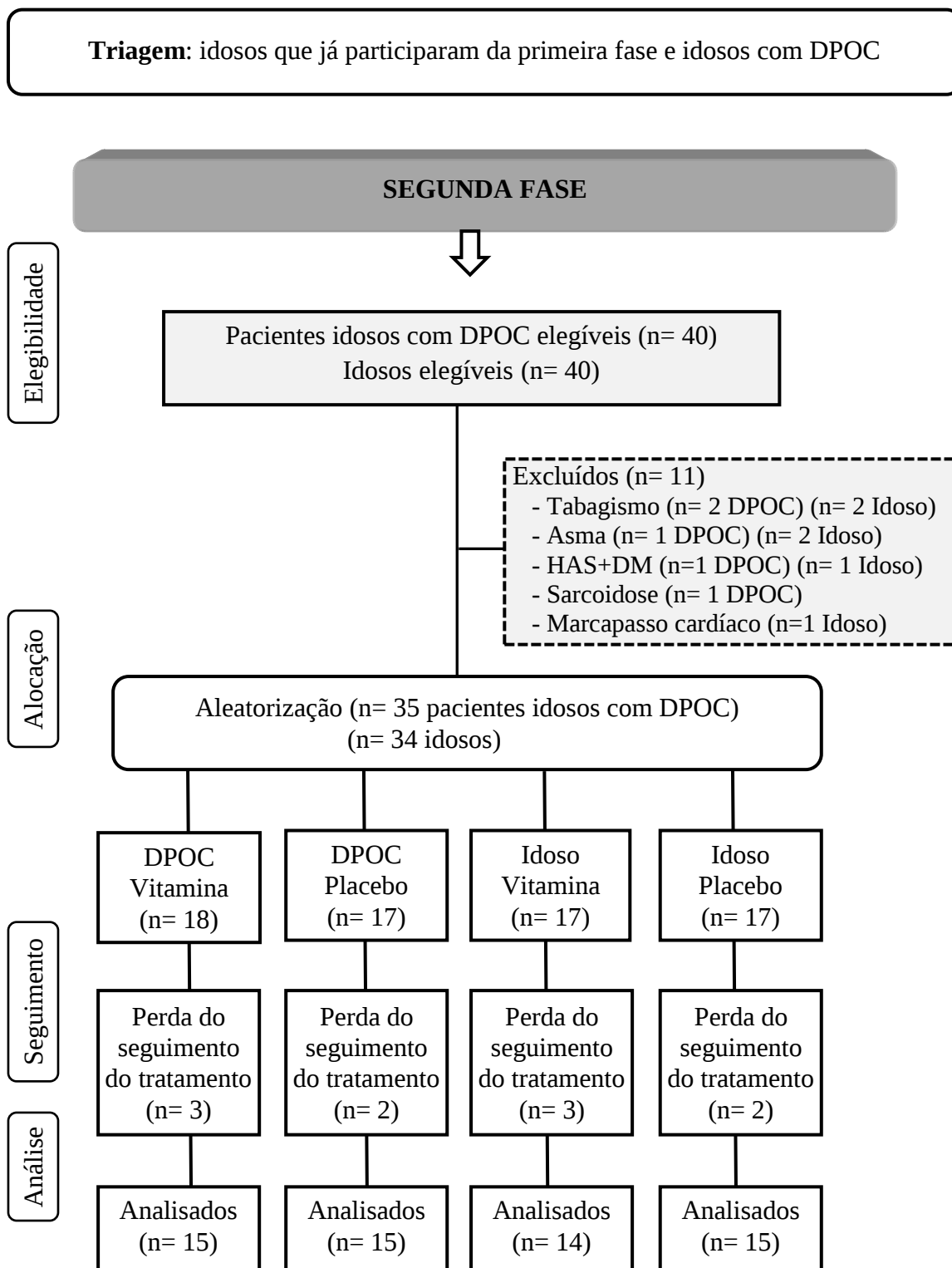


Figura 6 - Fluxograma dos voluntários na segunda fase do projeto.

Assim, as perdas representam 16,6% no grupo DPOC vitamina D, 11,7% no grupo DPOC placebo, 17,6% no grupo Idoso vitamina D e 11,7% de perda no grupo Idoso placebo.

3.6 PRIMEIRA FASE – Estudo de curto prazo

Desenho e objetivo do estudo

Foi um estudo transversal, cujo objetivo foi mensurar a interferência de um protocolo agudo em VCI realizando vibração efetiva ou não, sobre a função cardiopulmonar, a produção de lactato e a percepção do esforço em indivíduos sedentários jovens e idosos.

Amostra e critérios de inclusão e exclusão

Trinta idosos entre 60 e 75 anos (IBGE, 2014) e trinta adultos jovens entre 18 e 30 anos, de ambos os sexos, compuseram a amostra, que teve como critérios de inclusão não possuírem doenças auto referidas e serem sedentários de acordo com o IPAQ *short-form* (MATSUDO, 2007). Foram excluídos os indivíduos que houvessem ingerido café ou chá nas últimas 3 horas, que possuíssem hábitos tabágicos atuais ou anteriores, as gestantes confirmadas ou suspeitas, os voluntários com labirintite, próteses metálicas, doenças articulares, diabetes ainda que controlado, eventos embólicos prévios ou que tivessem dificuldades durante a realização do protocolo.

Avaliação

Após a explicação prévia acerca do protocolo de avaliação e intervenção, foi feita a aplicação do IPAQ *short form* e de breves perguntas para triagem do voluntário. Em seguida, foi coletada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após leitura e foram preenchidos os dados constantes na ficha de avaliação.

Avaliação antropométrica – foi realizada apenas inicialmente para obtenção da massa corporal (kg) e da estatura (m) numa balança digital com um estadiômetro acoplado (Filizola® Minas Gerais, Brasil). O IMC foi obtido a partir da razão entre a massa e o quadrado da estatura em metros.

Avaliação da função pulmonar – ocorreu no momento inicial apenas para qualificar a amostra, seguindo os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) e foi composta pela espirometria (ATS/ ERS TASK FORCE, 2005) seguida de manovacuometria (ATS/ ERS, 2002).

Para a espirometria, foram realizadas três manobras de capacidade vital forçada, através de uma boquilha, sem vazamentos peri orais, em um espirômetro digital portátil

(MicroLoop, Micro Medical Ltd, Reino Unido), sendo os valores normatizados de acordo com o protocolo de Pereira (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

A força muscular respiratória foi mensurada avaliando as pressões inspiratória máxima (PImáx) e expiratória máxima (PEmáx) utilizando um manovacuômetro digital (MVD 300, MDI, Brasil), graduado em cmH₂O. Para a determinação da PImáx, os indivíduos foram solicitados a realizar um esforço inspiratório máximo a partir do volume residual e a PEmáx foi determinada orientando os indivíduos a realizarem o esforço expiratório máximo a partir da capacidade pulmonar total (HILL et al., 2007). Foram realizadas ao menos três manobras reprodutíveis e livres de vazamentos, com menos de 10% de variação entre si, sendo registrado o valor mais alto, salvo se este não fosse obtido na última manobra, quando um novo sopro era requerido.

Avaliação do Índice de Percepção do Esforço (IPE) – Foi pontuada pelos voluntários ao início e final da intervenção. A escala de Borg modificada foi apresentada e explicada aos voluntários, solicitando que graduassem seu cansaço tanto respiratório, quanto em membros inferiores (BORG, 1990), deixando clara a diferença entre cansaço de membros e dor articular, gerando valores para o IPE muscular e IPE respiratório.

Aferição dos sinais vitais – Foi realizada também foi realizada nos momentos inicial e final da intervenção. Essa avaliação era composta pela frequência respiratória (FR) em incursões por minuto (ipm) observada pela contagem dos movimentos torácicos durante um minuto, pela frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) e o percentual da saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) coletados através do oxímetro digital portátil Onyx (Nonim, modelo 9500, Estados Unidos da América) posicionado no segundo dedo da mão dominante do indivíduo, finalizando com a aferição da pressão arterial (PA) em milímetros de mercúrio (mmHg) com auxílio de estetoscópio (Littmann[®], Minnesota, Estados Unidos da América) e esfigmomanômetro aneróide calibrado (Premium G-Tech, Santa Catarina, Brasil) no braço dominante do voluntário.

Avaliação capilar do lactato – Esta variável foi coletada ao início e fim da intervenção, após a higienização da mão não dominante do voluntário com álcool 70° Gay-Lussac e realização da punção digital com lancetas descartáveis, de acordo com as recomendações da *International Organization for Standardization* (ISO) em 2013 (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2013). Uma gota de

sangue foi coletada na zona de leitura da fita específica para o monitoramento do lactato sérico em milimol por litros (mmol/l), que foi analisado em um lactímetro portátil Accutrend Plus® (Roche Accutrend Plus, Nova York, Estados Unidos da América).

Avaliação do condicionamento cardiopulmonar – a coleta destes parâmetros ocorreu durante os dez minutos de intervenção ou do *sham* e utilizou um dispositivo ergoespiométrico móvel (Cortex Metamax 3B, Leipzig, Alemanha) calibrado diariamente para pressão, volume, composição gasosa e fluxo. Através da telemetria, os gases inalados e exalados respiração-a-respiração foram coletados e analisados através de calorimetria indireta (MACFARLANE; WONG, 2012). As variáveis mensuradas foram o VO_2 máximo em litros por minuto (l/min), a produção máxima de dióxido de carbono (VCO_2) em l/min, a razão de troca respiratória entre O_2 e CO_2 (RER), a ventilação (VE) em litros e a frequência respiratória (FR) em ipm.

A obtenção destas variáveis permitiu calcular em l/min a *Oxygen Uptake Efficiency Slope* - OUES respiração-a-respiração através da fórmula $\text{VO}_2 = a (\log_{10} \text{VE}) + b$ (BABA et al., 1996), sendo “a” o OUES e “b” o intercepto, que é uma constante individual somada ao VO_2 obtido a cada respiração, e representa o ponto onde a reta logarítmica toca o eixo x.

Medidas de desfecho

A medida de desfecho primária foi a variável OUES, cuja média foi obtida a partir das dez últimas respirações, de acordo com as recomendações (BABA et al., 1999a), sendo seus valores coletados durante o protocolo de VCI ou *sham*.

Os desfechos secundários foram o VO_2 , VCO_2 , RER, VE e a FR em seus valores máximos, coletadas durante a VCI ou *sham* por telemetria.

Protocolo

Após a avaliação inicial realizada por um pesquisador cego, os sujeitos foram levados para uma sala fechada com um segundo pesquisador que recebia do terceiro pesquisador um envelope opaco e lacrado previamente codificado, onde de acordo com a alocação aleatória gerada pelo site www.randomization.com, o voluntário poderia ser designado aos grupos:

VCI: voluntários que mediram o desempenho cardiopulmonar com o córtex durante uma sessão aguda de VCI por 10 minutos consecutivos;

SHAM: voluntários que mediram o desempenho cardiopulmonar com o córtex durante uma sessão aguda de *sham* de vibração por 10 minutos consecutivos;

No grupo VCI, os idosos e os adultos jovens realizaram a aferição dos gases respiratórios na plataforma tri-axial síncrona MY3 (Power Plate®, MY3, Reino Unido) a uma frequência de 35 Hertz e amplitude de 4 mm, melhor frequência e amplitudes para obtenção máxima do reflexo tônico vibratório (HAZELL; JAKOBI; KENNO, 2007), assim como 10 minutos ininterruptos são considerados como um tempo seguro e não-lesivo (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 1997, 2005) e suficiente para obtenção de resposta cardiovascular (BERTUCCI et al., 2015).

Os voluntários permanecem com os pés descalços (MARÍN et al., 2009), com as plantas dos pés apoiadas na base da plataforma e os joelhos semi flexionados a 15° de goniômetro, minimizando a transmissão axial das vibrações à base do crânio (CAKAR et al., 2015). Os voluntários foram orientados a manter os ombros em flexão anterior de aproximadamente 90°, segurando na plataforma, direcionando suas cabeças e olhos para o horizonte, e a distribuírem seu peso igualmente em ambos os pés, que deveriam ser mantidos a 20 cm de distância entre si, de acordo com a marcação fixada na plataforma (RAUCH et al., 2010), conforme Figura 7.



Figura 7 - Posicionamento dos voluntários na plataforma vibratória, para ambos os grupos.
(Fonte: arquivo da pesquisa)

O grupo *SHAM*, também composto por idosos ou adultos jovens, realizou a medida dos gases respiratórios em um posicionamento similar ao do grupo intervenção, pelos mesmos 10 minutos, mas sem o real estímulo vibratório. Neste caso, a plataforma foi conectada mas não ativada, e em sua base foi fixado um dispositivo artesanal patenteado (BR 10 2016 61482) que reproduz o mesmo ruído da plataforma, bem como vibrações de baixa frequência e amplitude, sem influência fisiológica (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2005). Além disso, os indivíduos que realizaram o *sham* não tiveram contato com aqueles que efetivamente realizaram a vibração.

Todas as avaliações e intervenções foram realizados entre duas a três horas após as refeições dos voluntários, sempre no turno da tarde.

Cálculo do tamanho da amostra

Para determinação do tamanho amostral foi utilizado o *software G-power 3.1.1*[®] (*Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Alemanha*) e todos os testes foram realizados com nível de confiança de 95% e $p < 0,05$ foi adotado como significativo.

O cálculo de amostra utilizou-se de um estudo piloto com dez voluntários e considerou aumento de 40% no OUES pós-intervenção em VCI em relação ao grupo *sham*. A efetividade estatística foi definida com poder ($1-\beta$) de 90% e um α de 5%, o que indicou 12 participantes por grupo.

3.7 SEGUNDA FASE – Estudo de longo prazo

Desenho e objetivo do estudo

Foi um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego com sigilo de alocação, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D associada ao treinamento de VCI crônico sobre o nível das citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF e sobre a função cardiopulmonar, a composição corporal, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes idosos com DPOC e idosos saudáveis.

Amostra e critérios de inclusão e exclusão

Incluiu pacientes idosos com DPOC ou idosos na faixa etária entre os 60 e os 75 anos (IBGE, 2014) de ambos os sexos, sedentários de acordo com o IPAQ *short form* (MATSUDO, 2007) e com IMC de baixo peso ($IMC \leq 22,9 \text{ kg/m}^2$) a peso adequado ($23 < IMC < 28 \text{ kg/m}^2$) para a idade (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2002).

Os pacientes idosos com DPOC deveriam ainda possuir diagnóstico clínico-funcional da doença de acordo com o GOLD (GOLD, 2018), serem ex-tabagistas há no mínimo um ano e não fazerem uso de corticosteroides ou fazerem uso dessa medicação de forma estável há pelo menos um ano, sem que tenham sido modificadas a medicação ou dosagem utilizadas.

Os voluntários idosos deveriam ser auto referenciados saudáveis ou, caso possuíssem hipertensão arterial sistêmica ou diabetes *mellitus*, estas comorbidades deveriam estar controladas pela alimentação ou medicação de uso regular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Foram excluídos os pacientes idosos com DPOC que tivessem tido episódios de agudização nos últimos três meses, os participantes de programas de reabilitação pulmonar no último ano, os que fizessem uso de oxigenoterapia domiciliar e os portadores de comorbidades associadas à DPOC. Foram excluídos ainda os voluntários de ambos os grupos que utilizassem vitamina D, os tabagistas atuais, os que possuíssem histórico de labirintite ou tromboembolismos, os portadores de próteses metálicas como placas, pinos ou marca-passo cardíaco, os que tivessem fraturas não consolidadas, que fizessem uso de medicações que afetassem o metabolismo ósseo ou a massa magra, ou ainda os que tivessem dificuldades de adaptação à avaliação ou ao protocolo de treinamento, além dos voluntários já inseridos no treinamento que tivessem três faltas consecutivas ou nove faltas intercaladas.

Avaliação

À chegada do indivíduo, foi realizada a explicação prévia acerca do estudo, informando seu tempo de duração, número de sessões semanais, efeitos esperados e possíveis riscos. A anamnese e coleta da história da doença atual também aconteciam neste primeiro encontro, bem como a aplicação do mini exame do estado mental para avaliar as condições dos voluntários de seguirem as orientações de avaliações e treinamento, e por último, a aplicação do IPAQ *short form* para inclusão. Em seguida, ocorria a assinatura do TCLE nas duas vias, com o voluntário sendo informado de que, em virtude do procedimento de avaliação ser longo, ele seria dividido em dois dias seguidos, resguardando o indivíduo de sobrecargas, e dando as orientações acerca da ingesta alimentar e da roupa e calçado necessários à primeira avaliação.

O primeiro dia de avaliação foi delimitado à coleta dos sinais vitais, dados antropométricos, variabilidade da frequência cardíaca, avaliação da função pulmonar, equilíbrio e funcionalidade. O segundo dia de avaliações foi composto pela aplicação da escala de depressão, pela aplicação do questionário de qualidade de vida, pela avaliação da força de preensão palmar, pela aferição da composição corporal, da espessura e mobilidade diafragmática e pela coleta sanguínea para avaliação do nível de vitamina D e das citocinas inflamatórias representadas pelo TNF- α e BDNF.

Todos os procedimentos avaliativos foram realizados ao início e ao final do tratamento.

Aferição dos sinais vitais – os sinais vitais foram coletados com o indivíduo confortavelmente sentado em uma cadeira de braços e com espaldar reto. Foi aferida a pressão arterial sempre no braço esquerdo do voluntário, com auxílio de um estetoscópio (Littmann[®], Minnesota, Estados Unidos da América) e um esfigmomanômetro aneróide calibrado (Premium G-Tech, Santa Catarina, Brasil) com fechamento por velcro.

A frequência cardíaca e a saturação periférica de O₂ foram simultaneamente coletadas por meio do oxímetro digital portátil da marca Onyx (Nonim, modelo 9500, Estados Unidos da América) após um minuto do aparelho no dedo do voluntário.

O número de incursões respiratórias foi observado sem conhecimento do voluntário durante um minuto, utilizando o período de estabilização da oximetria.

Avaliação das variáveis antropométricas – a coleta da massa corporal (kg) e da estatura (m) foi realizada em uma balança digital com um estadiômetro acoplado (Filizola[®] Minas Gerais, Brasil), com o indivíduo descalço, e em inspiração. O cálculo do IMC foi obtido a partir da razão entre a massa e o quadrado da altura em metros.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca – a avaliação da variabilidade cardíaca somente ocorreu após a informação de que os participantes não poderiam realizar exercícios intensos, nem ingerir bebidas alcoólicas, café, chá, chocolate ou refrigerantes durante as 24 horas anteriores ao exame, que ocorria sempre no horário da manhã, antes das 9 horas, evitando o pico de cortisol (PASCHOAL et al, 2008).

Em seguida, para a gravação do registro cardíaco, os voluntários ficaram em uma sala silenciosa e escura, com a temperatura controlada a 23°C, sendo colocada uma cinta elástica com um cardiofrequencímetro (Polar®, modelo V800, Finlândia) fixado na superfície torácica imediatamente abaixo dos músculos peitorais (Figura 8). O sensor capturou os dados da frequência cardíaca e realizou a transmissão simultânea à pulseira receptora, que possui um software de armazenamento de dados (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996).

As coletas foram realizadas durante 10 minutos de repouso, com os voluntários confortavelmente deitados em supino, tendo sido orientados a não conversar e nem se mover, com a permissão de fechar os olhos, desde que permanecessem em vigília. Os dados foram posteriormente transferidos ao computador e armazenados para processamento e análise no software específico (PolarFlow®, Finlândia), refletindo o balanço vago-simpático cardíaco do momento.

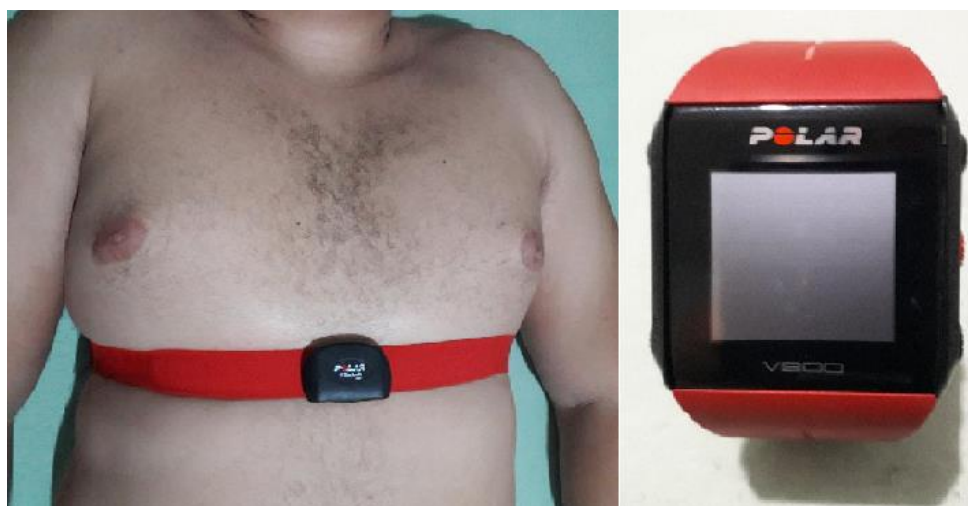


Figura 8. Posicionamento da cinta do cardiofrequencímetro.
(Fonte: arquivo da pesquisa)

Após passagem dos dados ao sistema de análise PolarFlow, foi realizada a análise da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios tempo e frequência. A análise no domínio tempo, trabalha com sucessivos intervalos entre as ondas R normais (iRR) do intervalo QRS

do eletrocardiograma, selecionados numa determinada faixa do tempo. Para o presente estudo, foram considerados os 300 segundos mais estáveis do traçado para análise, que constou da média dos iRR e o desvio padrão da média dos iRR (PASCHOAL et al, 2008), coletando a média da frequência cardíaca, o SDNN (desvio padrão dos intervalos consecutivos NN, com o tempo expresso em milissegundos (ms)) e rMSSD (*root mean square* de diferenças sucessivas entre intervalos consecutivos de NN, com tempo expresso em ms).

Já a análise no domínio frequência, ou análise espectral, consistiu na decomposição da variabilidade da frequência cardíaca em seus componentes oscilatórios fundamentais do sistema autônomo, constituídos pela baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), que são representativos da atividade simpática e parassimpática cardíaca, respectivamente (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996) e expressos em milissegundos ao quadrado (ms^2). Além dos valores absolutos destas variáveis, a razão BF/AF também foi obtida, assim como as unidades normalizadas de LF e HF foram calculadas (nuLF e nuHF), observando as possíveis variações entre os grupos.

Avaliação da função pulmonar – esta avaliação seguiu os critérios da *American Thorax Society* (ATS) (ATS/ ERS TASK FORCE, 2005). Para a coleta dos dados espirométricos foram realizadas três manobras de capacidade vital forçada, reprodutíveis e com valores dentro da normalidade para os idosos saudáveis e servindo de qualificação do grau da DPOC. Os sopros foram realizados num espirômetro digital portátil (MicroLoop, Micro Medical Ltd, Reino Unido), com clip nasal, e teve seus valores normatizados de acordo com o protocolo de Pereira (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

Avaliação da força muscular respiratória – essa variável foi mensurada através das pressões inspiratória e expiratória máximas (PI_{máx} e PE_{máx}) e a avaliação seguiu os critérios da *European Respiratory Society* (ERS) (ATS/ ERS, 2002), utilizando o manovacuômetro digital (MVD 300, MDI, Brasil) graduado em cmH_2O . Para a determinação da PI_{máx}, os indivíduos realizaram o esforço inspiratório máximo a partir do volume residual e a PE_{máx} foi determinada a partir da capacidade pulmonar total (ATS/ ERS, 2002). Para ambas, foram obtidas ao menos três manobras reprodutíveis e sem vazamentos, com menos de 10% de variação entre si, sendo registrado o valor mais alto, exceto se fosse obtido na última manobra, quando seria realizada mais uma manobra, não excedendo dez esforços.

Equilíbrio – A avaliação do equilíbrio utilizou o teste de Tinetti. Este índice é compreendido por uma escala de equilíbrio estático, com 9 itens (equilíbrio sentado, levantando, tentativas de levantar, assim que levanta, equilíbrio em pé, teste dos três tempos, olhos fechados, girando 360° e sentando e marchando) e uma escala de equilíbrio dinâmico, com 7 itens (início da marcha, comprimento e altura dos passos, simetria dos passos, continuidade dos passos, direção, tronco e distância dos tornozelos), totalizando 28 pontos. Escores acima de 24 significam baixo risco de queda, entre 19 e 24 significam risco moderado de queda, e abaixo de 19 significam alto risco de quedas (SCENA et al., 2016). O teste foi realizado em uma sala ampla, plana e iluminada, livre de obstáculos, com uma cadeira sem braços recostada na parede, e os voluntários foram acompanhados de perto pelo avaliador, sendo orientados a repetir as manobras onde houvesse alguma compensação corporal.

O teste *Timed Up and Go* (TUG) é utilizado tanto para avaliar risco de quedas, quanto para avaliar a capacidade funcional através da velocidade da marcha, de forma que foi utilizado para as duas funções simultaneamente. Ele foi realizado com o indivíduo sentado em uma cadeira de aproximadamente 45 cm de altura, com o dorso recostado no espaldar da cadeira. Os voluntários iniciavam o exame sentados e eram instruídos a ficar em pé e a andar tão rapidamente quanto possível e com segurança por 3 metros em uma linha reta no chão e retornar pela mesma linha para a cadeira de origem, sentando-se na posição inicial (Figura 9) (CHERIAN et al., 2016). O teste foi realizado uma vez para familiarização e repetido duas vezes para a cronometragem do tempo. A pontuação utilizada para classificação foi de baixo risco para quedas se realizado em menos de 14 segundos, médio risco para quedas com tempo entre 14 a 17 segundos, e 18 ou mais segundos foi classificado como alto risco para quedas (SHUMWAY-COOK; BRAUER; WOOLLACOTT, 2000).

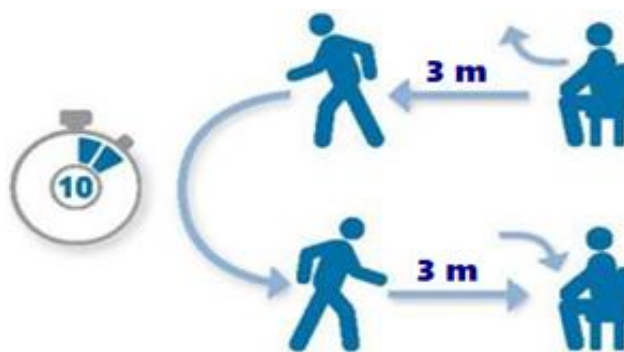


Figura 9. Esquema de realização do *Timed Up and Go*.
(Fonte: modificado de www.alosfoundation.org – domínio público)

Capacidade funcional – além do TUG anteriormente citado, a capacidade funcional também foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), que reflete o nível de atividade de vida diária que o voluntário encontra-se apto a realizar. Este último teste foi realizado num corredor plano e coberto, com marcações de tinta no chão metro a metro, totalizando 30 metros, com bordas livres. As delimitações das extremidades da pista foram demarcadas por cones reflexivos de 72 centímetros de altura, por trás dos quais o voluntário deveria passar (ATS, 2002) (Figura 8). Foram monitoradas a SpO₂ e a FC continuamente por todo o teste, que foi acompanhado de perto pelo avaliador, posicionado atrás do voluntário e sem interferir na velocidade da marcha dos participantes, que foram orientados a usar um calçado e roupas confortáveis, bem como a se alimentar adequadamente.

Foram utilizados estímulos verbais padronizados proferidos a cada minuto, e foram coletados os dados resultantes do teste: distância máxima percorrida, tempo real de caminhada durante o teste e número de paradas. Foram colhidas também as variáveis fisiológicas pressão arterial, FC, SPO₂, e IPE muscular e respiratório, antes e imediatamente após a parada.

De maneira complementar, foram obtidos os dados do percentual da distância prevista a percorrer, de acordo com a equação de Britto (BRITTO et al., 2013), o percentual de uso da FC máxima prevista baseado na equação de Karvonen (CAMARDA et al., 2008), a velocidade de marcha baseada na razão entre a distância percorrida e tempo real do teste e os valores de lactato coletado no sangue periférico, estes últimos, medidos antes e imediatamente após a parada do teste.

Seguindo a normatização dada pela ATS (ATS, 2002), os critérios de interrupção do teste foram a presença de dispneia intensa, dor torácica, palidez, cianose ou diaforese, marcha claudicante de início súbito, frequência cardíaca excedendo o valor máximo predito para a idade, decréscimo da SpO₂ abaixo de 85% ou ainda, a pedido do próprio voluntário.

Qualidade de vida – na sequência, os voluntários foram avaliados em relação a sua qualidade de vida através do questionário generalista WHOQOL–*old*. Por dispor de uma amostra composta por pacientes idosos com DPOC e idosos, optou-se pelo seu uso, em virtude de ser generalista e aplicável a qualquer população de idosos, independente da presença de doença pulmonar.

Para pontuação, seguindo a normatização do questionário, o WHOQOL–*bref* foi aplicado conjuntamente ao WHOQOL–*old* (POWER et al., 2005), que é validado e composto por 24 itens, sendo quatro perguntas avaliando cada um dos seis domínios: Funcionamento do Sensório (FS), Autonomia (AUT), Atividades Passadas, Presentes e Futuras (PPF),

Participação Social (PSO), Morte e Morrer (MEM) e Intimidade (INT). As respostas variavam entre nada, muito pouco, mais ou menos, bastante e extremamente, sendo pontuadas na escala Likert de zero a cinco respectivamente, gerando portanto variáveis quantitativas, onde o maior escore representa uma alta qualidade de vida e o menor escore representa uma baixa qualidade de vida (WEBER et al., 2015).

Apesar de não avaliar diretamente a qualidade de vida, e sim o impacto da DPOC, foi aplicado um instrumento específico para sua quantificação, o *COPD Assessment Test* (CAT). O CAT é composto por oito itens denominados: tosse, secreção, opressão torácica, falta de ar, limitações de atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia, e cada um deles varia numa escala de zero a cinco, com a soma das respostas de cada item gerando uma pontuação total. O impacto clínico da DPOC é classificado como leve, quando é atingido o intervalo entre 6-10 pontos, moderado no intervalo entre 11-20, severo entre 21-30 e extremamente grave quando é atingida a pontuação entre 31 e 40 (SILVA et al. 2013).

Avaliação da força de preensão palmar – foi realizada na mão dominante, designada pela assinatura do TCLE. Para a coleta, o voluntário permaneceu na posição sentada em uma cadeira com espaldar reto e sem apoio para os braços, com o ombro aduzido sem rotação, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra e o punho entre 0° e 30° de extensão, mensurados através de goniometria, seguindo a normatização da posição dois da *American Society of Therapists of the Hand*, recomendada para a mensuração da força de preensão palmar independentemente da idade, peso ou tamanho da mão (FIGUEIREDO et al., 2007).

Foi utilizado o dinamômetro da marca Jamar® (*Enterprises Inc.*, Irvington, Estados Unidos da América) em três manobras de contração isométrica, coletadas com estímulo verbal, sendo calculada a média das três (DODDS et al., 2016), expressas em quilogramas-força (Kgf).

Avaliação da composição corporal – Para obtenção dos valores da bioimpedância, utilizou-se o aparelho de bioimpedância elétrica InBody R20® (InBody, Seoul, Coreia do Sul), que calcula as massas magra e gorda baseadas nas equações de predição de acordo com sexo, altura, idade e peso. O aparelho utiliza oito eletrodos, um par em cada mão e um par em cada pé, o que permite a avaliação dos segmentos, através da aplicação de uma corrente elétrica de 250 μ A (SOUZA et al., 2017). Os voluntários receberam a recomendação de retirar todos os metais que estivessem portando, não ingerir alimentos nas duas horas anteriores ao exame e esvaziarem a bexiga imediatamente antes da aferição (SOUZA et al., 2017). A coleta dos dados ocorreu com o indivíduo na posição ortostática, descalço, com os pés posicionados

sobre os eletrodos da superfície da balança e as mãos segurando os demais eletrodos, devendo permanecer estáticos e sem falar (FONSECA et al., 2018).

Durante a coleta que durava entre 40 segundos a 01 minuto, foram observados os seguintes parâmetros em relação à composição corporal total: a massa gorda corporal, a massa livre de gordura, o percentual de gordura corporal, o valor necessário ao controle de massa muscular e o valor necessário para o controle da gordura corporal. Em relação à composição corporal segmentar, foram analisadas a massa magra dos segmentos superiores somados, a massa magra dos segmentos inferiores somados, a massa gorda dos segmentos superiores somados e a massa gorda dos segmentos inferiores somados, todos em Kg.

Dosagem dos biomarcadores sanguíneos por ensaio imunoenzimático – foi realizada uma avaliação bioquímica do sangue por avaliador experiente, com as dosagens dos níveis séricos TNF- α e BDNF além de vitamina D.

Foram utilizados 2 tubos de coleta sanguínea a vácuo, com anticoagulante EDTA (BD Vacutainer™, Minas Gerais, Brasil), cada um contendo 10 ml de sangue venoso periférico. O primeiro tubo foi imediatamente transportado, a fim de avaliar o metabólito 25(OH)D para a avaliação do *status* de vitamina D (BRUM et al., 2014). Para fins de estratificação, foram considerados os valores de 25(OH)D como suficientes entre 30 a 40 ng/ml (75 a 100 nmol/l), insuficientes entre 21 a 29 ng/ml (51 a 74 nmol/l) e baixos quando inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l) (MAEDA et al., 2014).

O segundo tubo foi utilizado para análise das citocinas, sendo imediatamente centrifugado numa centrífuga refrigerada (Kubota®, KR 20000T, Japão), a 3000 rotações por minuto, a 4° Celsius, durante 10 minutos. Após hemossedimentação, o material foi retirado da centrífuga e o plasma sanguíneo foi imediatamente pipetado utilizando ponteiras de polipropileno para micropipeta de 200 μ l a 1000 μ l (modelo Gilson, Labor Import, Brasil), utilizando uma pipeta monocal de 1000 μ l (LMP 1000, HTL Labmate, Estados Unidos da América). O plasma foi colhido e armazenado em microtubos Eppendorf® de 2 ml (Eppendorf 22-36-320, Eppendorf®, Brasil) nomeados de acordo com o código do voluntário e congelados em freezer de -80° Celsius para posterior análise pelo ensaio imunoenzimático.

As citocinas foram dosadas a partir do plasma em microplacas para ELISA (Corning Costar®) sensibilizadas com o primeiro anticorpo monoclonal específico, todos com kits da Invitrogen™, de forma que a citocina TNF- α utilizou o kit BMS223-4 e o BDNF usou o kit ERBDNF.

Uma curva padrão foi preparada a partir de 8 diluições padrão de TNF- α ou de BDNF (R&D System, Mineápolis, Estados Unidos da América) que serviu de controle para possibilitar o cálculo da concentração das citocinas nas amostras, permitindo a formação das curva de concentração da TNF- α e BDNF (IBL International GMBH, 2016).

Avaliação dos efeitos adversos – A avaliação dos efeitos adversos constou da referência do voluntário de quaisquer incômodos subjetivos como cefaleia, dor, desconforto, prurido, enjoo ou tontura, bem como qualquer alteração importante nos sinais vitais do voluntário. Para fins de coleta, os efeitos adversos foram catalogados em imediatos, se ocorressem nas 24 horas após o estímulo, ou tardios, caso surgissem após este período.

Protocolo do estudo

Após a finalização da avaliação, os voluntários foram encaminhados ao pesquisador responsável pela intervenção, que abria o envelope selado e opaco que continha randomização gerada pelo terceiro pesquisador através do site www.randomization.com de acordo com o código do voluntário, dividindo-os nos seguintes grupos, que não possuíram contato entre si:

GRUPO DPOC D: composto por pacientes idosos com DPOC que participaram do protocolo em VCI ingerindo uma dose semanal de suplemento de vitamina D.

GRUPO DPOC PLACEBO: foi composto por pacientes idosos com DPOC que participaram do protocolo de VCI e receberam semanalmente placebo de vitamina D.

GRUPO IDOSO D: composto por voluntários idosos que participaram do protocolo em VCI fazendo uso de uma dose semanal de suplemento de vitamina D.

GRUPO IDOSO PLACEBO: foi composto por voluntários idosos que participaram do protocolo VCI e receberam semanalmente placebo de vitamina D.

