

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI
Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Camila Danielle Cunha Neves

**EFEITO DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NA
FUNCIONALIDADE, NA QUALIDADE DE VIDA E NAS CONCENTRAÇÕES
PLASMÁTICAS DE MARCADORES INFLAMATÓRIO-OXIDATIVOS DE
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.**

Diamantina
2018

Camila Danielle Cunha Neves

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NA
FUNCIONALIDADE, FORÇA MUSCULAR, QUALIDADE DE VIDA E
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS-
OXIDATIVOS DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA.**

Tese apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vanessa Amaral Mendonça

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Rodrigues Lacerda

**Diamantina
2018**

Elaborada com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

N518e Neves, Camila Danielle Cunha.
Efeito do treinamento de vibração de corpo inteiro na funcionalidade, na qualidade de vida e nas concentrações plasmáticas de marcadores inflamatório-oxidativos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Camila Danielle Cunha Neves.- Diamantina, 2018.
110 f. : il., tabs.

Orientadora: Vanessa Amaral Mendonça
Coorientadora: Ana Cristina Rodrigues Lacerda

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2018.

1. Vibração terapêutica. 2. Exercícios. 3. Pulmões - Doenças. I. Mendonça, Vanessa Amaral. II. Lacerda, Ana Cristina Rodrigues. III. Título. IV. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

CDD 613.71

CAMILA DANIELLE CUNHA NEVES

Efeito do treinamento de vibração de corpo inteiro na funcionalidade, na qualidade de vida e nas concentrações plasmáticas de marcadores inflamatório-oxidativos de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Tese apresentada ao DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, nível de DOUTORADO como parte dos requisitos para obtenção do título de DOCTOR SCIENTIAE EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

Orientador : Prof.ª Dr.ª Vanessa Amaral Mendonça

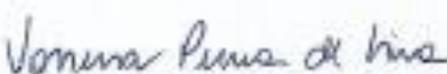
Data da aprovação : 11/05/2018


Prof.Dr.ª VANESSA AMARAL MENDONÇA - UFVJM


Prof.Dr. MARCÓ FABRÍCIO DIAS PEIXOTO - UFVJM


Prof.Dr. MAURO HELENO CHAGAS - UFMG


Prof.Dr.ª DANIELE APARECIDA GOMES PEREIRA - UFMG


Prof.Dr.ª VANESSA PEREIRA DE LIMA - UFVJM

AGRADECIMENTOS

A conclusão do doutorado e deste trabalho representa a realização de um sonho que começou no início da graduação, e para tanto, representa a trajetória de muitos anos em um caminho de pedras e flores, de lutas e conquistas, de choros e risos, mas principalmente, de muito aprendizado e amadurecimento profissional e pessoal. Sem dúvida, chegar até aqui só foi possível porque Deus me concedeu a graça de compartilhar e ter o apoio de inúmeras pessoas, às quais, não poderia deixar de agradecer.

Aos meus pais, Ednéia e Cristiano Neves, e ao meu irmão Danilo Neves, pelo amor, pela confiança, pelo apoio e pela paciência. Por serem presença constante em minha vida, por permitirem todas as minhas conquistas e por serem meu amparo.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vanessa Amaral Mendonça, a quem sempre faltarão palavras para agradecer e a quem sempre estará em minhas orações. Ela foi professora, foi orientadora, foi mãe e foi amiga. Obrigada pela confiança. Obrigada por me ajudar a ser mais positiva. Obrigada por ter sido a orientadora que qualquer aluno desejaria ter.

Ao meu namorado, “Paulinho Souza”, o qual entrou na minha vida em um dos momentos mais difíceis e que foi o que mais sofreu as consequências de conviver com uma doutoranda (rsrs). Obrigada pelo amor, pelo companheirismo, pelo apoio, pela paciência e por tornar muitos momentos mais fáceis e mais felizes.

Aos professores do Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PMPGCF) e Departamento de Fisioterapia da UFVJM, em especial a Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Lacerda, que foi orientadora e coorientada, que foi professora, que foi amiga e que permitiu o início e a continuidade da minha carreira acadêmica. Obrigada pelos ensinamentos e por sempre acreditar em mim.

Aos alunos do LIM/LAFIEX, em especial à Vanessa Kelly, Maria Gabriela, Aline e Liliana que participaram ativamente das coletas de dados deste estudo, por me fazerem crescer profissionalmente e por sempre estarem disponíveis para ajudar com as dificuldades.

Aos colegas de pós-graduação e aos amigos do PMPGCF, os quais destaco o Dirceu, a Sueli, a Lauane e a Rosalina, pelo aprendizado mútuo e pela amizade, permitindo dividir os momentos de aflição e as dificuldades encontradas ao longo desta trajetória.

Aos colegas Marcelo Ottoni e Mariana Aguiar pela disponibilidade e por auxiliarem nas análises deste estudo.

Aos meus familiares e amigos, por acreditarem e sempre torcerem por mim, mesmo que à distância.

Aos voluntários desta pesquisa, pela paciência, pelo carinho, pelo aprendizado, por colaborarem para a realização desta pesquisa e para o meu aperfeiçoamento profissional e pessoal.

Aos profissionais do Centro Especializado em Reabilitação, pela presteza e por permitirem a utilização do espaço físico para o desenvolvimento deste trabalho.

À banca examinadora, por aceitar o convite e pela colaboração para o crescimento deste trabalho.

A Deus, o alicerce e a base da minha (nossa) vida. É Ele que me (nos) sustenta, que me (nos) dá forças e que em todos os momentos de escuridão mostra a luz. A Ele toda honra e toda glória, pelos séculos dos séculos.

RESUMO

O treinamento de vibração de corpo inteiro (VCI) tem sido identificado com uma intervenção alternativa para a melhora da capacidade de exercício e qualidade de vida de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Entretanto, o efeito do treinamento de VCI nas concentrações de biomarcadores inflamatórios-oxidativos permanece desconhecido. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do treinamento de VCI em parâmetros inflamatórios-oxidativos, na funcionalidade e na qualidade de vida de pacientes com DPOC. Vinte pacientes com DPOC foram igualmente divididos em: 1) grupo intervenção (GI), que realizou o treinamento de VCI; e, 2) grupo controle (GC) que não recebeu a intervenção. A intervenção consistiu da realização de agachamento estático sobre uma plataforma vibratória, em seis séries de 30 segundos, três vezes semanais, durante 12 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto à (as): concentrações plasmáticas de IL-6, IL-8, IFN- γ e receptores solúveis de TNF- α ; contagem de leucócitos; concentrações plasmáticas de marcadores oxidantes e antioxidantes; distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6'); consumo pico de oxigênio (VO₂ pico) durante o TC6'; força de preensão manual; qualidade de vida (questionário Saint George's); teste de sentar e levantar da cadeira 5 vezes e teste *timed get-up and go* (TUG). Os dados foram analisados pelo teste-*t* independente (linha de base) e Anova *two-way* para medidas repetidas (efeitos do treinamento). Considerou-se significativo $p < 0,05$. Após o treinamento de VCI, pacientes do GI aumentaram significativamente a distância caminhada (65 m) no TC6', o VO₂ pico e a força de preensão manual ($p < 0,05$). Além disso, pacientes do GI alcançaram a diferença mínima clinicamente importante em relação à qualidade de vida. Não foram observadas diferenças significativas no teste de sentar e levantar da cadeira, TUG, nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios-oxidativos e na contagem de leucócitos no GI ($p > 0,05$). Pacientes do GC não apresentaram melhora estatisticamente significante para todas as avaliações ($p > 0,05$). Em conjunto, os resultados deste estudo demonstraram que o treinamento de VCI induziu benefícios clinicamente significantes com relação à capacidade de exercício, a força muscular e a qualidade de vida de pacientes com DPOC, que não foram relacionados com mudanças nas concentrações sistêmicas dos biomarcadores inflamatórios-oxidativos analisados.

Palavras-chave: Vibração de corpo inteiro. Capacidade de exercício. Força de preensão manual. Qualidade de vida. DPOC.

ABSTRACT

The whole-body vibration training (WBVT) has been identified as an alternative intervention to improve exercise capacity and quality of life of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). However, the effect of WBVT on inflammatory-oxidative biomarkers remains unknown. The aim of this trial was to investigate the effects of WBVT on inflammatory-oxidative, functionality and quality of life parameters in patients with COPD. Twenty patients were equally divided into: 1) intervention group (IG) that performed the WBVT, and 2) control group (CG) that did not receive any intervention. Intervention consisted in performing static squatting on vibrating platform, in six series of 30 seconds, 3 day per week, for 12 weeks. Patients were evaluated for: plasma levels of IL-6, IL-8, IFN- γ , soluble receptors of TNF- α ; white cells count; plasma levels of oxidant and antioxidant markers; walking distance in six-minute walk test (6MWT); peak oxygen uptake (VO_2 peak) during the 6MWT; handgrip strength; quality of life (Saint George's); timed 5-chair sit-to-stand (5STS) and timed get-up and go test (TUG). The data were analyzed by unpaired *t*-test (baseline) and Anova two-way (effects of training). The level of significance was $p < 0.05$. After WBVT, patients from IG showed significant increase in the 6MWD, VO_2 peak and handgrip strength ($p < 0.05$). Furthermore, patients from IG reached minimal clinically important difference regarding quality of life. No significant differences were found in 5STS, TUG, inflammatory-oxidative biomarkers and white cells count in the IG. CG did not show significant improvement in all assessments ($p > 0.05$). Taking together, our results demonstrated that the WBVT induced clinically significant benefits regarding exercise capacity, muscle strength and quality of life in patients with COPD, that were not related to systemic changes in the inflammatory-oxidative biomarkers analyzed.