Protocolo de treinamento

O tempo de duração do protocolo foi de doze semanas consecutivas, com frequência de três repetições semanais e duração variando entre 10 e 30 minutos de VCI para os grupos placebo e vitamina D.

A plataforma utilizada no estudo foi a MY3 (Power Plate[®], MY3, Reino Unido), uma plataforma síncrona que utiliza vibrações nos eixos x, y e z, e cuja frequência de vibração é fixa em 35 Hz. A amplitude utilizada nas fases de adaptação e inicial foi de 02 mm (*low*), com incremento progressivo nas fases intermediária e final até 04 mm (*high*). Estas amplitudes são

consideradas seguras (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 1997), sendo empregadas na grande maioria dos estudos.

A vibração foi aplicada com o voluntário descalço e na posição ortostática, com as plantas dos pés apoiados sobre a base da plataforma e pés separados por 20 centímetros, segundo marcação fixa na plataforma. Para minimizar a transmissão de impulsos de forma axial até a base do crânio, foi solicitado ao voluntário que realizasse uma semi flexão dos joelhos a 15°, medida com um goniômetro (CAKAR et al., 2015). Os voluntários permaneceram com os ombros flexionados anteriormente e os braços estendidos, segurando as alças de apoio da plataforma, sendo orientados a direcionar o olhar para o horizonte e não realizar flexão ou hiperextensão do pescoço, na mesma posição anteriormente descrita (RAUCH et al., 2010).

O tempo de exercício foi progressivo, respeitando o princípio da sobrecarga e o protocolo segue descrito na Tabela 01. A norma ISO 2631-1 de 1997, estabelece os limites de tempo de exposição à vibração, sendo 30 minutos um tempo considerado seguro para vibrações em doses baixas, médias e altas segundo a ISO 2631-1, que estabelece os limites de tempo de exposição à vibração de até 60 minutos ininterruptos.

Tabela 1 - Progressão do exercício para a intervenção durante os três meses.

	1º mês (1º quinzena)	1º mês (2º quinzena)	2º mês	3º mês
VCI	F = 35 Hz A= 2mm Δs pico-a-pico= 4mm Tempo= 10' Aceleração=9,8 m/s ²	F = 35 Hz A= 4mm Δs pico-a-pico = 8mm Tempo= 10' Aceleração=19,6 m/s ²	F = 35Hz A= 4mm Δs pico-a-pico = 8mm Tempo= 20' Aceleração=19,6 m/s ²	F = 35Hz A= 4mm Δs pico-a-pico = 8mm Tempo= 30' Aceleração=19,6 m/s ²

F= frequência; Hz= Hertz; A= amplitude; mm= milímetros; Δs pico a pico= distância entre um pico positivo e um pico negativo, ou entre um pico e um vale.

Os estudos com aceleração consideram que a gravidade exerce uma força de 9,8 metros/segundo² ao nível do mar, com valores acima disto sendo considerados supra gravidade ou supra-G e valores inferiores denominados infra-G. O cálculo da aceleração é realizado pela fórmula ($a = [2 \text{ frequência}]^2 \cdot \text{deslocamento}$) (RAUCH et al., 2010). Neste protocolo a aceleração máxima foi de 19,6 m/s², um valor supra-G, sendo aceito como critérios de segurança valores de até dez vezes a aceleração da gravidade, segundo a ISO 8041 (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2005).

Protocolo de suplementação

Foi utilizada a suplementação na forma de gotas de vitamina D₃, pois este metabólito pode ser ministrado em dose única semanal e a suplementação foi realizada sempre na primeira sessão da semana, a fim de minimizar o risco de que o voluntário passasse alguma semana sem ingerir a vitamina.

A recomendação da suplementação diária é normatizada em 600 UI/dia para pessoas de até 70 anos e de 800 UI/dia para os maiores de 70 anos (MAEDA et al., 2014). Seguindo essa normatização, a suplementação da vitamina D₃ possuía a concentração de 200 UI por gota, de forma que, semanalmente, os voluntários menores de 70 anos deveriam receber uma dose de 4.200 UI, totalizando 21 gotas, enquanto os participantes maiores de 70 anos deveriam receber uma dose semanal de 5.600 UI, o que representava 28 gotas. Esse material era ingerido com 180 ml de água na temperatura ambiente.

Os pacientes idosos com DPOC e os voluntários idosos selecionados para o grupo placebo receberam uma dose semanal composta por uma mistura de água, uma gota de anilina comestível e 30 gotas de óleo mineral, acondicionados num pote similar com o rótulo exatamente igual ao da vitamina, diferindo apenas na cor da tampa. Esta mistura era homogeneizada antes da administração aos 180 ml de água que compunham a oferta.

Após a finalização do protocolo, os participantes dos grupos placebo receberam a vitamina D₃ referente aos 3 meses, além das orientações para o uso residencial da vitamina.

Cálculo do tamanho da amostra

O software *G-power 3.1.1*[®] (*Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Alemanha*) foi utilizado para a determinação do tamanho amostral do estudo crônico na segunda fase, baseado em um estudo piloto de quinze pacientes idosos com DPOC, sendo estabelecidos os dois graus de liberdade, com $\alpha = 0,05$ e um $\beta = 0,80$ (*power*), considerando ganhos de 35 metros sobre o desfecho distância percorrida no TC6 e 10% de aumento na pressão inspiratória, após a intervenção e suplementação vitamínica, quando comparado ao grupo placebo.

Este desfecho foi escolhido por apresentar o maior desvio padrão entre todos os resultados que podiam ser obtidos de maneira imediata. Assim, o programa delimitou 12 pacientes por grupo em ambos os desfechos e respeitando as perdas praticamente inerentes aos estudos crônicos, foram coletados 17 indivíduos por grupo, considerando 20% de perdas.

Todos os testes foram realizados com nível de confiança de 95% e $p < 0,05$ foi adotado como significativo.

4 RESULTADOS

Como resultados do referido projeto, em relação à primeira fase ou estudo agudo, foram gerados uma patente de produto já publicada pelo Instituto Nacional de Propriedade Intelectual e um artigo transversal, enviado à revista *Age*, intitulado “*Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES) as a method to assess exercise tolerance in elderly people during acute whole body vibration*”.

Por resultados referentes à segunda fase ou estudo crônico, temos o segundo artigo, uma revisão sistemática enviada à revista *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, intitulado “*The OUES accuracy for diagnosis of the aerobic capacity in COPD patients: A systematic review*”, o terceiro artigo, um ensaio clínico que trata da influência da suplementação de vitamina D sobre os desfechos funcionais de pacientes idosos com DPOC cujo título é “*Vitamin D and WBV improves functional outcomes and quality of life in older patients with COPD*”; o quarto artigo, também um ensaio clínico que trata da interferência da suplementação com vitamina D sobre os marcadores inflamatórios e interferência sobre a massa e força musculares de pacientes idosos com DPOC, intitulado “*Could the vitamin D supplementation change the inflammatory marker in older patients with COPD?*”, e finalmente, um quinto artigo, que analisa a interferência da suplementação de vitamina D somada ao treino em VCI sobre a variabilidade cardíaca de pacientes com DPOC, com o título de “*Whole body vibration and vitamin D supplementation are able to improve heart rate variability in older patients with COPD*”.

4.1 MATERIAL PUBLICADO – PATENTE DO PRODUTO



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016006148-2 A2

(22) Data do Depósito: 21/03/2016

(43) Data da Publicação: 26/09/2017



(54) Título: DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO (SHAM) DE VIBRAÇÃO ACOPLADO A PLATAFORMA VIBRATÓRIA

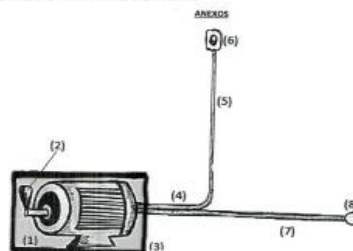
(51) Int. Cl.: B06B 1/02; B06B 3/00; A61H 1/00

(52) CPC: B06B 1/02, B06B 3/00, A61H 1/005

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE

(72) Inventor(es): MAÍRA FLORENTINO PESSOA; HELGA CECÍLIA MUNIZ DE SOUZA; HELEN KERLEN BASTOS FUZARI; MARCO AURÉLIO BENEDETTI RODRIGES; PATRÍCIA ÉRIKA DE MELO MARINHO; ARMÊLE DE FÁTIMA DORNELAS DE ANDRADE

(57) Resumo: A presente invenção contempla um aparelho para simular o som e as vibrações mecânicas geradas por plataformas vibratórias, sem contudo, possuir potencial de treinamento ou terapêutico, podendo ser empregada em estudos que necessitem da comparação entre a vibração efetiva e o cegamento da intervenção, gerando rigor metodológico nos ensaios clínicos como tratamento, treino ou avaliação que utilizem vibração, podendo ser acoplado aos diversos modelos de plataformas vibratórias presentes no mercado.



"DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO (SHAM) DE VIBRAÇÃO ACOPLADO A PLATAFORMAS
VIBRATÓRIAS"

RELATÓRIO DESCRITIVO

Campo da Invenção

[001] A presente invenção é composta por um dispositivo simulador das vibrações mecânicas geradas por plataformas vibratórias, produzindo apenas som e vibrações de baixas frequência e amplitude, sem potencial de treinamento ou terapêutico. O dispositivo pode ser acoplado a plataformas de diversos modelos e marcas, funcionando de maneira similar ao placebo, uma vez que gera vibrações falsas, permitindo comparar os resultados da intervenção real (treinamento vibracional), com a intervenção falsa (placebo ou sham), garantindo que, durante os ensaios clínicos como tratamento, treino ou avaliação, os grupos experimentais possam ser comparados ao grupo controle.

Antecedentes da Invenção

[002] A blindagem, cegamento, mascaramento ou sham da intervenção são termos sinônimos utilizados em ensaios clínicos, e determinam a eficácia dos protocolos. Enquanto o termo placebo refere-se a um falso medicamento, o termo sham refere-se à aplicação de treinamentos, também sem intenção terapêutica, de forma que o paciente não perceba a ausência da intervenção, o que origina a expressão cegamento. A importância do uso desse recurso em pesquisas científicas reside na suposição de que o desconhecimento sobre a aplicação efetiva ou não de uma intervenção resultaria em repostas legítimas. Ensaios clínicos que utilizam plataformas vibratórias possuem grande dificuldade em realizar o cegamento da vibração e, portanto, dificilmente obtém resultados sem interferência da percepção do paciente, o que torna os resultados menos fidedignos.

[003] Para a utilização das plataformas vibratórias, o sham ideal ocorreria com o paciente utilizando o mesmo aparelho de vibração e assumindo a mesma posição, sem entretanto, a existência do estímulo vibratório real. Entretanto, nessa situação, o paciente perceberia a inexistência do estímulo vibratório e poderia ser sugestionado ou influenciado a não ter respostas, por ter ciência de que o tratamento vibracional não está sendo realizado.

[004] As primeiras plataformas vibratórias surgiram na antiga União Soviética, na década de 70 (PARDO et al, 2007) e tinham o objetivo de combater a perda óssea e a depleção muscular dos astronautas, causadas pela hipogravidade (LORA et al, 2009). Atualmente, as plataformas podem gerar ondas senoidais nos eixos X, Y e Z e a intensidade da vibração sofre influência das seguintes variáveis: frequência da vibração, amplitude da vibração e magnitude da aceleração gravitacional gerada. A frequência vibracional representa o número de oscilações por segundo em torno do centro de gravidade do aparelho (CARDINALE et al, 2003), a amplitude verifica a mobilidade em milímetros acima ou abaixo do centro de gravidade e a magnitude da vibração é indicada pela aceleração a que o corpo será submetido, que nas plataformas, sempre assume valores maiores que a gravidade da terra, $G = 9,81 \text{ m/s}^2$ (KIISKI et al, 2008). Há variadas plataformas disponíveis no mercado, conforme as patentes US 7891249 B2, US 8721384 B2, US 2004/0068211 A1, US 2006/0253053 A1, WO 2006/117667 A1, referentes à plataformas vibratórias simples ou degraus vibratórios como na patente MU 8900914-2 ou ainda, inserida em esteiras ergométricas como na patente UM 9002670-5. As patentes apresentadas diferem da presente invenção, pois enquanto as plataformas são aparelhos de tamanho suficiente para suportar uma pessoa sobre ela, o presente invento é composto apenas de um pequeno simulador de vibrações que deve ser acoplado a qualquer tipo de plataforma, sem possuírem efetividade terapêutica ou de intuito de treinamento físico.

[005] As plataformas comerciais utilizam frequências dentro das normas de segurança segundo a *International Standards Organization* - ISO 2631/1 (1997). Segundo Pereira & Neves (2001), a percepção da sensação vibrátil acontece a partir de 12 a 16 Hertz de frequência, e praticamente não há diferenças significativas entre a

captação sensorial percebida nas posturas de pé ou sentada. Além disso, o potencial de treinamento da vibração depende do incremento gravitacional gerado pela vibração. Por oscilarem no eixo vertical, as plataformas sempre geram valores de aceleração supra-gravidade, e o estudo de Delecluse et al (2003) demonstra que indivíduos submetidos a acelerações entre 2,28 e 5,09 G, apresentam ganhos significativos na força e resistência musculares, enquanto indivíduos submetidos a vibrações que geram menores acelerações, não apresentam acréscimos na performance muscular.

[006] Embora a vibração gerada pela plataforma seja um estímulo não discernível visualmente, só capturado pelos receptores proprioceptivos musculares, é metodologicamente importante a utilização de um tipo de intervenção simulada no grupo controle, a fim de testar efetivamente a hipótese do estudo, avaliando as respostas clínicas relevantes para determinar se é a vibração ou o efeito placebo do tratamento que estaria gerando a melhora do desempenho muscular.

[007] Diversos estudos utilizaram algum tipo de simulação da vibração a fim de verificar a veracidade dos resultados obtidos pela vibração real. Os atuais métodos utilizados para simular a vibração gerada por plataforma vibratória são de baixo custo, e geralmente compreendem a utilização de sons que simulem o ruído da plataforma (MIKHAEL et al, 2010) ou simplesmente utilizam a plataforma desligada (AHMADI et al, 2015; KURT e PEKÜNLÜ, 2015; FURNESS et al, 2013). Entretanto, ambas as formas são relativamente ineficazes em manter o paciente cego durante a simulação, pois a ausência total de vibração pode ser notada nas situações em que os pacientes fazem a intervenção real e o grupo controle como em estudos cruzados, ou ainda, onde os grupos controle e vibração possuem algum tipo de contato em que possam comparar verbalmente entre si a ausência ou presença dos estímulos.

[008] Em função dessa demanda existente, o presente dispositivo visa resolver as limitações atuais relativas à manutenção de um grupo controle efetivamente cego durante as intervenções de plataforma vibratória, gerando vibrações audíveis ao paciente, mas ainda assim, abaixo do nível considerado terapeuticamente efetivo para

a média da população, tornando os ensaios clínicos que utilizam plataformas vibratórias muito mais eficientes do ponto de vista metodológico.

Descrição da Invenção

[009] Para fins desta invenção, SHAM significa intervenção não efetiva do ponto de vista terapêutico, com vistas apenas a simular uma intervenção real, a fim de fazer o paciente permanecer cego. O CEGAMENTO consiste em o paciente não saber se a intervenção que ele recebe é real ou não.

[010] Para esta invenção a Figura 1 apresenta a descrição do dispositivo e a Figura 2 a forma de uso:

[011] Figura 1. Dispositivo para simulação de vibração a ser acoplado em plataformas vibratórias, dividido em esquema do dispositivo sham, composto por: (1) motor rotatório; (2) placa fixa na extremidade rotatória do motor; (3) caixa que armazena o dispositivo; (4) fio condutor isolado duplo; (5) fio individual que será fixado na parte posterior do braço da plataforma vibratória; (6) interruptor que liga o dispositivo sham; (7) fio individual que servirá para alimentar o motor rotatório; (8) tomada.

[012] Figura 2. Demonstração do funcionamento do dispositivo sham (A) que simula a vibração das plataformas vibratórias junto a um modelo de plataforma vibratória disponível no mercado (B) com dispositivo sham posicionado na sua parte posterior, próxima ao braço principal da plataforma e com interruptor fixado no referido braço.

[013] A presente invenção consiste em um aparelho que pode ser acoplado a qualquer modelo de plataforma disponível no mercado, e possui a função de simular a vibração das plataformas vibratórias, sendo fabricado (3) preferencialmente em material rígido e leve como plástico, em qualquer cor, preferencialmente opaco, podendo ser fabricado em material à prova de água se tiver intenção de ser utilizado em plataformas vibratórias submersas.

[014] A presente invenção pode possuir qualquer formato, desde que mantenha suas dimensões reduzidas para que o paciente não a perceba. As dimensões são de preferencialmente 11 centímetros de comprimento por 07 de largura, por 05 de altura a fim de comportar em seu interior um motor de corrente contínua ou alternada, cuja extremidade superior rotacional tenha uma placa (2) de qualquer material adaptada, para que, no momento em que o dispositivo simulador for ligado, a rotação do motor faça placa girar, gerando um som similar ao produzido pela plataforma, assim como uma vibração de baixa frequência, preferencialmente até 16 Hz. O dispositivo sham deve ficar localizado o mais embaixo possível da plataforma, o mais próximo possível ao seu braço principal, ou a um dos braços, caso possua mais de um, para que a vibração de baixa frequência se transmita ao referido braço, de forma que o indivíduo não reconheça que a procedência da vibração e do som está vindo do meio externo à plataforma vibratória. O uso do dispositivo deve ser alternativo ao uso da plataforma, não devendo ocorrer de maneira concomitante, e para isso, a plataforma deve estar com seu painel ligado, mas não vibrando, fazendo com que o paciente permaneça cego quanto à intervenção.

[015] O motor rotatório (1) que gira a placa (2) pode ser alimentado, por exemplo, pilha, bateria, mas preferencialmente deve ser ligado à uma extensão de fio condutor duplo (4) de qualquer espessura, encapado em material isolante, com comprimento preferencialmente maior que 01 metro. Após o ponto de saída do motor e da face externa da caixa (3) onde o motor se insere, esse fio (4) será separado apenas externamente pela sua capa, tornando-se dois fios individuais. Um dos fios (5) terá em sua extremidade, um interruptor (6) e será acoplado ao braço principal da plataforma, ou em um dos braços, caso possua mais de um. Esse interruptor deve ser ligado quando o paciente for realizar o sham. O outro fio (7) se ligará a uma saída de tomada de qualquer tipo (8), que será o conector que energizará o motor a fim de fazê-lo funcionar.

6 / 8

Exemplo**Avaliação da Percepção das Vibrações Geradas por um Dispositivo Sham de Vibração Acoplado à Plataformas Vibratórias**

[016] A literatura apresenta diferentes resultados sobre a eficácia do treinamento da vibração de corpo inteiro. Uma das causas dessa disparidade é a baixa qualidade metodológica dos estudos que utilizam plataformas vibratórias, uma vez que esse tipo de treinamento possui dificuldades em manter um grupo controle sham para a intervenção vibracional, de forma a tornar os resultados fiéis. O objetivo do estudo foi testar a eficácia do dispositivo sham de vibração, avaliando a percepção dos pacientes sobre a veracidade do treinamento. Foi um estudo controlado, randomizado e cego com idosos saudáveis e pacientes renais crônicos. O protocolo consistiu de três meses de treinamento real ou sham, 2 X semana, durante vinte minutos. Os sujeitos da pesquisa foram randomizados em dois grupos, um grupo tratamento que consistiu de vibrações reais de amplitude= 04mm e frequência= 35 Hz e um grupo controle, realizando um sham de vibração com o dispositivo de simulação acoplado à mesma plataforma vibratória, durante o mesmo tempo, na mesma posição. Ao final do protocolo os indivíduos foram inquiridos sobre a percepção do treinamento, respondendo se o tratamento foi efetivo. Além da pergunta, os pacientes renais crônicos também responderam à escala *Patients' Global Impression of Change* (PGIC) que avalia a satisfação com o tratamento. Essa escala estratifica a satisfação nos seguintes níveis: sem diferença (1), quase sem diferença (2), pequena diferença (3), algo melhor (4), moderadamente melhor (5), melhor (6) e muito melhor (7). Dos 19 idosos selecionados, 10 realizaram a intervenção real e 09 realizaram o sham de vibração. Quando questionados sobre a intervenção, nenhum dos pertencentes ao grupo sham percebeu que a manobra era simulada. Já os pacientes renais crônicos foram 16, sendo 08 randomizados para intervenção real e 08 para o grupo controle sham. Ao serem questionados sobre os treinamentos, nenhum percebeu a simulação. Os resultados do grau de satisfação da PGIC nesses pacientes revelou que 75% do grupo vibração real e 100% do grupo sham apresentaram PGIC como melhor e muito

melhor (PGIC= 6 e 7) e 25% do grupo vibração real interpretaram sua resposta como moderadamente melhor (PGIC= 5) (Tabela 1).

[017] Tabela 1: Resultados do inquérito de pacientes renais crônicos e idosos saudáveis sobre a percepção da veracidade do treinamento:

	DRC vibração	DRC sham	Idosos vibração	Idosos sham
Número de indivíduos por grupo	N= 08	N= 08	N= 10	N= 9
Perceberam a manobra simulada	-	N= 0 (0%)	-	N= 0 (0%)
PGIC melhor e muito melhor 6 e 7	N= 6 (75%)	N= 8	-	-
PGIC moderadamente melhor 5	N= 2 (25%)	-	-	-

DRC= doente renal crônico; N= número de indivíduos; % = percentual dos indivíduos

Referências:

Ahmadi M, Torkaman G, Kahrizi S, Ghabaee M, Arani LD. Does the acute and short-term effect of whole body vibration is the same on the H-reflex recruitment curve and agility? *J Sport Rehabil*. 2015 (Inprint).

Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(6):543-50.

Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. 2003; 31: 03-07. Lora MH, Granados RS, Corrales BS, Páez LC. Effect of a whole body vibration session on the jump ability. *Rev int med act fis deporte*. 2009; 9(36): 366-378.

Delecluse C, Roelants M, Verschueren S. Strength Increase after Whole-Body Vibration Compared with Resistance Training. *Med & Sci in Sport & Ex*. 2003; 8:1033-1041.

Furness T, Joseph C, Welsh L, Naughton G, Lorenzen C. Whole body vibration as a mode of dyspnea free physical activity: a community-based proof-of-concept trial. *BMC Res Notes*. 2013; 6:452.

ISO 2631/1 (1997). Mechanical Vibration and Shock - Evaluation of Human Exposure to Whole Body Vibration - Part 1: **General Requirements**. Second Edition. Geneva: International Organization for Standardization.

Kiiski J, Heinonen A, Järvinen TL, Kannus P, Siëvanen H. Transmission of Vertical Whole Body Vibration to the Human Body. *J of Bone and Min Res*. 2008; 23(8); 1318-1328.

Kurt C, Pekünlü E. acute effects of whole body vibration on isometric strength, squat jump, and flexibility in well-trained combat athletes. *Biol Sport*. 2015; 32(2):115-122.

Mikhael M, Orr R, Amsen F, Greene D, Singh MAF. Effect of standing posture during whole body vibration training on muscle morphology and function in older adults: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2010; 10:74.

Pardo EM, Páez LC, Ramón PEA, Gómez AB, Soler CN. Efectos agudos de las vibraciones mecánicas sobre el salto vertical. *Educ Física y Deport*. 2007; 87: 81-85.

Pereira CCG, Neves FA. Conforto humano e limites para percepção de vibrações verticais. *REM*. 2006; 59(3): 271-278.

1 / 1

REIVINDICAÇÕES

1. “DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO (SHAM) DE VIBRAÇÃO ACOPLADO A PLATAFORMAS VIBRATÓRIAS” caracterizado por possuir motor rotatório (1); placa fixa na extremidade rotatória do motor (2), podendo ser acoplado a qualquer plataforma vibratória presente no mercado, a fim de produzir som semelhante a esta e gerar vibrações em qualquer eixo, com frequência e amplitude abaixo dos valores terapêuticos, sendo o impulso transmitido a um braço da plataforma vibratória.

2. “DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO (SHAM) DE VIBRAÇÃO ACOPLADO A PLATAFORMAS VIBRATÓRIAS”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por poder possuir os seguintes segmentos: caixa de armazenamento do dispositivo (3); fio condutor isolado duplo (4); fio individual a ser fixado na parte posterior do braço da plataforma vibratória (5); interruptor que liga o dispositivo sham (6); fio individual de alimentação do motor (7) e tomada (8).

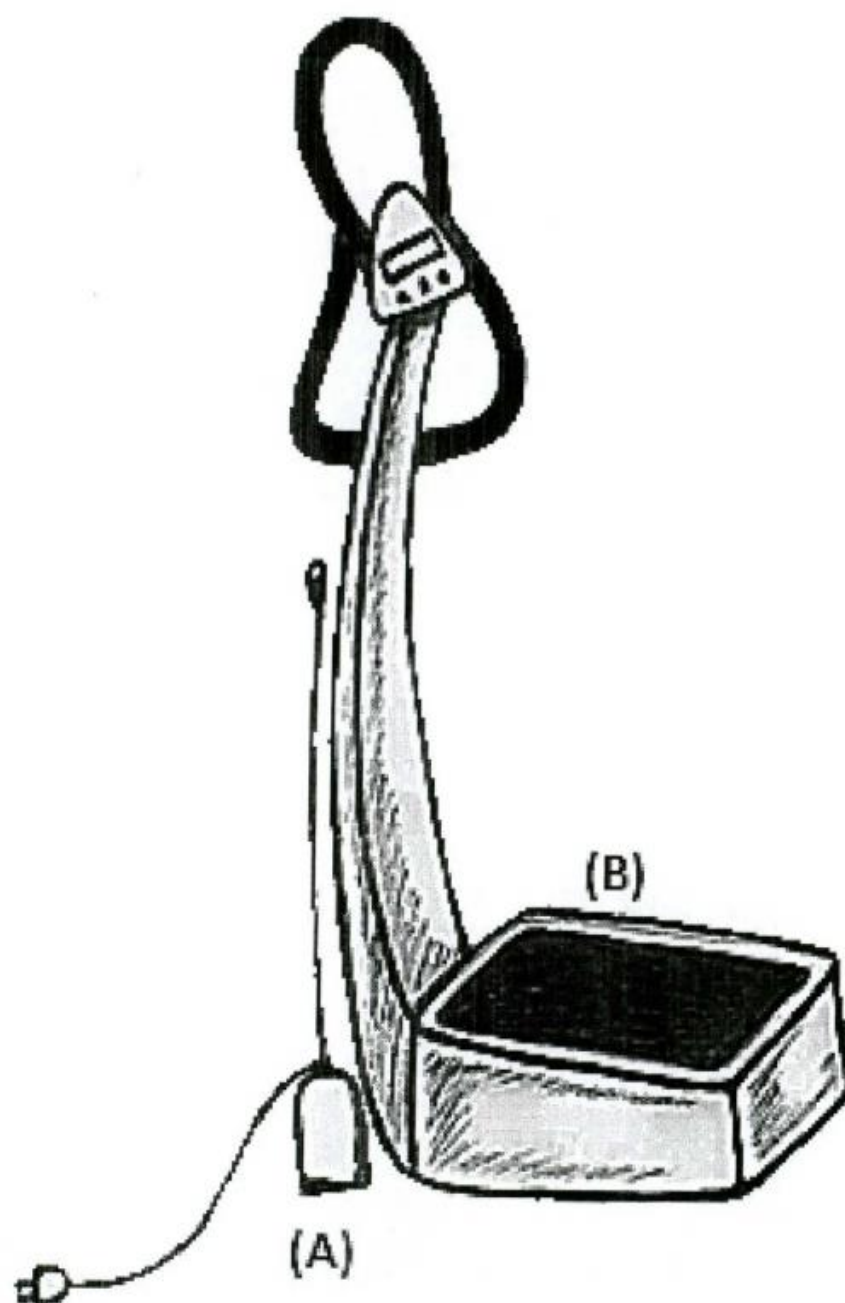


Figura 2

1 / 1

RESUMO

“DISPOSITIVO PARA SIMULAÇÃO (SHAM) DE VIBRAÇÃO ACOPLADO A PLATAFORMAS VIBRATÓRIAS”. A presente invenção contempla um aparelho para simular o som e as vibrações mecânicas geradas por plataformas vibratórias, sem contudo, possuir potencial de treinamento ou terapêutico, podendo ser empregada em estudos que necessitem da comparação entre a vibração efetiva e o cegamento da intervenção, gerando rigor metodológico nos ensaios clínicos como tratamento, treino ou avaliação que utilizem vibração, podendo ser acoplado aos diversos modelos de plataformas vibratórias presentes no mercado.

4.2 ARTIGO 1 - OXYGEN UPTAKE EFFICIENCY SLOPE AS A METHOD TO ASSESS EXERCISE TOLERANCE IN ELDERLY

Authors' full name(s), affiliations, and email addresses:

Maíra Florentino Pessoa ^a (MSc) - corresponding author ORCID 0000-0001-6289-735X
mairapessoa@yahoo.com.br

Daniela Cunha Brandão ^a (PhD)
daniellacunha@hotmail.com

Helga Cecília Muniz de Souza ^a (MSc)
helgamuniz@yahoo.com.br

Alanna Paula Vasconcelos da Silva ^a (Physicaltherapist)
alanna.vasconcelos@hotmail.com

Rafaela dos Santos Clemente ^a (Physicaltherapist)
lelaclemente@gmail.com

Erika Alves Marinho de Andrade ^a (Physicaltherapist)
erika_andrade18@hotmail.com

Armèle Dornelas de Andrade ^a (PhD)
armeledornelas@yahoo.com

Affiliation – ^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Adress: Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-560 BRAZIL
Phone/Fax: +55 (81) 2126 8694

ABSTRACT

Cardiopulmonary Exercise Testing could be underestimated in elderly, with premature interruption and lower oxygen consumption (VO_2) and the Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES) is proposed as an effort-independent index correlated with $\text{VO}_{2\text{max}}$. The study aimed to evaluate the OUES in the elderly *versus* young adults during a Whole Body Vibration (WBV) session. Thirty elderly (65.43 ± 4.07) and thirty young adults (23.72 ± 2.43) were randomized into groups: Elderly WBV, Elderly Sham, Young WBV and Young Sham. The OUES was calculated breath-by-breath during a 10-minute WBV or Sham, collecting VO_2 , carbon dioxide production (VCO_2), respiratory exchange ratio (RER), ventilation (VE) and respiratory rate (RR). The variables have had no significant differences between groups with different ages, during Sham. However, the OUES Elderly WBV had changes in relation to OUES Elderly Sham (1150 ± 120 *versus* 1270 ± 070 , $p < .001$), and when compared to OUES Young WBV (910 ± 100 *versus* 870 ± 090 , $p = 0.007$). Analogous results have been shown for VO_2 , VCO_2 , VE and RR. RER was higher in the Elderly WBV (1.35 ± 0.14) followed by the Young WBV (1.15 ± 0.13). The OUES obtained from acute interventions in elderly allows evaluating the cardiorespiratory functional reserve, enabling to obtain the VO_2 without the maximal stress in elderly who are unable to walk or even in elderly with poor exercise compliance.

Descriptors: Cardiovascular Deconditioning; Respiratory Function Tests; Senescence.

INTRODUCTION

Cardiopulmonary Exercise Testing (CPX) could be underestimated in subjects with reduced exercise capability, such as elderly, obese or patients with neuromuscular diseases (Garcia et al. 2015). This (VO_2) (Hassel et al. 2015).

Considering that in elderly are common abnormalities like osteoarthritis, fatigability and changes in gait, could underestimated exercise capacity in the elderly can be triggered by biomechanical or peripheral, which may limit their maximal exercise responses and thereby promote a premature test interruption and decrease the measured oxygen consumption

In order to minimize losses for the early test interruption, in 1996 Baba created a new index called the Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES). This measure is purported to emulate the combination of pulmonary, cardiovascular and skeletal muscle function during exercise. Its value is calculated as the rate of oxygen extraction per the logarithmic transformation of minute ventilation (VE) (Baba et al. 1996), meaning that the OUES portrays the ratio of VO_2 increase per tenfold increase in ventilation, indicating how effectively O_2 is transferred by the lungs and is used to the periphery (Hassel et al. 2015).

The main benefits of using OUES is that it is largely accepted as an effort-independent parameter which could be used even during a submaximal test, with a very strong correlation with VO_2 max by the CPX test. Moreover, it is a validated index for measuring exercise tolerance in the elderly population (Hollenberg and Tager 2000), and has strength correlation with all kinds of exercises, even when only performed in the upper limbs (Tordi et al. 2010). Exercise tolerance is considered an important predictor of survival in the elderly (Dhoble et al. 2014), since aging progressively deteriorates cardiopulmonary function resulting in physical decline and sedentary lifestyle (Lavie et al. 2016).

For this population, whole body vibration (WBV) is presented as an alternative method of exercise training. It uses the peak of acceleration to stimulate muscle spindles through tonic vibrating reflex, promoting fast changes in muscle-tendinous length (Bogaerts et al. 2009; Trans et al. 2009). This vibration provides stimulus that minimizes osteoporosis, increases peripheral muscle strength, and might increase functional capacity, being indicated for the elderly to reduce damage due to improper weight mobilization (Trans et al. 2009).

Considering that the decline in cardiopulmonary function in elderly is influenced by physical training and could be underestimated, our hypothesis was that a single WBV session could promote responses in the cardiorespiratory system in sedentary elderly with variations that can be measured by OUES. Therefore, the study aimed to observe the OUES as a method

to assess the cardiopulmonary function in elderly during an acute WBV session, and comparing them with young adults.

METHODS

Study design

This was a cross-sectional study developed in Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiopulmonar, which was approved by the local Research Ethics Committee in compliance with the Helsinki Declaration and all volunteers signed the clear and informed consent form.

A blind researcher performed the initial and final evaluations and the subjects were blinded to the effective or sham intervention, both maintaining the same body positioning. The subjects were randomly assigned to one of the two groups through the website www.randomization.com and the access to the study randomization table was restricted to a distinct evaluator that kept the groups in opaque and coded envelopes which were only opened immediately before starting each case.

Subjects

Sixty volunteers, 30 sedentary elderly and 30 sedentary young adults of both genders composed the sample and were allocated into two groups. The inclusion criteria selected elderly between 60 to 74 years old or young adults between 20 to 30 years old, without self-reported diseases and qualified as sedentary according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short form (Benedetti et al. 2007). Subjects who had ingested coffee, chocolate or tea in the last 3 hours, with current or prior smoking habits, pregnant or suspicious of being pregnant, or subjects with labyrinthitis, metallic prosthesis, cardiopulmonary or neuromuscular diseases, diabetes (even controlled), prior embolic events or who had difficulties during the evaluation or protocol were excluded.

Outcome measures

In order to characterize the sample, the IPAQ short form was applied to rank the subjects exercise level. In addition, pulmonary function was collected by a spirometer (MicroLoop, Micro Medical Ltd, UK) and respiratory muscle strength was evaluated using a digital manovacuometer (MVD 300, MDI, Brazil), according to previous protocols (Pereira et al. 2007; Hill et al. 2007).

The primary outcome was OUES calculated breath-by-breath through the formula $VO_2 = a (\log_{10}VE) + b$ (Baba et al. 1996). According to recommendations, the OUES

average was obtained using the last ten breathes (Baba et al. 1999), and the output from the gas analyses were sampled at 3-second intervals and stored for use in the calculation.

The secondary outcomes were the cardiopulmonary variables collected during the WVB protocol. These variables were assessed using an ergospirometer Cortex Metamax device (Cortex Metamax 3B, Leipzig, Germany) calibrated daily. This device is an indirect calorimetry system measuring breath-by-breath gases by an atoxic mask adjusted for face size to prevent leaks, consisting of a turbine assembly and gas analysis-data telemetry module (Macfarlane and Wong 2012). The variables measured were VO_2 max, maximal carbon dioxide production (VCO_2), respiratory exchange ratio between O_2 and CO_2 (RER), ventilatory slope (VE), tidal volume (VT) and respiratory rate (RR) in maximal values. All evaluations are performed in the morning.

Protocol

After the initial evaluation performed by a blind researcher, the subjects were taken to a closed room with a second researcher, where the random envelope designated them:

WBV GROUP: subjects who measured the cardiopulmonary performance during an acute WBV session; or

SHAM GROUP: subjects who measured the cardiopulmonary performance during a fictional acute WBV session;

The single session lasted 10 consecutive minutes. In the WBV group, elderly or young adults performed a measurement of respiratory gases on a synchronous tri-axial platform MY3 (Power Plate®, MY3, UK) at a frequency of 35 hertz and amplitude 4 mm, applied in 1 minute sequences, without rest time. The volunteers remained standing barefoot (Marín et al. 2009) with their heels off the ground, in a static semi-squatted position with their knees at a 120° angle measured by a goniometer with their arms extended and holding onto the platform in order to minimize the axial transmission to the cranial base (Cakar et al. 2015). They were instructed to direct their heads and eyes forward and distributed their weight equally on both feet with a foot-to-foot distance of 20 centimeters, according to a mark fixed on the platform base (Rauch et al. 2010).

The SHAM group, also composed of elderly or young adults, performed a measurement of respiratory gases in a similar positioning to the intervention group and for 10 minutes, but without the real vibratory stimulus. In this case, the platform was connected but not activated, and a patented craft device (BR 10 2016 61482) was fixed at its base which reproduces the same platform noise, as well as a low frequency and amplitude vibrations but without

physiological influence. Furthermore, subjects that performed the sham did not have any contact with those who effectively performed the vibration. All tests were conducted between two to three hours after the volunteers had eaten a meal.

Statistical Analysis

The statistical analysis used SPSS 20.0 software (SPSS, Chicago, IL) and Kolmogorov–Smirnov and Levene Tests were performed to examine sample normality and homogeneity. Analysis of Variance with Bonferroni *post hoc* tests were applied for intergroup comparison of VO_2 , VCO_2 , RER, VE, VT, and RR cardiopulmonary variables, and OUES was calculated for every volunteer. All results were presented as mean $\pm$ standard deviation.

All tests were conducted at a 95% confidence level and $p < 0.05$ was adopted as significant. The sample calculation was based on a pilot study considering increases around 40% in OUES after intervention in intervention group in relation to sham group, and used a power $(1-\beta) = 90\%$ and $\alpha = 5\%$ as calculated by G-power 3.1 software (Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Germany), which indicated 12 participants in each group. Due to the possibility of dropouts, 62 individuals were selected.

RESULTS

The sample was composed of healthy volunteers from both genders, with 31 sedentary elderly (65.43 ± 4.07 years) and 31 young sedentary adults (23.72 ± 2.43 years) being randomly allocated into groups according to Figure 1:

Figure 1

Fig 1 Flowchart of the study

Anthropometric data, vital signs and lung function did not present differences between groups, as shown in Table 1.

Table 1. Baseline for anthropometric variables, vital signs, lung function and blood lactate between groups.

VARIABLES	GROUPS		P value
	Elderly (n=30)	Young Adults (n=30)	
Gender (Female/Male)	16 /14	18/12	NS
Weight (kg)	69.77 ± 2.51 [64.64 – 74.90]	67.69 ± 2.41 [62.75 – 72.63]	NS
Height (cm)	163.00 ± 10.01 [160.54 – 165.11]	166.17 ± 11.19 [161.11 – 169.15]	NS
BMI (kg/m ²)	26.09 ± 0.74 [24.56 – 27.61]	24.93 ± 0.65 [23.63 – 26.32]	NS
FEV ₁ (% predicted)	90.61 ± 0.50 [89.58 – 91.64]	91.24 ± 0.37 [90.48 – 91.99]	NS
FVC (% predicted)	92.80 ± 0.78 [91.20 – 94.41]	94.41 ± 0.92 [92.52 – 96.30]	NS
FEV ₁ / FVC	90.71 ± 0.52 [89.64 – 91.78]	89.72 ± 0.86 [87.94 – 91.51]	NS
PEF (% predicted)	73.1 ± 0.55 [70.87 – 75.12]	76.4 ± 0.51 [73.38 – 79.04]	NS
RR (ipm)	14.02 ± 0.90 [12.00 – 18.40]	18.01 ± 1.17 [12.42 – 20.56]	NS
HR (bpm)	75.87 ± 1.49 [72.81 – 78.93]	80.72 ± 1.43 [77.78 – 83.66]	NS
IPAQ (h)	2.69 ± 0.34 [2.45 – 2.76]	4.93 ± 1.65 [3.63 – 5.32]	NS

Note. BMI = body mass index; bpm = beats per minute; h = time spent in physical activities; HR = heart rate; IPAQ = International Physical Activity Questionnaire; ipm = incursions per minute; FEV₁ = forced expiratory volume in first second; FVC = forced vital capacity; PEF = peak of expiratory flow; h = hours sitting; RR = respiratory rate; NS = non-significant.

Data expressed as mean ± SD and confidence interval. *p< .05

In analyzing the cardiopulmonary variables collected during the intervention, we observed differences between groups when comparing age and exercise, according to Table 2.

Table 2. Comparison of responses between groups in relation to age and intervention.

VARIABLES		GROUPS		p
		WBV	Sham	
OUES	Elderly	1.15 ± 0.12 [1.08 – 1.22]	0.91 ± 0.10 [0.85 – 0.97]	< 0.001 *
	Young	1.27 ± 0.07 [1.23 – 1.31]	0.87 ± 0.09 [0.79 – 0.90]	
	p	0.007 *	0.464	
VO ₂ (l/min)	Elderly	1.64 ± 0.43 [1.40 – 1.88]	0.97 ± 0.24 [0.83 – 1.11]	< 0.001 *
	Young	2.14 ± 0.44 [1.90 – 2.38]	0.82 ± 0.35 [0.61 – 1.02]	
	p	0.009 *	1.000	

VCO ₂ (l/min)	Elderly	1.88 ± 0.35	[1.71 – 1.97]	0.70 ± 0.29	[0.54 – 0.86]	< 0.001 *
	Young	2.20 ± 0.46	[2.03 – 2.34]	1.00 ± 0.38	[0.77 – 1.22]	< 0.001 *
	p	< 0.001 *		0.236		
RER	Elderly	1.35 ± 0.14	[1.27 – 1.43]	0.97 ± 0.08	[0.93 – 1.02]	< 0.001 *
	Young	1.15 ± 0.13	[1.07 – 1.22]	0.96 ± 0.08	[0.91 – 1.01]	< 0.001 *
	p	< 0.001 *		1.000		
VE (l/min)	Elderly	31.60 ± 5.51	[28.54 – 34.65]	21.57 ± 6.37	[18.04 – 25.10]	0.010 *
	Young	43.32 ± 12.81	[36.22 – 50.41]	30.07 ± 6.75	[26.16 – 33.97]	< 0.001 *
	p	0.002 *		1.000		
VT (l)	Elderly	1.62 ± 0.72	[1.22 – 2.03]	1.26 ± 0.42	[1.02 – 1.49]	0.540
	Young	1.41 ± 0.66	[1.06 – 1.76]	1.24 ± 0.42	[0.99 – 1.98]	1.000
	p	1.000		1.000		
RR (ipm)	Elderly	22.10 ± 0.98	[16.29 – 26.30]	17.02 ± 0.61	[13.02 – 23.70]	0.040 *
	Young	30.04 ± 1.72	[24.83 – 35.19]	20.01 ± 1.24	[12.73 – 24.95]	< 0.001 *
	p	< 0.001 *		0.540		

Note. ipm = incursions per minute; l/min = liters per minute; OUES = oxygen uptake efficiency slope; VCO₂ = carbon dioxide production;

VE = ventilation; VO₂ = oxygen consumption; VT = volume tidal; RR = respiratory rate; RER = respiratory exchange ratio. Data expressed

as mean ± SD and confidence interval. *p < .05 (One-way ANOVA and Bonferroni *post hoc* tests).

DISCUSSION

The findings of the present study showed that OUES could be used as a method to assess exercise tolerance in the elderly population during a WBV session. To our knowledge this is the first investigation evaluating this outcome in acute exercises and the first evaluating OUES with WBV.

The feasibility of OUES in relation to the ventilatory threshold is that its obtainment through a mathematical formula allows for an objective determination not affected by intra observer measurement variability (Baba et al. 1996; Hollenberg et al. 2000; Baba et al. 1999). Their responses during exercise associates several systems, including: muscular (with oxidative metabolism efficiency), cardiovascular (through cardiac output and blood flow) and pulmonary (ventilatory pattern responses), thus being a reliable index for aerobic capacity on submaximal incremental exercises eliciting at least 60% HR reserve (Baba et al. 1999). On

the other hand, the age-associated decline in OUES indicates that the O₂ extraction and utilization is impaired and reveals changes in heart, blood vessels, lungs and skeletal muscles arising from aging (Buys et al. 2015). When both factors were combined in comparing young and elderly, they produced a different impact between age groups (Table 2).

In achieving higher OUES values, the WBV protocol (which is supposedly submaximal exercise) reached a RER average exceeding 1.10, and in this situation the OUES is 100% correlated with VO₂ max (Hollenberg and Tager 2000). However, when a WBV protocol was applied in the elderly group, the OUES presented lower values. This is in agreement with previous studies by Hollenberg and Tager (2000) and Buys et al. (2015), who both observed decreases in values with aging. The latter study observed an age-related decline in OUES of nearly 1% per year in comparing 1411 people between 20 to 60 years of age. Since this variable is effort-independent, its differences can be explained through the sum of poor system responses to the exercise due to senescence (Buys et al. 2015).

Aging reduces the potential oxidative efficiency in the muscle system with increased ergoreflex activity and reduced efficiency of type 1 muscle fibers, thereby generating low oxygen extraction and utilization by peripheral muscles in exercise (Kunz et al. 2012), and with high probability to develop early lactic acidosis during exercise (Onofre et al. 2017). In this example, the elderly O₂ consumption during the intervention went from 0.97 to 1.64, almost doubling its value; while in the young group the O₂ consumption went from 0.82 to 2.14, almost tripling its value. Age also influences maximal effort by the heart due to decreases in maximal heart rate and myocardial contraction, reducing stroke volume, as well as thickening blood vessels which hinders muscle oxygenation (Dhoble et al. 2014). Aging can at least influence ventilatory reserves and the ventilation of physiological dead space, which depends on the structural integrity of the lungs and adequate lung perfusion, reducing ventilatory responses to exercise (Serravite et al. 2013). All these common modifications in senescence are responsible for reducing OUES values in WBV elderly group, so that the relation between VO₂ and VE in elderly presents fewer values (1.15 ± 0.12) in a situation that requires metabolic expenditure, such as maximal effort in relation to young subjects (0.91 ± 0.10).

The age-related decline in exercise tolerance is associated with reductions in cardiac output and in maximal heart rate. This added to changes in vascular conductance with reduction in limb blood flow cause a decrease in the O₂ diffusion to skeletal muscles (Lavie et al. 2016). In the meantime, reductions in pulmonary elastic recoil originated by losses in pulmonary elastic tissue and stiffening in the chest wall are responsible for reduced

respiratory volumes. The sum of these adaptations during the senescence process modifies the cardiopulmonary variables, mostly presented by VO_2 , VCO_2 , RER, VE, VT and RR, according to what is shown in Table 2.

The study results show that during the absence of exercise, aging loses its importance, since all sham groups did not present any differences. However, when WBV was applied, the responses between young and elderly became different and the previously mentioned mechanisms were activated by the intervention. In this study, WBV groups increased their VO_2 and VCO_2 when compared to the sham, who remained in a static position. Although WBV assumes the same positioning, the muscle activation process is very different. Hazel (2007) showed that frequencies near 35 Hz, as in this study, presented the most pronounced VO_2 peak. These results justify the findings in the present study, since WBV groups improve VO_2 by 70% for the elderly group and more than 100% in the younger group. This corroborates the results of Cochrane (2008), who found greater VO_2 increases in younger participants with age related differences. The tonic-vibratory reflex also explains the increase in VCO_2 observed in our results, considering that each small variation in platform positioning activates and relaxes different muscle spindles, constantly producing carbon dioxide (Cardinale and Lim 2003).

The respiratory quotient in the present study increased during the WBV exercise. This is in agreement with the results by Silva (2007), which compared 10 squat WBV exercises in relation to the same exercise without vibration and showed different RER. During this investigation, the elderly intervention group had higher RER than the young group, which can be explained by sedentary habits, considering that the IPAQ of elderly showed that they spent twice more time sitting in comparison to the young group. It is known that a sedentary lifestyle promotes quick changes in substrate use from lipids to carbohydrates immediately at the beginning of activity, thus producing more CO_2 , so that even exercises with low intensities reach the VCO_2/VO_2 ratio > 1.10 . This value supports the OUES results as being sensitive for evaluating fitness in elderly, considering that OUES in this case is 100% correlated with VO_2 peak (Bertucci et al. 2015), and could be used as a prognostic parameter of cardiopulmonary function, as according to Williamson (2012) who evaluated 100 healthy elderly comparing different RER and OUES responses.

In relation to VE, VT and RR, our results showed that WBV induced an increase in ventilation which was provoked by responses in RR, since the VT remained the same. These findings are in contrast to Niewiadomski (2015), who found significant increases in tidal volume without differences in respiratory rate after WBV sessions in young women.

Conversely, when middle-aged women were submitted to WBV, they presented an increased respiratory rate with tidal volume remaining unaffected, which is in line with the present study. The difference detected in young groups could be explained by the chosen sample, which were mandatorily sedentary in the present study. The ventilatory threshold adjusting to effort can occur in two different ways: while chronically trained individuals increment tidal volume through better utilization in lung volumes, the untrained subjects, such as the young volunteers in this study, increase their respiratory rate with the use of respiratory accessory muscles and maintain the tidal volumes. Thus, untrained subjects are easily fatigable (Bertucci et al. 2015).

The study limitations were mainly related to the control of physical activity and nutrition prior to each testing day. The use of pedometer added to a provision of standard meals before the evaluation would improve the control over physical activity level and nutrition condition. Despite these limitations, it is believed that the results have not been compromised, whereas all participants were previously informed about the need to not perform strenuous exercises and not change their nutritional routine on the evaluation day.

CONCLUSION

Many elderly patients used to be excluded from maximal progressive exercise testing because of their low tolerance for maximal exercise. Consequently, it could be very helpful to consider a submaximal index such as OUES to evaluate the functional capacity in these subjects, without unduly lengthening the test duration, putting unnecessary risk on this population.

The OUES obtained from WBV intervention in elderly is an interesting perspective to evaluate the cardiorespiratory functional reserve in this population, since it enables learning their exercise tolerance without the maximal stress imposed throughout the traditional exercise testing in elderly who are unable to walk or use traditional loads, or even in the weakest elderly with poor exercise compliance.

Acknowledgements section

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; and Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco – FACEPE Multiusuário APQ (Grant n. 0154-4.08/15).

REFERENCES

- Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567–72. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109796004123?via%3Dihub
- Baba R, Nagashima M, Nagano Y, Ikoma M, Nishibata K. Role of the oxygen uptake efficiency slope in evaluating exercise tolerance. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):73–5. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717980/
- Benedetti TRB, Antunes PDC, Rodriguez-añez CR, Mazo GZ, Petroski EL. Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly men. *Rev Bras Med do Esporte*. 2007;13(1):9e–13e. doi: **10.1590/S1517-86922007000100004**
- Bertucci WM, Arfaoui A, Duc S, Letellier T, Brikci A. Effect of whole body vibration in energy expenditure and perceived exertion during intense squat exercise. *Acta Bioeng Biomech*. 2015;17(1):87–93.
- Bogaerts ACG, Delecluse C, Claessens AL, Troosters T, Boonen S, Verschueren SMP. Effects of whole body vibration training on cardiorespiratory fitness and muscle strength in older individuals (a 1-year randomised controlled trial). *Age Ageing*. 2009;38(4):448–54. doi: **10.1093/ageing/afp067**
- Buys R, Coeckelberghs E, Vanhees L, Cornelissen VA. The oxygen uptake efficiency slope in 1411 Caucasian healthy men and women aged 20-60 years: reference values. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):356–63. doi: **10.1177/2047487314547658**
- Cakar HI, Cidem M, Sebik O, Yilmaz G, Karamehmetoglu SS, Kara S, et al. Whole-body vibration-induced muscular reflex: Is it a stretch-induced reflex? *J Phys Ther Sci*. 2015;27:2279–84. doi: **10.1589/jpts.27.2279**
- Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *J Strength Cond Res*. 2003;17(3):621–4.
- Cochrane DJ, Sartor F, Winwood K, Stannard SR, Narici M V., Rittweger J. A comparison of the physiologic effects of acute whole-body vibration exercise in young and older people. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(5):815–21. doi: **10.1016/j.apmr.2007.09.055**.
- Da Silva ME, Fernandez JM, Castillo E, Nuñez VM, Vaamonde DM, Poblador MS, et al. Influence of vibration training on energy expenditure in active men. *J Strength Cond Res*. 2007;21(2):470–5. doi: **10.1519/R-19025.1**
- Dhoble A, Lahr BD, Allison TG, Kopecky SL. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):1–10. doi: **10.1016/j.rehab.2010.07.006**

Garcia EL, Menezes MG, Stefani C de M, Danzmann LC, Torres MAR. Ergospirometry and echocardiography in early stage of heart failure with preserved ejection fraction and in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3):248–55. doi: **10.5935/abc.20150085**

Hassel E, Stensvold D, Halvorsen T, Wisløff U, Langhammer A, Steinshamn S. Association between pulmonary function and peak oxygen uptake in elderly: The Generation 100 study. *Respir Res.* 2015;16(156):1–8. doi: **10.1186/s12931-015-0317-0**

Hazell TJ, Jakobi JM, Kenno KA. The effects of whole-body vibration on upper- and lower-body EMG during static and dynamic contractions. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(6):1156–63. doi: **10.1139/H07-116**

Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Shepherd KL, Hillman DR, Eastwood PR. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(3):479–86. doi: **10.1183/09031936.00095406**

Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):194–201.
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109700006914?via%3Dihub

Kunz VC, Serra KBS, Borges ÉN, Serra PES, Silva E. Cardiopulmonary exercise testing in the early-phase of myocardial infarction. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(5):396–405. doi: **10.1590/S1413-35552012005000047**

Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.* 2016;117(2):207–19. doi: **10.1161/CIRCRESAHA.117.305205**

Macfarlane DJ, Wong P. Validity, reliability and stability of the portable Cortex Metamax 3B gas analysis system. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(7):2539–47. doi: **10.1007/s00421-011-2230-7**

Marín PJ, Bunker D, Rhea MR, Ayllón FN. Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. *J Strength Cond Res.* 2009;23(8):2311–6. doi: **10.1519/JSC.0b013e3181b8d637**

Niewiadomski W, Strasz A, Mróz A, Laskowska D, Langford J, Gaslorowska A. Effect of type of static exercise and whole body vibration frequency on oxygen consumption and respiratory activity in young and middle-aged women. *Heal Promot Prev.* 2015;11:259–64.

Onofre T, Oliver N, Carlos R, Felismino A, Corte RC, Silva E, et al. Oxygen uptake efficiency slope as a useful measure of cardiorespiratory fitness in morbidly obese women. *PlosONE.* 2017;12(4):e0172894. doi: **10.1371/journal.pone.0172894**

Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406. doi: **10.1590/S1806-37132007000400008**

Rauch F, Sievanen H, Boonen S, Cardinale M, Degens H, Felsenberg D, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2010;10(3):193–8.

Serravite DH, Edwards D, Edwards ES, Gallo SE, Signorile JF. Loading and concurrent synchronous whole-body vibration interaction increases oxygen consumption during resistance exercise. *J Sport Sci Med.* 2013;12(3):475–80. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772591/

Tordi N, Mourot L, Maire J, Parratte B, Regnard J. Evaluation of cardiorespiratory functional reserve from arm exercise in the elderly. *Ann Phys Rehabil Med.* Elsevier Masson SAS; 2010;53(8):474–82. **doi: 10.1016/j.rehab.2010.07.006**

Trans T, Aaboe J, Henriksen M, Christensen R, Bliddal H, Lund H. Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *Knee.* 2009;16(4):256–61. **doi: 10.1016/j.knee.2008.11.014**

Williamson W, Fuld J, Westgate K, Sylvester K, Ekelund U, Brage S. Validity of reporting oxygen uptake efficiency slope from submaximal exercise using respiratory exchange ratio as secondary criterion. *Pulm Med.* 2012;2012. **doi: 10.1155/2012/874020**

4.3 ARTIGO 2 - THE OUES ACCURACY FOR DIAGNOSIS OF THE AEROBIC CAPACITY IN COPD PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Authors:

Pessoa, Máira Florentino ¹; Brandão, Daniella Cunha ¹; Souza, Helga Cecília Muniz de ¹; Vasconcelos, Alanna ¹; Clemente, Rafaela dos Santos ¹; Andrade, Erika Alves Marinho de ¹; Dornelas de Andrade, Armèle ¹.

¹ Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco.

Pessoa, Máira Florentino (MSc) (Recife/ PE – Brasil, mairapessoa@yahoo.com.br)

Brandão, Daniella Cunha (PhD) - (Recife/ PE – Brasil, daniellacunha@hotmail.com)

Souza, Helga Cecília Muniz (MSc) - (Recife/ PE – Brasil, helgamuniz@yahoo.com.br)

Vasconcelos, Alanna ¹ - (Recife/ PE – Brasil, alannavasconcelos@gmail.com)

Clemente, Rafaela dos Santos ¹ - (Recife/ PE – Brasil, lelaclemente@gmail.com)

Erika Alves Marinho de Andrade ¹ - (Recife/ PE – Brasil, erika_andrade18@hotmail.com)

Dornelas de Andrade, Armèle (PhD)- (Recife/ PE –Brasil, armeledornelas@yahoo.com)

Corresponding author:

Máira Florentino Pessoa - mairapessoa@yahoo.com.br - +55(81) 987118030

ORCID 0000-0001-6289-735X

Adress: Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-560 BRAZIL

Phone/Fax: +55 (81) 2126 8694

1.0 INTRODUCTION

The main objective of the Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) is to determine if the maximal oxygen uptake (VO_2) was achieved. In order to be considered a real functional marker, this test should reach at least 85% of predicted heart rate, as well as a respiratory quotient greater than 1.10 [1]. However, several populations with a reduction in exercise capability such as obesity, older adults and patients of cardiac or pulmonary diseases could have difficulties in reaching the recommended values [2]. Musculoskeletal limitations, early-onset dyspnoea and lack of motivation are some of the reasons why pulmonary patients undergo a submaximal test [3].

During the CPET in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), it is common that dyspnoea develops earlier before they achieve the predictable VO_2 [1]. In addition, this kind of patient rarely reaches a true plateau of maximal VO_2 and could develop leg fatigue faster than ventilatory limitation [4]. On the other hand, a cohort study with COPD patients [5] has shown that VO_2 is a better predictor of morbidity and mortality than Forced Expiratory Volume in the first second (FEV_1). However the use of VO_2 becomes a problem in those patients who can achieve only submaximal values, since VO_2 will be underestimated [4].

To minimize this problem, an index called the oxygen uptake efficiency slope or OUES was created in 1996 [6]. It is derived from the relation between oxygen uptake (VO_2 in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) and minute ventilation (VE in $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), which has a strong correlation with VO_2 maximal and can even be calculated from sub-maximal tests according to the formula $\text{VO}_2 = a (\log_{10}\text{VE}) + b$ [7]. This submaximal index of cardiopulmonary reserve might be more practical than VO_2 max and can be used by physical therapists, being more appropriate than the commonly used peak oxygen consumption [6], especially in pulmonary patients who cannot undergo a CPET.

Although some studies have analyzed the OUES in obese [8], children [7], healthy subjects [9] and in patients with heart failure [10] have been showing the OUES in cardiopulmonary assessment, and there are only two systematic reviews which were both treating patients with heart failure [11,12]. Few studies have been done in patients with COPD and the publications available refer to chronotropic incompetence [13], dynamic hyperinflation [14], muscle strength [3], poor exercise capacity [15], an evaluation of a rehabilitation program [16], test reliability in cardiac/respiratory patients [17], fat-free mass depletion [18], and the discrimination between cardiac/respiratory diseases [19].

The OUES has currently received more attention and researchers have suggested its contribution as a variable to approach patients with chronic diseases. Considering the clinical applicability of the OUES, this new index needs a rigorous assessment of its predictive capacity to discriminate patients with COPD. Thus, a systematic review and meta-analysis of the available published literature was performed to investigate the possible diagnostic accuracy of the OUES variable evaluating the cardiopulmonary fitness in patients with COPD.

2.0 METHODS

Studies using OUES as an evaluative method in patients with COPD, all ages, and both genders were included, without linguistic or date restrictions. The search was performed by two independent researchers (MFP and HCMS) between March 15th to June 30th in 2018 with pre-determined keywords and word crossing.

The data were compared by observing material disparity, inclusion/exclusion disagreement, and duplicity. If needed, disagreements between the two review authors would prompt a re-review by a third author (AV) who made a final decision regarding search disagreement problems, data collection, and score quality if the re-review could not be agreed upon [20]. The systematic search strategy following the guidelines of Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA), the Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy (STARD) and the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS).

2.1 Inclusion Criteria for Publication Selection

The potentially eligible studies were assessed by title and abstract, observing the OUES values collected by maximal or submaximal tests in patients with any level of COPD. Studies with a single set of inclusion criteria ('single-gate' studies) were selected and studies with different sets of criteria are used for those with and those without the target condition ('two-gate' studies); therefore, in this context data were collected by 'two-gate' case-control or 'two-gate' when compared to subjects with a different condition [21].

The OUES should be compared with VO_2 obtained from CPET and was defined as a measure of oxygen slope gradient obtained from the linear relationship of $\log_{10} \text{VE}$ to VO_2 , according to the formula $\text{VO}_2 = a (\log_{10} \text{VE}) + b$, comparing pre and post moments, static moments, or comparing the results between groups. Studies were excluded if OUES was

assessed in patients who had other diseases in addition to COPD, for example COPD plus heart failure.

The predictive evaluation was conducted by extracting the OUES results and the endpoints used were exacerbation, hospitalization or death.

2.2 Search Strategy

The systematically searched databases were PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), the Cochrane Library, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Web of Science, Cumulative Index to Nurse and Allied Health Literature (CINAHL), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Cochrane Reviews and Science Direct. In addition to electronic database searches, abstracts from scientific manuscripts and conference proceedings were also consulted [21].

The main descriptors used were: “COPD” [MeSH] OR “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive” [MeSH]. The term “Oxygen Uptake Efficiency Slope” OR “OUES” are not MeSH terms and were inserted as text words in the search [22].

The implemented strategy used variations according to the databases: (“*COPD*” [MeSH] OR “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive*” [MeSH]) AND (“*OUES*” [Text Word] OR “*Oxygen Uptake Efficiency Slope*” [Text Word]). To increase the sensitivity of the search theme to the descriptors, an association of the main search terms was performed with: (“*Incidence*” [MeSH] OR “*Mortality*” [MeSH] OR “*Follow-up Studies*” [MeSH] OR “*Prognos**” [Text Word] OR “*Predict**” [Text Word]).

The design selected all kinds of studies which have compared COPD. The reference lists were checked for any topic-related studies [22]. All data used complete texts and the corresponding author was contacted to obtain any missing information or data.

2.3 Qualification of Studies

The qualification of the studies used the RevMan 5.3 tool, and both researchers independently quantified the study score according to the bias in patient selection, index test, all tests, reference standards, flow and timing. These items are rated as “low concern/risk”, “unclear concern/risk”, or “high concern/risk” responses [21]. The agreement about the scores between evaluators was measured by the Kappa index.

2.4 Data Extraction and Analysis

The data extraction contained the title, author and year, the number of participants, eligibility criteria, group characteristics, exclusions, intervention, and assessment of prognostic. The data were summarized in Tables and compared using the free software RevMan 5.3.

The data were combined in a meta-analysis using a random effects model in COPD patients. Since some grade of heterogeneity is to be expected in results of test accuracy studies, the random effects models are required to describe the variability in test accuracy across studies [23].

The level of statistical significance was set at 0.05 and the statistical analyses included calculation of the 95% confidence interval (CI), sensitivity, specificity, and summary receiver operating characteristic curves (SROC) for OUES. The heterogeneity was examined using the Cochran-Q test, the Chi-square test, and the I^2 statistic. Heterogeneity was established as significant if $I^2 > 50\%$ [24].

3.0 RESULTS

3.1 Qualitative Synthesis

From the 259 potentially eligible titles related to OUES, 249 were excluded after screening the title for the different population from COPD. From the 10 remaining after abstract or full-text reading, 02 more were excluded for different pulmonary disease or the presence of cardiac disease associated with COPD.

Since the Barron et al. studies apparently reported the same sample in two different studies, the description of the population was only mentioned once, thus excluding Barron et al. [2014] and resulting in six studies included in the qualitative synthesis (Figure 1).

The studies were performed in Brazil [3], Bulgaria [13] Italy [14,16,18] China [15], and England [19]. The total number was 434 volunteers, being 231 patients with COPD, and 84% males. The mean age of the COPD groups and control were 66.6 ± 8.1 versus 65.9 ± 6.8 years, respectively. Two studies [13,19] compared COPD patients and control groups with patients with cardiac dysfunction (heart rate failure and chronic heart failure).

The GOLD disease stratification was described in Wu et al. 2013 [15], with 15 volunteers in stage I, 16 patients in stage II, 19 subjects in stage III, and 9 subjects in stage IV. Ramponi et al. 2013 [16] described 14 patients in GOLD stage I-II, and 13 patients in GOLD III-IV. In Barron et al. 2016 [19], the stratification described 02 volunteers in stage I, 12 patients in stage II, 10 subjects in stage III, and 3 in stage IV.

The remaining studies do not refer to the GOLD stages or the disease severity, but discriminate the mean percentage of VEF_1 predicted for COPD patients. In Terziyski et al. 2009 [13], the $VEF_1\%$ was 51.9 ± 20.3 , while in Tzani et al. 2011 [14] it was 47 ± 10 ; in Müller et al. 2012 [3] it was 75.8 ± 18.6 ; and lastly, in Teopompi et al. 2014 [18] the $VEF_1\%$ was 51 ± 16 .

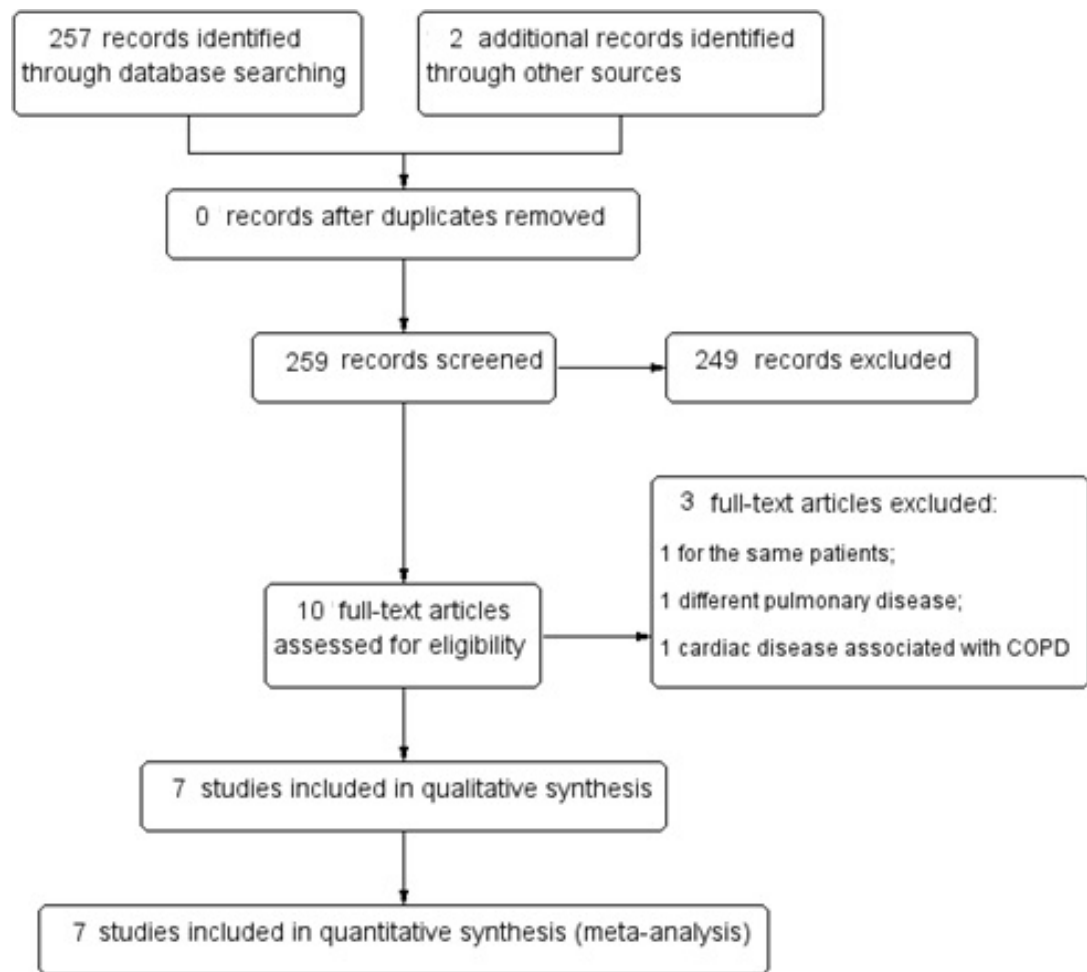


Figure 1. Study flow diagram.

The OUES was measured in CPET symptom-limited in all studies, being performed on a bicycle in Müller et al. 2012 [3] and Ramponi et al. 2013 [16], on a treadmill in Terziyski et al. 2009 [13], Wu et al. 2013 [15] and Barron et al. 2016 [19], or on a cycle ergometer in Teopompi et al. 2014 [18], and Tzani et al. 2011 [14]. The rest and warm-up were registered in all studies, excluding cardiac diseases. None of the studies reported incompatibility or

adverse effects directly related to the evaluation method. However, five subjects quit the evaluation in the COPD group due to dyspnoea.

The risk of bias was assessed in the 07 studies and the most evident risk of bias was the patient selection and the index test according to Figure 2. The Cohen Kappa value was 0.90, showing a strong level of agreement between researchers.

The main problem in patient selection criteria was some studies not avoiding case-control design or the patients sampling was not consecutive or randomized. In relation to the index test assessment, the OUES in the several studies were measured with knowledge of the results of the reference standard and no threshold was used. Regarding the flow and timing bias, a few studies did not refer to the patient exclusions.

One study showed the mean OUES as a normal value [3]; however, in this case, the group of patients had mild-to-moderate COPD, which could limit the obtained results due to the spectrum of disease.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Barron 2016	?	?	+	?	+	+	+
Muller 2012	-	-	-	+	?	+	+
Ramponi 2013	+	-	+	+	+	+	+
Teopompi 2014	?	-	+	+	+	+	+
Terziyski 2009	?	?	+	?	+	+	+
Tzani 2011	?	?	+	+	+	+	+
Wu 2013	+	+	+	+	+	+	+

 High
  Unclear
  Low

Figure 2. Risk of bias and applicability concerns summary: judgments about domains.

3.2 Quantitative Synthesis

In relation to the extracted data, the seven studies present data for sensitivity, but only four reported data in relation to the specificity, which impaired the calculation of the receiver operating characteristic (ROC) curve. The sensitivity and specificity of the OUES are shown in Figure 3.

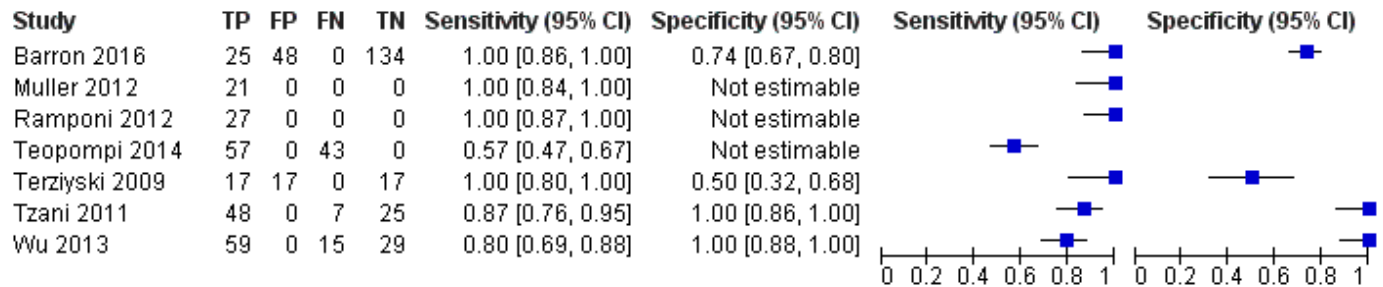


Figure 3. Forest plot of sensitivity and specificity in OUES in COPD.