Keywords: Whole-body vibration. Exercise capacity. Handgrip strength. Quality of life. COPD.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Formação de espécies reativas de oxigênio e seus metabólitos.....	21
Figura 2 - Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DPOC.....	22
Figura 3 - Parâmetros da oscilação sinusoidal.....	29
Figura 4 - Mecanismos relacionados com o reflexo tônico vibratório.....	32
Figura 5 - Procedimentos do estudo.....	36
Figura 6 - Variáveis e pontos usados para computar o índice BODE.....	41
Figura 7 - Fluxograma do estudo.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas, antropométricas e clínicas na linha de base do estudo.....	51
Tabela 2 - Leucograma na linha de base do estudo.....	51
Tabela 3 - Parâmetros inflamatórios-oxidativos, funcionais e de qualidade de vida na linha de base do estudo.....	52
Tabela 4 - Efeitos do treinamento para marcadores inflamatórios e oxidativos.....	54
Tabela 5 - Efeitos do treinamento de VCI na contagem global e diferencial de leucócitos.....	55
Tabela 6 - Efeitos do treinamento nas medidas funcionais e de qualidade de vida.....	56
Tabela 7 - Características demográficas, antropométricas e clínicas na linha de base e ao final das 12 semanas de estudo.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

- CVF – capacidade vital forçada
- DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica
- DMO – densidade mineral óssea
- ERO – espécies reativas de oxigênio
- ERN – espécies reativas de nitrogênio
- FC – frequência cardíaca
- GC – grupo controle
- GI – grupo intervenção
- H₂O₂ – peróxido de hidrogênio
- IFN- γ - interferon gama
- IL - interleucina
- IMC – índice de massa corporal
- IMLG – índice de massa livre de gordura
- MAPK – proteína quinase ativada por mitógeno
- MDA – Malondialdeído
- mMRC – *modified Medical Research Council*
- PGC-1 α - Peroxissoma proliferador ativado por receptor γ coativador 1 α
- SGRQ – Questionário Respiratório de Saint George (*Saint George's Respiratory Questionnaire*)
- SOD – superóxido dismutase
- SpO₂ – saturação periférica de oxigênio
- sTNFR - Receptor solúvel de TNF
- TBARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (*Thiobarbituric acid reactive substance*)
- TC6' – teste de caminhada de seis minutos
- TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
- TUG – *timed get up and go*
- VCI – vibração de corpo inteiro
- VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo
- VO₂ – consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	17
3.2 Fisiopatologia da DPOC.....	18
3.3 Manifestações pulmonares e extrapulmonares da DPOC.....	22
3.4 Inflamação sistêmica na DPOC.....	24
3.5 Disfunção muscular dos membros na DPOC.....	26
3.6 Tratamento da DPOC.....	28
3.7 Vibração de corpo inteiro.....	29
3.8 O uso da vibração de corpo inteiro na DPOC.....	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Desenho do estudo.....	35
4.2 Participantes do estudo.....	35
4.3 Procedimentos.....	36
4.4 Intervenção.....	37
4.5 Avaliações clínicas.....	38
4.5.1 Avaliação da função pulmonar.....	38
4.5.2 Avaliação da composição corporal.....	39
4.5.3 História de tabagismo.....	40
4.5.4 Avaliação da dispneia.....	40
4.5.5 Avaliação multidimensional da DPOC.....	41
4.5.6 Avaliação da medicação inalatória.....	41
4.6 Avaliações dos parâmetros inflamatórios-oxidativos.....	42
4.6.1 Avaliação do leucograma.....	42
4.6.2 Avaliação dos biomarcadores inflamatórios.....	42
4.6.3 Avaliação dos biomarcadores oxidativos.....	44

4.7 Avaliação da funcionalidade.....	45
4.7.1 Avaliação da capacidade de exercício.....	45
4.7.2 Avaliação da força muscular.....	47
4.7.3 Avaliação do desempenho funcional para realizar atividades de vida diária.....	47
4.8 Avaliação da qualidade de vida.....	48
4.9 Análise estatística.....	48
5 RESULTADOS.....	50
6 DISCUSSÃO.....	58
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A.....	83
APÊNDICE B.....	87
ANEXO A.....	106
ANEXO B.....	107

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por persistentes sintomas respiratórios e limitação do fluxo aéreo (GOLD, 2018). A DPOC está entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e, até 2030, é esperado que ocorram mais de 4,5 milhões de mortes anuais pela doença (WHO, 2013). A limitação crônica do fluxo aéreo na DPOC é associada com anormalidades na via aérea e/ou alveolar, causadas pela inflamação crônica de pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar (GOLD, 2018).

A inflamação dos pulmões na DPOC é caracterizada por um padrão específico de inflamação, envolvendo o número aumentado de linfócitos T CD8+ (citotóxicos), neutrófilos e macrófagos (BARNES, 2014). Essas células liberam uma ampla variedade de mediadores inflamatórios que atraem células imunes da circulação, que por sua vez, amplificam o processo inflamatório. Com relação aos mediadores inflamatórios envolvidos na DPOC é importante destacar a interleucina (IL)-8 (atraente de neutrófilos e monócitos), o interferon gama (IFN- γ) (forte amplificador da ativação de linfócitos T CD8+), a IL-6 (com função anti-inflamatória e pró-inflamatória) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (com função pró-inflamatória) (BARNES, 2004b).

Quando ativadas, células inflamatórias são também importantes fontes de espécies reativas de oxigênio (ERO) e este excesso de oxidantes pode constituir o principal impacto oxidativo aos pulmões (MAK, 2008). O estresse oxidativo ocorre quando ERO não são bem contrabalanceadas pelo sistema de defesa antioxidante, amplificando assim, a resposta inflamatória na DPOC (MAK, 2008; BARNES, 2014).

Tem sido especulado que os mediadores inflamatórios-oxidativos dos pulmões são “transbordados” para a circulação sistêmica, o que leva às manifestações extrapulmonares da DPOC, incluindo a disfunção muscular dos membros (BARNES, 2014; GOLD, 2018). A disfunção muscular dos membros é uma importante manifestação extrapulmonar da DPOC, devido ao seu impacto negativo na atividade física, na tolerância ao exercício (GOSSELINK *et al.*, 1996; MALTAIS *et al.*, 2014) e na qualidade de vida (MOSTERT *et al.*, 2000) dos pacientes. Atualmente, a opção de tratamento não farmacológico mais indicada para a disfunção muscular dos membros na DPOC é o treinamento físico, um componente chave do direcionamento integrado da DPOC (MALTAIS *et al.*, 2014).

Há evidências crescentes do uso e da eficácia de uma variedade de treinamentos físicos como parte do programa de reabilitação pulmonar de pacientes com DPOC, incluindo os treinos aeróbicos e de força muscular. Estes programas de treinamento têm sido associados com a melhora dos sintomas, da tolerância ao exercício e da qualidade de vida dos pacientes (SPRUIT *et al.*, 2013). Apesar dos benefícios destes protocolos de treinamento, uma grande parcela dos pacientes não é capaz ou apresenta dificuldade em realizá-los, em virtude dos altos níveis de dispneia percebida, da fadiga e do medo da falta de ar, o que, por sua vez, diminui o engajamento na atividade física (MALTAIS *et al.*, 1997; VOGIATZIS, 2011; SA-CAPUTO *et al.*, 2016). Portanto, modalidades complementares de exercício que demandam menor esforço do paciente, tais como o treinamento de vibração de corpo inteiro (VCI), têm ganhado interesse crescente nos últimos anos, especialmente para a população de pacientes com DPOC avançada (GLOECKL *et al.*, 2012; PLEGUEZUELOS *et al.*, 2013; SPIELMANNNS, *et al.*, 2017a).

O exercício de vibração de corpo inteiro é uma modalidade de treinamento e uma ferramenta de reabilitação, realizado sobre uma plataforma vibratória que gera vibrações sinusoidais verticais. As oscilações vibratórias são transmitidas ao corpo e estimulam fusos musculares a produzirem contrações musculares reflexas, em resposta ao reflexo tônico vibratório (CARDINALE e BOSCO, 2003; COCHRANE, 2011). Desta maneira, em diferentes populações (indivíduos saudáveis e doentes crônicos) tem sido demonstrado que o treinamento de VCI pode promover melhoras no desempenho muscular similar às observadas por modalidades convencionais de treinamento físico, tais como o condicionamento aeróbio e o treino de força (RITTWEGGER, 2010; COCHRANE, 2011; CHANOU *et al.*, 2012).

Em pacientes com DPOC recentes revisões sugeriram que o treinamento de VCI é capaz de melhorar a capacidade de exercício, ao mesmo tempo em que não produz efeitos adversos, tais como exacerbação da dispneia e da fadiga (GLOECKL *et al.*, 2015; CARDIM *et al.*, 2016). Além disso, algumas evidências preliminares têm demonstrado que o treinamento de VCI parece ser uma modalidade de exercício efetiva para a melhora do desempenho funcional (FURNESS *et al.*, 2014), força muscular (SPIELMANNNS *et al.*, 2017a) e qualidade de vida de pacientes com DPOC (BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015). Entretanto, os mecanismos relacionados a estas melhoras não são bem conhecidos, tais como a modulação dos marcadores inflamatórios-oxidativos, área que requer estudos.

Recentemente, foi relatado que o treinamento de VCI reduziu marcadores inflamatórios, enquanto que, melhorou a capacidade de exercício de pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC (GREULICH *et al.*, 2014). Entretanto, os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para pacientes com doença estável, uma vez que os pacientes apresentavam doença inflamatória aguda e receberam terapias antibiótica e corticosteroide sistêmicas durante a hospitalização. Assim, a avaliação dos efeitos do treinamento de VCI nas concentrações de marcadores inflamatórios-oxidativos, bem como, a avaliação dos parâmetros físicos e da qualidade de vida associados à avaliação dos biomarcadores em pacientes com DPOC estável, precisa ser melhor esclarecida.