The ROC curve analyses are reported in Figure 4 and were used to plot the true positive rate (sensitivity) in function of the false positive rate (1-specificity) for different cutoff points of OUES with respect to COPD presence/absence.

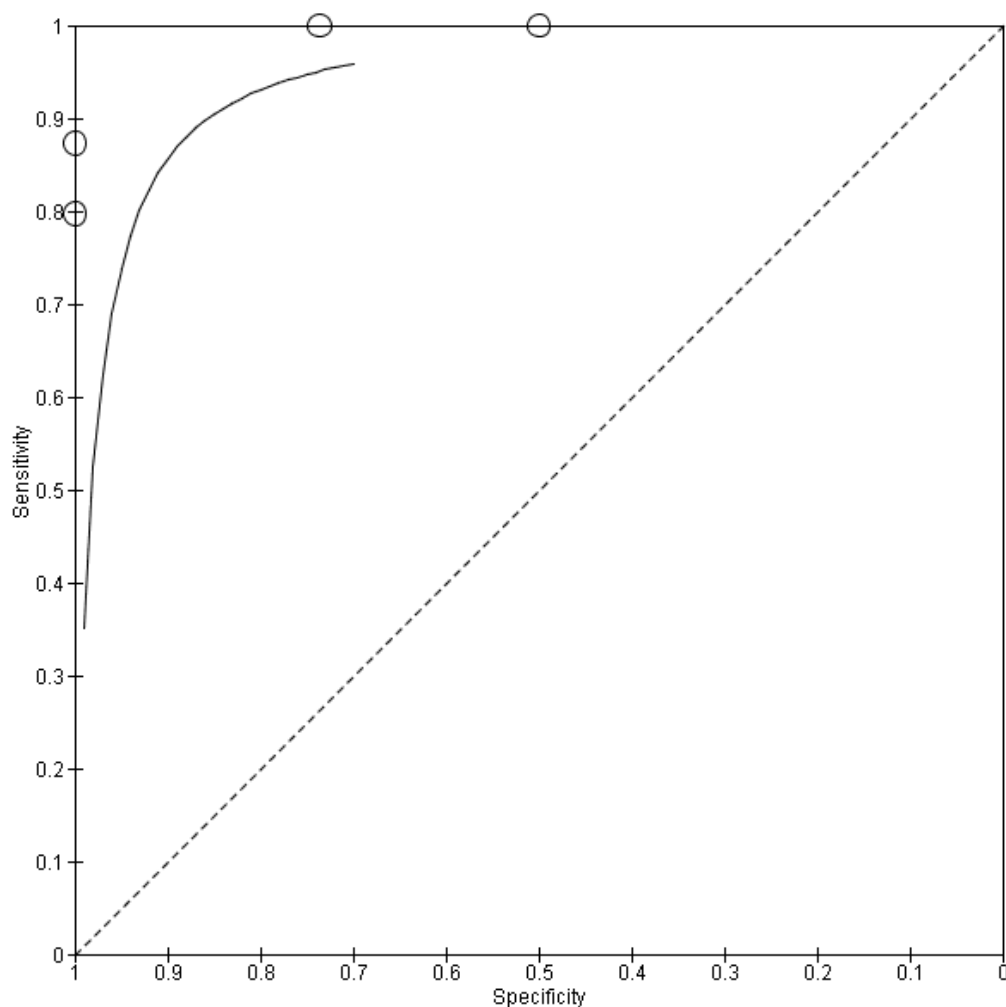


Figure 4. Summary ROC Plot of OUES in COPD.

Since the quantitative synthesis was restricted to four studies, the meta-analysis result is shown in Figure 5, where the OUES median for COPD group was 1.37 *versus* 2.19 for the control group.

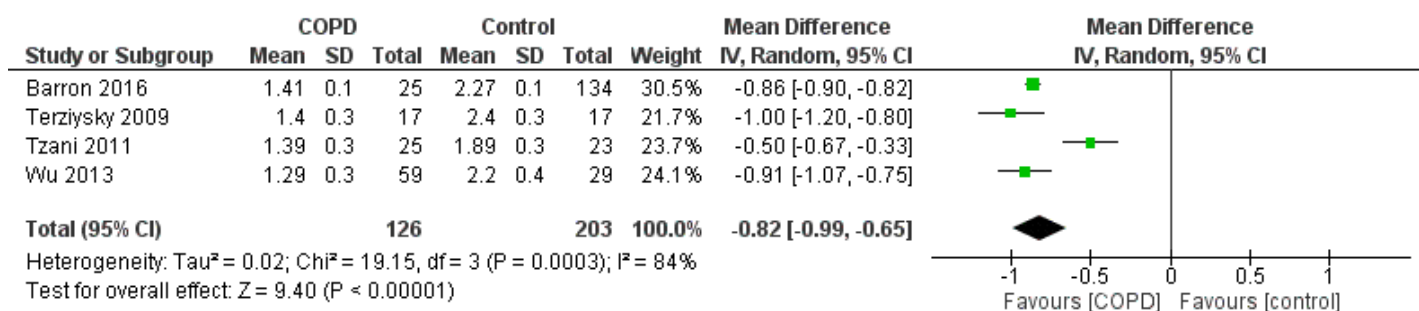


Figure 5. Forest plot of OUES in a population with and without COPD.

4.0 DISCUSSION

Despite the low methodological quality of the studies, the quantitative analysis suggests that OUES is effective to detect cardiopulmonary fitness in COPD patients with good statistical power. However, some methodological considerations should be recognized, since this study is the sum of other study results and reflects their quality. In this sense, the moderate methodological quality should be observed in the few published papers, as most of them lack sample size calculation and insertion of the control group. This descriptive meta-analysis is the first to investigate the differences in OUES results based on the presence of COPD when compared to control groups.

The main advantage of OUES use is that it can be obtained with submaximal exercise and can be used by physical therapists, showing high correlation with VO_2 in maximal situations or at the exercise peak, therefore being more stable and reproducible. Also, there are no differences between the results obtained with a cycle ergometer, bicycle, or those obtained with a treadmill [3].

The clinical CPET values in COPD patients are clearly established in the literature since the VO_2 peak is used to support the recommended level of aerobic training [2], whose target training intensity should correspond to 80% of the peak work rate or 85% of predicted heart rate achieved during the incremental test [1]. However, there is a growing wealth of literature demonstrating that other CPET variables (such as OUES) are also strong prognostic and diagnostic markers, mainly in patients which incapability to achieve the VO_2 max [25].

While this variable has been available for 20 years, the assessment of its values on COPD is relatively new, with the first study being published in 2009 [13]. In the verified baselines, there are a limited number of studies assessing the OUES value in these kinds of patients, being restricted to eight studies. From the methodological point of view, the sources of heterogeneity among the studies are design differences and patient selection. Another origin is the variation in cutoff points for the reference values for the OUES test.

In this way, although its prediction capacity regarding COPD patients was not explored yet, a previous study [19] aimed to establish the cutoff for cardiac and COPD patients using OUES and breathing reserve. In this situation, a threshold of 33.6% for breathing reserve showed sensitivity of 80% and specificity of 100% to predict respiratory disease. However, the results have shown an optimal cutoff to predict respiratory disease only using the breathing reserve, but not with OUES due to the few number of studies.

As a submaximal measure, the OUES has an advantage for use in this disease since it reflects the increase rate in VO_2 for a tenfold increase in ventilation, and in these kinds of patients, the increase in ventilation could also be limited by dynamic hyperinflation [14]. These patients also could have muscle depletion, which promotes a reduction in exercise capacity [26], irrespective of ventilatory constraints. In addition, the reduction in fat-free mass is strictly associated with poor cardiovascular response to exercise and early leg fatigue [18]. Another common condition among COPD patients is hypoxemia, which was also tested. The OUES assessment of cardiopulmonary capacity in subjects who were submitted to a hypoxic condition [27] has shown this tool as having valid potential usefulness in subjects with pathological hypoxemia.

OUES has shown to be an independent strong predictor of cardiac events [28], however, it is questionable for its prognostic power over other diseases. In relation to the risk score for the normal threshold value, the cutoff found was ≥ 1.40 L/min [29]. In this meta-analysis, the statistic combination between studies has shown OUES median values of 1.37 for the COPD group *versus* 2.35 for the control group, indicating a worse prognosis in pulmonary patients. On the other hand, the ROC curve presented a large sensibility and specificity, showing this index as a sensible and specific method to observe a lack in COPD cardiopulmonary function, with values near to number one.

In this way, the most important benefit of OUES is its capacity to measure the aerobic fitness in submaximal evaluations, and could be efficiently used in more important submaximal exercise testing such as the 6-min walk distance test (6MWD), a reliable and standardized test whose distance can provide a good prediction of mortality in patients with COPD. Thus, the sum of both parameters of distance and aerobic capacity at the same time could be useful in the disease prognosis, as well as in the disease evolution.

5.0 CONCLUSION

The VO_2 máx is evidently an important element in the clinical assessment of COPD patients. However, the results in this meta-analysis strongly support an approach to OUES valuation to provide a more comprehensive insight into disease severity and accurate diagnosis, and further studies involving patients with COPD are needed. Despite the moderate methodological quality of the studies, the quantitative analysis suggests that OUES is effective in diagnosing COPD patients with good statistical power as a sensible and specific measure. Its use is technically easy and shows positive and fast results.

Funding sources

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; and Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco – FACEPE Multiusuário APQ (Grant n. 0154-4.08/15).

REFERENCES

- [1]. American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1451.
- [2]. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, Hisdal J, Hansteen V, Steine K, et al. Cardiopulmonary exercise test and PaO₂ in evaluation of pulmonary hypertension in COPD. *Int J COPD.* 2018;13:91–100.
- [3]. Müller P de TG, Viegas CA de A, Patusco LAP. Muscle strength as a determinant of oxygen uptake efficiency and maximal metabolic response in patients with mild-to-moderate COPD. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):541–9.
- [4]. Antônio J, Teixeira C, Messias LR, Dias KP, Luiz W, Cascon RM, et al. Study with a portable gas analyzer of the 6-minute walk test in heart failure with normal ejection fraction. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(2):143–51.
- [5]. Kohli P, Pinto-Plata V, Divo M, Malhotra A, Harris S, Lazaar A, et al. Functional capacity, health status and inflammatory biomarker profile in a cohort of patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35(5):348–55.
- [6]. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1567–72.
- [7]. Baba R, Nagashima M, Nagano Y, Ikoma M, Nishibata K. Role of the oxygen uptake efficiency slope in evaluating exercise tolerance. *Arch Dis Child.* 1999;81(1):73–5.
- [8]. Onofre T, Oliver N, Carlos R, Felismino A, Corte RC, Silva E, et al. Oxygen uptake efficiency slope as a useful measure of cardiorespiratory fitness in morbidly obese women. *PLoS One.* 2017;12(4):1–13.
- [9]. Baba R, Kubo N, Morotome Y, Iwagaki S. Reproducibility of the oxygen uptake

- efficiency slope in normal healthy subjects. *J Sport Med Phys Fit.* 1999;39:202–6.
- [10]. Niemeijer VM, Van 't Veer M, Schep G, Spee RF, Hoogeveen A, Kemps HMC. Causes of nonlinearity of the oxygen uptake efficiency slope: A prospective study in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(3):347–53.
- [11]. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(1):79–94.
- [12]. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - A systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;182:476–86.
- [13]. Terziyski K V, Marinov BI, Aliman O, Kostianev SS. Oxygen uptake efficiency slope and chronotropic incompetence in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Folia Med.* 2009;4:17–24.
- [14]. Tzani P, Aiello M, Elia D, Boracchia L, Marangio E, Olivieri D, et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res.* 2011;12(1):150.
- [15]. Wu C, Liu J, Yang W, Sung X, Huang D, Liu H, et al. Association of heart rate recovery after exercise test with exercise capacity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Za Zhi.* 2013;36(9):661–6.
- [16]. Ramponi S, Tzani P, Aiello M, Marangio E, Clini E, Chetta A. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. *Respiration.* 2013;86(1):17–24.
- [17]. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):445–53.
- [18]. Teopompi E, Tzani P, Aiello M, Ramponi S, Andrani F, Marangio E, et al. Fat-Free Mass Depletion Is Associated With Poor Exercise Capacity Irrespective of Dynamic Hyperinflation in COPD Patients. *Respir Care.* 2014;59(5):718–25.
- [19]. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, et al. Oxygen uptake efficiency slope and breathing reserve, not anaerobic threshold, discriminate between

- patients with cardiovascular disease over chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):252–61.
- [20]. Deeks J, Wisniewski S, Davenport C. Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. 2013. p. 1–15.
- [21]. Bossuyt P, Leeflang M. Chapter 6: Developing Criteria for Including Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. 2008.
- [22]. de Vet HCW, Eisinga A, Riphagen II, Aertgeerts B PD. Chapter 7: Searching for Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. 2008. p. 137–8.
- [23]. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. 2010. p. 1–44.
- [24]. Reitsma JB, Rutjes A, Whiting P, Vlassov V, Leeflang M, Deeks JJ. Chapter 9: Assessing methodological quality. *Cochrane Handb Syst Rev Diagnostic Test Accuracy*. 2009;0–27.
- [25]. Tordi N, Mourot L, Maire J, Parratte B, Regnard J. Evaluation of cardiorespiratory functional reserve from arm exercise in the elderly. *Ann Phys Rehabil Med.* 2010;53(8):474–82. A
- [26]. Toste A, Soares R, Feliciano J, Andreozzi V, Silva S, Abreu A, et al. Prognostic value of a new cardiopulmonary exercise testing parameter in chronic heart failure: oxygen uptake efficiency at peak exercise — comparison with oxygen uptake efficiency slope. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(10):781–7.
- [27]. Mollard P, Woorons X, Antoine-Jonville S, Jutand L, Richalet JP, Favret F, et al. “Oxygen uptake efficiency slope” in trained and untrained subjects exposed to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;161(2):167–73.
- [28]. Kunz VC, Serra KBS, Borges ÉN, Silva E. Cardiopulmonary exercise testing in the early-phase of myocardial infarction. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(5):396–405.
- [29]. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: An index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):194–201.

4.4 ARTIGO 3 - VITAMIN D AND WBV IMPROVES FUNCTIONAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE IN OLDER PATIENTS WITH COPD

Authors' full name(s), affiliations, and email addresses:

Maíra Florentino Pessoa ^a (MSc) - corresponding author ORCID 0000-0001-6289-735X
mairapessoa@yahoo.com.br

Daniela Cunha Brandão ^a (PhD)
daniellacunha@hotmail.com

Helga Cecília Muniz de Souza ^a (MSc)
helgamuniz@yahoo.com.br

Alanna Paula Vasconcelos da Silva ^a (Physicaltherapist)
alanna.vasconcelos@hotmail.com

Rafaela dos Santos Clemente ^a (Physicaltherapist)
lelaclemente@gmail.com

Erika Alves Marinho de Andrade ^a (Physicaltherapist)
erika_andrade18@hotmail.com

Armèle Dornelas de Andrade ^a (PhD)
armeledornelas@yahoo.com

Affiliation – ^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Adress: Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-560 BRAZIL
Phone/Fax: +55 (81) 2126 8694

INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), especially among the elderly, is associated with the increased risk of falling (1) and decreases in balance, reducing gait velocity and decreasing the health-related quality of life by the limitations in the mobility status (2).

The balance is related to the maintenance and integration between visual receptors, vestibular system and mainly, from somatosensory system (3), this latter being the mainly affected system by extrapulmonary factors in COPD patients (4). Older patients with COPD have approximately 30% off peak torque in postural muscles and same decrease in gait speed (4) with the impaired postural control related to the decrease in respiratory and peripheral muscles strength and principally the decrease in physical activity levels, usual in the disease (5). However, not all older patients with COPD can change the activity levels performing conventional exercises, and patients who have a higher intolerance to exercise may fail to benefit from a traditional pulmonary rehabilitation program. For these groups with strong functional limitations, the whole-body vibration (WBV) represents a viable alternative to increase the physical activity (6).

Besides that the exercise program, there is an association between respiratory system and the vitamin D status in older patients with COPD, with declines in vitamin levels shrink values in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) (7,8). Similarly, is known as the linear relationship between vitamin D and lower muscle strength in older people (9). This mean that decreases in vitamin D levels are predictor to worse pulmonary function and worse muscle function, already this vitamin is important for muscle performance, since it may affect different aspects of muscle metabolism, and its deficiency has been reported to affect the weight-bearing antigravity lower limbs muscles (10), necessary for walking and balance.

Since reductions in activity summed up to a lower capacity of aging skin for vitamin D synthesis could lead an inadequate vitamin D level in older patients with COPD (9) and these factors can harm physical performance of them, we hypothesize that vitamin D supplementation should increases the physical performance in older patients with COPD. Thus, the aim of this study was to evaluate the influence of vitamin D supplementation summed up to WBV in walk distance and its parameters, balance, gait speed and quality of life in older patients with COPD through comparison with healthy older people.

METHODS

This is a controlled, randomized double-blind clinical trial, performed with 59 volunteers, 30 older COPD patients, and 29 healthy older people, conducted at Physicaltherapy Department of Universidade Federal de Pernambuco. The local ethical committee approved the study protocol (number 1.531.056) and all participants gave informed consent before enrollment, receiving a copy of the document, according to Helsinki declaration. The study was registered in Clinical trials register, under number NCT03684837.

Were included older patients with COPD and self-referenced healthy older people, both between 60 to 75 years (11), all genders, sedentary according to International Physical Activity Questionnaire - IPAQ (12), body mass index (BMI) between 22.9 and 28 kg/m² (13). The older patients with COPD should have clinical-functional diagnosis according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (14) and if in corticosteroids use, the medication use should be in a stabilized way for at least one year, without dosage or medication type modifications.

Were excluded older patients with COPD who had episodes of exacerbation in the last three months, those participants of pulmonary rehabilitation programs in the last year, those who used home oxygen therapy, and patients with COPD-associated comorbidities. Also were excluded volunteers of both groups who were taking vitamin D, the current smokers, volunteers with labyrinthitis, thromboembolism, metallic prosthesis or cardiac pacemakers, and those who had difficulties in training adaptation. Volunteers who have had three sequential absences or nine alternate absences to training, were withdrawn from the study.

Assessment of outcomes

For sample characterization, was performed the evaluation of lung function according to American Thoracic Society (ATS) based on reference values for older people (15, 16). The 25-hydroxvitamin D levels (25(OH)D) was measured in venous blood, considering as normal values between 30 - 40 ng/ml (75 to 100 nmol/l), insufficiency between 20 - 29 ng/ml (51 to 74 nmol/l) and deficiency when less than 20 ng/ml (50 nmol/l) (17).

The blind evaluations were composed by the primary outcome, the functional capacity, evaluated by the walk distance in six-minute walk test (6MWT), with all procedures following the recommendations of the ATS (18). The volunteers were accompanied during the test by an experienced researcher, which measured heart rate (HR) in beats per minute and percentage of peripheral O₂ saturation (SpO₂) through a digital oximeter (Onyx model 9500; Nonin, USA). Before and immediately after the test, were collected the systolic and diastolic

blood pressures and the ratio of perceived exertion (RPE) for muscle and dyspnoea by the modified Borg Scale (19). Besides that, also was collected before and after the test serum lactate in millimol per liter (mmol/l), which was analyzed with a blood drop on portable lactimeter Accutrend Plus® (Roche Accutrend Plus, New York, USA).

The secondary outcomes were gait speed, balance and the quality of life. The assessment of gait speed by Timed up and Go (TUG) Test was performed in a wide and clear room, free from obstacles. Was measured the shortest possible time necessary to stand up from a chair, walk 3 meters in a straight line, turn around, walk back to the chair, and sit down. The TUG was performed three times, with 2 min of recovery between tests and the best value was used. A time of fewer than 14 seconds suggests a low risk of falls, moderate between 14 to 17 seconds and high risk major than 17 seconds (20).

To assess the balance was applied the Tinetti test, with a scale of balance test or static balance (9 items that can score on 16 points) and a scale of gait test or dynamic balance (7 items than can score on 12 points), award a global score of 28 points. Scores of less than 19 points indicate severe risk of falls, between 19 and 24 points indicates a moderate risk of falls and scores higher than 24 points indicates low risk of falls (3).

The quality of life evaluation has applied the WHOQOL-old questionnaire, since the sample used COPD and health volunteers. The questionnaire evaluate the mean of Sensory Functioning, Autonomy, Past, Present and Future Activities, Social Participation, Death and Dying, and Intimacy domains, besides that the total score.

Protocol

A second researcher was responsible for protocol application, opening a sealed opaque envelop where there was the previous designated group to the volunteer, according to his number. The group was chosen to trough the site www.randomization.com and this procedure and a third researcher performed the allocation concealment. The older patient with COPD and older healthy volunteers were allocated in one of the groups:

COPD D – performed 3 months of WBV receiving a vitamin D dose once a week;

COPD placebo – performed the same WBV protocol receiving a placebo D dose once a week;

Older D – performed 3 months of WBV receiving a vitamin D dose once a week;

Older placebo – performed the same WBV protocol receiving a placebo D dose once a week.

The WBV training consisted of 12 uninterrupted weeks, training three times per week, using an synchronous and tri-axial vibrating platform MY3 (Power Plate®, MY3, UK), whose frequency is fixed at 35 Hz and 04 mm of amplitude. All volunteers received the vibratory

stimulus barefoot and in the orthostatic position, with semi-flexion of the knees at 15° and feet separated 20 centimeters, with shoulder in anterior flexion and their arms extended, holding the platform support (21). The exercise time was progressive, with 10 minutes in the first month, progressing to 20 in the second and 30 in the third, with 30 minutes being a time considered safe for vibrations in low, medium and high doses according to ISO 2631-1 (22).

According to the Vitamin D Supplementation Guidelines, the daily supplementation is 600 IU/day or 4200IU/week for people up to 70 years and 800 IU/day or 56000 IU/week for those over 70 years (17). The vitamin D supplementation has used the vitamin D₃ (concentration of 200 IU per drop), always performed in the first session on the week, in order to minimize the risk of that drop-out weeks without supplementation. Following the recommendation, a weekly dose was 21 drops for volunteers younger than 70 years and 28 drops for volunteers over the 70 years, summed up to 180 ml of water.

The Placebo groups have received a weekly dose composed by water, one drop of aniline and 30 drops of mineral oil, packed in a similar bottle, labeled exactly as the vitamin D, differing only in the lid color, also administrated on 180 ml of water in the first session on the week. After the protocol completion, the placebo groups received vitamin D₃ free of charge for 3 months, as well as guidelines for residential use.

Statistical Analysis

The sample size calculation, was performed considering the walk distance outcome by the 6MWT, obtained from a pilot study involving fifteen older patients with COPD and using the free software G-power 3.1.1[®] (Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Germany). The significant level was considered on $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.80$ obtained from standard deviation obtained from the individual mean difference of walked distance when compared COPD vitamin and COPD placebo groups, and a minimum calculated detected difference of 35 metres (23). The sample size was estimated as 12 subjects according to these data, and respecting 20% of losses, referent to chronic studies, were collected 17 subjects per group.

Statistical analysis were applied to observe the sample distribution and were performed by SPSS version 20.0 (Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk and Levene tests be applied to verify normality and homogeneity and comparisons between groups were carried out by the Analysis of Variance (ANOVA) one-way using Bonferroni *post-hoc* tests. All tests were performed with a confidence level of 95% and $p < 0.05$ was adopted as significant with data presented as mean and standard deviation and 95% confidence interval.

RESULTS

Thirty-five COPD older patients (65.7 ± 3.05 years) and 34 (65.1 ± 4.03 years) healthy older were randomized in one of groups (COPD D, COPD placebo, Older D and Older placebo). There were 16.6% dropped out in COPD D group, 11.7% in the COPD placebo group, 17.6% in the Older D group and 11.7% in the Older placebo group, with 30 COPD older patients and 29 healthy older participants completing the study, according to Figure 1. All the losses were caused by training absences.

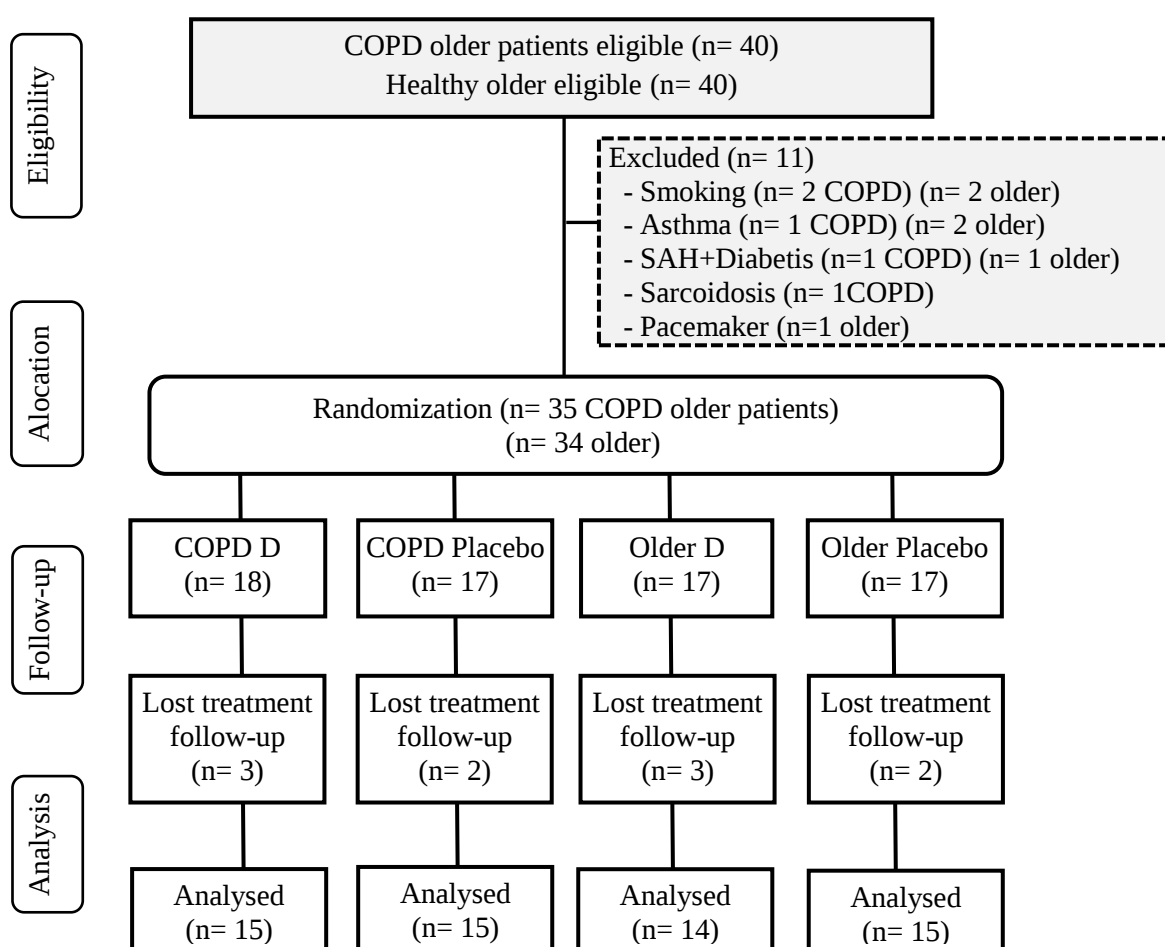


Figure 1. Flowchart of the volunteers.

The baseline of the anthropometric and vital signs data did not present differences between groups, as shown in Table 1.

Table1. The baseline for anthropometric variables, vital signs, vitamin level and GOLD stratifications between groups.

VARIABLES	GROUPS		P value
	COPD (n=30)	Old People (n=29)	
Gender (m/f)	18/12	12/17	NS
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 0.9 [21.5 – 27.6]	24.1 ± 0.3 [22.6 – 26.8]	NS
RR (ipm)	18.0 ± 1.1 [12.4 – 20.5]	14.0 ± 0.9 [12.0 – 18.4]	NS
HR (bpm)	80.7 ± 1.4 [77.7 – 83.1]	75.8 ± 1.4 [72.8 – 78.9]	NS
SBP (mmHg)	124.1 ± 1.5 [123.0 – 129.2]	126.4 ± 1.7 [122.8 – 130.0]	NS
DBP (mmHg)	80.5 ± 0.9 [78.5 – 82.5]	82.6 ± 0.8 [79.7 – 83.4]	NS
Patients with vitamin D deficiency	9	4	0.03
Patients with vitamin D insufficiency	9	5	0.04
Patients with normal vitamin D level	12	20	> 0.001
Patients with GOLD level I	5	-	-
Patients with GOLD level II	9	-	-
Patients with GOLD level III	9	-	-
Patients with GOLD level IV	7	-	-

m= male; f= female; BMI= body mass index; m² = squared metres; RR= respiratory rate; ipm= incursions per minute; HR= heart rate; bpm= beats per minute; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; mmHg = millimeter of mercury; NS = non-significant.

Data expressed as mean ± SD and confidence interval. p<0.05 (Shapiro-Wilk and Levene tests).

The post training moment have shown that COPD D have improvements in walk distance in 6MWT in meters, with previous values in 306.2 m or for COPD D, 331.7 m for COPD Placebo, 434 m for Older D and 450.5 m for Older Placebo. After intervention, the values have changed to 459.4 m for COPD D, 393.5 m for COPD Placebo, 502.2 m for Older D and 513.1 m for Older Placebo. Comparing the values after training, no significant differences was achieved between COPD D and Older Groups, whose results are similar after protocol. The supplementation seems to have no effects in Older volunteers, according to Figure 2.

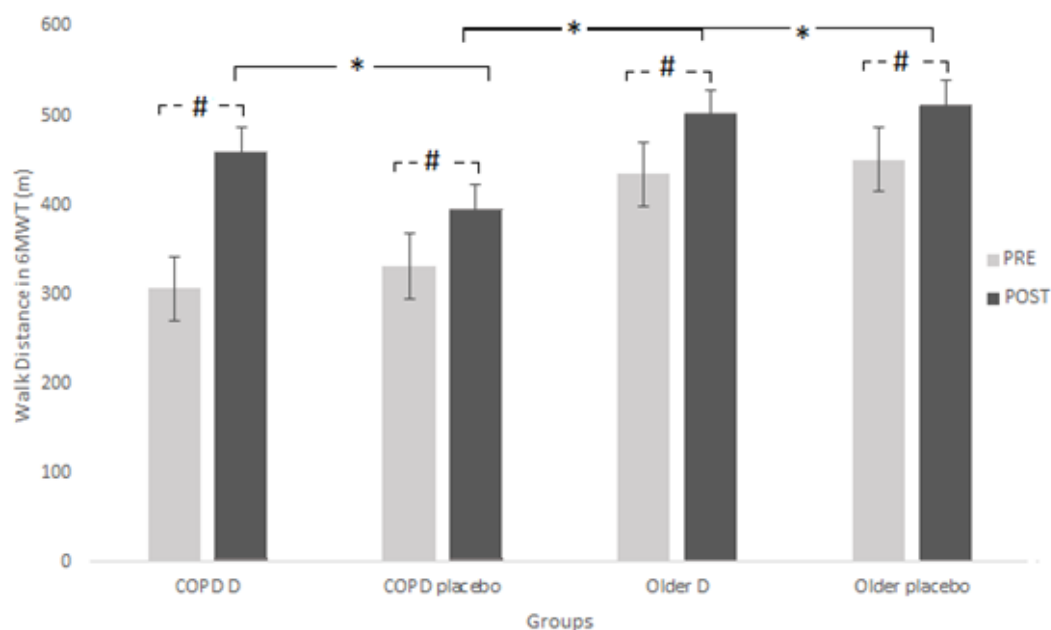


Figure 2. Walk distance achieved in 6MWT by volunteers between groups.
$p < 0.05$ within groups; * $p < 0.05$ between groups. ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests

The HR after 6MWT post training has shown minor increases after effort between COPD D group (93.6 ± 1.50) and COPD placebo group (117 ± 3.6) with $p=0.008$ and analogous results were achieved in lactate after 6MWT post training, between COPD D group (3.06 ± 0.9) and COPD placebo group (4.5 ± 0.5), with $p=0.004$.

After protocol, the Tinetti scores have presented significant increases when compared COPD D and COPD placebo, without differences in older volunteers, according to Figure 3.

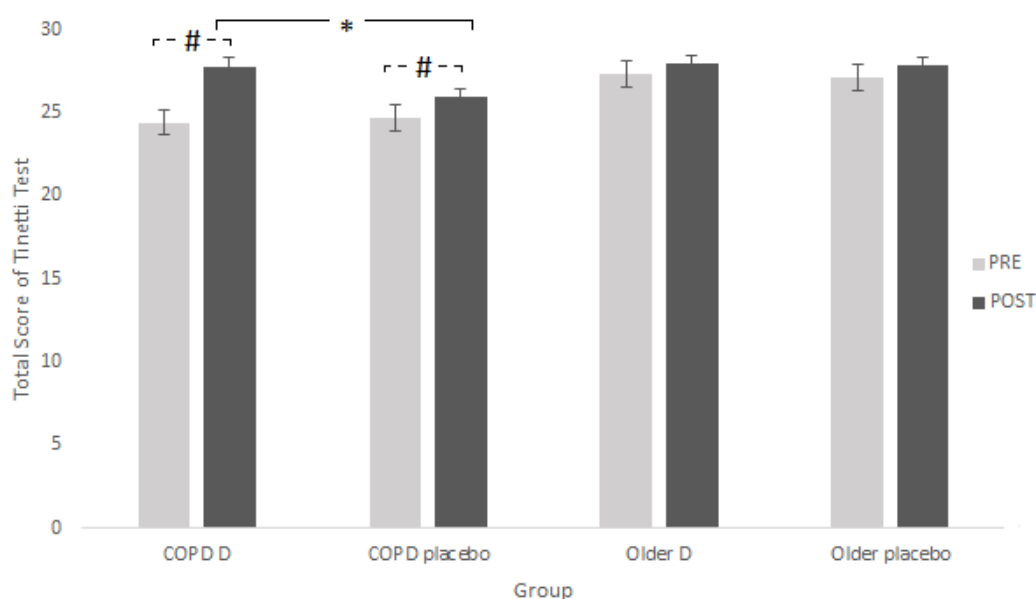


Figure 3. Scores from the Tinetti test between groups.
$p < 0.05$ within groups; * $p < 0.05$ between groups. ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests

TUG test has improved in all groups, with significant decreases in time test after the intervention between COPD D group and COPD Placebo group, according to Figure 4.

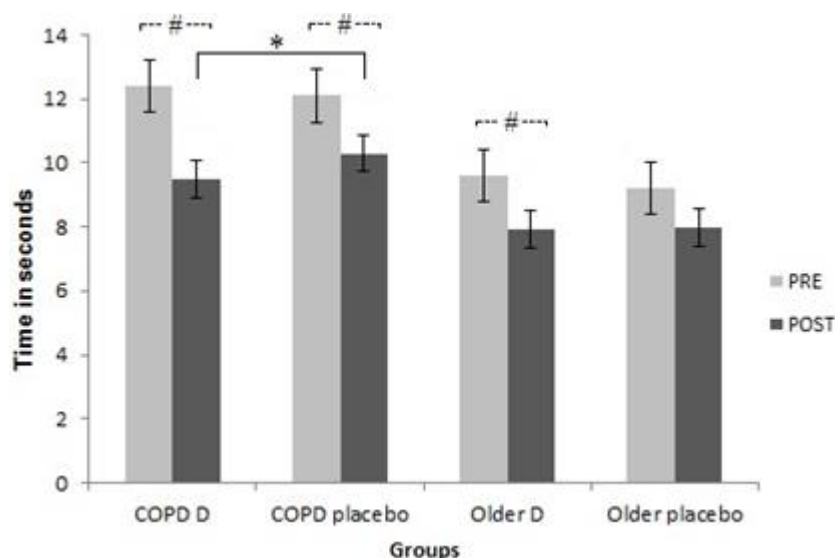


Figure 4. Time decrease during TUG test between groups.

$p < 0.05$ within groups; * $p < 0.05$ between groups. ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests

All volunteers improved WHOQOL-old values in relation to the initial moment, group-independent. However, in some domains the post training has shown that vitamin D had more improve than placebo groups, without differences between COPD D and Older D, as showing in Table 2.

Table 2. Differences in WHOQOL-old domains between groups in post training.

WHOQOL-old domains	GROUPS						
	COPD D (n=15)	COPD placebo (n=15)	P _{value}	Older D (n=14)	Older placebo (n=15)	P _{value}	#P _{value}
Sensory Functioning	4.3 ± 0.3	3.7 ± 0.2	0.03 *	4.6 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.04 *	NS
Autonomy	4.3 ± 0.3	3.7 ± 0.9	0.03 *	4.3 ± 0.3	4.0 ± 0.2	0.04 *	NS
Past, Present and Future	4.0 ± 0.1	3.9 ± 0.4	0.04 *	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.6	0.04 *	NS
Social Participation	4.0 ± 0.2	2.8 ± 0.2	0.02 *	4.0 ± 0.2	3.7 ± 0.3	0.03 *	NS
Death and Dying	4.5 ± 0.5	4.2 ± 0.8	NS	4.3 ± 0.7	4.2 ± 0.7	NS	NS
Intimacy	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.2	NS	4.1 ± 0.8	4.0 ± 0.9	NS	NS
Total Score	4.6 ± 0.1	3.6 ± 0.4	0.01 *	4.5 ± 0.3	4.0 ± 0.1	0.02 *	NS

* $p < 0.05$ between groups, #p comparison COPD D versus Older D groups. ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests.

DISCUSSION

This study revealed that a protocol of 12 weeks of WBV added to vitamin D improves walk distance and decrease the maximal HR achieved in the 6MWT, besides to improve balance, gait velocity and physical domains in quality of life in COPD older patients.

The vitamin D insufficiency/ deficiency is common in COPD patients with advanced GOLD stages and thought its levels been positively correlated with balance and knee flexion strength, it was an important question if the adequate vitamin D supplementation could reverse these effects. To our knowledge, this is the first study to show that vitamin D supplementation added to a WBV protocol have important effects on functional status in COPD, when compared to placebo.

In this study, the walk distance assessed by 6MWT has revealed that all groups have had increases over than 35 meters, considered the minimal clinically important difference (MCID) in 6MWT to obtain gains in relation to exercise capacity and health-related quality of life in COPD patients (23). This result suggest that WBV program when added to adequate vitamin D supplementation could improve the success of an exercise program, since previous studies using WBV alone did not have achieved differences for COPD patients when comparing to COPD in resistance training (24), but only when control group did not undergo exercise training (25–27).

This mean that vitamin D can be an important auxiliary to improving functional capacity in COPD older patients. The muscle contraction could be influenced by vitamin D levels, that actuate in muscle vitamin D receptor, increasing the calcium muscle supply and efficiency of the actin-myosin complex (8), that can make the contraction easier, decreasing the systemic effort to perform it and consequently requiring smaller cardiac effort and HR.

The Tinetti scale and TUG values are widely used in chronic patients for evaluating balance because it is a low-cost, fast and easy method to provide an assessment of posture control. Our results have shown improves in Tinetti and TUG values after WBV protocol supplemented with vitamin D basically in COPD groups, maybe because when compared with COPD older patients and healthy older controls, only COPD volunteers have had deficits, what corroborates Pedrozo et al. (28) results, which found lower balance and gait velocity in COPD older patients. In this study, the increase in Tinetti score was greater than 3.23 points and the TUG decrease was greater than the interval between 1.18 and 2.11 seconds, and these values represent the clinically useful change to assume that there was progress in patients with COPD or other chronic respiratory diseases (5).

The protocol WBV plus vitamin D possibly has a double effect in Tinetti and TUG scores. At first, the WBV as training based on tonic vibratory stimulus, promotes fast muscle contraction by the muscle spindle activation (21), stimulating the monosynaptic reflexes activation and somatosensory system, main responsible for decreases in balance and gait speed, so that an increase in velocity of monosynaptic signal reduce the delay in postural responses (3). On the other hand, studies have related a positive relationship between 25(OH)D levels and physical performance tests, though supplementation remains with uncertain results. Subjects with vitamin D insufficient levels, when was supplemented with vitamin D3, there was no improvement in the balance, when compared to a placebo group, in disagree with our results (29, 30). In contrast, actually is knowing that the supplementation with vitamin D is effective only when subjects had to improve their physical activity levels (31) corroborating our findings.

The quality of life could be understood as the sum of all factors already explained, since the increase in muscle strength can improve mobility, functionality, and balance, and these factors improve the autonomy and quality of life, mainly in physical domains of the WHOQOL-old. Our findings above the range between 0.51-1.27 points, the MCID for quality of life assessment, are consistent with the results of studies that use quality of life assessment in COPD older patients (24, 27) and it is known that quality of life is one of the main determinants of the walk distance in 6MWD, with a positive correlation ($r=0.89$) (31).

This randomized controlled trial is also associated with limitations, as absence of a group that receives only vitamin D, without training, to observe outcomes. However, the difficulty in obtaining COPD patients, which fulfilled the inclusion criteria, did not allow a pure control group.

In conclusion, this study demonstrated that results of physical performance tests, as 6 minute walk distance, balance scores and gait velocity in COPD older patients could be improved when these patients do use of vitamin D supplementation as adjuvant to a long term WBV protocol, and that these increases may affect the quality of life scores, increases them. Considering the clinical practice, patients with COPD are often vitamin D deficient and frequently suffer from skeletal muscle weakness, they compose an interesting target population for combined intervention studies with vitamin D supplements and training.

REFERENCES

1. Roig M, Eng JJ, Macintyre DL, Road JD, Reid WD. Falls in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a call for further research. *Respir Med.* 2009;103(9):1257–69.
2. Janssens L, Brumagne S, McConnell AK, Claeys K, Pijnenburg M, Burtin C, et al. Proprioceptive Changes Impair Balance Control in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2013;8(3):e57949.
3. Ozalevli S, Ilgin D, Narin S, Akkoclu A. Association between disease-related factors and balance and falls among the elderly with COPD: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(5–6):372–7.
4. Beauchamp MK, Brooks D, Ellerton C, Lee A, Alison J, Camp PG, et al. Pulmonary Rehabilitation With Balance Training for Fall Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(11):e228.
5. Mkacher W, Tabka Z, Trabelsi Y. Minimal Detectable Change for Balance Measurements in Patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017;37(3):223–8.
6. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care.* 2016;61(11):1552–9.
7. Said AF, Abd-Elnaeem EA. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis;* 2015;64(1):67–73.
8. Gouda E, Zidan M, Gharraf H, Younan DN, Mohamed S. Pattern of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and in patients with bronchial asthma. *Egypt J Chest Dis Tuberc. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis;* 2016;65(2):389–96.
9. Mahesh PA, Lokesh KS, Madhivanan P, Chaya SK, Jayaraj BS, Ganguly K, et al. Cohort Profile: The Mysuru Studies of Determinants of Health in Rural Adults (MUDHRA), India. *Epidemiol Health.* 2018;(e2018027).
10. Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res. Respiratory Research;* 2012;13(1):1.
11. WHO. Millennium Development Goals (SDGs) MDG 8: Develop a Global Partnership for Development. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010. p. 1–107.
12. Matsudo S. Classificação do nível de atividade física IPAQ. *Cent Coord do IPAQ no Bras Celafiscs.* 2007;42299643.
13. Organización Panamericana de la Salud. Multicenter survey aging, health and

- wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): a preliminary report. In: OPAS. 2002. p. 1–93.
14. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Glob Obstr Lung Dis.* 2018;(1–142):<http://www.goldcopd.org>.
 15. ATS/ACCP. American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1451.
 16. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406.
 17. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–35.
 18. ATS. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111–7.
 19. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Heal.* 1990;16(suppl 1):55–8.
 20. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults Using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000;80(9):896–903.
 21. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, Cardinale M, Degens H, Felsenberg D, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2010;10(3):193–8.
 22. International Organization for Standardization. ISO 2631-1 (1997 E): Mechanical vibration and shock - Evaluation of human exposure to whole-body vibration - Part 1: General requirements. 1st ed. Geneva: ISO; 1997 p. 1–7.
 23. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in COPD: Minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):382–6.
 24. Salhi B, Malfait TJ, Van Maele G, Joos G, Van Meerbeeck JP, Derom E. Effects of Whole Body Vibration in Patients with COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015;12(5):525–32.
 25. Pleguezuelos E, Pérez ME, Guirao L, Samitier B, Costea M, Ortega P, et al. Effects of whole body vibration training in patients with the severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2013;18(6):1028–34.
 26. Greulich T, Nell C, Koepke J, Fechtel J, Franke M, Schmeck B, et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):1–9.

27. Braz Junior DS, Dornelas de Andrade A, Teixeira AS, Cavalcanti CA, Morais AB, Marinho PE. Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:125–32.
28. Pedrozo MD, Silveira AF. Balance assessment in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Fisioter e Mov*. 2015;28(1):149–56.
29. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D on lung function: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2017;9(12):1–14.
30. Kokturk N, Baha A, Oh Y-M, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*. 2017:382–97.
31. Rutten EPA, Calverley PMA, Casaburi R, Agusti A, Bakke P, Celli B, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):239–47.

4.5 ARTIGO 4 - COULD THE VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND WBV CHANGE THE INFLAMMATORY MARKERS IN OLDER PATIENTS WITH COPD?

Authors' full name(s), affiliations, and email addresses:

Maíra Florentino Pessoa ^a (MSc) - corresponding author ORCID 0000-0001-6289-735X
mairapessoa@yahoo.com.br

Daniela Cunha Brandão ^a (PhD)
daniellacunha@hotmail.com

Helga Cecília Muniz de Souza ^a (MSc)
helgamuniz@yahoo.com.br

Alanna Paula Vasconcelos da Silva ^a (Physicaltherapist)
alanna.vasconcelos@hotmail.com

Rafaela dos Santos Clemente ^a (Physicaltherapist)
lelaclemente@gmail.com

Erika Alves Marinho de Andrade ^a (Physicaltherapist)
erika_andrade18@hotmail.com

Armèle Dornelas de Andrade ^a (PhD)
armeledornelas@yahoo.com

Affiliation – ^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Adress: Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-560 BRAZIL
Phone/Fax: +55 (81) 2126 8694

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial chronic disease involving several types of inflammatory markers that primarily affect the lungs and whose inflammatory process has been systemic repercussions, implicated in extrapulmonary manifestations (1). Its pathophysiology involves multiple pathways, such as activation of circulating inflammatory cells and increase in levels of proinflammatory cytokines, and lately, serum biomarkers of systemic inflammation have received attention, being associated with meaningful clinical outcomes such as mortality and hospitalizations (2).

Some inflammatory markers are well-established on COPD role. Cytokines as Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), originally cachexin, together with Interleukin-1 β and Interleukin-6 (IL-1 β , IL-6) are known by start the acute response, starting the inflammatory cascade (3). This inflammatory influx will occur in the chronic phase, with large Interleukin-8 (IL-8) liberation, along with a group of biomarkers responsible for diverse potential processes that include inflammation, chemoattraction, cell activation, tissue destruction and repair (4).

Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels has been used as a biomarker in several diseases (5-7), and has been shown to play a crucial role in acute and chronic inflammatory conditions of the airways, since induces hyper reactivity leading to airway hyper responsiveness and increases function of airway smooth muscle cells (4). Emerging evidence indicates that BDNF can be an important biomarker in COPD, belonging to the class of cytokines responsible for pulmonary tissue destruction and repair (8). High peripheral levels were found in COPD patients, since its synthesis occurs in neurons and peripheral organs such as liver, adipose tissue and skeletal muscle, and it is capable to cross the blood-brain barrier in bi-directional ways (5).

As well as the BDNF, other factor reported as involved in COPD pathogenesis and severity is decrease in vitamin D levels, involved in immune system regulation. This regulation was triggered by the vitamin D receptors (VDRs) in almost all immune cells, including activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells, B cells, and neutrophils. Lower vitamin D concentrations are common in older patients with COPD, caused by reduced exposure to sunlight (9) and are associated with respiratory infections, hyper responsiveness in airway smooth muscle and fast decline in exercise capacity (10).

On the other hand, studies have revealed that regular exercise programs can attenuate the chronic inflammatory process, being able in to increase the levels of anti-inflammatory cytokines (11). However, not all older patients are eligible to complete traditional exercise

programs, since some patients, especially those with high inflammatory status, sarcopenia and advanced age, are not fit to maintain a program of resistance and aerobic exercises. To provide physical activity for these patients, the whole body vibration (WBV) appears as an alternative to conventional exercises, being a safe practice even for COPD patients whose dyspnoea and muscle losses are limiting to follow traditional programs (11), joining in a single program the benefits of resistive and aerobic trainings.

In our knowledge, have not yet been examined the effects of combination between WBV and vitamin D supplementation, and we hypothesize that physical activity when often performed added to adjustments in vitamin D concentrations, could be an adjuvant in treatment for COPD older patients, decreasing the inflammatory levels. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of vitamin D supplementation associated with WBV training in TNF and BDNF levels, respiratory and peripheral strengths and body composition in COPD older patients, besides correlating the BDNF level and peripheral strength.

METHODS

It was a controlled double blind clinical trial with allocation concealment, performed in Physicaltherapy Department from Universidade Federal de Pernambuco. Self-related healthy older volunteers composed the sample as control group and older patients with COPD whose drug plan does not include corticosteroids, or if there is, the drug use should be in stable way for at least one year, without dosage or drug modification. The volunteers belonged to both genders, should be 60 to 75 years (12), be sedentary according to International Physical Activity Questionnaire (13) and have body mass index (BMI) between 22.9 to 28 kg/m² (14).

Older patients with COPD were excluded if had begun to pulmonary rehabilitation programs on last year, who had exacerbation episodes in last three months, patients who used to domiciliary oxygen and who had associated comorbidities. Also were excluded of both groups the current smokers, volunteers with labyrinthitis, thromboembolism, metallic prosthesis or cardiac pacemakers, and those who had difficulties to adapt to the training, besides volunteers who had taken vitamin D.

Assessing outcomes

In order to qualify the sample, lung function was assessed according to ATS recommendations (15) and was based on reference values for old people (16). Also was measured the 25-hydroxivitamin D levels (25(OH)D) in venous blood, classifying as normal

the range between 30 to 40 ng/ml (75 to 100 nmol/l), insufficient between 21 to 29 ng/ml (51 to 74 nmol/l) and deficient when values are lower than 20 ng/ml (50 nmol/l) (17).

The outcomes were assessed for a blind researcher, before and after the protocol training, being the primary outcome the serum values of TNF- α , IL-8 and BDNF, and secondary outcomes were the respiratory and peripheral muscle strength and the body composition.

The venous blood samples were collected into two vacutainer tubes containing EDTA. The first one, measure the vitamin D level in a local laboratory, and the second blood sample was centrifuged (Kubota, model 9942, Japan) during 10 minutes, at 3000 rpm, refrigerated at 4°C and the plasma was separated and stored at – 80° C until analysis and the serum values of TNF- α , IL-8 and BDNF. The cytokines were measured using ELISA kit, in compliance with the instructions (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Missouri, USA) and considering the criteria of best scientific rigor, all ELISAs were performed in duplicate samples.

For the respiratory muscle strength evaluation, that was divided in maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP), were measured three vital capacity maneuver for each one, start at residual volume at total pulmonary capacity for MIP measures and from total pulmonary capacity until residual volume for MEP. Booth data collected the higher value obtained in sitting position, using a manovacuometer (MVD 300, Globalmed, Brazil) and a nasal clip, according to the ATS recommendations (18).

The peripheral muscle strength was evaluated by the palmar strength, using Jamar handgrip® (Enterprises Inc, New York, USA), using the major of three isometric contractions in dominant hand, according to the American Society of Hand Therapists, in position 2 (19).

The body composition, was measured by bioelectrical impedance – BIA (InBody®20 Korea) in fasting situation, minimum 6 hours, after bladder emptying, observing the parameters fat free mass (FFM) and fat mass (FM) (20). The definition of FFM depletion was determined based on the FFM index (FFMI/ height²) (10). In relation to the segmental body composition, was analyzed the lean mass in the upper segments summed up, the lean mass of the lower segments summed up, the fat mass of the upper segments summed up and the fat mass of the lower segments summed up, all variables in kilograms.

Intervention protocol

After the blind evaluation, a second researcher was designated to perform the same WBV protocol for all groups, which consists in 12 uninterrupted weeks of WBV training three times per week, using a synchronous and tri-axial vibrating platform model MY3 (Power Plate®, MY3, UK), whose frequency is fixed at 35 Hz and 04 mm of amplitude.

The vibratory stimulus was applied with volunteers barefoot and in the orthostatic position, with knees at 15° of the semi-flexion, feet separated by 20 centimeters, with their arms extended, holding the platform support (21). The WBV time was progressive, with 10 minutes in the first month, progressing to 20 and 30 in the following months, considered safe time for vibratory stimulus, in low, medium or high doses according to ISO 2631-1 (22).

Before start the training, a second researcher has opened the sealed opaque envelop where there were the previous designation to the vitamin D supplementation or placebo. A third researcher was responsible for the allocation concealment, as well as the randomic distribution of volunteers through the site www.randomization.com, in one of groups:

COPD D – performed 3 months of WBV receiving a vitamin D dose once a week;

COPD placebo – performed the same WBV protocol receiving a placebo D dose once a week;

Older D – performed 3 months of WBV receiving a vitamin D dose once a week;

Older placebo – performed the same WBV protocol receiving a placebo D dose once a week.

The supplementation has used vitamin D₃ (concentration of 200 IU per drop) in the first week session. The daily supplementation is 600 IU/day or 4200 IU/week for people up to 70 years and 800 IU/day or 5600 IU/week for those over 70 years (17). This represented a weekly dose of 21 drops for volunteers younger than 70 years, and 28 drops for over than 70 years, diluted in 180ml of water. The placebo groups have received a weekly dose composed by water, one drop of aniline and 30 drops of mineral oil, packed in a similar bottle, labeled exactly as vitamin D₃, differing only in the lid color, and administrated on 180 ml of water. After the protocol completion, placebo groups received vitamin D₃ free of charge during 3 months, as well as guidelines for residential use.

This study follow all ethical principles according to the Helsinki declaration, with participants giving the assigned consent to participate, and receiving approbation from local Ethics Committee, with board approval number 1.531.056 and register in www.clinicaltrials.org under number NCT03684330.

Statistical analysis

Since inflammatory markers does not have a defined cut-off point, the sample size calculation used the software G-power 3.1.1[®] (Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Germany) and was based on a pilot sample composed by fifteen older patients with COPD ($\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.80$), considering 10% of increase in MIP by manovacuometry (23) comparing vitamin and placebo groups and the program has defined 12 patients per group. Respecting the common losses referent to chronic studies, were collected 17 individuals per group.

Data were presented as mean and standard deviation and 95% confidence interval, and Shapiro-Wilk and Levene tests were applied for observe the sample distribution. Comparisons between groups were carried out by the Analysis of Variance (ANOVA) one-way using Bonferroni *post-hoc* test. The relationship between the post exercise changes in serum BDNF and changes in peripheral strength was examined with the Pearson correlation coefficient. All tests were performed with a confidence level of 95% and $p < 0.05$ was adopted as significant and data analyzes were performed by SPSS version 20.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTS

Thirty-five older patients with COPD (65.7 ± 3.05 years) and thirty-four healthy older (65.1 ± 4.03 years) were randomized in COPD D, COPD placebo, Older D and Older placebo groups. According to Figure 1, there were 3 dropped out in COPD D group, 2 in the COPD placebo group, 3 in the Older D group and 2 in the Older placebo group, all losses caused by personal problems as change of home or need to care for grandchildren, and minor that 20%, with 30 COPD older patients and 29 healthy older participants completing the study.

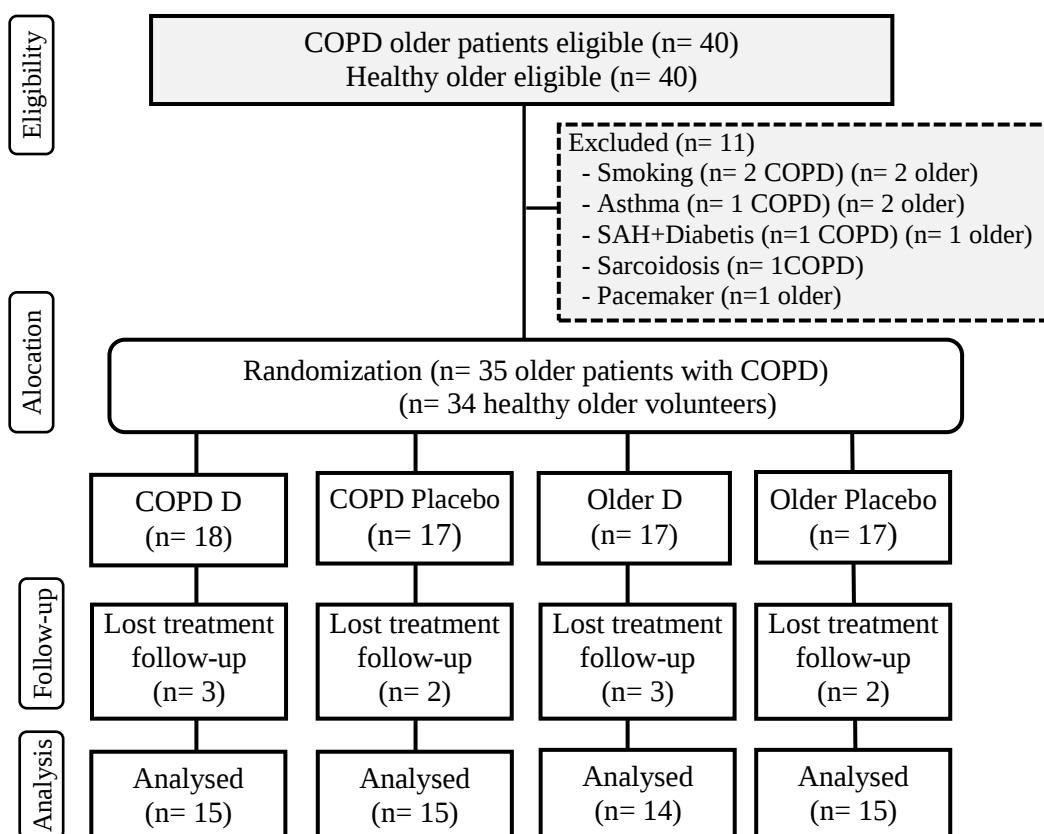


Figure 1. Flowchart of the volunteers.

The baseline of the anthropometric and vital signs data did not present differences between groups, as shown in Table 1.

Table1. Baseline of anthropometric variables, vital signs, vitamin level and GOLD stratifications between groups.

VARIABLES	GROUPS		P value
	COPD (n=30)	Old People (n=29)	
Gender (m/f)	18/12	12/17	NS
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 0.9 [21.5 – 27.6]	24.1 ± 0.3 [22.6 – 26.8]	NS
RR (ipm)	18.0 ± 1.1 [12.4 – 20.5]	14.0 ± 0.9 [12.0 – 18.4]	NS
HR (bpm)	80.7 ± 1.4 [77.7 – 83.1]	75.8 ± 1.4 [72.8 – 78.9]	NS
SBP (mmHg)	124.1 ± 1.5 [123.0 – 129.2]	126.4 ± 1.7 [122.8 – 130.0]	NS
DBP (mmHg)	80.5 ± 0.9 [78.5 – 82.5]	82.6 ± 0.8 [79.7 – 83.4]	NS
Patients with vitamin D deficiency	9	4	0.03
Patients with vitamin D insufficiency	9	5	0.04
Patients with normal vitamin D level	12	20	> 0.001
Patients with GOLD level I	5	-	-
Patients with GOLD level II	9	-	-
Patients with GOLD level III	9	-	-
Patients with GOLD level IV	7	-	-

m= male; f= female; BMI= body mass index; m² = squared metres; RR= respiratory rate; ipm= incursions per minute; HR= heart rate; bpm= beats per minute; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; mmHg = millimeter of mercury; NS = non-significant.

Data expressed as mean ± SD and confidence interval. p<0.05 (Shapiro-Wilk and Levene tests).

Despite the methodological rigor, the TNF- α values were below the detectable values by ELISAs, even the sample performing test and re-test in pre and post moments. The BDNF values decrease in COPD groups, and increase in Older groups, with significant differences between vitamin D use and Placebo, for all groups, according to Figure 2:

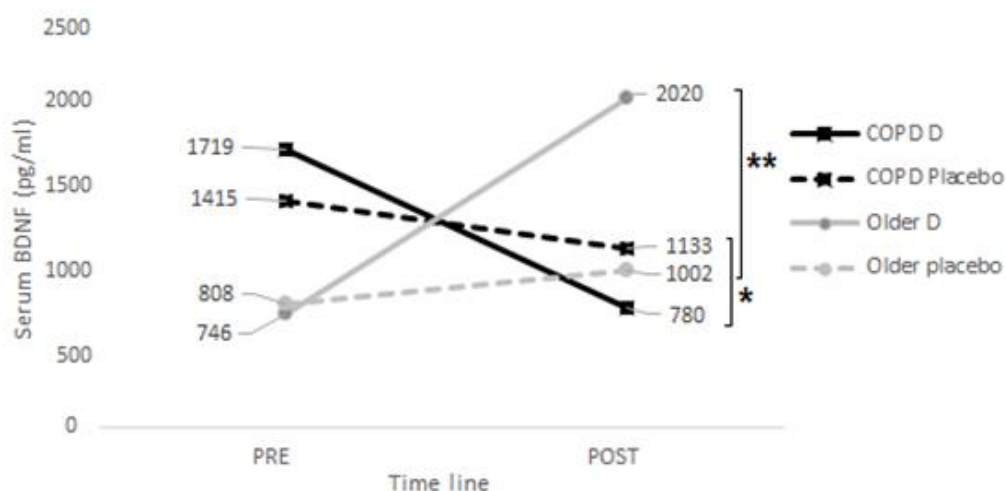


Figure 2. BDNF serum levels variation between groups.

* $p < 0.05$ between groups (ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests)

The respiratory strength represented by MIP and MEP and the peripheral strength represented by manual strength have had improvements in all groups in post moment, without differences between groups in MIP and MEP, and significant differences in peripheral strength, only in COPD D (36.6 ± 4.6) versus COPD placebo (31.1 ± 3.9), with $p = 0.006$, according to Figure 3.

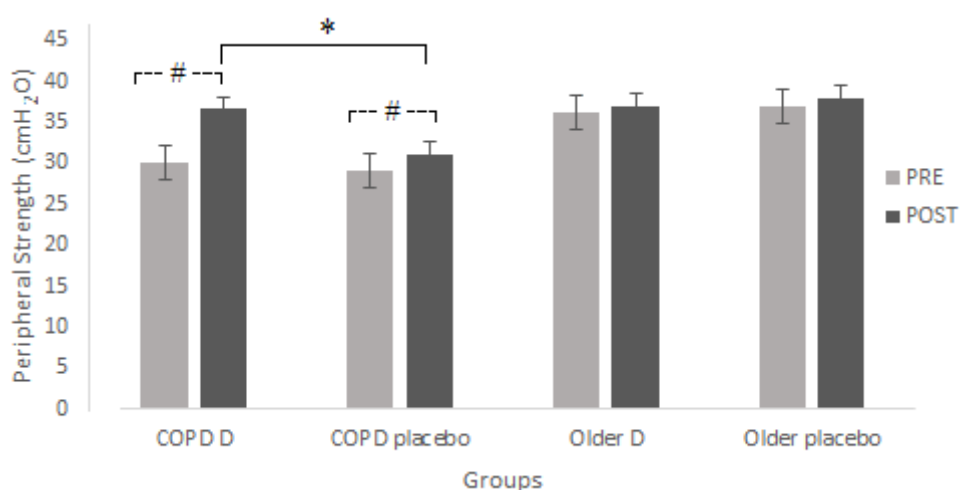


Figure 3. Increase of peripheral muscle strength between groups.

$p < 0.05$ within groups; * $p < 0.05$ between groups (ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests).

In relation to total body composition and segmental body composition, there were no differences between groups after protocol, according to Table 2, with differences when compared patients and healthy older volunteers:

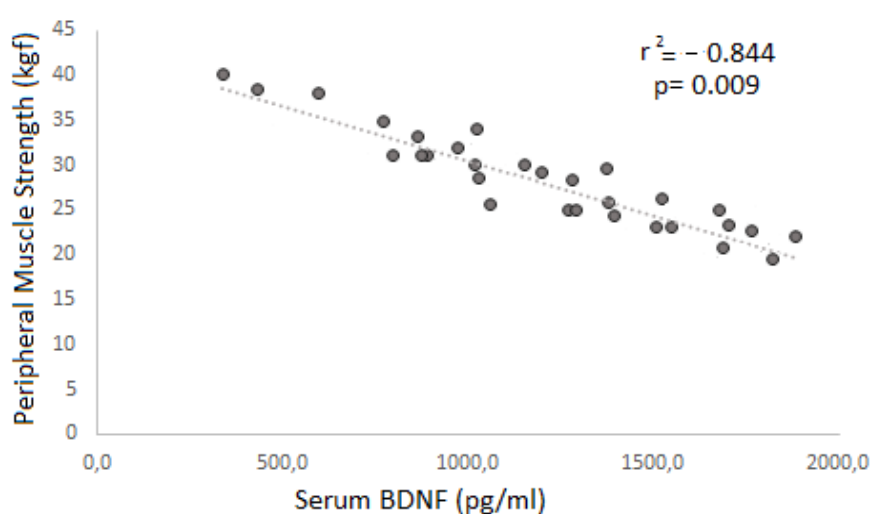
Table 2. BIA variables post protocol between groups.

BIA Variables	GROUPS							
	COPD D (n=15)	COPD Placebo (n=15)	P _{value}	Older D (n=14)	Older Placebo (n=15)	P _{value}	P _{value} †	P _{value} #
BMI (kg/m ²)	22.0 ± 2.5	23.0 ± 1.9	NS	24.7 ± 1.3	24.0 ± 0.9	NS	NS	NS
FFM (kg)	50.6 ± 0.7	49.9 ± 1.6	NS	49.1 ± 1.5	50.6 ± 0.7	NS	NS	NS
FFMI (kg/m ²)	18.5 ± 1.4	18.3 ± 1.5	NS	22.3 ± 0.4	20.9 ± 1.9	NS	NS	NS
FM (kg)	18.0 ± 1.6	16.9 ± 0.1	NS	20.9 ± 0.3	19.4 ± 1.2	NS	NS	NS
FMI (kg/m ²)	7.2 ± 0.7	6.1 ± 1.5	NS	9.1 ± 1.6	7.7 ± 0.1	NS	NS	NS
Lean mass. upper members	4.6 ± 0.3	3.5 ± 0.9	NS	7.5 ± 1.0	6.1 ± 0.6	NS	0.03†	0.03#
Lean mass. lower members	10.1 ± 1.0	9.1 ± 1.1	NS	13.1 ± 1.3	11.9 ± 1.6	NS	0.04†	0.05#
Fat mass. upper members	6.7 ± 0.3	5.6 ± 0.1	NS	9.6 ± 0.5	8.2 ± 0.3	NS	0.04†	0.04#
Fat mass. lower members	9.1 ± 0.8	8.0 ± 0.8	NS	12.1 ± 0.7	10.5 ± 0.5	NS	0.03†	0.04#

BMI= body mass index; kg= kilograms; m² = squared metres; FFM= fat-free mass; FFMI= fat-free mass index; FM= fat mass; FMI= fat mass index; NS= non significant; P_{value} †= comparison between COPD D versus Older D; P_{value} #= comparison between COPD Placebo versus Older Placebo.

* p< 0.05 between groups (ANOVA one way with Bonferroni *post hoc* tests).

In relation to BDNF post values, there is a negative correlation with peripheral strength values in COPD D patients, with significant p value, according to Figure 4.

**Figure 4.** Correlation between BDNF levels and muscle strength in COPD D group.

* p< 0.05 (Pearson correlation Test).

DISCUSSION

This study shows that the supplementation with D vitamins when added to WBV chronic protocol can decrease BDNF levels, increasing peripheral strength without promote changes in body composition in COPD older patients. To our knowledge, this was the first study that evaluate the efficacy of vitamin supplementation in inflammatory COPD status.

In prior studies of COPD patients, the inflammatory biomarkers such as serum IL-6 and TNF- α have been associated with poor functional outcomes, as distance in 6MWD or with health related quality of life (24). Although TNF- α be a non-specific marker for COPD, some studies have shown that higher systemic levels of TNF- α are common in COPD patients with cachexia when compared with patients without cachexia (25). Since the FFMI in this study does not show underweight COPD patients or differences between groups, it could explain the low levels in TNF- α finding.

On other hand, declines in this cytokine level can benefit from some drug use. An association between the National Heart, Lung and Blood Institute Pulmonary Trials and the Airways Clinical Research Centers (ACRC) are together to carry out a study to verify if the Losartan, a common medication for blood pressure control, can help COPD patients, decreasing his inflammatory levels. This study, named Losartan Effects on Emphysema Progression (LEEP) treat about the potential benefits in inflammatory cytokines for patients with COPD, even without exercises. This study is based on the observation of Losartan effects in other pathologies that present general chronic inflammation as Marfan syndrome, rheumatoid arthritis, and renal patients (26,27). Due to the high age of the sample, a common disorder is systemic arterial hypertension, whose drug of choice is the losartan, in 57% of sample.

Only recent studies associated the BDNF levels as inflammatory marker in COPD, finding associations between disease severity and high BDNF levels, correlating lower VEF₁ and high BDNF levels (4). The study results shows that after exercise protocol, the serum levels of BDNF have a significant decrease, in opposition to results achieved by Araujo et al. (28), the only study that evaluate BDNF levels after a chronic exercise protocol in COPD patients. These authors found decreases in BDNF after acute exercise, this decrease did not remain after two days though, suggesting that have a BDNF adaptation after the chronic exposure to exercise (28). Differences in our results can be attributed to different protocol used, which could promote muscle overload and increase in inflammatory status, since do

resistive and aerobic exercises on same day, differing to WBV protocol, which is composed by a unique session.

In our study, there were associations between BDNF and the strength values, suggesting that the systemic inflammatory process may be contributing directly to physical limitations, minimized after a chronic protocol of exercises and vitamin supplementation, making COPD older patients similar to healthy elderly values in post moment. The presence of significant associations between BDNF and vitamin D supplementation is particularly interesting, not well explained though.

Our theory is associated with the function of each component. The vitamin D function in muscle is to link with membrane receptors (vitamin D receptor – VDR), activating the protein kinase that opens the Calcium channels (29). On the other hand, the BDNF action in muscle plays role of activating the tropomyosin-related kinase B (TrkB), responsible for storing Calcium in intracellular vesicles (7). Thus, the COPD older patient has a double reduction in contractile effectiveness, since low vitamin D levels does not allow the Calcium flow to the actin-myosin complex in muscle cells, as well as high levels of BDNF increase the release of Calcium to intracellular store (4), both factors hamper the Calcium influx necessary for muscle contraction.

On the other hand, the chronic practice of exercises can decrease the inflammatory markers in COPD, reducing BDNF levels, and the vitamin D offered, when integrated, could be the necessary complementation to change the contraction effectiveness in COPD older patients, increasing the strength to similar values to elderly without diseases.

The WBV program also auxiliary de strength evolution in COPD patients (30,31), although their action seems to be more related with improvements in contractile effectiveness than increase in muscle fiber size, which explains the increase in strength of the volunteers without changes in their body composition.

In relation to peripheral muscle strength, the improvement in the peripheral strength means that WBV protocol and vitamin D supplementation can improve muscle strength up to the values of healthy older subjects, while COPD placebo has had discreet gains. This can be explained because vitamin D levels are positively correlated with hand grip test and knee flexion and extension peak in COPD older patients, with the relationship between vitamin D on the skeletal muscle, be mediated through the VDR which is abundantly expressed in skeletal muscle (32). As skeletal muscles of COPD older patients are characterized by fiber type shifts, and vitamin D deficiency may have a superimposed deleterious effect (33), break-

down by vitamin supplementation and WBV exercise since vibratory stretch reflex induces muscle contraction mediated by muscle spindle.

Despite that values of respiratory muscles strength increase in all groups after training, no significant differences are found. This can be explained because WBV is an unspecific training for the respiratory muscles, and is well established that vitamin D supplementation promotes change only when is companied for exercise (34).

An important limitation in this study refers to number of cytokines evaluated. Despite de novelty of BDNF, could be evaluate more specific cytokines as IL- 8, or even the anti-inflammatory levels through the IL-10 or IL-19.