Portanto, este trabalho buscou primariamente investigar os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios-oxidativos e na capacidade de exercício de pacientes com DPOC estável. Secundariamente, este trabalho buscou avaliar os efeitos do treinamento de VCI no desempenho funcional em atividades de vida diária, força muscular e qualidade de vida de pacientes com DPOC estável. A hipótese levantada foi que o treinamento de VCI proposto pelo presente trabalho seria eficaz para melhorar a capacidade de exercício, a força muscular, a qualidade de vida e o desempenho funcional em atividades de vida diária de pacientes com DPOC estável. Além disso, que melhoras na funcionalidade e qualidade de vida seriam acompanhadas por modulação dos marcadores inflamatórios-oxidativos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do treinamento de vibração de corpo inteiro nas concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios-oxidativos, na funcionalidade e na qualidade de vida de pacientes com DPOC estável.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Comparar em pacientes com DPOC estável, antes e após 12 semanas de estudo (intervenção ou controle):

- Concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios;
- Contagem de leucócitos circulantes;
- Concentrações plasmáticas de marcadores de dano oxidativo;
- Atividade enzimática antioxidante;
- Concentrações plasmáticas de antioxidantes não enzimáticos;
- Capacidade de exercício;
- Desempenho funcional em atividades de vida diária;
- Força muscular e,
- Qualidade de vida.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por persistentes sintomas respiratórios e limitação do fluxo aéreo, devido a anormalidades da via aérea e/ou alveolar, usualmente causadas por significativa exposição a partículas nocivas ou gases (GOLD, 2018). A DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças não transmissíveis e a quarta causa entre todas as mortes ocorridas no mundo inteiro, sendo responsável pelo óbito de cerca de quatro milhões de pessoas por ano (cerca de 10,7% das mortes por doenças não transmissíveis) (WHO, 2013 e 2014).

Estima-se que o número de casos de DPOC em 2010 foi de 384 milhões de pessoas, embora a prevalência, morbidade e mortalidade da DPOC variem amplamente entre os países, principalmente em virtude das diferenças de critérios diagnósticos e de subdiagnósticos da doença (ADELOYE *et al.*, 2015). Evidências demonstram que a prevalência da doença aumenta apreciavelmente com o aumento da idade, com maior prevalência em indivíduos acima de 40 anos (HALBERT *et al.*, 2006), em fumantes, ex-fumantes e em homens (MENEZES *et al.*, 2005a; HALBERT *et al.*, 2006).

No Brasil, não se conhece a real prevalência da DPOC, que nos últimos anos tem ocupado a quinta e sexta posição entre as principais causas de morte no país (BRASIL, 2010). Em um estudo de base populacional em São Paulo, realizado por meio do Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (Estudo PLATINO), evidenciou-se que a prevalência da DPOC era de 15,6% em pessoas acima de 40 anos, correspondendo a 18% dos homens e 14% das mulheres, o que representa uma estimativa entre 5 e 6 milhões de brasileiros com DPOC (MENEZES *et al.*, 2005b).

A prevalência da DPOC é projetada para aumentar nas próximas décadas devido à continuada exposição aos fatores de risco e ao envelhecimento da população mundial, uma vez que, com a longevidade, será maior o número de pessoas que irão expressar os efeitos em longo prazo da exposição aos fatores de risco da doença (WHO, 2013; GOLD, 2018).

A DPOC é resultante de uma complexa interação entres fatores genéticos e ambientais. O tabagismo é o principal e mais bem estudado fator de risco para a doença (GOLD, 2018). Fumantes têm maiores taxas de declínio da função pulmonar, maior

prevalência de sintomas respiratórios e maiores taxas de mortalidade quando comparados a não fumantes (KOHANSAL *et al.*, 2009). Além disso, são importantes fatores de risco para a doença a exposição ocupacional a poeiras e produtos químicos e a poluição do ar ambiente, em especial a poluição domiciliar oriunda da queima de carvão, lenha, resíduos de colheita e esterco de animais (GOLD, 2018). Adicionalmente, fatores individuais como idade, sexo, nível socioeconômico, baixo peso ao nascer (com consequente impacto no desenvolvimento e crescimento pulmonar e na suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças), infecções respiratórias recorrentes e fatores genéticos, tais como a deficiência hereditária de alfa-1 antitripsina (um dos maiores inibidores circulantes de proteases) têm sido apontados como importantes fatores de risco que influenciam o desenvolvimento e a progressão da doença (GOLD, 2018).

3.2 Fisiopatologia da DPOC

A principal característica da DPOC é a limitação crônica do fluxo aéreo, causada por dois principais processos patológicos: o remodelamento e estreitamento de pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e a destruição do parênquima pulmonar, com consequente destruição das paredes alveolares (enfisema) (BARNES, 2014).

Sabe-se, que o sistema respiratório é composto pelas vias aéreas e pelo parênquima pulmonar, estruturas estas que necessitam de integridade para que o sistema execute sua função básica de suprir o organismo com oxigênio e dele remover o dióxido de carbono, principal produto gasoso do metabolismo. Para isso, o sistema respiratório é dotado de uma extensa via aérea, a qual apresenta várias subdivisões, estas, delimitadas pelo calibre e pelo número de ramificações, que se aumentam à medida que progredem perifericamente no pulmão. Assim, as vias aéreas mais centrais, tais como os brônquios principais e os brônquios lobares possuem calibre maior e menor ramificação e as vias aéreas mais periféricas, tais como os bronquíolos e os ductos alveolares, apresentam menor calibre e maior número de ramificações. Consequentemente, o fluxo aéreo nas vias aéreas centrais apresenta maior velocidade e o fluxo aéreo nas vias aéreas de pequeno calibre apresenta menor velocidade, o que favorece a troca gasosa e ao mesmo tempo a deposição de substâncias inaladas, principalmente àquelas de pequeno diâmetro, tais como as oriundas das fumaças do cigarro e da queima de biomassas (AIRES, 2012).

Para a manutenção da integridade e permeabilidade, a via aérea consta de um sofisticado sistema de defesa, compreendido pelos sistemas de transporte mucociliar e imunológico. O sistema de transporte mucociliar (presente em toda a via aérea, com exceção dos alvéolos) é formado pelas células ciliadas do epitélio do trato respiratório e pela camada de muco, este, produzido pelas células caliciformes e glândulas submucosas do trato respiratório. Complementarmente, a defesa do sistema respiratório depende da ação das células do sistema imune, em especial, dos macrófagos alveolares, responsáveis pela fagocitose das substâncias e dos microrganismos inalados (AIRES, 2012).

Os alvéolos e o tecido intersticial subjacente formam o tecido parenquimal pulmonar, setor onde as trocas gasosas ocorrem. Este tecido é composto principalmente por fibras elásticas e de colágeno, que conferem ao pulmão elasticidade e conseqüentemente a capacidade de se expandir durante a inspiração e de se retrair durante a expiração, colaborando para a insuflação e a desinsuflação pulmonar, respectivamente (AIRES, 2012).

As mudanças patológicas observadas na DPOC são desencadeadas pela inflamação crônica das vias aéreas e parênquima pulmonar, que aumenta com a gravidade da doença e persiste mesmo após a cessação do tabagismo (RUTGERS *et al.*, 2000; HOGG *et al.*, 2004). A inflamação observada no trato respiratório de pacientes com DPOC parece ser a modificação de uma resposta inflamatória normal à inalação de irritantes crônicos, tais como as fumaças do cigarro e da queima de biomassas. Os mecanismos para amplificação desta inflamação ainda não são compreendidos, mas, sabe-se, pelo menos em parte, que eles são geneticamente determinados (USDHHS, 2010; GOLD, 2018).

A inflamação dos pulmões de pacientes com DPOC envolve ambas as imunidades inata (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e natural *killer*) e adaptativa (linfócitos T e B), bem como, a ativação de células estruturais, incluindo células epiteliais alveolares e das vias aéreas (BARNES, 2014). A inalação da fumaça do cigarro e de outros irritantes pode ativar macrófagos e células epiteliais das vias aéreas, que liberam múltiplos mediadores quimiotáticos, particularmente as citocinas, que atraem leucócitos circulantes para dentro dos pulmões (BARNES, 2004b; 2014). Existe um aumento marcado no número de macrófagos nas vias aéreas e parênquima pulmonar, de forma que há correlação entre o número de macrófagos no parênquima com a gravidade do enfisema (WALLACE *et al.*, 2008).

Os macrófagos alveolares exercem papel chave na fisiopatologia da DPOC e podem orquestrar a resposta inflamatória crônica através da liberação de diversos mediadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-8, quimiocinas CXCL ligante (CXCL)-1 e CC ligante (CCL)-2 e ERO (BARNES, 2004a). De maneira semelhante, as células epiteliais, que são importantes para a defesa das vias aéreas com a produção de muco, antioxidantes e antiproteases, após ativação pelos estímulos nocivos, produzem os mediadores TNF- α , IL-1 beta, IL-6, IL-8 e fator transformador de crescimento beta (TGF- β), que alteram os mecanismos de defesa e reparo do epitélio alveolar e induzem fibrose local (TAKIZAWA *et al.*, 2001; BARNES, 2004b; 2014).

Esses mediadores quimiotáticos também são importantes para o recrutamento de neutrófilos e linfócitos para o local da inflamação. Os neutrófilos além de estarem relacionados com a hipersecreção de muco, através da estimulação de glândulas submucosas e células caliciformes do epitélio do trato respiratório (SOMMERHOFF *et al.*, 1990; NADEL, 1991), secretam proteases, que somadas às enzimas elastolíticas secretadas por macrófagos, contribuem para a destruição alveolar (STOCKLEY, 2002). Além disso, há aumento no número total de linfócitos T CD8⁺ (T citotóxico) e CD4⁺ (T auxiliar) das vias aéreas e parênquima pulmonar, com maior aumento de células CD8⁺ em comparação às CD4⁺ (HOGG *et al.*, 2004). Células T CD8⁺ secretam perforinas, granzima B e TNF- α (o que leva a apoptose de células epiteliais alveolares) e liberam IFN- γ , que perpetua a ativação de células T CD8⁺, colaborando com a destruição alveolar (MAJO *et al.*, 2001; BARNES, 2014).

O excesso de proteases e o estresse oxidativo no pulmão são provavelmente os maiores modificadores da inflamação pulmonar (MAK, 2008). O estresse oxidativo ocorre quando há o desequilíbrio entre a produção de moléculas oxidantes e os mecanismos de defesa antioxidantes, devido ao excesso de oxidantes e/ou depleção de antioxidantes (desequilíbrio redox), resultando em efeitos lesivos em DNA, proteínas e lipídeos (DAVIES, 1995). Os oxidantes são representados pelas ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN), termos estes, que inclui uma variedade de radicais livres (moléculas que apresentam pelo menos um elétron não pareado em sua última camada eletrônica), tais como o ânion superóxido (O₂⁻), o radical hidroxila (OH[•]) e o peroxinitrito (ONOO⁻); e derivados do oxigênio, tais como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), uma molécula não radicalar (DAVIES, 1995; MAK, 2008).

A produção normal de oxidantes é contrabalanceada por vários mecanismos antioxidantes no trato respiratório, incluindo os antioxidantes enzimáticos, tais como as

enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathionas redutase e peroxidase; e os antioxidantes não enzimáticos, tais como vitamina E, vitamina C, β -caroteno e flavonoides, que assim como os enzimáticos, tem o papel de interromper ou atrasar reações de óxido-redução (Figura 1) (DAVIES, 1995; GATE *et al.*, 1999).

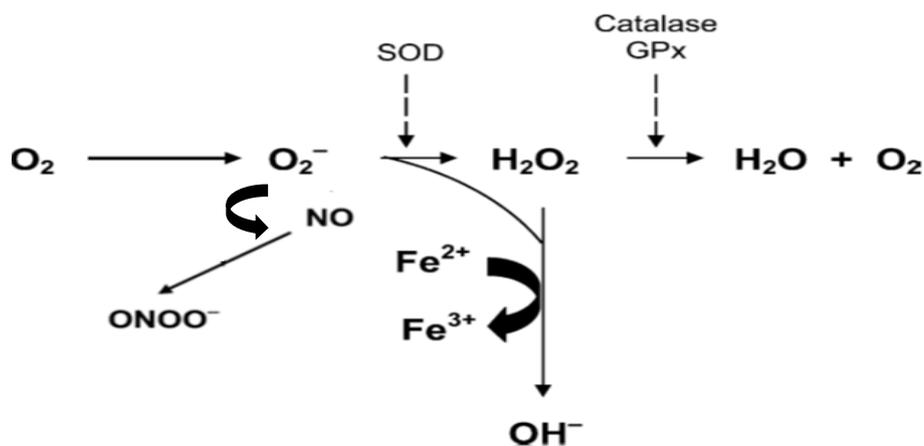


Figura 1. Formação de espécies reativas de oxigênio e seus metabólitos. A redução do oxigênio (O_2) irá levar a formação do ânion superóxido (O_2^-), que pode espontaneamente ou enzimaticamente ser dismutado à peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela superóxido dismutase (SOD). A reação do óxido nítrico (NO) e ânion superóxido produz peroxinitrito (ONOO^-). Na presença de ferro (Fe^{2+}), o ânion superóxido e o H_2O_2 podem reagir para formar radicais hidroxila (OH^-). H_2O_2 pode ser convertido em água (H_2O) e O_2 pela catalase ou glutathiona peroxidase (GPx). Fonte: Adaptado de MAK, 2008.

Células inflamatórias, tais como neutrófilos e macrófagos, quando ativadas, são importantes fontes de ERO, que somadas às ERO e ERN inaladas da fumaça do cigarro, promovem uma sobrecarga de substratos oxidantes, que culmina com a lesão tecidual (MAK, 2008). A exposição às ERO e aos mediadores inflamatórios pelas células do parênquima pulmonar e das vias aéreas leva à ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), em especial a família de quinases p38-MAPK, e a fatores de transcrição pró-inflamatórios, tais como o fator nuclear kappa-B (NF- κ B) (MAK, 2008; SANGANI e GHIO, 2011). A ativação destes, por sua vez, resulta na produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, o que agrava a inflamação e cria um ciclo vicioso entre estresse oxidativo e resposta inflamatória (MAK, 2008). Além disso, oxidantes endógenos e exógenos podem inativar antiproteases, incluindo a enzima alfa-1 antitripsina, levando à aceleração da quebra de elastina do parênquima pulmonar e indução de apoptose de células epiteliais e endoteliais, contribuindo para o desenvolvimento do enfisema (BOWLER *et al.*, 2004; MAK, 2008).

Juntos, esses mecanismos podem induzir o espessamento e estreitamento das vias aéreas, com preenchimento do lúmen com exsudatos contendo muco (resultando na obstrução de pequenas vias aéreas) e destruição das superfícies de troca gasosa com alargamento permanente dos espaços aéreos (resultando no enfisema) (USDHHS, 2010; GOLD, 2018). Em geral, essas mudanças estruturais levam ao aumento da resistência ao fluxo aéreo nas pequenas vias aéreas e à redução do recolhimento elástico pulmonar, o que diminui a habilidade das vias aéreas em permanecerem abertas durante a expiração, aumentando o tempo necessário para o esvaziamento pulmonar e levando às anormalidades fisiológicas e sintomas característicos da DPOC (Figura 2) (USDHHS, 2010; BARNES, 2014; GOLD, 2018).

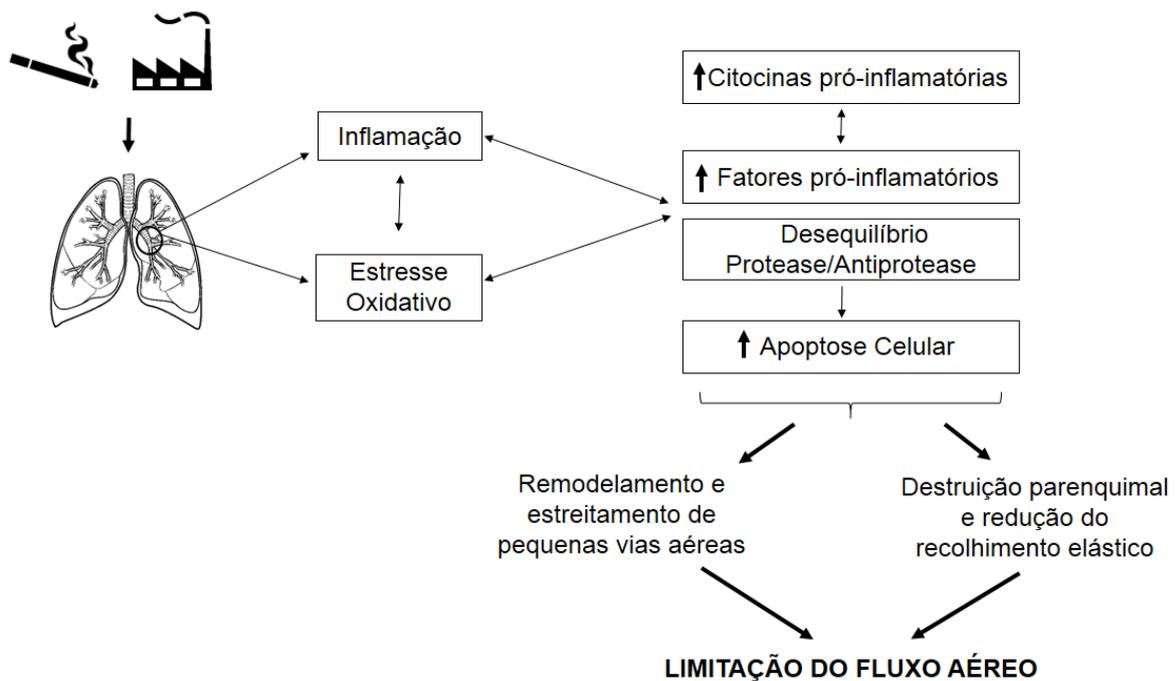


Figura 2. Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DPOC. Fonte: Acervo da autora.

3.3 Manifestações pulmonares e extrapulmonares da DPOC

A presença da limitação fixa do fluxo aéreo pode ser identificada pela espirometria, um teste reprodutível de avaliação da função pulmonar, que permite mensurar o volume de ar que pode ser expirado forçadamente no primeiro segundo (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF₁) e determinar a relação do VEF₁ com a capacidade vital forçada (CVF) (GOLD, 2018). Embora a medida espirométrica do VEF₁ e da

relação VEF₁/CVF forneça um método confiável para o diagnóstico da limitação do fluxo aéreo e para a classificação de sua gravidade, ela não distingue a contribuição da obstrução de pequenas vias aéreas ou a destruição enfisematosa na limitação do fluxo aéreo na DPOC (USDHHS, 2010). Estes processos patológicos nem sempre ocorrem juntos, mas, acontecem em diferentes taxas ao longo do tempo, com relativas contribuições que variam de pessoa para pessoa (BARNES, 2014).