In conclusion, this study demonstrated that COPD older patients could improve strength and reduce the inflammatory status after use of vitamin D supplementation as adjuvant to a chronic WBV protocol, the mainly causes of functional worse. Since patients with COPD are often vitamin D deficient and frequently suffer from skeletal muscle weakness, they compose an interesting target population for combined intervention studies with vitamin D supplements and training.

REFERENCES

1. Barnes PJ. Future Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Comorbidities. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;5(8):857–64.
2. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci.* 2016;130(13):1039–50.
3. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:8–25.
4. Stoll P, Wuertemberger U, Bratke K, Zingler C, Virchow CJ, Lommatzsch M. Stage-dependent association of BDNF and TGF-beta1 with lung function in stable COPD. *Respir Res.* 2014;13(1):116.
5. Hanania NA, Sharma G, Sharafkhaneh A. COPD in the Elderly Patient. In: Meyer KC, editor. *Impact of Aging on the Lung.* 1^a. New York: Thieme Medical Publishers; 2010. p. 596–606.
6. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function. *Med Sci Sport Exerc.* 2007;39(4):728–34.
7. Bus BAA, Tendolkar I, Franke B, De Graaf J, Heijer M Den, Buitelaar JK, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor: Determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle-aged and elderly people. *World J Biol*

- Psychiatry. 2012;13(1):39–47.
8. Loza MJ, Watt R, Baribaud F, Barnathan ES, Rennard SI. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res. BioMed Central Ltd*; 2014;13(1):12.
 9. Gouda E, Zidan M, Gharraf H, Younan DN, Mohamed S. Pattern of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and in patients with bronchial asthma. *Egypt J Chest Dis Tuberc. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*; 2016;65(2):389–96.
 10. Calder PC, Laviano A, Lonnqvist F, Muscaritoli M, Öhlander M, Schols A. Targeted medical nutrition for cachexia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized, controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):28–40.
 11. Greulich T, Nell C, Koepke J, Fichtel J, Franke M, Schmeck B, et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):1–9.
 12. WHO. Millennium Development Goals (SDGs) MDG 8: Develop a Global Partnership for Development. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010. p. 1–107.
 13. Matsudo S. Classificação do nível de atividade física IPAQ. Cent Coord do IPAQ no Bras Celafiscs. 2007;42299643.
 14. Organización Panamericana de la Salud. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): preliminary report. In: OPAS. 2002. p. 1–93.
 15. ATS/ ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153–61.
 16. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
 17. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411–33.
 18. ATS/ ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.
 19. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta Fisiátrica*. 2007;14(2):104–10.
 20. Tunsupon P, Mador MJ. The Influence of Body Composition on Pulmonary Rehabilitation Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Lung. Springer US*; 2017;195(6):729–38.
 21. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, Cardinale M, Degens H, Felsenberg D, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(3):193–8.
 22. International Organization for Standardization. ISO 2631-1 (1997 E): Mechanical vibration and shock - Evaluation of human exposure to whole-body vibration - Part 1:

General requirements. 1st ed. Geneva: ISO; 1997 p. 1–7.

23. Pessoa MF, Brandão DC, De Sá RB, De Melo Barcelar J, De Souza Rocha TD, De Souza HCM, et al. Vibrating platform training improves respiratory muscle strength, quality of life, and inspiratory capacity in the elderly adults: A randomized controlled trial. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):683–8.
24. Su B, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H, Wu Z, et al. Inflammatory markers and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):1–13.
25. Eagan TML, Gabazza EC, D'Alessandro-Gabazza C, Gil-Bernabe P, Aoki S, Hardie JA, et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*. 2012;13:1–10.
26. Cardoso PRG, Matias KA, Dantas AT, Marques CDL, Pereira C, Duarte ALBP, et al. Losartan , but not Enalapril and Valsartan , Inhibits the Expression of IFN- γ , IL-6 , IL-17F and IL-22 in PBMCs from Rheumatoid Arthritis Patients. 2018;160–70.
27. Peters CD, Kjaergaard KD, Nielsen CH, Christensen KL, Bibby BM, Jensen JD, et al. Long-term effects of angiotensin II blockade with irbesartan on inflammatory markers in hemodialysis patients : A randomized double blind placebo controlled trial (SAFIR study). 2017;47–62.
28. de Araujo CLP, da Silva IRV, Reinaldo GP, Peccin PK, Pochmann D, Teixeira PJZ, et al. Pulmonary rehabilitation and BDNF levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Physiol Neurobiol*. Elsevier B.V.; 2018;2–29.
29. Kokturk N, Baha A, Oh Y-M, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*. 2017;(April 2016):382–97.
30. Furness T, Joseph C, Naughton G, Welsh L, Lorenzen C. Benefits of whole-body vibration to people with COPD: a community-based efficacy trial. *BMC Pulm Med*. *BMC Pulmonary Medicine*; 2014;14(1):1–7.
31. Neves CDC, Lacerda ACR, Lage VKS, Soares AA, Chaves MGA, Lima LP, et al. Whole-body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD. *J Appl Physiol*. 2018;125:520–8.
32. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215–20.
33. Porto EF, Castro AAM de, Schmidt VGS, Rabelo MH, Kumpel C, Nascimento OA, et al. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1233–9.
34. Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and anti-oxidative status in older adults. *Exp Gerontol*. Elsevier; 2018;110(May):291–7.

4.6 ARTIGO 5 - WBV AND VITAMIN D ARE ABLE TO IMPROVE HEART RATE VARIABILITY IN OLDER PATIENTS WITH COPD

Authors' full name(s), affiliations, and email addresses:

Maíra Florentino Pessoa ^a (MSc) - corresponding author ORCID 0000-0001-6289-735X
mairapessoa@yahoo.com.br

Daniela Cunha Brandão ^a (PhD)
daniellacunha@hotmail.com

Helga Cecília Muniz de Souza ^a (MSc)
helgamuniz@yahoo.com.br

Alanna Paula Vasconcelos da Silva ^a (Physicaltherapist)
alanna.vasconcelos@hotmail.com

Rafaela dos Santos Clemente ^a (Physicaltherapist)
lelaclemente@gmail.com

Erika Alves Marinho de Andrade ^a (Physicaltherapist)
erika_andrade18@hotmail.com

Armèle Dornelas de Andrade ^a (PhD)
armeledornelas@yahoo.com

Affiliation – ^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife,
Brazil.

Adress: Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária CEP: 50.740-560 BRAZIL
Phone/Fax: +55 (81) 2126 8694

INTRODUCTION

The heart rate variability (HRV) may to provide a quantitative evaluation of the neurovegetative system control, allowing bands identification in very low frequency (VLF) with ranges between 0.003 to 0.04 Hz, the low frequency (LF) between 0.04 to 0.15 Hz and high frequency (HF), with frequency ranges of 0.15 to 0.4 Hz, even in short-term recordings (1). While the VLF is not associated to a single physiological phenomenon, associating sympathetic system, temperature and renin-angiotensin system, the others can be used as indicator of the neurovegetative control status, since LF are associated with sympathetic tone and HF is associated with parasympathetic tone, being sympathovagal balance estimated by the LF/HF ratio (2).

The HRV indexes can have prognostic value in several diseases, especially those with exercise intolerance, as in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (3). In COPD patients, prolonged Q-T interval is predictive of poor survival (4), besides the cardiovascular function be influenced by structural and functional changes in the respiratory system (5) in these patients, the low level of physical activity added to aged, are responsible for several disturbance on autonomic nervous system (ANS) regulation.

Disturbances in autonomic modulation in COPD patients are usually related to injurious as arrhythmias, conduction disorders, low heart rate recovery, increase in cardiovascular risk and sudden death. Previous work with HRV in COPD patients, having demonstrated that this patients, in all ages, decreasing HRV at rest, when compared with control subjects at same age (6).

Other factor which can influence the ANS in COPD patients is the insufficiency in vitamin D levels in these patients, since vitamin D levels influences smooth cell proliferation, vascular calcification, coronary atherosclerosis and raises in blood pressure, all which influence risk of cardiovascular disease and can cause dysfunctional ANS (7).

However, it can be possible to influence on autonomic modulation through improves in physical activity level, that is the mainly component in pulmonary rehabilitation (8). In patients who have difficulties in follow the conventional program, the whole body vibration (WBV) appear as an fit exercise for older patients with respiratory intolerance, because it does not present excessive effort or joint mobilization, being applied in short periods of up to 30 seconds, favoring the patient adaptation to the protocol (9).

Apart from the shortage of literature based on the ANS on COPD, knows that there is a worst prognostic when there is low activity levels and advanced age, can lead to deregulation in the autonomic nervous system balance, as well as the association between

vitamin D deficiency and HRV indices must be examined in terms of clinical importance. For this, we hypothesize that vitamin D supplementation summed up to exercise in WBV could improve HRV values in these patients. Thus, the objective of the study was verify the LF, HF and LF/HF ratio in older patients with COPD when is associated a chronic exercise program in WBV and weekly vitamin D supplementation, as well as evaluate the CAT index.

METHODS

Study design and ethical considerations

Was a controlled randomized double blind clinical trial with allocation concealment performed in Cardiopulmonary Laboratory at Federal University of Pernambuco. A blind researcher have performed the pre and post evaluations, with a second blind researcher performing the training and a third blind researcher being responsible for randomization in the free site www.randomization.com and retaining the allocation in opaque sealed envelope, opened by second researcher only when protocol starts, and volunteers also unaware the group to which they belonged.

The study was approved by local Ethics Committee under number 1.531.056 and follow the Helsinki regulation, with all subjects have signed the formal consent of participation. The sample was composed by older patients with COPD and protocol is registered in www.clinicaltrials.com, number NCT03679325.

Sample and inclusion criteria

Were included older patients with COPD between 60 to 75 years (10), all genders, sedentary according to International Physical Activity Questionnaire – IPAQ (11), body mass index (BMI) between 22.9 and 28 kg/m² (12). The patients should have clinical-functional diagnosis according to Gold Obstructive Lung Disease (GOLD) (4) and should not be using corticosteroids or have used this drug in a stable way without dosage or medication modifications for at least one year.

Were excluded the current smokers, patients with COPD who have expressed dyspnoea in the supine position, who had episodes of exacerbation in the last three months, those participants of pulmonary rehabilitation programs in last year, those who were taking vitamin D at who used home oxygen therapy, or in long-term beta-blocker therapy. Also were excluded patients with COPD-associated comorbidities, especially cardiovascular, with labyrinthitis, metallic prosthesis, and those who had difficulties in training adaptation.

Evaluation and Outcome measures

The evaluation began with the measurement of spirometry and manovacuometry for qualify the sample, according to the ATS recommendations (13), followed by 25-hidroxivitamin D (25(OH)D) evaluation in venous blood forwarded to a local laboratory after collection into vacutainer tube containing EDTA. The vitamin D level had considered as normal values between 30 - 40 ng/ml, insufficiency between 20 - 29 ng/ml and deficiency when lower than 20 ng/ml (14).

The HRV indices were collected based in the 10 minutes window, being used the 5 middle minutes (300 seconds), the short-term recording, according to European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Guidelines for the HRV measurement (15).

After recommendations provided by the researcher on the previous day, about abstain from alcohol and caffeine-containing food and drink and about the complete sleep, as well as on the exam day were requested to eat a light meal at 2 hours prior to exam and avoid the bronchodilators use, come back after the exam finalization. The volunteer has received a brief explanation about procedures, stating that should remain silent and vigilant during evaluation time (15).

All evaluations have occurred in the morning, before 09:00 hours, avoiding the cortisol peak and circadian rhythm interference. The volunteer keep in dorsal decubitus with a small pillow, in a room maintained at 23° Celsius and lights off during the 10 minute of exam and a researcher collect the breathing each minute, discarding the minute that respiratory rate was less than 10 incursions, if it existed, avoiding interference of the vagal-mediated respiratory component of HRV (15).

The HRV data were collected with a Polar electrode (Polar® Electro, model V800, Finland) equipment has previously been validated for the capture of beat-to-beat HR and its use in HRV analysis (16). The device was dampened and placed following Polar's guidelines, at middle of chest wall, over sternal bone, under the pectoral line, fixed by an elastic belt, and skin was cleaned (shaved if necessary). The bluetooth information was send to heart rate receiver, adjusted to record beat – to – beat heart rate (R-R interval), in the researcher wrist.

The indexes analyzed the 300 consecutive cardiac beats collected using the most stable interval of tracing in each 10 minutes collected, selected after digital and manual filtering, thus avoiding premature, ectopic beats or artifacts (8). Were used and included in the data analysis only samples with more than 95% of sinus beats. The beats were record at Polar

Flow (Polar® Flow Program, Finland), and processed by free available software Kubios® (Biosignal Analysis and Medical Image Group, University of Kuopio, Physics, Finland).

The time-domain analysis concerns the statistical representation of the variation in normal – to – normal (NN) intervals. The follow three time domain HRV parameters were analyzed: the mean of heart rate, the SDNN (standard deviation of NN consecutive intervals, with time expressed in milliseconds (ms)), both marker of global sympathovagal balance, and the rMSSD (root mean square of successive differences between NN consecutive intervals, with time expressed in ms) a marker of vagal or parasympathetic activity) (16). Another analysis in the time domain is the Poincaré plot, a two-dimensional and geometric method that analyzes the dynamics of the HRV, where the R-R intervals determine points in cartesian plane.

The frequency-domain analysis allows for the identification of sympathetic and parasympathetic contributions of HRV. The Fast Fourier Transformation (FFT) algorithm allowed the analysis of the components of the spectrum density, quantifying into different frequency bands. Three frequency domain HRV parameters were analyzed: the spectral components low frequency (LF, between 0.004 to 0.15 Hz), modulate by parasympathetic and sympathetic activities) and high frequency (HF, between 0.15 to 0.40 Hz), a marker of parasympathetic activity, both expressed in miliseconds squared (ms^2), as well as the LF/HF ratio, marker of global sympathovagal balance (16). Additionally, normalized unit LF and HF were calculated (nuLF and nuHF),

Was applied the instrument for quantifying COPD impact, the COPD Assessment Test (CAT). The CAT is composed by eight items, named cough, phlegm, chest tightness, breathlessness, activity limitations at home, confidence leaving home, sleep, and energy, each one there is a range from zero to five, and the sum generating a score. The clinical impact is classified in mild, when achieved the range between 6-10 points, moderate in 11-20, severe in 21-30, and extremely severe in 31-40 range (17).

Intervention

Before start the training, a second researcher has opened the sealed opaque envelop where there were the previous designation to the vitamin D supplementation or placebo.

COPD D – performed 3 months of WBV receiving a vitamin D dose once a week;

COPD placebo – performed the same WBV protocol receiving a placebo D dose once a week;

The WBV training was composed by 12 consecutive weeks, three times per week, using a MY3 vibrating platform, synchronous and tri-axial (Power Plate®, model MY3,

United Kingdom), with 35 Hz of frequency and 04 mm of amplitude. The vibratory stimulus was applied in the orthostatic position with feet separated by 20 centimeters, with volunteers barefoot, with knees at 15° of the semi-flexion and their arms extended, holding the platform support (18). The WBV time was progressive, with 10 minutes in the first month, progressing to 20 and 30 in the following months, considered safe time for vibratory stimulus, in low, medium or high doses according to ISO 2631-1 (19)

The vitamin D₃ supplementation (concentration of 200 IU/ drop) have occurred in the first weekly session, with weekly dose for volunteers younger than 70 years was 21 drops, and for over than 70 years, was 28 drops, diluted in 180ml of water (14). The placebo groups have received the same dose-drops according to age, but the dose was composed by a mixture of water, one drop of aniline and 30 drops of mineral oil, packed in a similar bottle, labeled exactly as vitamin D₃, differing only in the lid color, also administrated on 180 ml of water. The placebo groups received vitamin D₃ free of charge during 3 months, as well as guidelines for residential use, after the protocol completion

Statistical Analysis

The sample size estimation has used the free software G-power 3.1.1[®] (Behavior Research Methods, Instruments & Computers, Universität Kiel, Germany) in a pilot study with fifteen older patients with COPD using vitamina D when compared the placebo group. The program has suggested 14 patients to distinguish a statistically significant difference at least 3 beats/min after an intervention can indicate a clinically important change comparing before and after training (20).

The statistical analysis was carried out in SPSS version 20.0 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, IL, USA), accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a two-sided test. For data verification, was used the Shapiro-Wilk test and after normality verification, were applied the unpaired Student's t-test was used for the intergroup analysis, representing data with mean and standard deviation.

RESULTS

Fourth older patients with COPD (65.7 ± 3.05 years) were recruited to participate the data collection. The initial evaluation prior to randomization was withdrawn five patients, while the rest of them have started the chronic training. Prior to the study completion, there are three losses in COPD D group, two losses in COPD Placebo group, had caused by change

of residence or need to care their grandchildren. All remaining 30 volunteers successfully completed the exercise protocol, according to Figure 1.

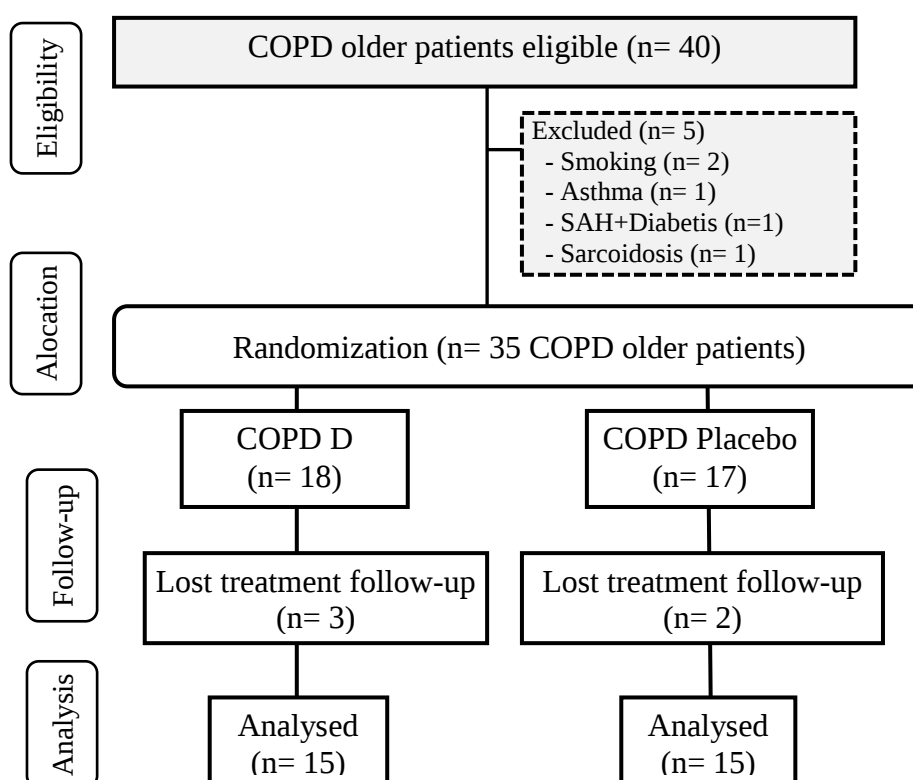


Figure 1. Flowchart of the volunteers.

At baseline, there were no significant differences in anthropometric and vital signs data did not present differences between groups, as shown in Table 1.

Table 1. Baseline for anthropometric variables and vital signs between groups.

VARIABLES	GROUPS		P value
	COPD D (n=15)	COPD Placebo (n=15)	
Gender (m/f)	8/7	10/5	NS
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 0.9 [21.5 – 27.6]	23.1 ± 0.5 [22. – 26.8]	NS
RR (ipm)	18.6 ± 0.9 [12.3 – 22.5]	18.2 ± 1.1 [13.3 – 20.8]	NS
SBP (mmHg)	125.3 ± 1.7 [124.2 – 130.4]	122.1 ± 1.9 [118.0 – 128.6]	NS
DBP (mmHg)	81.7 ± 1.1 [79.7 – 83.7]	80.4 ± 0.9 [78.4 – 83.5]	NS
GOLD level I	2	3	NS

GOLD level II	4	5	NS
GOLD level III	5	4	NS
GOLD level IV	4	3	NS
Vitamin D deficiency	5	4	NS
Vitamin D insufficiency	5	4	NS
Normal vitamin D level	5	7	NS

male; f= female; Kg= kilograms; cm= centimetres; BMI= body mass index; m² = squared metres; RR= respiratory rate; ipm= incursions per minute; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; mmHg = millimeter of mercury; NS = non-significant. Data expressed as mean $\pm$ SD and confidence interval. p<0.05 (Shapiro-Wilk and Levene tests).

The CAT index, which before intervention were 31 ± 2 in COPD D group and 29 ± 2 in COPD Placebo group has had significant decreases after training. The COPD D has achieved 15 ± 4 points and COPD Placebo group has achieved 20 ± 3 , with p=0.01 between groups.

Similar improvements were shown in autonomic modulation in intragroup and mainly in intergroup analysis after protocol, according to Table 2.

Table 2. Heart rate variability indices between groups.

VARIABLES	GROUPS					
	BEFORE			AFTER		
	COPD D (n=15)	COPD Placebo (n=15)	P value	COPD D (n=15)	COPD Placebo (n=15)	P value
<i>Time domain</i>						
HR (beats/minute)	77.4 ± 5.9 [69.2 - 81.0]	77.6 ± 6.1 [67.3 - 82.4]	NS	63.0 ± 12.6 [52.8 - 80.0]	67.1 ± 14.7 [58.7 - 82.3]	0.04
SDNN (ms)	23.0 ± 9.2 [18.4 - 28.6]	24.9 ± 8.2 [16.4 - 27.5]	NS	33.6 ± 19.2 [23.8 - 43.4]	28.6 ± 12.0 [18.1 - 39.1]	0.03
rMSSD (ms)	13.5 ± 7.5 [9.5 - 17.1]	12.6 ± 7.0 [9.2 - 16.6]	NS	14.7 ± 7.8 [10.4 - 20.1]	13.3 ± 3.0 [9.7 - 18.9]	NS
<i>Frequency domain</i>						
LF (ms ²)	311.6 ± 297.5 [256.4 - 464.8]	324.1 ± 279.5 [264.1 - 444.3]	NS	465.9 ± 358.6 [167.2 - 564.0]	387.1 ± 259.5 [110.0 - 576.2]	< 0.01
HF (ms ²)	262.3 ± 149.6 [121.8 - 303.5]	223.3 ± 189.2 [110.7 - 300.3]	NS	250.4 ± 101.1 [227.7 - 314.5]	280.9 ± 129.9 [224.3 - 327.4]	NS
LF/HF	2.5 ± 1.4 [1.3 - 6.0]	2.0 ± 1.4 [1.1 - 7.7]	NS	3.9 ± 0.6 [1.0 - 7.2]	3.3 ± 0.4 [1.9 - 7.8]	< 0.01
nuLF	37.8 ± 22.8 [30.4 - 61.3]	38.9 ± 20.2 [27.3 - 57.2]	NS	24.0 ± 9.8 [12.6 - 45.5]	29.0 ± 7.8 [19.6 - 47.2]	0.04
nuHF	61.8 ± 23.1	60.8 ± 33.1	NS	65.8 ± 8.8	60.6 ± 8.0	NS

[43.7 - 89.9]	[34.3 - 92.6]	[54.6 - 85.5]	[52.5 - 80.3]
---------------	---------------	---------------	---------------

HR= mean of heart rate; SDNN= standard deviation of NN consecutive intervals; ms= time in milliseconds; rMSSD= root mean square of successive differences between NN consecutive intervals; LF= low frequency; ms²= milliseconds squared; HF= high frequency; nu= normalized unit and NS= non-significant.

Data expressed as mean $\pm$ SD and confidence interval.

p<0.05

(unpaired T-Student test).

The Poincaré plots have shown changes after intervention protocol in both groups, as well as the vitamin D supplementation led to an increase in the dispersion of points, according to Figure 2.

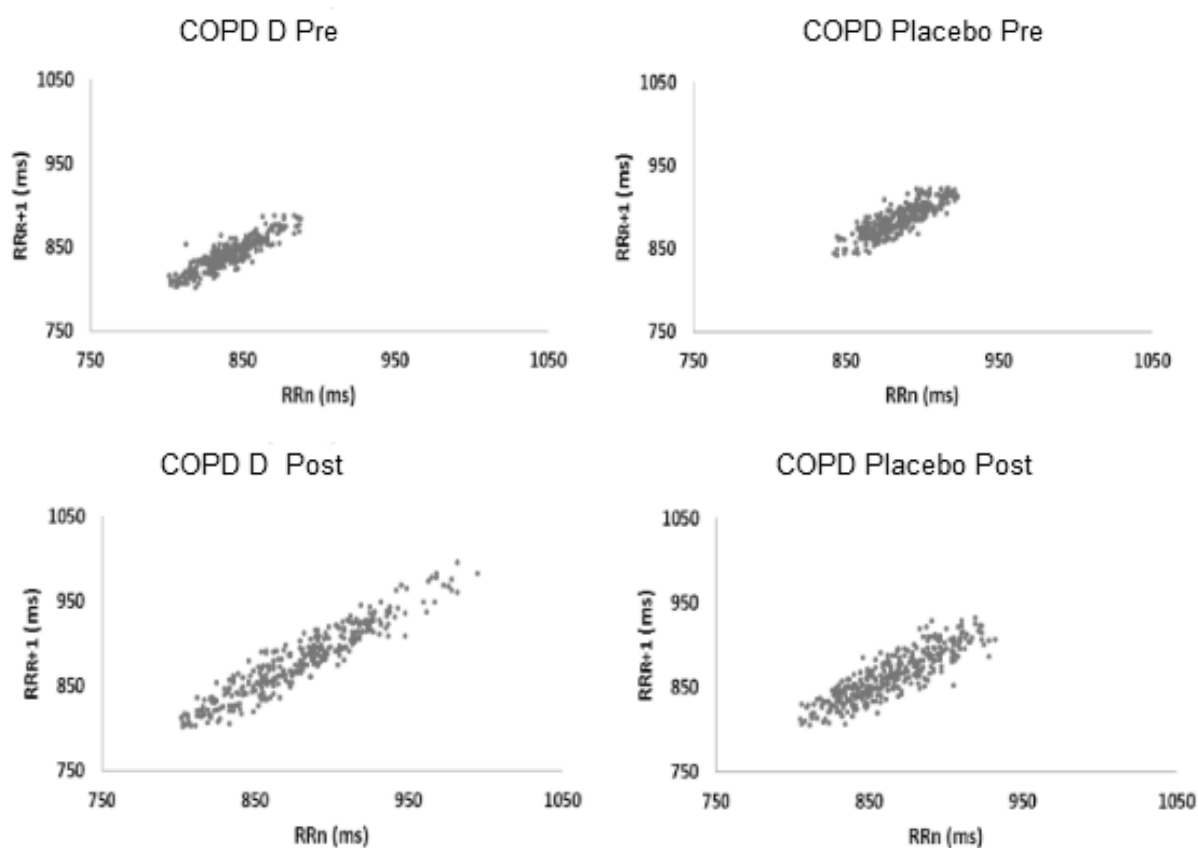


Figure 2. Poincaré plots of pre and post intervention, comparing groups.

DISCUSSION

As far as we know, this is the first study that demonstrates the beneficial use of vitamin D supplementation added to WBV exercise on COPD patients. The findings suggest that vitamin D can positively improve the autonomic modulation with improvements in frequency and time domains, and change the CAT scores. Another important point presented

in study is that frequency domain analyses is the most sensitive autonomic nervous system analyses, has been recommended as the gold standard for short term measurements of HRV analyses (15).

The mechanism of HRV decrease in older patient with COPD is not yet elucidated. An hypothesis is that high parasympathetic tone, inherent to bronchospasm, could starts a compensatory defense mechanism, where COPD increases its sympathetic activity seeking to adjust the exacerbate parasympathetic action (6). As a result, with both systems overloaded, large variations are impossible. However, the exercise practice could change this basal condition, since can decrease catecholamine levels and modify sympatho-vagal balance (21). Summed up, the vitamin D level also can affect the cardiac autonomic activity, with increases in vitamin D resulting in diminished rates of cardiac contraction/ relaxation (7).

The mean heart rate is known for can be used as a reliable clinical assessment tool for measure the effectiveness of intervention on HRV in COPD patients. Sima et al. in 2017, evaluating the reliability of short-term measurement of HRV during spontaneous breathing in older patients with COPD, achieved that a change of 3 beats/min after an intervention, is adequate to indicate a clinically important change in HRV (20). This mean that WBV is enough to promote changes in HRV in Older COPD patients, and that when WBV is added to vitamin D supplementation, these gains are larger than exercise protocol alone, and promotes cardiovascular risk protection (20,22).

Some systematic reviews (2,22) have demonstrate that exercises protocol cannot promote changes in SDNN, rMSSD, HF, LF or normalized values. However, studies with WBV protocols (23–25) in older healthy adults are able to change these time and frequency domain parameters. An explanation for this result is that WBV is capable to promote responses similar to aerobic and resistive exercises (26). On the other hand, the influence of WBV not yet was evaluated into COPD patients.

The lower basal SDNN values in COPD patients is associated with reduced function of the left ventricle (7). Thus, the increase in SDNN after intervention protocol, is in line with previous WBV results, and mainly after vitamin D use, could have wide benefits, since that patients with COPD present left ventricle hypertrophy, even at the beginning of disease, that can compromise the cardiac efficiency (27).

The LF and nuLF are indicators of sympathetic activity regulation in the sinus node, whose reduction is related to a higher risk of sudden death (7). The improvements caused by vitamin D in LF and normalized values can contribute to sympathetic nervous system activation, which have an important role in the regulation of energy expenditure. Thus,

elevations in sympathetic tone associated with 25(OH)D raises may contribute to decreases in cardiomyocyte energy expenditure (7) its improvement therefore represents an important effect of protocol.

Being the LF mainly a component of sympathetic system and HF a marker of parasympathetic activity, is reasonable to suppose that LF/HF ratio increases in sympathetic stimulation and decreases in vagal stimulation. In this study, the WBV protocol added to vitamin D supplementation can promote a shift toward, increasing sympathetic tonus, which may adjust the autonomic modulation (16) for older patients with COPD.

Other exercise training benefit on autonomic modulation is that almost all kinds of exercise, including WBV, restores the respiratory tolerance, leading to adaptations in respiratory pattern that influence the sympathetic and vagal modulation (28). This is caused by the synchronization between HR oscillatory pattern and the respiratory cycle, in an occurrence known as respiratory sinus arrhythmia. This means that in inspiration moment, HR increases mainly due to the vagal withdrawal effect on the sinus node, while, during expiration moment, the parasympathetic activity is regulated and HR decreases. The respiratory sinus arrhythmia significantly decreases the sympathovagal balance, markedly increasing vagal modulation on the sinus node (29). With regularization of respiratory pattern occurred after training, this effect loses its importance.

A qualitative analysis of the Poincaré plots demonstrates that vitamin D supplementation led to a greater dispersion of points, as well as long-term RR intervals, indicating an increase in HRV. However, this raise was less accentuated in the COPD placebo group, showing that this group has minor improvements than COPD D. Since HRV raises are related to increase in self-related quality of life (6), the HRV improvements could be expected major CAT punctuation, showing that COPD D patients presented enhanced sympathetic response and reduced parasympathetic tone, with an HRV complexity reduction, and these values may influence in COPD symptom perception.

This study does possess a limitation that deserves to be mentioned. Because of the selection criteria of patients with more than 95% of sinus beats, the sample is not fully representative of the entire COPD population, since it does not include patients with arrhythmias. This selection criteria was necessary to not compromise the data recording and analysis.

However, the study has positive implications for professionals who work with older patients with COPD in exercise protocols. The results presented about HRV might lead to an effective improvement in pulmonary rehabilitation in a clinical setting, with orientation to

tracking vitamin D in these patients, as well as point to the new exercise strategy, able for all COPD patients.

REFERENCES

1. Becerra-Luna B, Martínez-Memije R, Cartas-Rosado R, Infante-Vázquez O, Sánchez-García JC, Sánchez-Pérez G. Optimal Window for the Estimation of Very Low Frequency Content in Heart Rate Variability Analysis. In: Lhotska L., Sukupova L., Lacković I. IG, editor. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. 1st ed. Springer Singapore; 2019. p. 331–4.
2. Mohammed J, Derom E, Van Oosterwijck J, Da Silva H, Calders P. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Physiother (United Kingdom)*. The Chartered Society of Physiotherapy; 2018;104(1):36–45.
3. Caram LM de O, Ferrari R, Naves CR, Coelho LS, do Vale SA, Tanni SE, et al. Fatores de risco de doença cardiovascular em pacientes com DPOC : DPOC leve / moderada versus DPOC grave / muito grave. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):179–84.
4. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Glob Obstr Lung Dis*. 2018;(1–142):<http://www.goldcopd.org>.
5. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J COPD*. 2016;10:95–109.
6. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased Heart Rate Variability in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 1994;106(5):1432–7.
7. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, Lee SY, Cho BM. 25-Hydroxyvitamin D and Its Relationship with Autonomic Dysfunction Using Time- and Frequency-Domain Parameters of Heart Rate Variability in Korean Populations: A Cross-Sectional Stud. *Nutrients*. 2014;25(6):4373–88.
8. Ricci-Vitor AL, Bonfim R, Fosco LC, Bertolini GN, Ramos EMC, Ramos D, et al. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(6):793–801.

9. Sá-Caputo D, Gonçalves CR, Morel DS, Marconi EM, Fróes P, Rufino R, et al. Benefits of Whole-Body Vibration, as a Component of the Pulmonary Rehabilitation, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review with a Suitable Approach. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2016;2016.
10. WHO. Millennium Development Goals (SDGs) MDG 8: Develop a Global Partnership for Development. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010. p. 1–107.
11. Matsudo S. Classificação do nível de atividade física IPAQ. *Cent Coord do IPAQ no Bras Celafiscs*. 2007;42299643.
12. Organización Panamericana de la Salud. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): preliminary report. In: OPAS. 2002. p. 1–93.
13. ATS/ ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153–61.
14. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35.
15. TaskForce of the ESC and the NASPE (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354–81.
16. Giles D, Draper N, Neil W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016;116(3):563–71.
17. Silva GPF da, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhaes CB de A, Pereira EDB. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402–8.
18. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, Cardinale M, Degens H, Felsenberg D, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(3):193–8.
19. International Organization for Standardization. ISO 2631-1 (1997 E): Mechanical vibration and shock - Evaluation of human exposure to whole-body vibration - Part 1: General requirements. 1st ed. Geneva: ISO; 1997 p. 1–7.
20. Sima CA, Inskip JA, Sheel AW, van Eeden SF, Reid WD, Camp PG. The reliability of short-term measurement of heart rate variability during spontaneous breathing in

- people with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2017;23(6):338–42.
21. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, Huang CY, Huang HC, Chu WH, et al. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Hear Lung J Acute Crit Care*. Elsevier Inc; 2014;43(3):249–55.
 22. Ferreira LF, Rodrigues GD, Soares PP da S. Quantity of Aerobic Exercise Training for the Improvement of Heart Rate Variability in Older Adults. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(2):157–62.
 23. Wong A, Alvarez-Alvarado S, Kinsey AW, Figueroa A. Whole-Body Vibration Exercise Therapy Improves Cardiac Autonomic Function and Blood Pressure in Obese Pre- and Stage 1 Hypertensive Postmenopausal Women. *J Altern Complement Med*. 2016;22(12):970–6.
 24. Licurci M das GB, Fagundes A de A, Arisawa EALS. Whole body vibration and blood glucose levels in elderly people: a pilot study. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2017;27(4):130–6.
 25. Wong A, Figueroa A. Effects of whole-body vibration on heart rate variability: Acute responses and training adaptations. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;1–7.
 26. Bogaerts ACG, Delecluse C, Claessens AL, Troosters T, Boonen S, Verschueren SMP. Effects of whole body vibration training on cardiorespiratory fitness and muscle strength in older individuals (a 1-year randomised controlled trial). *Age Ageing*. 2009;38(4):448–54.
 27. Philip M. Short, Anderson WJ, Elder DHJ, Struthers AD, Lipworth BJ. Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2015;193(4):487–95.
 28. Tripathi K. Respiration and heart rate variability: A review with special reference to its application in aerospace medicine. *Indian J Aerosp Med*. 2004;48(1):64–75.
 29. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MPR, de Souza AS, Alencar MCN, Arbex FF, et al. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J COPD*. 2015;10(1):1651–61.