A extensão da inflamação, fibrose e exsudatos no lúmen das pequenas vias aéreas correlaciona com a redução do VEF₁ e da relação VEF₁/CVF, e provavelmente com o declínio acelerado do VEF₁, uma característica da DPOC (HOGG *et al.*, 2004; GOLD, 2018). A obstrução das vias aéreas periféricas progressivamente aprisiona ar nos pulmões durante a expiração, resultando na hiperinsuflação. A hiperinsuflação além de reduzir a capacidade inspiratória, aumenta a capacidade residual funcional, particularmente durante a atividade física (hiperinsuflação dinâmica), resultando na dispneia e na limitação da capacidade de realizar exercícios (O'DONNELL *et al.*, 2001). Acredita-se, que a hiperinsuflação é desenvolvida no início da doença e é o principal mecanismo relacionado ao desenvolvimento da dispneia aos esforços, o maior sintoma da DPOC (OFIR *et al.*, 2008; ELBEHAIRY *et al.*, 2015). Embora o enfisema seja mais associado com anormalidades na troca gasosa do que com a redução do VEF₁, ele também contribui para o aprisionamento de ar durante a expiração (GOLD, 2006).

As anormalidades da troca gasosa na DPOC são caracterizadas pela redução da ventilação, que pode ser devido à redução do *drive* respiratório ou aumento da ventilação do espaço morto (ELBEHAIRY *et al.*, 2015). Na limitação grave do fluxo aéreo, as reduções da ventilação e da função muscular respiratória podem resultar na hipoxemia, enquanto que, a hiperinsuflação pode levar à retenção de dióxido de carbono, com conseqüente hipercapnia (ELBEHAIRY *et al.*, 2015). Nas fases mais avançadas da doença (limitação do fluxo aéreo grave e muito grave), pode-se desenvolver hipertensão pulmonar como resultado da vasoconstrição hipóxica de pequenas artérias pulmonares e da destruição enfisematosa do leito capilar pulmonar (USDHHS, 2010; GOLD, 2018).

Apesar de não necessariamente estar relacionada com a limitação do fluxo aéreo, e nem todos pacientes com DPOC apresentarem, a tosse produtiva crônica pode estar presente como resultado da hipersecreção de muco (GOLD, 2018). A hipersecreção é devido ao aumento do número de células caliciformes e dilatação de glândulas submucosas do trato respiratório, em virtude da irritação crônica por partículas nocivas,

tais como às da fumaça do cigarro, ou em situações de exacerbação da doença (SOMMERHOFF *et al.*, 1990; NADEL, 1991).

Exacerbações da DPOC são definidas como a piora aguda dos sintomas respiratórios, desencadeadas por infecções respiratórias (virais e/ou bacterianas) ou fatores ambientais, como a poluição do ar ambiente (WEDZICHA e SEEMUNGAL, 2007). Usualmente, as exacerbações são associadas com o aumento da inflamação de vias aéreas, aumento da produção de muco e marcado aprisionamento de ar. Essas mudanças contribuem para o aumento da dispneia, da tosse, de sibilos e do volume do escarro, que apresenta-se purulento (HAWKINS *et al.*, 2015). Está bem estabelecido que as exacerbações contribuem para a progressão da doença, com consequente impacto negativo no estado de saúde (qualidade de vida relacionada à saúde) e nas taxas de hospitalização e readmissão (SEEMUNGAL *et al.*, 1998; WEDZICHA e SEEMUNGAL, 2007).

Embora a DPOC afete predominantemente os pulmões, ela tem importantes consequências extrapulmonares. Pacientes com DPOC, especialmente quando a doença é grave e durante exacerbações, têm evidências de aumento dos marcadores inflamatórios na circulação sistêmica (BARNES, 2014), e, uma vez na circulação, os mediadores inflamatórios podem iniciar ou agravar diversas comorbidades, dentre elas: doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, osteoporose, anemia, diabetes, síndrome metabólica, caquexia e perda e fraqueza muscular (WOUTERS, 2002).

3.4 Inflamação sistêmica na DPOC

A inflamação sistêmica de baixo grau é uma característica relevante e um importante fator etiológico das manifestações extrapulmonares da DPOC (BARNES, 2014). Como e porque pacientes com DPOC apresentam aumento das concentrações de marcadores inflamatórios na circulação sistêmica é incerto e desconhecido (GAN *et al.*, 2004; AGUSTI *et al.*, 2012). Visto que a DPOC é caracterizada por um intenso processo inflamatório, nas vias aéreas e parênquima pulmonar, acredita-se que em alguns casos este processo inflamatório pode “transbordar” para dentro da circulação sistêmica, promovendo uma reação inflamatória generalizada. Acredita-se também, que fatores genéticos podem predispor pacientes com DPOC a terem ambas as inflamações pulmonar e sistêmica (BARNES, 2014; GOLD, 2018).

Diversos estudos têm demonstrado que pacientes com DPOC apresentam altas concentrações de marcadores inflamatórios na circulação sistêmica, notadamente as citocinas IL-8, IL-6 e TNF- α (BOLTON *et al.*, 2007; VOGIATZIS *et al.*, 2007; EAGAN *et al.*, 2010; AGUSTI *et al.*, 2012). Dentre os mediadores inflamatórios envolvidos na DPOC, a IL-8 parece desempenhar papel fundamental (GILOWSKA, 2014). Esta citocina é um membro da família das quimiocinas e é um dos principais quimioatrativos dos neutrófilos, os quais são responsáveis por sustentar o processo inflamatório na DPOC (BARNES, 2004b). Sendo que, a presença de alta concentração sérica de IL-8 tem sido relacionada à fraqueza muscular de pacientes com DPOC (SPRUIT *et al.*, 2003).

Similarmente, o aumento das concentrações séricas da IL-6, TNF- α e seus receptores solúveis têm sido relacionado à anormal composição corporal e a reduzida força muscular de pacientes com DPOC (DE GODOY *et al.*, 1996; TAKABATAKE *et al.*, 2000; YENDE *et al.*, 2006). Adicionalmente, altas concentrações dos receptores solúveis de TNF- α parecem estar associadas aos históricos frequentes de exacerbações e ao aparecimento de comorbidades como a hipertensão e a depressão (EAGAN *et al.*, 2010).

Vale ressaltar que o TNF- α parece ser menos estável que seus receptores solúveis (KRONFOL e REMICK, 2000). A atividade biológica do TNF- α é mediada por dois receptores de membrana, TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75) que possuem diferentes efeitos (BROCKHAUS, 1997). O TNFR1 é associado à resposta pró-inflamatória e apoptose e o TNFR2 ao reparo tecidual e angiogênese. Ambos receptores são liberados na sua forma solúvel (sTNFR1 e sTNFR2) por clivagem proteolítica das formas associadas a superfície de membrana, exercendo um importante papel na regulação da atividade do TNF- α (BRADLEY, 2008). Os sTNFR podem tanto inibir os efeitos do TNF- α por competir com os receptores de membrana, bem como, servirem como carreadores do TNF- α e em alguns casos aumentar seus efeitos por prolongar sua função, sendo considerados reservatórios de lenta liberação (ADERKA *et al.*, 1992).

Neste contexto, estudos prévios têm demonstrado que as concentrações séricas de TNF- α e seus receptores parecem ser maiores em pacientes com DPOC com reduzida massa corporal e massa livre de gordura (TAKABATAKE *et al.*, 2000; EID *et al.*, 2001). Além disso, a produção de TNF- α pelos monócitos do sangue periférico parece estar aumentada em pacientes com perda de peso, sugerindo um importante papel do TNF- α na caquexia e na fraqueza muscular de pacientes com DPOC grave (DE

GODOY *et al.*, 1996; TAKABATAKE *et al.*, 2000). Assim como o TNF- α , macrófagos de pacientes com DPOC parecem secretar mais IL-6 em comparação com sujeitos saudáveis, especialmente durante exacerbações (BHOWMIK *et al.*, 2000). Embora o papel da IL-6 na inflamação é incerto, dado que ela pode ter ambas as ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e seus efeitos podem ser determinados pela presença de outras citocinas, tem sido demonstrado que a IL-6 pode estar associada com a fraqueza muscular na DPOC (YENDE *et al.*, 2006).

Assim como a resposta inflamatória, o estresse oxidativo tem sido observado na circulação sistêmica de pacientes com DPOC (MAURY *et al.*, 2015; MILEVOJ KOPCINOVIC *et al.*, 2016). De fato, o desequilíbrio redox e a inflamação são mutuamente inter-relacionados e, enquanto houver inflamação, há estresse oxidativo. Enquanto o primeiro pode atuar como um sinal para a expressão de mediadores inflamatórios, o último pode modular a produção de ERO e antioxidantes (MACNEE, 2005; GEA *et al.*, 2013).

Pacientes com DPOC apresentam aumento das concentrações plasmáticas de produtos da peroxidação lipídica e reduzidas concentrações de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (JOPPA *et al.*, 2007). Evidências demonstram que de maneira similar à inflamação, o estresse oxidativo também pode ser responsável por muitas manifestações extrapulmonares da DPOC, especialmente a disfunção muscular dos membros (WOUTERS, 2002; MALTAIS *et al.*, 2014)

3.5 Disfunção muscular dos membros na DPOC

Dentre as manifestações extrapulmonares da DPOC, destaca-se a disfunção muscular dos membros, principal consequência sistêmica da doença (MALTAIS *et al.*, 2014). A disfunção muscular, definida como a perda de força e/ou resistência muscular (GEA *et al.*, 2001), tem sido assunto de intensa pesquisa, por estar associada à reduzida tolerância ao exercício (GOSSELINK *et al.*, 1996; MALTAIS *et al.*, 2014), à pobre qualidade de vida (MOSTERT *et al.*, 2000), ao aumento do uso dos serviços de cuidado da saúde (DECRAMER *et al.*, 1997) e à alta mortalidade de pacientes com DPOC (SWALLOW *et al.*, 2007).

A disfunção muscular dos membros está presente em cerca de 30% dos pacientes com DPOC (GEA *et al.*, 2001; SEYMOUR *et al.*, 2010), sendo prevalente em todos os estágios da doença, com maiores porcentagens (38%) na doença com limitação do fluxo

aéreo muito grave (SEYMOUR *et al.*, 2010). Várias linhas de evidência suportam um importante papel da inatividade física no desenvolvimento da disfunção muscular dos membros na DPOC (BERNARD *et al.*, 1998; BOSSENBROEK *et al.*, 2011). O descondicionamento/desuso muscular, resultado primário do estilo de vida sedentário (frequentemente adotado pelos pacientes em virtude da dispneia experimentada durante a atividade) pode levar à fraqueza e atrofia muscular, à redução da atividade de enzimas oxidativas e à mudança nos tipos de fibra muscular (do tipo-I/contração lenta à favor do tipo-II/contração rápida) (GEA *et al.*, 2001; DONALDSON *et al.*, 2012; MALTAIS *et al.*, 2014). Além disso, outros fatores etiológicos têm sido implicados na fisiopatologia da disfunção muscular dos membros, dentre os quais, a inflamação e o estresse oxidativo (GEA *et al.*, 2001; DONALDSON *et al.*, 2012; MALTAIS *et al.*, 2014).

A exposição ao estresse oxidativo e aos mediadores inflamatórios pelas células musculares parece induzir a ativação de vias de sinalização celular relacionadas com a degradação proteica, em especial a ativação do sistema ubiquitina-proteassoma (FERMOSELLE *et al.*, 2012; PUIG-VILANOVA *et al.*, 2015). O proteassoma é uma estrutura celular que degrada as proteínas, principalmente àquelas previamente marcadas com proteínas ubiquitinas, através de diferentes ligases. Sob estas circunstâncias, o desequilíbrio entre a quebra e a síntese proteica favorece a lesão muscular, resultando na perda de vários elementos relacionados com o metabolismo aeróbio (atividade de enzimas oxidativas, proporção de fibras tipo-I e densidade capilar), modulando a função dos diferentes grupos musculares (GEA *et al.*, 2001; DONALDSON *et al.*, 2012; MALTAIS *et al.*, 2014).

Como consequência, um dos principais impactos da disfunção muscular dos membros em pacientes com DPOC é a intolerância ao exercício (MALTAIS *et al.*, 2014), com consequente redução da capacidade de realizar exercícios e do desempenho para realizar atividades diárias (PITTA *et al.*, 2005; BOSSENBROEK *et al.*, 2011). Assim, a melhora da função muscular dos membros representa um potencial alvo terapêutico para muitos pacientes com DPOC, que em todos os estágios da doença tem se beneficiado com programas de treinamento físico, um componente chave do direcionamento integrado da DPOC (SPRUIT *et al.*, 2013).

3.6 Tratamento da DPOC

O efetivo manejo da DPOC estável requer a integração de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, que objetivam prevenir a progressão e as exacerbações da doença, reduzir a mortalidade, atenuar os sintomas e melhorar a tolerância ao exercício e o estado de saúde (GOLD, 2018). Apesar da terapia farmacológica (principalmente pelo uso de broncodilatadores e/ou corticosteroides inalatórios) melhorar os sintomas, a qualidade de vida e a capacidade para realizar exercícios (GOLD, 2018), o aumento dos benefícios na tolerância ao exercício é frequentemente alcançado apenas após a adição da reabilitação pulmonar (WEINER *et al.*, 2000; TROOSTERS *et al.*, 2005).

A reabilitação pulmonar é considerada como um dos mais eficazes tratamentos não farmacológicos em pacientes com DPOC. Segundo a *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS), a reabilitação pulmonar é definida como uma intervenção abrangente baseada na avaliação do paciente seguida por terapias adaptadas as necessidades individuais, que incluem, mas não se limitam a treinamento físico, educação e mudança comportamental; designados a melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doença respiratória crônica (SPRUIT *et al.*, 2013).

Considerado o pilar da reabilitação pulmonar, o treinamento físico é o melhor meio disponível para a melhora da função muscular esquelética de pacientes com DPOC (NICI *et al.*, 2006). Programas de exercícios físicos na reabilitação pulmonar comumente envolvem várias modalidades de treinamento que visam à melhora do condicionamento cardiorrespiratório, da flexibilidade, da força e da *endurance* muscular (LANGER *et al.*, 2009; GLOECKL *et al.*, 2013). Seus benefícios nestes pacientes têm sido extensivamente revisados, sendo demonstrado que o treinamento físico promove aumento da capacidade funcional e da tolerância para realizar exercícios; redução da intensidade da dispneia percebida e melhora da qualidade de vida e da sobrevivência (TROOSTERS *et al.*, 2005; GLOECKL *et al.*, 2013; SPRUIT *et al.*, 2013).

Dentre as modalidades de treinamento físico utilizadas em programas de reabilitação pulmonar encontram-se principalmente as modalidades “convencionais” de exercício, tais como o treinamento de condicionamento cardiorrespiratório (contínuo ou intervalado) em cicloergômetros, esteiras ou pistas e o treinamento de força muscular, realizado com o uso de massas (pesos) adicionais. Além destas modalidades, nos últimos anos, tem sido implementadas e estudadas novas modalidades de exercício,

dentre elas, o treinamento de vibração de corpo inteiro (GLOECKL *et al.*, 2012; GLOECKL *et al.*, 2013).

3.7 Vibração de corpo inteiro

A vibração é um estímulo mecânico caracterizado por um movimento oscilatório, ou seja, uma alteração periódica de força, aceleração e deslocamento ao longo do tempo (CARDINALE e BOSCO, 2003; RITTWEGGER, 2010). O exercício de vibração é uma oscilação forçada, no qual a energia mecânica é transferida de um atuador/oscilador (dispositivo de vibração) a um ressonador/oscilante (corpo humano ou partes dele) (RITTWEGGER, 2010).

A maioria dos dispositivos vibratórios atuais produz oscilações periódicas sinusoidais e, portanto, a carga vibratória é dependente principalmente da amplitude das ondas produzidas (deslocamento máximo ocorrido), da frequência com que os deslocamentos ocorrem (número de ciclos da oscilação) e da aceleração resultante (Figura 3) (RITTWEGGER, 2010; COCHRANE, 2011).

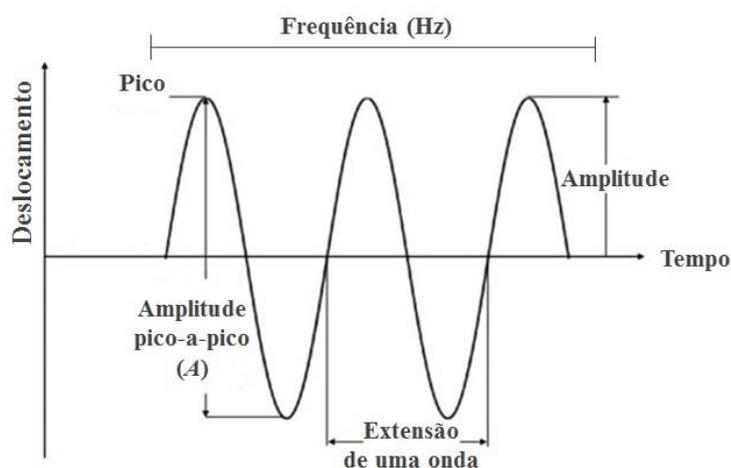


Figura 3. Parâmetros da oscilação sinusoidal. Fonte: Adaptado de RAUCH *et al.*, 2010.

A aceleração (a) determina a magnitude da energia transmitida ao corpo, sendo o produto da frequência angular (ω) ao quadrado e da amplitude (A) pico-a-pico (Equação 1); sendo que, a frequência angular (ω) é o produto de 2π e frequência de vibração (f) (Equação 2). Dessa forma, mudanças na frequência de vibração (referida em Hertz - Hz) ou na amplitude (referida em milímetros - mm) irão determinar mudanças na aceleração transmitida ao corpo (referida em metros por segundo ao quadrado - m/s^2 - ou em

relação ao número de vezes que supera a aceleração gravitacional - g) (COCHRANE, 2011).

$$a_{\text{pico}} = (\omega)^2 \cdot A \quad (1)$$

$$\omega = (2\pi f) \quad (2)$$

O exercício de vibração é principalmente praticado como vibração de corpo inteiro (VCI), em que os sujeitos realizam exercícios estáticos ou dinâmicos sobre uma plataforma vibratória. Dentre os diferentes tipos de plataforma, dois modelos têm sido comercializados. Um tipo transfere a vibração em ambos os pés sincronicamente (plataforma sincrônica), enquanto o segundo tipo opera de maneira alternada (plataforma alternada), de modo que o pé direito recebe menor estímulo enquanto o pé esquerdo recebe maior estímulo, e vice e versa (RITTWEGER, 2010; COCHRANE, 2011).