5 CONCLUSÕES

Os voluntários idosos e os pacientes idosos com DPOC que participaram do estudo obtiveram respostas diferentes à suplementação de vitamina D associada ao protocolo de VCI. O exercício por si promoveu aumentos em relação aos valores da linha de base, mas quando agregado à suplementação vitamínica, obteve resultados ainda mais importantes para os pacientes idosos com DPOC.

Embora seja um treinamento inespecífico, do ponto de vista funcional, o protocolo crônico de VCI e vitamina D gerou aumento da distância percorrida, melhora do equilíbrio e da velocidade de marcha, da força de músculos respiratórios e da força periférica, sem contudo alterar a composição corporal em relação ao conteúdo muscular, com maiores incrementos nos pacientes idosos com DPOC em relação aos idosos saudáveis, por possuírem anteriormente maiores limitações funcionais.

Em relação ao perfil inflamatório, o exercício crônico gerou repercussões sobre os níveis plasmáticos do BDNF permitindo a diminuição nos níveis séricos desta variável em ambas as populações, com diferenças maiores nos grupos com DPOC, em virtude destes apresentarem maiores valores iniciais deste parâmetro inflamatório, o que reflete uma resposta favorável ao protocolo de exercício e suplementação instituídos.

Vale ressaltar que estes resultados devem ser extrapolados para uso na prática clínica, considerando a necessidade de triagem do nível de vitamina D em pacientes idosos com DPOC, dado o elevado nível de insuficiência e deficiência vitamínica nessa população. Da mesma forma, a suplementação deve ser considerada e orientada, em virtude dos ganhos reportados tanto na capacidade funcional, quanto na qualidade de vida e no perfil inflamatório. Além disso, a prática de exercício para estes pacientes deve ser estimulada, mesmo nos que possuem dificuldades em adaptação à protocolos mais intensos, podendo ser instituída a VCI como modalidade de adesão à reabilitação pulmonar, para na sequência, fazer a progressão do exercício até a posterior alta do paciente.

Devemos considerar que novas pesquisas com ambas as intervenções são necessárias a fim de avaliar uma variabilidade maior de parâmetros, tais como perfil imunomodulador do exercício e vitamina, para então instituir na prática clínica o uso de suplementação.

REFERÊNCIAS

- ALBASINI, A.; KRAUSE, M.; REMBITZKI, I. The whole body vibration as treatment. In: **Using whole body vibration in physical therapy and sport: clinical practice and treatment exercises**. 1^a ed. London: Elsevier Ltd, 2010. p. 38–71.
- AMORIM, P. B. et al. Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 5, p. 504–512, 2014.
- ATS/ ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on respiratory muscle testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 518–624, 2002.
- ATS/ ERS TASK FORCE. General considerations for lung function testing. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 1, p. 153–161, 2005.
- ATS/ACCP. American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 10, p. 1451, 2003.
- ATS. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–117, 2002.
- AUSTIN, V. et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? **Clinical Science**, v. 130, n. 13, p. 1039–1050, 2016.
- BABA, R. et al. Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 28, n. 6, p. 1567–1572, 1996.
- BABA, R. et al. Role of the oxygen uptake efficiency slope in evaluating exercise tolerance. **Archives of Disease in Childhood**, v. 81, n. 1, p. 73–75, 1999a.
- BABA, R. et al. Reproducibility of the oxygen uptake efficiency slope in normal healthy subjects. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 39, n. April, p. 202–206, 1999b.
- BARBOSA, A. T. F. et al. Fatores associados à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 63–73, 2017.
- BARNES, P. J. Future Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Comorbidities. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 8, p. 857–864, 2012.
- BECERRA-LUNA, B. et al. Optimal Window for the Estimation of Very Low Frequency Content in Heart Rate Variability Analysis. In: LHOTSKA L., SUKUPOVA L., LACKOVIC I., I. G. (Ed.). . **World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018**. 1. ed. [s.l.] Springer Singapore, 2019. v. 68/2p. 331–334.
- BÉDARD, M. E. et al. Reduced heart rate variability in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease independent of anticholinergic or β -agonist medications. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 7, n. 6, p. 391–397, 2010.

BERTUCCI, W. M. et al. Effect of whole body vibration in energy expenditure and perceived exertion during intense squat exercise. **Acta of Bioengineering and Biomechanics**, v. 17, n. 1, p. 87–93, 2015.

BIERMANN, W. Influence of cycloid vibration massage on trunk flexion. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 39, n. 6, p. 219–224, 1960.

BOGAERTS, A. C. G. et al. Effects of whole body vibration training on cardiorespiratory fitness and muscle strength in older individuals (a 1-year randomised controlled trial). **Age and Ageing**, v. 38, n. 4, p. 448–454, 2009.

BORG, G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. **Scandinavian Journal of Work, Environment and Health**, v. 16, n. suppl 1, p. 55–58, 1990.

BOSSUYT, P.; LEEFLANG, M. Chapter 6: Developing Criteria for Including Studies. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. [s.l: s.n.].

BOUTIN, R. D. et al. Sarcopenia: Current concepts and imaging implications. **American Journal of Roentgenology**, v. 205, n. 3, p. W255–W266, 2015.

BRAZ JUNIOR, D. S. et al. Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 10, p. 125–132, 2015.

BRITTO, R. R. et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 6, p. 556–563, 2013.

BRUM, D. G. et al. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 72, n. 2, p. 152–156, 2014.

CABRERA, Á. J. R.; HERNÁNDEZ, L. A. El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. **MediSur**, v. 14, n. 5, p. 591–599, 2016.

CAHALIN, L. P. et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. **Heart Failure Reviews**, v. 18, n. 1, p. 79–94, 2013.

CAKAR, H. I. et al. Whole-body vibration-induced muscular reflex: Is it a stretch-induced reflex ? **Journal of Physical Therapy and Science**, v. 27, p. 2279–2284, 2015.

CALDEIRA, M. H. R. et al. Alterações neuroinflamatórias e imunológicas na fragilidade e infecção por citomegalovírus. **Geriatrics & Gerontologia**, v. 4, n. 2, p. 107–112, 2010.

CAMARDA, S. R. A. et al. Comparação da Frequência Cardíaca Máxima Medida com as Fórmulas de Predição Propostas por Karvonen e Tanaka. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 311–314, 2008.

CARAM, L. M. O. et al. Fatores de risco de doença cardiovascular em pacientes com DPOC : DPOC leve / moderada versus DPOC grave / muito grave. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 3, p. 179–184, 2016.

CARDIM, A. B. et al. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. **Respiratory Care**, v. 61, n. 11, p. 1552–1559, 2016.

CARDINALE, M.; POPE, M. H. The effects of whole body vibration on humans : Dangerous or advantageous ? **Acta Physiologica Hungarica**, v. 90, n. 3, p. 195–206, 2003.

CARDINALE, M.; WAKELING, J. Whole body vibration exercise: Are vibrations good for you? **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 9, p. 585–589, 2005.

CAVALCANTE, I. G. M. et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of Bsm1 polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. **Experimental Gerontology**, v. 66, p. 10–16, 2015.

CHERIAN, A. J. et al. A study to evaluate the correlation between Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (Tinetti Poma) with Functional Reach Test (FRT) and Timed UP and Go Test (TUG) in assessing balance among elderly. **Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy**, v. 10, n. 3, p. 203–207, 2016.

CHUNG, J. H. et al. Association between sarcopenia and metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2008 to 2011. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, n. 1, p. 82–89, 2015.

ÇOLAK, Y. et al. Low concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and long-term prognosis of COPD: a prospective cohort study. **American Journal of Critical Care Medicine**, v. 197, p. A8-10, 2018.

COSTA, C. H.; RUFINO, R.; LAPA E SILVA, J. R. Células inflamatórias e seu mediadores na patogênese da DPOC. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 347–354, 2009.

DAVALLI, P. et al. EROS, cell senescence , and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1–18, 2016.

DE ARAUJO, C. L. P. et al. Pulmonary rehabilitation and BDNF levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, p. 2–29, 2018.

DE VET HCW, EISINGA A, RIPHAGEN II, AERTGEERTS B, P. D. Chapter 7: Searching for Studies. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. [s.l: s.n.]. v. 14p. 137–138.

DEEKS, J.; WISNIEWSKI, S.; DAVENPORT, C. Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. [s.l: s.n.]. p. 1–15.

DODDS, R. M. et al. Global variation in grip strength: A systematic review and meta-analysis of normative data. **Age and Ageing**, v. 45, p. 209–216, 2016.

EAGAN, T. M. L. et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. **Respiratory Research**, v. 13, p. 1–10, 2012.

ECHAVE-SUSTAETA, J. M. et al. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease . Related to disease severity ? **International Journal of COPD**, v. 9, p. 1307–1314, 2014.

FERRARI, R. et al. Relation between systemic inflammatory markers, peripheral muscle mass, and strength in limb muscles in stable COPD patients. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 1553–1558, 2015.

FERRIS, L. T.; WILLIAMS, J. S.; SHEN, C. L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 4, p. 728–734, 2007.

FIGUEIREDO, I. M. et al. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. **Acta Fisiátrica**, v. 14, n. 2, p. 104–110, 2007.

FONSECA, F. R. et al. Validação de um sistema de análise de impedância bioelétrica para a avaliação da composição corporal de pacientes com DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 4, p. 315–320, 2018.

FU, J. et al. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD. **CHEST Journal**, v. 148, n. 3, p. 618–629, 2016.

FURNESS, T. et al. Whole-body vibration as a mode of dyspnoea free physical activity: A community-based proof-of-concept trial. **BMC Research Notes**, v. 6, n. 1, p. 1, 2013.

FURNESS, T. et al. Benefits of whole-body vibration to people with COPD: a community-based efficacy trial. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2014.

GARROD, R. et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Primary Care Respiratory Journal**, v. 16, n. 4, p. 236–240, 2007.

GARVEY, C. et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 36, n. 2, p. 75–83, 2016.

GIMENO-SANTOS, E. et al. Endurance exercise training improves heart rate recovery in patients with COPD. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 2, p. 190–196, 2014.

GIOVANNUCCI, E. et al. A Prospective study of 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 11, p. 1174–1180, 2008.

GLOECKL, R. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A randomized controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 106, n. 1, p.

75–83, 2012.

GLOECKL, R. et al. Cardiopulmonary response during whole-body vibration training in patients with severe COPD. **ERJ Open Research**, v. 3, p. 101–2016, 2017.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global Obstructive Lung Disease**, n. 1–142, p. <http://www.goldcopd.org>, 2018.

GOUDA, E. et al. Pattern of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and in patients with bronchial asthma. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis**, v. 65, n. 2, p. 389–396, 2016.

GREULICH, T. et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

GULART, A. A. et al. Relação entre a capacidade funcional e a percepção de limitação em atividades de vida diária de pacientes com DPOC. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 22, n. 2, p. 104–111, 2015.

HANANIA, N. A.; SHARMA, G.; SHARAFKHANEH, A. COPD in the Elderly Patient. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 596–606, 2010.

HAZELL, T. J.; JAKOBI, J. M.; KENNO, K. A. The effects of whole-body vibration on upper- and lower-body EMG during static and dynamic contractions. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 32, n. 6, p. 1156–1163, 2007.

HILL, K. et al. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 30, n. 3, p. 479–486, 2007.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment , and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine Society Clinical Practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HUH, J. Y. et al. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 7, p. 918–921, 2014.

IBGE. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios (PNAD) Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção da saúde**. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2014.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 2631-1 (1997 E): Mechanical vibration and shock - Evaluation of human exposure to whole-body vibration - Part 1: General requirements** 1st ed. Geneva: ISO;, 1997.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 8041 (2005): Human response to vibration - Measuring instrumentation - 28: Mechanical Vibration and Shock** 1st ed. Geneva: ISO;, 2005.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 15197 (2013): In vitro diagnostic test systems — requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus**. 1st ed. Geneva: ISO;, p. 1–13, 2013.

ITO, K.; BARNES, P. J. COPD as a disease of accelerated lung aging. **Chest**, v. 135, n. 1, p. 173–180, 2009.

JEPSEN, D. B. et al. The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of Osteoporosis (PaVOS) - study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 19, n. 186, p. 1–9, 2018.

JING, L. et al. Serum carotenoids are inversely associated with rbp4 and other inflammatory markers in middle-aged and elderly adults. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 260, 2018.

KABBACH, E. Z. et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD : how should we interpret it ? **International Journal of COPD**, v. 12, p. 2221–2230, 2017.

KEATING, A.; LEE, A.; HOLLAND, A. E. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. **Chronic Respiratory Disease**, v. 8, n. 2, p. 89–99, 2011a.

KEATING, A.; LEE, A. L.; HOLLAND, A. E. Lack of perceived benefit and inadequate transport influence uptake and completion of pulmonary rehabilitation in people with chronic obstructive pulmonary disease: A qualitative study. **Journal of Physiotherapy**, v. 57, n. 3, p. 183–190, 2011b.

KOHLI, P. et al. Functional capacity, health status and inflammatory biomarker profile in a cohort of patients with COPD. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 35, n. 5, p. 348–355, 2015.

KOKTURK, N. et al. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. **The Clinical Respiratory Journal**, n. April 2016, p. 382–397, 2017.

KOO, H. K. et al. Conflicting role of sarcopenia and obesity in male patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e110448, 2014.

LAGE, V. K. S. et al. Acute effects of whole-body vibration on inflammatory markers in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a pilot study. **Rehabilitation Research and Practice**, p. 1–7, 2018.

LAKHDAR, R. et al. Role of accelerated aging in limb muscle wasting of patients with COPD. **International Journal of COPD**, v. 13, p. 1987–1998, 2018.

LAKHDAR, R.; RABINOVICH, R. A. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by nutritional support and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease ? **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. Suppl 12, p. S1377–S1389, 2018.

LEE, H. et al. Inflammatory biomarkers and radiologic measurements in never-smokers with COPD: A cross-sectional study from the CODA cohort. **Chronic Respiratory Disease**, v. 15, n. 2, p. 138–145, 2018.

LOTTERMAN, P. C.; SOUZA, C. A. DE; LIZ, C. M. DE. Programas de exercício físico para pessoas com DPOC: uma revisão sistemática. **Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR**, v.

21, n. 1, p. 65–75, 2017.

LOZA, M. J. et al. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Respiratory Research**, v. 13, n. 1, p. 12, 2014.

MAEDA, S. S. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014.

MAHESH, P. A. et al. Cohort Profile: The Mysuru stUdies of Determinants of Health in Rural Adults (MUDHRA), India. **Epidemiology and Health**, n. e2018027, 2018.

MARÍN, P. J. et al. Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. **The Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 23, n. 8, p. 2311–2316, 2009.

MATSUDO, S. Classificação do nível de atividade física IPAQ. **Centro Coordenador do IPAQ no Brasil- Celafiscs**, p. 42299643, 2007.

MCHUGH, D.; GIL, J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 1, p. 65–77, 2018.

MINCIULLO, P. L. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 64, n. 2, p. 111–126, 2016.

MOLLARD, P. et al. “Oxygen uptake efficiency slope” in trained and untrained subjects exposed to hypoxia. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 161, n. 2, p. 167–173, 2008.

MOREIRA, G. L. et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 1, p. 30–37, 2014.

MYERS, J. et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. **American Heart Journal**, v. 156, n. 6, p. 1177–1183, 2008.

NARULA, N. et al. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn’s Disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 62, n. 2, p. 448–455, 2017.

NEVES, C. D. C. et al. Whole-body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, p. 520–528, 2018.

OLIVEIRA, C. C. et al. Falls by individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A preliminary 12-month prospective cohort study. **Respirology**, v. 20, n. 7, p. 1096–1101, 2015.

ONOFRE, T. et al. Oxygen uptake efficiency slope as a useful measure of cardiorespiratory fitness in morbidly obese women. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–8, 2017.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): preliminary report.** OPAS. *Anais...*2002

PEAKE, J. et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise Immunology Review**, v. 21, p. 8–25, 2015.

PEREIRA, C. A. DE C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **Journal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406, 2007.

PLEGUEZUELOS, E. et al. Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, v. 18, n. 6, p. 1028–1034, 2013.

POLVERINO, F. et al. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 311, n. 4, p. L687–L695, 2016.

PORTO, E. F. et al. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 10, p. 1233–1239, 2015.

POWER, M. et al. Development of the WHOQOL-Old module. **Quality of Life Research**, v. 14, p. 2197–2214, 2005.

RAMPONI, S. et al. Pulmonary rehabilitation improves cardiovascular response to exercise in COPD. **Respiration**, v. 86, n. 1, p. 17–24, 2013.

RAUCH, F. Vibration therapy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 51, n. 4, p. 166–168, 2009.

RAUCH, F. et al. Reporting whole-body vibration intervention studies : Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. **Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions**, v. 10, n. 3, p. 193–198, 2010.

REDDY, L. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic obstructive pulmonary disease and it 's correlation with forced expiratory volume in 1 second: a tertiary care centre study. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 6, n. 7, p. 2396–2400, 2018.

REZK, N. A. S. A.; ALY, N. Y. A.; HEWIDY, A. A. H. Effect of vitamin D replacement in chronic obstructive pulmonary disease patients with vitamin D deficiency. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis**, v. 64, n. 2, p. 353–357, 2015.

RICCI-VITOR, A. L. et al. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 6, p. 793–801, 2013.

RITTWEGER, J. Vibration as an exercise modality: How it may work, and what its potential might be. **European Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 5, p. 877–904, 2010.

ROSEN, C. J. et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D

guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 4, p. 1146–1152, 2012.

SÁ-CAPUTO, D. et al. Benefits of whole-body vibration, as a component of the pulmonary rehabilitation, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a narrative review with a suitable approach. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 20, p.132-148, 2016.

SAID, A. F.; ABD-ELNAEEM, E. A. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis**, v. 64, n. 1, p. 67–73, 2015.

SALMAN, G. F. et al. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of General Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 213–221, 2003.

SANTOS, K. et al. Relationship between the functional status constructs and quality of life in COPD. **Fisioterapia em Movimento**, v. 27, n. 3, p. 361–369, 2014.

SAUCEDO MARQUEZ, C. M. et al. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 12, p. 1363–1373, 2015.

SCENA, S. et al. Computerized functional reach test to measure balance stability in elderly patients with neurological disorders. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 8, n. 10, p. 715–720, 2016.

SELVARAJAH, S. et al. Multiple Circulating Cytokines Are Coelevated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–9, 2016.

SHAHEEN, S. O. et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. **Thorax**, v. 66, n. 8, p. 692–698, 2011.

SHUMWAY-COOK, A.; BRAUER, S.; WOOLLACOTT, M. Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults Using the Timed Up & Go Test. **Physical Therapy**, v. 80, n. 9, p. 896–903, 2000.

SILVA, C. S. et al. Abordagem nutricional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Pulmão RJ**, v. 19, n. 1–2, p. 40–44, 2010.

SILVA, G. P. F. et al. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 4, p. 402-408, 2013.

SLUYTER, J. D. et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D on lung function: A randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1–14, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1–103, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Sociedade Brasileira de Diabetes. In: CLANNAD, E. (Ed.). . **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. 1. ed. São Paulo: [s.n.]. p. 383.

SOUZA, C. F. DE et al. Relação entre força e massa muscular em mulheres de meia-idade e idosas: um estudo transversal. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 5, p. 661–670, 2017.

STOLL, P. et al. Stage-dependent association of BDNF and TGF-beta1 with lung function in stable COPD. **Respiratory Research**, v. 13, n. 1, p. 116, 2014.

TAKABATAKE, N. et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: The relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 6, p. 1314–1319, 2001.

UITTERLINDEN, A. G. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene**, v. 338, n. 2, p. 143–156, 2004.

VANZELLA, L. M. et al. Complexidade do sistema nervoso autônomo em indivíduos com DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 1, p. 24–30, 2018.

VIEIRA, F. C. O. S. et al. Effects of a long-term pulmonary rehabilitation program on functional capacity and inflammatory profile of older patients with COPD. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 38, n. 5, p. E12–E15, 2018.

WASCHKI, B. et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 3, p. 295–306, 2015.

WEBER, K. et al. Personality, psychosocial and health-related predictors of quality of life in old age. **Aging & Mental Health**, v. 19, n. 2, p. 151–158, 2015.

WEI, N. et al. Optimal frequency/time combination of whole body vibration training for developing the physical performance of people with sarcopenia: A randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 31, n. 10, p. 1313–1321, 2017.

WITHAM, M. D. et al. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 53, n. 10, p. 2112–2119, 2010.

XIA, S. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, p. 1–12, 2016.

YUMRUTEPE, T. et al. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 2, p. 132–138, 2015.

ZIEGLER, D. V.; WILEY, C. D.; VELARDE, M. C. Mitochondrial effectors of cellular senescence: Beyond the free radical theory of aging. **Aging Cell**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2015.

ZUPANIC, E. et al. The effect of 4-week rehabilitation on heart rate variability and QTc interval in patients with the chronic obstructive pulmonary disease. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 6, p. 659–669, 2014.

APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO AGUDO

Data: _____ Nome: _____ Grupo J
I

Nascimento: _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ / _____ medicações: _____

Comorbidades: HAS () DM () Osteoporose () Etilista () Outros: _____

• Função Pulmonar

VEF ₁	CVF	VEF ₁ /CVF	FEF _{25-75%}
%VEF ₁	% CVF	% VEF ₁ /CVF	%FEF _{25-75%}
PI _{máx}			
PE _{máx}			
Handgrip			dominância D () E ()

• BORG e Frequência Cardíaca

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'	10'
Borg Resp										
Borg Musc										
SpO ₂										
FC										
Recuperação										

• Córtex

VO ₂ subida	VE/VCO ₂
VCO ₂ subida	Tempo
VO ₂ max	RR
VCO ₂ max	OUES
VE/VO ₂	

• Lactato

Antes	mmol/l
Depois	mmol/l

• Efeitos adversos

APÊNDICE B: FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO CRÔNICO

Data 1ª Avaliação: _____ 2ª Avaliação: _____

Nome: _____ Data Nascimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ / _____ medicações: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ MEEM: _____

Comorbidades: HAS() DM() Osteoporose() Etilista() Tabagismo() Outros: _____

• Força Muscular Respiratória

PI _{máx} Antes										
PI _{máx} Depois										
PE _{máx} Antes										
PE _{máx} Depois										

• Polar

rMSSD _{Antes} (time)		
rMSSD _{Depois} (time)		
SDNN _{Antes} (time)		
SDNN _{Depois} (time)		
HF _{Antes} (F)		
HF _{Depois} (F)		
LF _{Antes} (F)		
LF _{Depois} (F)		
HF/LF _{Antes} (F)		
HF/LF _{Depois} (F)		
Total Power _{Antes} (F)		
Total Power _{Depois} (F)		
Null HF _{Antes} (F)		
Null HF _{Depois} (F)		
Null LF _{Antes} (F)		
Null LF _{Depois} (F)		
FR _{Antes}		
FR _{Depois}		

• Espirometria

VEF ₁		CVF		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}	
%VEF ₁		% CVF		% VEF ₁ /CVF		%FEF _{25-75%}	

• Capacidade Funcional

	Distância	Valor Previsto	Paradas	Tempo	FC _{máx}	SpO ₂
TC6 _{Antes}						

TC6 Depois						
Timed Up and Go Antes					> 20seg baixo risco 20a 29seg médio risco 30seg ou < alto risco	
Timed Up and Go Depois						

- **Córtex Metamax**

VO ₂ subida Antes		VO ₂ subida Depois	
VCO ₂ subida Antes		VCO ₂ subida Depois	
VO ₂ max Antes		VO ₂ max Depois	
VCO ₂ max Antes		VCO ₂ max Depois	
VE/VO ₂ Antes		VE/VO ₂ Depois	
VE/VCO ₂ Antes		VE/VCO ₂ Depois	
Tempo Antes		Tempo Depois	
RR Antes		RR Depois	

- **Equilíbrio**

	Equilíbrio Estático	Equilíbrio Dinâmico	> 24 baixo risco 19 e 24 moderado <19 alto risco
Tinetti Antes			
Tinetti Depois			

- **Força de Preensão Palmar (JAMAR)**

Força Antes			
Força Depois			

- **Qualidade de vida**

	FS	AUT	PPF	PSO	MEM	INT	Total
WHOQOL-old Antes							
WHOQOL-old Depois							

- **Sintomatologia depressiva**

	Sim	Total
Yesavage Antes		
Yesavage Depois		

- **Efeitos adversos / Outras observações:**

APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA E FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR – UFPE

Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n
Cidade Universitária CEP: 50740 - 560 - Recife – PE
Fone: 2126 8496

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado a participar gratuitamente da pesquisa intitulada: **Eficácia da suplementação de vitamina D associada a um programa de vibração de corpo inteiro na avaliação do equilíbrio, funcionalidade, qualidade de vida, IL-6, IL-8, TNF- α e BDNF em idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico controlado e randomizado**. Se este termo possuir palavras ou informações que você não entenda, pergunte ao profissional que o acompanha. Os objetivos deste estudo são avaliar a melhora ou não da capacidade funcional, equilíbrio, nível de citocinas inflamatórias e qualidade de vida, quando os indivíduos se submetem ao treino numa plataforma vibratória, podendo utilizar ou não suplemento de vitamina D. A qualquer momento você pode desistir de participar desta pesquisa ou recusar sua participação, sem que isto traga prejuízos em sua relação com o pesquisador ou a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O Sr. (a) será avaliado em sua capacidade funcional através de dois testes: um onde é necessário sentar e levantar de uma cadeira e um segundo, caminhando numa pista plana durante seis minutos. A avaliação do equilíbrio ocorrerá também de duas formas: um teste onde é necessário repetir as instruções dadas pelo terapeuta, como ficar de pé de olhos fechados e um segundo teste onde irá levantar, andar e sentar em uma cadeira. A avaliação da qualidade de vida ocorrerá pela aplicação de um questionário, bem como serão feitas perguntas acerca de sensação de ansiedade e tristeza. A avaliação das citocinas inflamatórias e da vitamina D acontecerá pela coleta de 03 tubos de ensaio de 10 ml de sangue cada, retirados de uma única punção.

O Sr. (a) participará de um treinamento de três vezes na semana, por três meses, que consiste em ficar em cima de uma plataforma que vibra numa frequência baixa, não causando desequilíbrio nem risco de quedas, sendo necessário apenas ficar de pé. O senhor também poderá receber ou não uma dose de vitamina D semanal e poderá ou não receber mais três meses de vitamina para tomar em casa, após terminados os treinos.

Riscos e desconfortos: os riscos deste estudo são mínimos, tendo em vista que o Sr. (a) estará sendo acompanhado todo o tempo por um profissional de saúde devidamente capacitado. Informamos também que os exames de avaliação e os treinamentos a que o Sr. (a) será submetido são classificados como submáximos, de forma que são considerados seguros, já sendo amplamente utilizados.

O uso da plataforma vibratória é certificado pelo *American College of Sports Medicine*, e que a vibração a que o Sr. (a) será submetido é considerada perfeitamente segura e normatizada

pela ISO 2631-1. A norma garante que doses de até 60 minutos sem repouso são consideradas seguras. Uma dose bem maior que a aplicada nesse estudo. Além disto, o estudo será realizado no campus da UFPE, de forma que em caso de desconforto, o Sr.(a) será acompanhado (a) ao setor de pronto atendimento do Hospital das Clínicas.

A intoxicação por vitamina D é uma condição rara e uma dose de até 10.000UI por dia é considerada uma dose segura. O senhor receberá doses bem menores neste estudo.

Todas as avaliações podem ser realizadas num único turno e a única minimamente dolorosa é a retirada do sangue venoso, que só ocorrerá no início e no final do treinamento.

Benefícios: os principais benefícios deste estudo estão ligados à possível melhora na qualidade de vida e capacidade de realizar as atividades domésticas mais independentemente, em razão da realização dos exercícios. Além disso, haverá a oportunidade de realizar exames de capacidade funcional e equilíbrio, sem nenhum custo para o Sr. (a).

Dúvidas e esclarecimentos: o Sr. (a) receberá uma cópia deste termo, onde consta o nome e telefone do pesquisador. Desta forma, poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto a qualquer momento. Suas informações serão mantidas em sigilo, e seus dados de avaliação irão gerar um banco de dados informatizado, num computador pessoal, que ampliará os conhecimentos na área de treinamento.

Em caso de dúvida, o estudo está vinculado ao Departamento de Fisioterapia da UFPE, na Av. dos Reitores, s/n, Cidade Universitária, Recife/PE e é orientado pela Professora Doutora Armêle Dornelas de Andrade. O Sr. (a) deve procurar **Maíra Florentino Pessoa**, nos telefones (81) 98711 8030 ou (81) 2126 8496, podendo as ligações serem realizadas à cobrar. O e-mail pessoal é mairapessoa@yahoo.com.br. As dúvidas podem ser ainda retiradas pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFPE no número (81) 2126 8588, ou endereço: Av. da Engenharia s/n, 1º andar, CDU, CEP:50740-600.

Eu, _____, abaixo assinado tendo recebido todos os esclarecimentos acima citados e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação dos seus resultados em periódicos, congressos, workshop ou qualquer evento de caráter científico.

Local: _____

Data: ____/____/____.

_____ voluntário da pesquisa

_____ testemunha 01

_____ testemunha 02

_____ pesquisador

APÊNDICE D: FICHA DO TC6

Nome: _____ ID: _____
 Data: _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Kg/m²

6MWT PRÉ TREINO							
Basal		PS	PD	SpO ₂	FC	IPE _M	IPE _R
distancia		parada	retorno	Δt	Criterio		
1	30 m						
2	60 m						
3	90 m						
4	120 m						
5	150 m						
6	180 m						
7	210 m						
8	240 m						
9	270 m						
10	300 m						
11	330 m						
12	360 m						
13	390 m						
14	420 m						
15	450 m						
16	480 m						
17	510 m						
18	540 m						
19	570 m						
20	600 m						
21	630 m						
22	660 m						
23	690 m						
24	720 m						
25	750 m						
Final		PS	PD	SpO ₂	FC	IPE _M	IPE _R
02 minutos		PS	PD	SpO ₂	FC	IPE _M	IPE _R

INCENTIVOS	
“Está indo muito bem, faltam 05 minutos”	
“Perfeito, continue assim, faltam 04 minutos”	
“Está na metade da prova, está indo muito bem”	
“Perfeito, continue assim, faltam 02 minutos”	
“Está indo muito bem, falta 01 minuto”	
“PARANDO”	

CRITÉRIOS DE PARADA OBRIGATÓRIOS
SpO ₂ REAL menor que 88% sudorese intensa palidez/cianose FC máxima atingida pedido do voluntário

❖ FC máx:
❖ FC máx atingida:
❖ % FC máx:

ÍNDICES 6MWT					
ΔS real	ΔS previsto	% ΔS	nº paradas	tempo parado	tempo de teste real

ÍNDICES CÓRTEX					
VE	VO ₂	VCO ₂	R	VO ₂ /Kg	MET'S
VE/VO ₂	VE/VCO ₂	VT	BF	OUES	SD

Observações: _____

ANEXO A: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

ORIENTAÇÃO TEMPORAL	ESCORE		
Em que ano nós estamos?	0	1	
Em que estação do ano nós estamos?	0	1	
Em que mês nós estamos?	0	1	
Em que dia da semana nós estamos?	0	1	
Em que dia do mês nós estamos ?	0	1	
ORIENTAÇÃO ESPACIAL			
Em que Estado nós estamos?	0	1	
Em que Cidade nós estamos?	0	1	
Em que Bairro nós estamos? (parte da cidade ou rua próxima)	0	1	
O que é este prédio em que estamos? (nome, tipo ou função)	0	1	
Em que andar nós estamos?	0	1	
REGISTRO	0	1	
Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o (a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas, novamente, dentro de alguns minutos. Certo? As palavras são: CARRO [pausa], VASO [pausa], BOLA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim. [Permita 5 tentativas, mas pontue apenas a primeira.]	CARRO VASO BOLA	0 0 0	1 1 1
ATENÇÃO E CÁLCULO			
Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7 ? Dê 1 ponto para cada acerto. Alternativa: Solete a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, solete a palavra MUNDO de trás para frente (O-D-N-U-M). [Dê 1 ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado.]	{93} O {86} D {79} N {72} U {65} M	0 0 0 0 0	1 1 1 1 1
MEMÓRIA DE EVOCÇÃO			
Peça: Quais são as 3 palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas.]	CARRO VASO BOLA	0 0 0	1 1 1
LINGUAGEM			
[Aponte o lápis e o relógio e pergunte:] O que é isto? (lápis)	0	1	
O que é isto? (relógio)	0	1	
Agora eu vou pedir para o Sr(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita uma vez: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM, LÁ”.	0	1	
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr(a) fazer uma tarefa. [pausa] Preste atenção, pois eu só vou falar uma vez. [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], dobre-o ao meio [pausa] e em seguida coloque-o sobre os joelhos:			
Pegar com a mão direita	0	1	
Dobrar ao meio	0	1	
Colocar sobre os joelhos	0	1	
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHÉ OS OLHOS	0	1	
Peça: Por favor, escreva uma sentença (frase). Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta.]	0	1	
Peça: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam.]	0	1	

ANEXO B: WHOQOL-OLD**QUALIDADE DE VIDA NO IDOSO - WHOQOL – OLD**

Por favor, tenha em mente os seus valores, esperanças, prazeres e preocupações. Pedimos que pense na sua vida **nas duas últimas semanas**.

As seguintes questões perguntam sobre o **quanto** você tem tido certos sentimentos nas últimas duas semanas.

Q.1 Até que ponto as perdas nos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato), afetam a sua vida diária?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.2 Até que ponto a perda de, por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato, afeta a sua capacidade de participar em atividades?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.3 Quanta liberdade você tem de tomar as suas próprias decisões?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.4 Até que ponto você sente que controla o seu futuro?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.5 O quanto você sente que as pessoas ao seu redor respeitam a sua liberdade?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.6 Quão preocupado você está com a maneira pela qual irá morrer?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.7 O quanto você tem medo de não poder controlar a sua morte?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.8 O quanto você tem medo de morrer?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.9 O quanto você teme sofrer dor antes de morrer?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

As seguintes questões perguntam sobre **quão completamente** você fez ou se sentiu apto a fazer algumas coisas nas duas últimas semanas.

Q.10 Até que ponto o funcionamento dos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato) afeta a sua capacidade de interagir com outras pessoas?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.11 Até que ponto você consegue fazer as coisas que gostaria de fazer?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.12 Até que ponto você está satisfeito com as suas oportunidades para continuar alcançando outras realizações na sua vida?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.13 O quanto você sente que recebeu o reconhecimento que merece na sua vida?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.14 Até que ponto você sente que tem o suficiente para fazer em cada dia?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

As seguintes questões pedem a você que diga o quanto você se sentiu **satisfeito, feliz ou bem** sobre vários aspectos de sua vida nas duas últimas semanas.

Q.15 Quão satisfeito você está com aquilo que alcançou na sua vida?

Muito insatisfeito (1) Insatisfeito (2) Nem satisfeito nem insatisfeito (3)

Satisfeito (4) Muito satisfeito (5)

Q.16 Quão satisfeito você está com a maneira com a qual você usa o seu tempo?

Muito insatisfeito (1) Insatisfeito (2) Nem satisfeito nem insatisfeito (3)

Satisfeito (4) Muito satisfeito (5)

Q.17 Quão satisfeito você está com o seu nível de atividade?

Muito insatisfeito (1) Insatisfeito (2) Nem satisfeito nem insatisfeito (3)

Satisfeito (4) Muito satisfeito (5)

Q.18 Quão satisfeito você está com as oportunidades que você tem para participar de atividades da comunidade?

Muito insatisfeito (1) Insatisfeito (2) Nem satisfeito nem insatisfeito (3)

Satisfeito (4) Muito satisfeito (5)

Q.19 Quão feliz você está com as coisas que você pode esperar daqui para frente?

Muito infeliz (1) Infeliz (2) Nem feliz nem infeliz (3) Feliz (4) Muito feliz (5)

Q.20 Como você avaliaria o funcionamento dos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato)?

Muito ruim (1) Ruim (2) Nem ruim nem boa (3) Boa (4) Muito boa (5)

As seguintes questões se referem a qualquer **relacionamento íntimo** que você possa ter. Por favor, considere estas questões em relação a um companheiro ou uma pessoa próxima com a qual você pode compartilhar (dividir) sua intimidade mais do que com qualquer outra pessoa em sua vida.