Em virtude dos estímulos alternados, acredita-se que a plataforma alternada evoca movimentos ao redor das articulações do quadril e lombo-sacral (RITTWEGER *et al.*, 2001). Este movimento introduz um grau de liberdade adicional e, assim, a impedância mecânica de todo o corpo é menor na plataforma alternada do que na plataforma sincrônica (ABERCROMBY *et al.*, 2007). Além disso, plataformas sincrônicas modulam a amplitude da onda vibratória em dois parâmetros pré-determinados: baixa (2 mm) ou alta (4 mm). Ao contrário, a amplitude em plataformas alternadas é dependente do posicionamento dos pés na plataforma. Quando os pés estão próximos ao centro da plataforma equivale a uma amplitude baixa e quando distanciados do centro da plataforma equivale a uma amplitude alta. Dessa forma, a carga vibratória e a intensidade do exercício na plataforma sincrônica podem ser modulados em baixa e alta intensidade. Ao contrário, em plataformas alternadas, a intensidade da carga vibratória variará com o posicionamento na plataforma (COCHRANE, 2011).

A impedância mecânica, definida como a razão da força pela aceleração, e dessa maneira, a energia mecânica absorvida pelo corpo (ABERCROMBY *et al.*, 2007), é determinada pelo posicionamento das articulações dos membros inferiores, bem como, pelo amortecimento da energia mecânica pelos vários tecidos corporais. Wakeling *et al.* (2002) têm relatado que a vibração é provavelmente amortecida pelos tecidos e fluidos corporais, em especial pela atividade muscular de membros inferiores. Adicionalmente, Abercromby *et al.* (2007) demonstraram que a impedância mecânica é reduzida pela flexão de joelhos entre 10-30°, em ambas plataformas alternada e sincrônica. Assim, a

aceleração a ser transmitida pela plataforma vibratória depende da rigidez muscular (habilidade de amortecer o estímulo vibratório), que é estreitamente relacionada aos ângulos de flexão das articulações do membro inferior (especialmente a articulação do joelho). Nesse sentido, o aumento da angulação de flexão de joelhos e os músculos de membros inferiores exercem importante papel na limitação da transmissão da vibração para a cabeça (WAKELING *et al.*, 2002; ABERCROMBY *et al.*, 2007).

Os princípios da VCI residem na lei do movimento, como afirmado por Isaac Newton; em que a força (F) de um objeto é igual a massa (m) multiplicada pela sua aceleração (a) (Equação 3).

$$F = m \times a \quad (3)$$

Assim, a força muscular pode ser melhorada pela aplicação de mais massa ou mais aceleração ao corpo. Treinamentos de força convencionais utilizam massa adicional para aumento da força muscular (PARK *et al.*, 2015), ao contrário, plataformas vibratórias utilizam a aceleração, o que aumenta a carga gravitacional imposta no sistema neuromuscular (CARDINALE e BOSCO, 2003).

As bases fisiológicas que fundamentam os efeitos da VCI sustentam-se principalmente na potencialização de vias neurogênicas, envolvendo reflexos espinhais e ativação muscular, via ativação sensorial pelos estímulos vibratórios (CARDINALE e BOSCO, 2003; COCHRANE, 2011).

É sabido, que quando a unidade musculo-tendínea sofre alguma deformação, em resposta ao aumento da tensão-distensão muscular, fusos neuromusculares são ativados, os quais transmitem sinais à medula espinhal por vias aferentes Ia. No corno dorsal da medula espinhal, aferentes Ia fazem sinapses excitatórias com interneurônios e com motoneurônios- α , estes, responsáveis por dispararem contrações musculares reflexas. A este mecanismo, denomina-se reflexo de estiramento ou reflexo miotático. Assim, acredita-se, que a ação mecânica da vibração produz pequenas e rápidas mudanças no comprimento da unidade musculo-tendínea (CARDINALE e BOSCO, 2003), que são detectadas especialmente pelos fusos neuromusculares, levando ao aumento da ativação na alça do reflexo de estiramento, nomeado reflexo tônico vibratório (EKLUND e HAGBARTH, 1966).

Interessantemente, a vibração pode mediar efeitos excitatórios musculares não apenas por vias monossinápticas, mas também, por vias polissinápticas. Embora as

terminações primárias do fuso neuromuscular sejam mais sensíveis à vibração, terminações secundárias do fuso neuromuscular (vias aferentes II), órgãos tendinosos de Golgi (vias aferentes Ib) e mecanorreceptores da pele e articulações (vias aferentes II), podem responder aos estímulos vibratórios (BROWN *et al.*, 1967; LUNDBERG *et al.*, 1975; ROLL *et al.*, 1989). Consequentemente, a ativação dessas estruturas sensoriais durante a aplicação da vibração facilita a ativação de motoneurônios- γ e inibe a ativação de motoneurônios- α da musculatura antagonista, o que leva ao aumento da sensibilidade das terminações primárias e maior atividade muscular reflexa dos músculos agonistas (CARDINALE e BOSCO, 2003) (Figura 4).

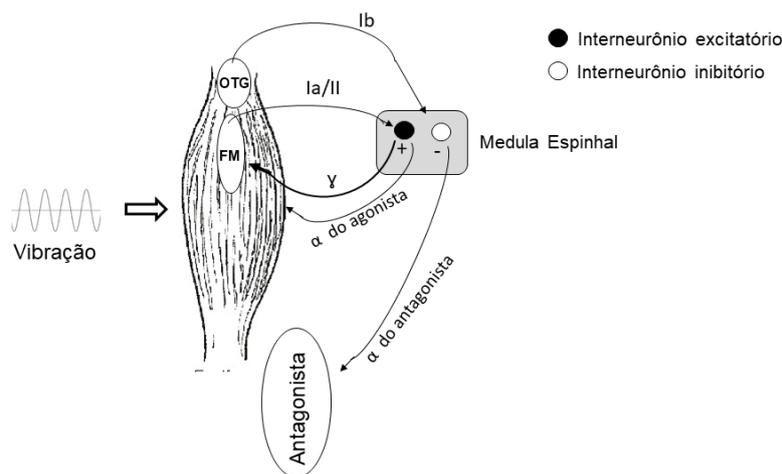


Figura 4. Mecanismos relacionados com o reflexo tônico vibratório. Fonte: Acervo da autora. FM= fuso neuromuscular; OTG= órgão tendinoso de Golgi; α = motoneurônio alfa; γ = motoneurônio gama; Ia/II= fibras aferentes Ia e II; Ib= fibras aferentes Ib.

Dessa forma, a atividade muscular reflexa representa a resposta do sistema neuromuscular a uma perturbação causada pela vibração mecânica, e assim, tem sido sugerido que a VCI pode induzir melhoras no desempenho muscular, similar às aquelas observadas em treinamentos convencionais (CARDINALE e BOSCO, 2003; BOGAERTS *et al.*, 2007; KAWANABE *et al.*, 2007).

Nos últimos anos, diversos trabalhos têm demonstrado a eficácia do treinamento de VCI para a melhora de parâmetros funcionais e de desempenho muscular, em indivíduos jovens e idosos e nas populações saudável e doente (RITTWEGGER, 2010; COCHRANE, 2011; CHANOU *et al.*, 2012). Dentre estas respostas, destaca-se o aumento da potência e força muscular (DELECLUSE *et al.*, 2003; BOGAERTS *et al.*, 2007), do equilíbrio, da qualidade de vida (BRUYERE *et al.*, 2005; AVELAR *et al.*, 2011b) e da funcionalidade (sentar e levantar da cadeira, velocidade da marcha e

distância caminhada) (BAUTMANS *et al.*, 2005; KAWANABE *et al.*, 2007; AVELAR *et al.*, 2011b). Em pacientes com DPOC, estudos têm demonstrado que a VCI parece ser uma modalidade de exercício segura, tanto na doença estável quanto na doença exacerbada (FURNESS *et al.*, 2013; GREULICH *et al.*, 2014), dado que, ao mesmo tempo em que não promove dispneia e dessaturação periférica de oxigênio, é capaz de produzir melhora da tolerância ao exercício (FURNESS *et al.*, 2014; BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015).

3.8 O uso da vibração de corpo inteiro (VCI) na DPOC

Embora os primeiros estudos que avaliaram o uso do estímulo vibratório como modalidade de exercício na medicina esportiva e reabilitativa iniciaram nas décadas de 1990 e 2000 (ISSURIN *et al.*, 1994; BOSCO *et al.*, 1999; RITTWEGGER *et al.*, 2002b; IWAMOTO *et al.*, 2005), a proposta e investigação da inserção da VCI na reabilitação pulmonar de pacientes com DPOC iniciou apenas em 2012, com o estudo de Gloeckl *et al.* (2012). Desde então, o uso desta nova modalidade de exercício tem despertado o interesse dos pesquisadores, os quais têm buscado avaliar a efetividade da VCI em parâmetros clínicos, cardiorrespiratórios e funcionais de pacientes com DPOC.

Com relação à funcionalidade, estudos prévios têm sugerido que a VCI, parece ser uma modalidade de exercício eficaz para melhorar a capacidade de exercício. Em pacientes estáveis com obstrução do fluxo aéreo moderada a muito grave, a VCI foi benéfica para o aumento da capacidade de exercício, como demonstrado pelo aumento da distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6') (GLOECKL *et al.*, 2012; PLEGUEZUELOS *et al.*, 2013; GREULICH *et al.*, 2014; BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015; SALHI *et al.*, 2015; GLOECKL *et al.*, 2017a; SPIELMANNNS *et al.*, 2017b). Além da capacidade de exercício, algumas evidências preliminares têm sugerido que o treinamento de VCI parece ser uma modalidade de exercício efetiva para a melhora do desempenho funcional em atividades de vida diária (FURNESS *et al.*, 2014), força muscular (SPIELMANNNS *et al.*, 2017b) e qualidade de vida de pacientes com DPOC (BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015).