Q.21 Até que ponto você tem um sentimento de companheirismo em sua vida?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.22 Até que ponto você sente amor em sua vida?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.23 Até que ponto você tem oportunidades para amar?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

Q.24 Até que ponto você tem oportunidades para ser amado?

Nada (1) Muito pouco (2) Mais ou menos (3) Bastante (4) Extremamente (5)

ANEXO C: ESCALA DE TINETTI

Paciente:

Data:

MOMENTO PRÉ () MOMENTO PÓS ()

Assinatura do Avaliador:

ESCORE EQUILÍBRIO: ESCORE MARCHA: ESCORE TOTAL:

1. Equilíbrio sentado	Escorrega	0 ()
	Equilibrado	1 ()
2. Levantando	Incapaz	0 ()
	Usa os braços	1 ()
	Sem os braços	2 ()
3. Tentativas de levantar	Incapaz	0 ()
	Mais de uma tentativa	1 ()
	Única tentativa	2 ()
4. Assim que levanta (primeiros 5 segundos)	Desequilibrado	0 ()
	Estável, mas usa suporte	1 ()
	Estável sem suporte	2 ()
5. Equilíbrio em pé	Desequilibrado	0 ()
	Suporte ou base de sustentação > 12 cm	1 ()
	Sem suporte e base estreita	2 ()
6. Teste dos três tempos*	Começa a cair	0 ()
	Agarra ou balança (braços)	1 ()
	Equilibrado	2 ()
7. Olhos fechados (mesma posição do item 6)	Desequilibrado, instável	0 ()
	Equilibrado	1 ()
8. Girando 360º	Passos descontínuos	0 ()
	Passos contínuos	1 ()
	Instável (desequilíbrios)	0 ()
	Estável (equilibrado)	1 ()
9. Sentando	Inseguro (erra a distância, cai na cadeira)	0 ()
	Usa os braços ou movimentação abrupta	1 ()
	Seguro, movimentação suave	2 ()

FONTE: FREITAS, E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 615, 2002

* Examinador empurra levemente o esterno do paciente, que deve ficar de pés juntos.

Pontuação do equilíbrio: 16.

10. Início da marcha	Hesitação ou várias tentativas para iniciar Sem hesitação	0 () 1 ()
11. Comprimento e altura dos passos	a) Pé Direito - não ultrapassa o pé esquerdo - ultrapassa o pé esquerdo - não sai completamente do chão - sai completamente do chão b) Pé Esquerdo - não ultrapassa o pé direito - ultrapassa o pé direito - não sai completamente do chão - sai completamente do chão	0 () 1 () 0 () 1 () 0 () 1 () 0 () 1 ()
12. Simetria dos passos	Passos diferentes Passos semelhantes	0 () 1 ()
13. Continuidade dos passos	Paradas ou passos descontínuos Passos contínuos	0 () 1 ()
14. Direção	Desvio nítido Desvio leve ou moderado ou uso de apoio Linha reta sem apoio (bengala ou andador)	0 () 1 () 2 ()
15. Tronco	Balanço grave ou uso de apoio Flexão dos joelhos ou dorso ou abertura dos braços Sem flexão, balanço, não usa os braços ou apoio	0 () 1 () 2 ()
16. Distância dos tornozelos	Tornozelos separados Tornozelos quase se tocam enquanto anda	0 () 1 ()

FONTE: FREITAS, E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 615, 2002

Pontuação da Marcha: 12.

Pontuação Total: 28.

ANEXO D: IPAQ SHORT FORM

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA -

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL- CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO E: ESCALA DE BORG MODIFICADA

Escala de Borg Modificada		
0	Nenhum esforço	
0,5	Muito, muito leve	
1	Muito leve	
2	Leve	
3	Moderado	
4	Pouco intenso	
5	Intenso	
6		
7	Muito Intenso	
8		
9	Muito, muito intenso	
10	Máximo	

ANEXO F: ISO 2631-1 (1997)

INTERNATIONAL
STANDARDISO
2631-1Second edition
1997-05-01Corrected and reprinted
1997-07-15

**Mechanical vibration and shock —
Evaluation of human exposure
to whole-body vibration —****Part 1:
General requirements***Vibrations et chocs mécaniques — Évaluation de l'exposition des individus
à des vibrations globales du corps —**Partie 1: Exigences générales*Reference number
ISO 2631-1:1997(E)

ISO 2631-1:1997(E)

Contents	Page
1 Scope	1
2 Normative references	1
3 Definitions	2
4 Symbols and subscripts	2
4.1 Symbols	2
4.2 Subscripts	2
5 Vibration measurement	4
5.1 General	4
5.2 Direction of measurement	4
5.3 Location of measurement	4
5.4 General requirements for signal conditioning	5
5.5 Duration of measurement	5
5.6 Reporting of vibration conditions	5
6 Vibration evaluation	5
6.1 Basic evaluation method using weighted root-mean-square acceleration	5
6.2 Applicability of the basic evaluation method	6
6.3 Additional evaluation of vibration when the basic evaluation method is not sufficient	6
6.4 Frequency weighting	10
6.5 Combining vibrations in more than one direction	12
6.6 Guide to the use of the vibration evaluation methods	13
7 Health	13
7.1 Application	13
7.2 Evaluation of the vibration	13
7.3 Guidance on the effects of vibration on health	14
8 Comfort and perception	14
8.1 Application	14
8.2 Comfort	14
8.3 Perception	16
8.4 Guidance on the effects of vibration on perception and comfort	16
9 Motion sickness	16
9.1 Application	16
9.2 Evaluation of the vibration	17

© ISO 1997

All rights reserved. Unless otherwise specified, no part of this publication may be reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying and microfilm, without permission in writing from the publisher.

International Organization for Standardization
Case postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Switzerland
Internet: central@iso.ch
X 400: c=ch; a=400net; p=iso; o=iso; s=central

Printed in Switzerland

9.3	Guidance on the effects of vibration on the incidence of motion sickness	17
Annexes		
A	Mathematical definition of the frequency weightings	18
B	Guide to the effects of vibration on health	21
C	Guide to the effects of vibration on comfort and perception	24
D	Guide to the effects of vibration on the incidence of motion sickness	27
E	Bibliography	28

Foreword

ISO (the International Organization for Standardization) is a worldwide federation of national standards bodies (ISO member bodies). The work of preparing International Standards is normally carried out through ISO technical committees. Each member body interested in a subject for which a technical committee has been established has the right to be represented on that committee. International organizations, governmental and non-governmental, in liaison with ISO, also take part in the work. ISO collaborates closely with the International Electrotechnical Commission (IEC) on all matters of electrotechnical standardization.

Draft International Standards adopted by the technical committees are circulated to the member bodies for voting. Publication as an International Standard requires approval by at least 75 % of the member bodies casting a vote.

International Standard ISO 2631-1 was prepared by Technical Committee ISO/TC 108, *Mechanical vibration and shock*, Subcommittee SC 4, *Human exposure to mechanical vibration and shock*.

This second edition cancels and replaces the first edition (ISO 2631-1:1985) and ISO 2631-3:1985.

ISO 2631 consists of the following parts, under the general title *Mechanical vibration and shock — Evaluation of human exposure to whole-body vibration*:

- Part 1: *General requirements*
- Part 2: *Continuous and shock-induced vibration in buildings (1 to 80 Hz)*

Annex A forms an integral part of this part of ISO 2631. Annexes B to E are for information only.

The revision of this part of ISO 2631 incorporates new experience and research results reported in the literature which made it desirable to

- reorganize the parts of this International Standard;
- change the method of measurement and analysis of the vibration environment;
- change the approach to the application of the results.

Increasing awareness of the complexity of human physiological/pathological response as well as behavioral response to vibration and the lack of clear, universally recognized dose-response relationships made it desirable to give more quantitative guidance on the effects of vibration on health and comfort as well as on perception and the incidence of motion sickness (see annexes B to D).

Introduction

The primary purpose of this part of ISO 2631 is to define methods of quantifying whole-body vibration in relation to

- human health and comfort;
- the probability of vibration perception;
- the incidence of motion sickness.

This part of ISO 2631 is concerned with whole-body vibration and excludes hazardous effects of vibration transmitted directly to the limbs (e.g. by power tools).

Vehicles (air, land and water), machinery (for example, those used in industry and agriculture) and industrial activities (such as piling and blasting), expose people to periodic, random and transient mechanical vibration which can interfere with comfort, activities and health.

This part of ISO 2631 does not contain vibration exposure limits. However, evaluation methods have been defined so that they may be used as the basis for limits which may be prepared separately. It contains methods for the evaluation of vibration containing occasional high peak values (having high crest factors).

Three annexes provide current information on the possible effects of vibration on health (annex B), comfort and perception (annex C) and on the incidence of motion sickness (annex D). This guidance is intended to take into account all the available data and to satisfy the need for recommendations which are simple and suitable for general application. The guidance is given in numerical terms to avoid ambiguity and to encourage precise measurements. However, when using these recommendations it is important to bear in mind the restrictions placed on their application. More information may be obtained from the scientific literature, a part of which is listed in annex E.

This part of ISO 2631 does not cover the potential effects of intense vibration on human performance and task capability since such guidance depends critically on ergonomic details related to the operator, the situation and the task design.

Vibration is often complex, contains many frequencies, occurs in several directions and changes over time. The effects of vibration may be manifold. Exposure to whole-body vibration causes a complex distribution of oscillatory motions and forces within the body. There can be large variations between subjects with respect to biological effects. Whole-body vibration may cause sensations (e.g. discomfort or annoyance), influence human performance capability or present a health and safety risk (e.g. pathological damage or physiological change). The presence of oscillatory force with little motion may cause similar effects.

3 Definitions

For the purposes of this part of ISO 2631, the terms and definitions given in ISO 2041 and ISO 5805 apply.

4 Symbols and subscripts

4.1 Symbols

- a Vibration acceleration. Translational acceleration is expressed in metres per second squared (m/s^2) and rotational acceleration is expressed in radians per second squared (rad/s^2). Values are quoted as root-mean-square (r.m.s.) unless stated otherwise.
- $H(p)$ Transfer function, or gain, of a filter expressed as a function of the imaginary angular frequency (complex frequency).
- $p = i 2 \pi f$ Imaginary angular frequency.
- W Frequency weighting.

4.2 Subscripts

- c, d, e, f, j, k Refer to the various frequency-weighting curves recommended for evaluation with respect to health, comfort, perception and motion sickness (see tables 1 and 2).
- w Refers to frequency-weighted acceleration values.
- x, y, z Refer to the direction of translational, or rectilinear, vibration (see figure 1).
For rotational vibration, they refer to the axis of rotation, x . (Rotation about x -, y - and z -axes is designated roll, pitch and yaw, respectively, see figure 1.)
- v Refers to the vector sum of the overall weighted acceleration in the x -, y - and z -axes.

Table 1 — Guide for the application of frequency-weighting curves for principal weightings

Frequency weighting	Health (see clause 7)	Comfort (see clause 8)	Perception (see clause 8)	Motion sickness (see clause 9)
W_k	z -axis, seat surface	z -axis, seat surface z -axis, standing vertical recumbent (except head) x -, y -, z -axes, feet (sitting)	z -axis, seat surface z -axis, standing vertical recumbent (except head)	—
W_0	x -axis, seat surface y -axis, seat surface	x -axis, seat surface y -axis, seat surface x -, y -axes, standing horizontal recumbent y -, z -axes, seat-back	x -axis, seat surface y -axis, seat surface x -, y -axes, standing horizontal recumbent	—
W_t	—	—	—	vertical

Table 2 — Guide for the application of frequency-weighting curves for additional weighting factors

Frequency weighting	Health (see clause 7)	Comfort (see clause 8)	Perception (see clause 8)	Motion sickness (see clause 9)
W_c	x -axis, seat-back ¹⁾	x -axis, seat-back	x -axis, seat-back	—
W_e	—	r_x -, r_y -, r_z -axes, seat surface	r_x -, r_y -, r_z -axes, seat surface	—
W_l	—	vertical recumbent (head) ²⁾	vertical recumbent (head) ²⁾	—

1) See note in subclause 7.2.3.

2) See note in subclause 8.2.2.3.

Mechanical vibration and shock — Evaluation of human exposure to whole-body vibration —

Part 1: General requirements

1 Scope

This part of ISO 2631 defines methods for the measurement of periodic, random and transient whole-body vibration. It indicates the principal factors that combine to determine the degree to which a vibration exposure will be acceptable. Informative annexes indicate current opinion and provide guidance on the possible effects of vibration on health, comfort and perception and motion sickness. The frequency range considered is

- 0,5 Hz to 80 Hz for health, comfort and perception, and
- 0,1 Hz to 0,5 Hz for motion sickness.

Although the potential effects on human performance are not covered, most of the guidance on whole-body vibration measurement also applies to this area. This part of ISO 2631 also defines the principles of preferred methods of mounting transducers for determining human exposure. It does not apply to the evaluation of extreme-magnitude single shocks such as occur in vehicle accidents.

This part of ISO 2631 is applicable to motions transmitted to the human body as a whole through the supporting surfaces: the feet of a standing person, the buttocks, back and feet of a seated person or the supporting area of a recumbent person. This type of vibration is found in vehicles, in machinery, in buildings and in the vicinity of working machinery.

2 Normative references

The following standards contain provisions which, through reference in this text, constitute provisions of this part of ISO 2631. At the time of publication, the editions indicated were valid. All standards are subject to revision, and parties to agreements based on this part of ISO 2631 are encouraged to investigate the possibility of applying the most recent editions of the standards indicated below. Members of IEC and ISO maintain registers of currently valid International Standards.

ISO 2041:1990, *Vibration and shock — Vocabulary*.

ISO 5805:1997, *Mechanical vibration and shock — Human exposure — Vocabulary*.

ISO 8041:1990, *Human response to vibration — Measuring instrumentation*.

IEC 1260:1995, *Electroacoustics — Octave-band and fractional-octave-band filters*.

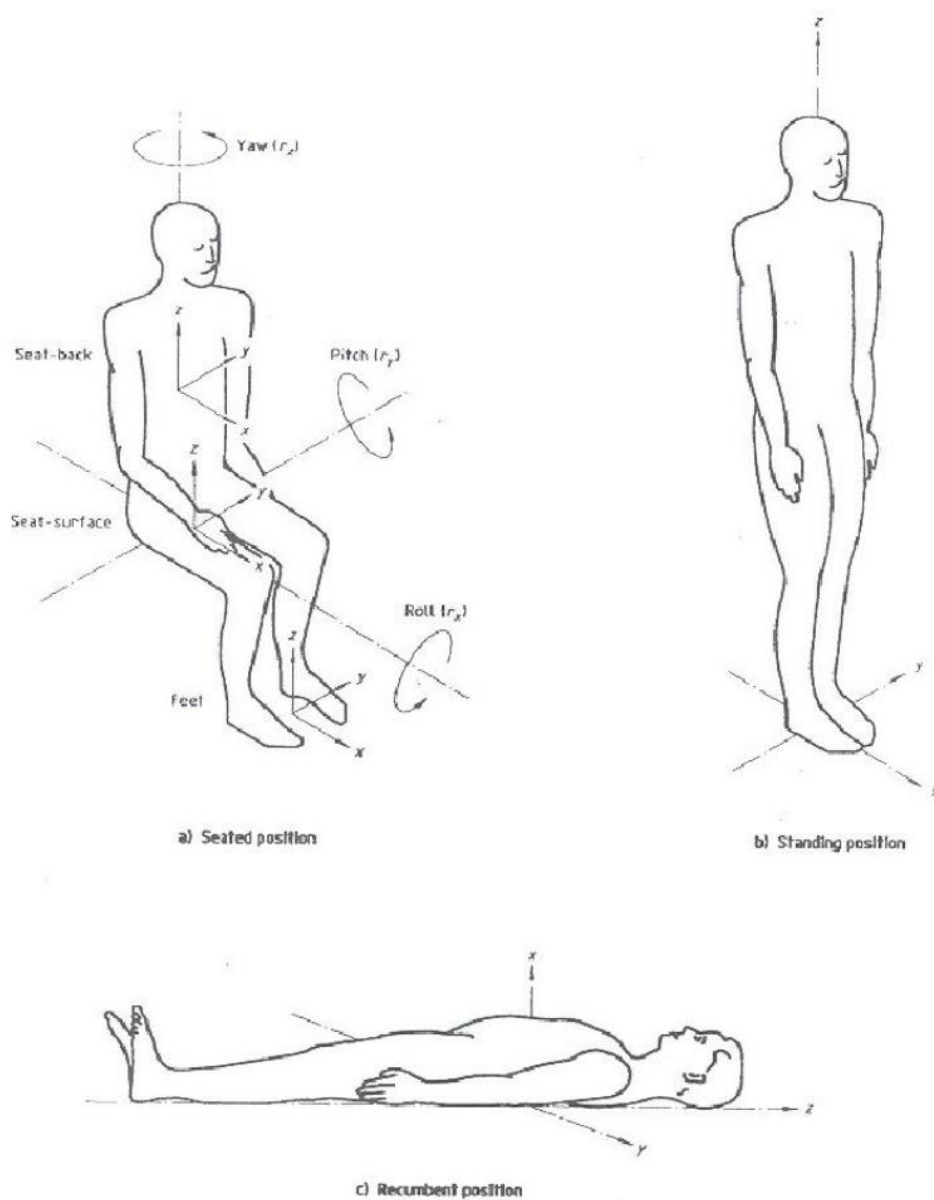


Figure 1 — Basicentric axes of the human body

5 Vibration measurement

5.1 General

The primary quantity of vibration magnitude shall be acceleration (see 4.1).

In case of very low frequencies and low vibration magnitudes, e.g. in buildings or ships, velocity measurements may be made and translated into accelerations.

5.2 Direction of measurement

5.2.1 Vibration shall be measured according to a coordinate system originating at a point from which vibration is considered to enter the human body. The principal relevant basicentric coordinate systems are shown in figure 1.

5.2.2 If it is not feasible to obtain precise alignment of the vibration transducers with the preferred basicentric axes, the sensitive axes of transducers may deviate from the preferred axes by up to 15° where necessary. For a person seated on an inclined seat, the relevant orientation should be determined by the axes of the body, and the z-axis will not necessarily be vertical. The orientation of the basicentric axes to the gravitational field should be noted.

5.2.3 Transducers located at one measurement location shall be positioned orthogonally. Translational accelerometers orientated in different axes at a single measurement location shall be as close together as possible.

5.3 Location of measurement

5.3.1 Transducers shall be located so as to indicate the vibration at the interface between the human body and the source of its vibration.

Vibration which is transmitted to the body shall be measured on the surface between the body and that surface.

The principal areas of contact between the body and a vibrating surface may not always be self-evident. This part of ISO 2631 uses three principal areas for seated persons: the supporting seat surface, the seat-back and the feet. Measurements on the supporting seat surface should be made beneath the ischial tuberosities. Measurements on the seat-back should be made in the area of principal support of the body. Measurements at the feet should be made on the surface on which the feet are most often supported. For recumbent positions, this part of ISO 2631 considers the supporting surface to be under the pelvis, the back and the head. In all cases the location of measurement shall be fully reported.

NOTES

1 Where direct measurements are not practicable, vibration may be measured at a rigid portion of the vehicle or building structure such as the centre of rotation or the centre of gravity. The evaluation of such data in terms of human response requires additional calculations and requires knowledge about the structural dynamics of the system being evaluated.

2 Measurements at the seat-back are preferably made at the interface with the body. Where this is difficult, measurements may be made on the frame of the seat behind the backrest cushion. If measurements are made at this position they are to be corrected for the transmissibility of the cushion material.

3 Vibration which is transmitted to the body from rigid surfaces may be measured on the supporting surface closely adjacent to the area of contact between the body and that surface (usually within 10 cm of the centre of this area).

5.3.2 Vibration which is transmitted to the body from a non-rigid or resilient material (e.g. the seat cushion or couch) shall be measured with the transducer interposed between the person and the principal contact areas of the surface. This should be achieved by securing the transducers within a suitably formed mount. The mount shall not greatly alter the pressure distribution on the surface of the resilient material. For measurements on non-rigid surfaces, a person shall adopt the normal position for the environment.

NOTE — A commonly used design for accelerometer mount for seat vibration measurements is given in ISO 10326-1.

5.4 General requirements for signal conditioning

The vibration evaluation procedures defined in this part of ISO 2631 incorporate methods of averaging vibration over time and over frequency bands. The frequency response of the vibration transducer and associated signal conditioning prior to signal processing shall be appropriate to the range of frequencies specified in the relevant clauses of this part of ISO 2631.

The dynamic range of the signal-conditioning equipment shall be adequate for the highest and lowest signals. Signals to be recorded for later analysis may first be passed through a low-pass filter having a cutoff (-3 dB) frequency of approximately 1,5 times the highest frequency of interest in order to maximize the signal-to-noise ratio and the phase characteristic shall be linear within the range of frequencies specified in the relevant clauses of this part of ISO 2631.

5.5 Duration of measurement

The duration of measurement shall be sufficient to ensure reasonable statistical precision and to ensure that the vibration is typical of the exposures which are being assessed. The duration of measurement shall be reported.

Where complete exposure consists of various periods of different characteristics, separate analysis of the various periods may be required.

NOTE — For stationary random signals, the measurement accuracy depends on the filter bandwidth and measurement duration. For example, to obtain a measurement error of less than 3 dB at a confidence level of 90 % requires a minimum measurement duration of 108 s for a lower limiting frequency (LLF) of 1 Hz and 227 s for a LLF of 0,5 Hz, when the analysis is done with a one-third octave bandwidth. The measurement period is normally much longer, such that it is representative of the vibration exposure.

5.6 Reporting of vibration conditions

This part of ISO 2631 has been formulated to simplify and standardize the reporting, comparison and assessment of vibration conditions. Proper use of this standard should result in clear documentation of results. This will involve a reference to the appropriate clauses and annexes of this part of ISO 2631 and to one or more of the frequency weightings.

Where alternative methods are described in this part of ISO 2631 it is important that the methods used are clearly reported.

Users of this part of ISO 2631 are encouraged to report both the magnitude and duration of any vibration exposure being assessed. If additional evaluation methods are applied according to 6.3 (e.g. when the crest factor is greater than 9) both the basic value and the additional value shall be reported. If the crest factor is determined, the time period of its measurement should be reported.

The specification of the severity of complex vibration conditions by one, or a few, values is convenient and often essential. However, it is desirable that more detailed information on vibration conditions become available. Reports should include information on the frequency content (i.e. vibration spectra), vibration axes, how conditions change over time, and any other factors which may influence the effect.

NOTE — Other factors may also affect human response to vibration: population type (age, gender, size, fitness, etc.), experience, expectation, arousal and motivation (e.g. difficulty of task to be performed); body posture; activities (e.g. driver or passenger); financial involvement.

6 Vibration evaluation

6.1 Basic evaluation method using weighted root-mean-square acceleration

The vibration evaluation according to this part of ISO 2631 shall always include measurements of the weighted root-mean-square (r.m.s.) acceleration, as defined in this subclause.

The weighted r.m.s. acceleration is expressed in metres per second squared (m/s^2) for translational vibration and radians per second squared (rad/s^2) for rotational vibration. The weighted r.m.s. acceleration shall be calculated in accordance with the following equation or its equivalents in the frequency domain

$$a_w = \left[\frac{1}{T} \int_0^T a_w^2(t) dt \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

where

$a_w(t)$ is the weighted acceleration (translational or rotational) as a function of time (time history), in metres per second squared (m/s^2) or radians per second squared (rad/s^2), respectively;

T is the duration of the measurement, in seconds.

Frequency-weighting curves recommended and/or used for the various directions and their applications are listed in tables 1 and 2 and discussed in the following subclauses and in annexes B, C and D. Numerical values of the weighting curves are given in tables 3 and 4 and exact definitions are given in annex A.

6.2 Applicability of the basic evaluation method

6.2.1 Definition of crest factor

For the purposes of this part of ISO 2631 the crest factor is defined as the modulus of the ratio of the maximum instantaneous peak value of the frequency-weighted acceleration signal to its r.m.s. value. The peak value shall be determined over the duration of measurement (see 5.5), i.e. the time period T used for the integration of the r.m.s. value (see 6.1).

NOTE — The crest factor does not necessarily indicate the severity of vibration (see 6.3).

6.2.2 Applicability of the basic evaluation method for vibration with high crest factors

The crest factor may be used to investigate if the basic evaluation method is suitable for describing the severity of the vibration in relation to its effects on human beings. For vibration with crest factors below or equal to 9, the basic evaluation method is normally sufficient. Subclause 6.3 defines methods applicable when the basic evaluation method is not sufficient.

NOTE — For certain types of vibrations, especially those containing occasional shocks, the basic evaluation method may underestimate the severity with respect to discomfort even when the crest factor is not greater than 9. In cases of doubt it is therefore recommended to use and report additional evaluations also for crest factors less than or equal to 9 according to 6.3.

Subclause 6.3.3 indicates ratios between magnitudes evaluated by the additional methods and the basic method, above which it is recommended to use one of the additional methods, as a further basis for judgement of the influence on human beings.

6.3 Additional evaluation of vibration when the basic evaluation method is not sufficient

In cases where the basic evaluation method may underestimate the effects of vibration (high crest factors, occasional shocks, transient vibration), one of the alternative measures described below should also be determined — the running r.m.s. or the fourth power vibration dose value.

NOTES

- 1 The exact value of the multiplying factors applied depends on the frequency weighting selected and are specified in clauses 7 and 8.
- 2 The vibration total value or vector sum have also been proposed for evaluation with respect to health and safety if no dominant axis of vibration exists.

6.6 Guide to the use of the vibration evaluation methods

Guidance with respect to the use of the various evaluation methods and frequency weightings is given in clause 7 for health, clause 8 for comfort and perception and clause 9 for motion sickness. Annexes B, C and D give further information on the interpretation of measured values with respect to health, comfort and perception, and motion sickness.

7 Health

7.1 Application

This clause concerns the effects of periodic, random and transient vibration on the health of persons in normal health exposed to whole-body vibration during travel, at work and during leisure activities. It applies primarily to seated persons, since the effects of vibration on the health of persons standing, reclining or recumbent are not known.

The guidance is applicable to vibration in the frequency range 0,5 Hz to 80 Hz which is transmitted to the seated body as a whole through the seat pan.

NOTE — If it has been established that the frequency range below 1 Hz is not relevant nor important, a frequency range from 1 Hz to 80 Hz can be substituted.

The relevant literature on the effects of long-term high-intensity whole-body vibration indicates an increased health risk to the lumbar spine and the connected nervous system of the segments affected. This may be due to the biodynamic behaviour of the spine: horizontal displacement and torsion of the segments of the vertebral column. Excessive mechanical stress and/or disturbances of nutrition of and diffusion to the disc tissue may contribute to degenerative processes in the lumbar segments (spondylosis deformans, osteochondrosis intervertebralis, arthrosis deformans). Whole-body vibration exposure may also worsen certain endogenous pathologic disturbances of the spine. Although a dose-effect relationship is generally assumed, there is at present no quantitative relationship available.

With a lower probability, the digestive system, the genital/urinary system, and the female reproductive organs are also assumed to be affected.

It generally takes several years for health changes caused by whole-body vibration to occur. It is therefore important that exposure measurements are representative of the whole exposure period.

7.2 Evaluation of the vibration

7.2.1 The weighted r.m.s. acceleration (see 6.1) shall be determined for each axis (x, y and z) of translational vibration on the surface which supports the person.

7.2.2 The assessment of the effect of a vibration on health shall be made independently along each axis. The assessment of the vibration shall be made with respect to the highest frequency-weighted acceleration determined in any axis on the seat pan.

NOTE — When vibration in two or more axes is comparable, the vector sum is sometimes used to estimate health risk.

6.4.1.1 Frequency band limitation

Lower and upper frequency band limitation shall be achieved by two-pole high-pass and low-pass filters, respectively, with Butterworth characteristics having an asymptotic slope of -12 dB per octave. The corner frequencies of the band-limiting filters are one-third octave outside the nominal frequency range of the relevant band.

Frequency weightings defined in annex A include the band-limiting filters (high pass at $0,4$ Hz and low pass at 100 Hz) to be used with weightings W_c , W_d , W_e , W_j and W_k whereas the frequency weighting W_l has high- and low-pass band-limiting filters at $0,08$ Hz and $0,63$ Hz, respectively.

6.4.1.2 Tolerances

Within the nominal frequency bands and one-third octave from the frequency limits, the tolerance of the combined frequency weighting and band limiting shall be ± 1 dB. Outside this range, the tolerance shall be ± 2 dB. One octave outside the nominal frequency bands, the attenuation may extend to infinity. (See also ISO 8041 concerning tolerances.)

6.4.2 Frequency weighting of acceleration spectra

The acceleration signal may be analyzed and reported as either constant bandwidth or proportional bandwidth (e.g. as one-third octave band) spectra of unweighted acceleration. In the case of one-third octave bands the centre frequencies shall be as stated in tables 3 and 4. Any form of frequency analysis, analogue or digital, direct one-third octave band or summation of narrow band data may be used. The data analysis method shall be consistent with the one-third octave band filter specification given in IEC 1260.

The frequency-weighted r.m.s. acceleration shall be determined by weighting and appropriate addition of narrow band or one-third octave band data.

For the conversion of one-third octave band data, the weighting factors given in tables 3 and 4 shall be used. The overall weighted acceleration shall be determined in accordance with the following equation or its digital equivalent in the time or frequency domain:

$$a_w = \left[\sum_i (W_i a_i)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad \dots (9)$$

where

a_w is the frequency-weighted acceleration;

W_i is the weighting factor for the i th one-third octave band given in tables 3 and 4;

a_i is the r.m.s. acceleration for the i th one-third octave band.

6.5 Combining vibrations in more than one direction

The vibration total value of weighted r.m.s. acceleration, determined from vibration in orthogonal coordinates is calculated as follows:

$$a_v = \left(k_x^2 a_{wx}^2 + k_y^2 a_{wy}^2 + k_z^2 a_{wz}^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad \dots (10)$$

where

a_{wx} , a_{wy} , a_{wz} are the weighted r.m.s. accelerations with respect to the orthogonal axes x , y , z , respectively;

k_x , k_y , k_z are multiplying factors.

The use of the vibration total value, a_v , is recommended for comfort (see 8.2).

7.2.3 The frequency weightings shall be applied for seated persons as follows with the multiplying factors k as indicated

x-axis: W_d , $k = 1,4$

y-axis: W_d , $k = 1,4$

z-axis: W_k , $k = 1$

NOTE — Measurements in the x-axis on the backrest using frequency weighting W_e with $k = 0,8$ are encouraged. However, considering the shortage of evidence showing the effect of this motion on health it is not included in the assessment of the vibration severity given in annex B.

7.3 Guidance on the effects of vibration on health

Guidance on the effects of vibration on health can be found in annex B.

8 Comfort and perception

8.1 Application

This clause concerns the estimation of the effect of vibration on the comfort of persons in normal health who are exposed to whole-body periodic, random and transient vibration during travel, at work or during leisure activities.

For the comfort of seated persons this clause applies to periodic, random and transient vibration in the frequency range 0,5 Hz to 80 Hz which occurs in all six axes on the seat pan (three translational: x-axis, y-axis and z-axis and three rotational: r_x -axis, r_y -axis and r_z -axis). It also applies to the three translational axes (x, y and z) at the seat-back and feet of seated persons (see figure 1).

For the comfort of standing and recumbent persons guidance is provided for periodic, random and transient vibration occurring in the three translational (x, y and z) axes on the principal surface supporting the body.

The evaluation procedures make it possible to estimate (from the vibration magnitude, frequency and direction) the likely relative effects on comfort of different types of vibration.

NOTE — For specific applications, other standards may include an appropriate time dependence of vibration magnitude and duration.

8.2 Comfort

8.2.1 There is no conclusive evidence to support a universal time dependence of vibration effects on comfort.

The weighted r.m.s. acceleration (see clause 6) shall be determined for each axis of translational vibration (x-, y- and z-axes) at the surface which supports the person.

NOTE — When the vibration conditions are fluctuating (as in rail vehicles, for example) comfort may also be assessed from statistics derived from distributions of r.m.s. values of appropriately frequency-weighted signals.

8.2.2 Frequency weightings used for the prediction of the effects of vibration on comfort are W_v , W_d , W_e , W_l and W_k . These weightings should be applied as follows with the multiplying factors k as indicated.

8.2.2.1 For seated persons:

x-axis (supporting seat surface vibration): W_d , $k = 1$

y-axis (supporting seat surface vibration): W_d , $k = 1$

z-axis (supporting seat surface vibration): W_k , $k = 1$

3 If the weighted value determined in any axis (or rotational direction) is less than 25 % of the maximum value determined at the same point but in another axis (or rotational direction) it can be excluded. Similarly, if the point vibration total value in one point is less than 25 % of the point vibration total value which is maximum, it can be excluded.

4 Horizontal vibration at the backrest in vehicles can significantly affect the comfort. If for technical reasons the vibration on the backrest cannot be measured, a multiplying factor equal to 1,4 should be used instead of 1 for x - and y -axes on the supporting seat surface to estimate the comfort.

8.3 Perception

8.3.1 Application

For the perception of vibration by standing, sitting and recumbent persons, guidance is provided for periodic and random vibration occurring in the three translational (x , y and z) axes on the principal surface supporting the body.

8.3.2 Evaluation of the vibration

The weighted r.m.s. acceleration (see 6.1) shall be determined for each axis (x , y and z) on the principal surface supporting the body.

The assessment of the perceptibility of the vibration shall be made with respect to the highest weighted r.m.s. acceleration determined in any axis at any point of contact at any time.

8.3.3 Frequency weighting

Two frequency weightings, W_k for vertical vibration and W_d for horizontal vibration, are used for the prediction of the perceptibility of vibration. These weightings may be applied to the following combinations of posture and vibration axes:

x -, y - and z -axes on a supporting seat surface for sitting person,	$k = 1$
x -, y - and z -axes on a floor beneath a standing person,	$k = 1$
x -, y - and z -axes on a surface supporting a recumbent person (except head),	$k = 1$

NOTE — The reporting of unweighted r.m.s. acceleration values in addition to the weighted values is encouraged.

8.4 Guidance on the effects of vibration on perception and comfort

Guidance on the effects of vibration on perception and comfort can be found in annex C.

9 Motion sickness

9.1 Application

This clause concerns the effects of oscillatory motion on the incidence of kinetosis, or motion sickness.

Other clauses of this part of ISO 2631 are primarily concerned with vibration at frequencies above 0,5 Hz. Motion at frequencies below 0,5 Hz may cause various undesirable effects including discomfort and interference with activities. However, most commonly, it can produce motion sickness, primarily in the standing and sitting postures.

The methods presented here should be primarily applicable to motion in ships and other sea vessels.

9.2 Evaluation of the vibration

9.2.1 The weighted r.m.s. acceleration shall be determined for the z-axis vibration at the surface which supports the person, at frequencies between 0,1 Hz and 0,5 Hz.

NOTE — The crest factor of low-frequency motions (i.e. after frequency weighting according to 6.2.1) is such that in all cases, the r.m.s. acceleration of the motion should be determined by true integration and reported.

9.2.2 The vibration shall be assessed only with respect to the overall weighted acceleration in the z-axis.

NOTES

1 There is some evidence that roll and pitch motions of the body (see figure 1) may also contribute to motion sickness symptoms. When sufficient data on the effects of other directions become available a summation procedure for all directions may be indicated.

2 At low frequencies the motion of all parts of the body will tend to be similar. However, voluntary and involuntary head movements will often occur. It is currently assumed that motion sickness may be reduced by reduction of such head motions. In practice this will usually be achieved by holding, or resting, the head against a structure moving with the seat (e.g. headrest).

3 The guidance given in this clause is only applicable to persons in sitting and standing postures. It is possible that the probability of motion sickness may be reduced in recumbent postures. It is not clear whether this arises because vertical motion is then in the x-axis of the body or because less head motion occurs in this position.

9.2.3 Frequency weighting

A single frequency weighting, W_f , is recommended for the evaluation of the effects of vibration on the incidence of motion sickness.

NOTES

1 It is recommended that additional information about the motion conditions also be reported. This should include the frequency composition, duration and directions of motions.

2 There is some evidence that motions having similar frequencies and r.m.s. accelerations but different waveforms may have different effects.

9.3 Guidance on the effects of vibration on the incidence of motion sickness

Guidance on the effects of vibration on motion sickness can be found in annex D.