Entretanto, em recente meta-análise, Cardim *et al.* (2016) demonstraram que de todas as variáveis estudadas em trabalhos de VCI e DPOC, a distância caminhada no TC6' foi a única variável que demonstrou diferença significativa entre os grupos treino (VCI) e controle (não treinado, treino convencional ou placebo). Isso se deve ainda

principalmente pelo pequeno número de estudos realizados, uma vez que a revisão contemplou apenas quatro estudos. Além do pequeno número de estudos, os mecanismos relacionados a estas melhoras não são bem conhecidos. Uma área que requer tal informação é a das respostas inflamatórias-oxidativas.

Na tentativa de investigar estes possíveis mecanismos, Greulich *et al.* (2014) avaliaram se a melhora da capacidade de exercício e da qualidade de vida de pacientes hospitalizados por exacerbação da DPOC que receberam o treinamento de VCI, seriam relacionadas com mudanças nas concentrações de biomarcadores sanguíneos. Os autores demonstraram que a VCI, aplicada em média durante oito dias de internação, levou ao aumento da distância caminhada no TC6' e da qualidade de vida, bem como, aumentou as concentrações séricas de peroxissoma proliferador ativado por receptor γ coativador 1 α (PGC-1 α) e irisina e reduziu IL-8. Peroxissoma proliferador ativado por receptor γ coativador 1 α (PGC-1 α) e irisina são respectivamente um fator de transcrição e um hormônio, ambos envolvidos com o metabolismo e biogênese mitocondrial no músculo esquelético, sendo relevantes para a reconstituição da força muscular pelo treinamento físico. Portanto, os autores hipotetizaram que a melhora desses marcadores poderia estar relacionada com melhor atividade muscular e que a maior ativação muscular poderia resultar na redução da produção de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-8 (GREULICH *et al.*, 2014). No entanto, como os pacientes apresentavam quadro inflamatório agudo e fizeram uso de corticosteroides sistêmicos e antibióticos durante a internação, a análise destes resultados não pode ser extrapolada para a população de pacientes estáveis.

Neste contexto, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações de marcadores inflamatórios-oxidativos, na funcionalidade e na qualidade de vida de pacientes com DPOC estável.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico simples-cego, com o desenho controlado paralelo, desenvolvido na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) (Diamantina/Minas Gerais, Brasil). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFVJM (parecer 649.332) (ANEXO A) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-3kxkzn). O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), prévia à participação na pesquisa. Dados deste estudo foram publicados como artigo científico na revista *Journal of Applied Physiology* (NEVES *et al.* 2018) (APÊNDICE B).

4.2 Participantes do estudo

Pacientes com DPOC foram recrutados de centros de saúde da comunidade local de outubro de 2015 a outubro de 2016. Para participarem do estudo os pacientes (homens e mulheres) deveriam se enquadrar nos seguintes critérios de inclusão: ter entre 45-80 anos de idade; não ter participado de algum programa de treinamento físico nos três meses anteriores ao início das avaliações; não apresentar comorbidades não controladas, tais como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia; não ter histórico de pneumotórax espontâneos; mulheres deveriam estar no período pós-menopausa; ser independente para a realização de atividades de vida diária; não fazer uso de medicação anti-inflamatória sistêmica; não ter apresentado exacerbação ou internação no mês anterior às avaliações e não possuir contraindicação para a vibração de corpo inteiro (implantes metálicos, marca-passo cardíaco, tumores benignos ou malignos, epilepsia, arritmias, aneurismas, cálculos biliares/renais e trombose venosa profunda ou flebite recentes). Os critérios de exclusão foram exacerbação da doença, mudança de cidade, início de tratamento fisioterapêutico no período do estudo ou interesse do participante em não dar continuidade à participação na pesquisa.

Os pacientes foram alocados em dois grupos, sendo eles: grupo intervenção (GI), que realizou o treinamento de VCI; e, grupo controle (GC), que não recebeu a intervenção. A alocação dos pacientes entre os grupos foi realizada de acordo com o

recrutamento. Primeiramente, todos os pacientes elegíveis para o estudo foram recrutados e todos estes pacientes foram alocados no GI. Em um segundo momento, novos pacientes foram recrutados para a composição do GC, os quais foram pareados com os pacientes do GI quanto à idade, o sexo, o índice de massa corporal (IMC), a função pulmonar e o *status* de tabagismo. Assim, este estudo foi composto por amostra de conveniência.

Pacientes do GC foram orientados a manter a rotina de atividades de vida diária. O acompanhamento destes pacientes se deu por contato telefônico mensal, para levantamento de possíveis intercorrências ou mudanças na rotina diária, tais como a presença de exacerbações, internações e início de tratamento fisioterapêutico ou de atividade física regular. Ao final do estudo, a intervenção foi oferecida a estes pacientes, de forma a garantir a oportunidade de realizar o tratamento.

4.3 Procedimentos

À medida que os participantes eram incluídos na pesquisa, os mesmos passaram pelos procedimentos experimentais do estudo, os quais consistiram das avaliações e das situações intervenção ou controle (Figura 5).

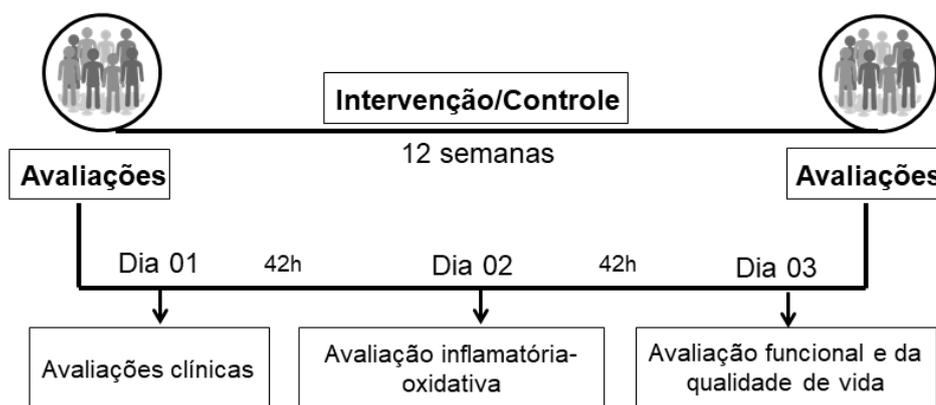


Figura 5. Procedimentos do estudo.

Ambos os grupos foram avaliados na semana anterior ao início do estudo e reavaliados na semana seguinte ao final do estudo. As avaliações (clínicas, inflamatórias-oxidativas, funcionais e da qualidade de vida) foram realizadas em três dias, intervalados por 42 horas. No primeiro dia o paciente foi avaliado quanto aos parâmetros clínicos, no segundo dia quanto aos parâmetros inflamatórios-oxidativos e

no terceiro dia, quanto aos parâmetros funcionais e da qualidade de vida. Todas as avaliações, com exceção da função pulmonar, foram realizadas no início e no final do estudo.

Nos dias anteriores às avaliações, os participantes eram orientados a evitar a prática de exercícios físicos e a não fazer o uso de bebidas alcoólicas e ingestão de alimentos com cafeína nas 24 horas antecedentes, ter uma boa noite de sono (6-8 horas), evitar a ingestão de alimentos e ingerir 500 mL de água 2 horas antes das avaliações. Além disso, em todos os momentos, os participantes eram orientados a utilizarem roupas e calçados confortáveis para a prática de exercícios físicos.

A intervenção e todas as avaliações foram realizadas no mesmo período do dia (turno vespertino). Os pesquisadores que avaliaram os participantes desconheciam à alocação dos pacientes entre os grupos. Durante todos os momentos do estudo havia oxigenoterapia disponível, a qual estava disponibilizada por meio de cateter nasal conectado a um cilindro de oxigênio. A oxigenoterapia era instituída caso o paciente apresentasse saturação periférica de oxigênio (SpO₂) \leq 88%.

4.4 Intervenção

Pacientes que receberam a intervenção realizaram o treinamento de VCI, três vezes semanais, em dias intercalados, durante 12 semanas ininterruptas. O protocolo de treinamento consistiu da realização do exercício de agachamento estático sobre uma plataforma vibratória sincrônica (FitVibe® Excel Pro, GymnaUniphy, Bélgica), durante 6 séries de 30 segundos, com repouso de 1 minuto a cada série. O exercício de agachamento foi realizado com os participantes portando roupas leves, descalços, com os pés afastados a 28 cm, os joelhos fletidos a 30° (AVELAR *et al.*, 2011b; PLEGUEZUELOS *et al.*, 2013; BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015) e o tronco levemente inclinado para frente. Para cada voluntário, anterior às séries de exercícios, a angulação de 30° foi mensurada por um goniômetro universal e uma barreira foi posicionada na região glútea de forma a fornecer *feedback* tátil e limitar o grau de flexão dos joelhos. Durante todo o exercício, os pacientes seguravam em barras de apoio laterais, em uma coluna independente da base vibratória.

O estímulo vibratório foi oferecido a uma amplitude de 2 mm e em frequências de vibração que progrediram a cada 4 semanas, iniciando com 30 Hz, seguido por 35 e 40 Hz. Para mensurar a aceleração da plataforma, um acelerômetro Noraxon 3D foi fixado

com fitas adesivas na base da plataforma vibratória, na posição correspondente ao posicionamento dos pés durante o exercício. O acelerômetro foi previamente calibrado usando dois pontos de calibração; pela aplicação do zero e da gravidade, sendo a gravidade da Terra de 1 g ($9,81 \text{ ms}^{-2}$). Para se obter os reais valores da aceleração da plataforma, os valores da gravidade da Terra foram subtraídos no eixo vertical de todo o sinal recebido. Os dados foram coletados após a vibração da plataforma alcançar e estabilizar nos parâmetros utilizados (2mm; 30, 35 e 40 Hz) a uma frequência de 1500 Hz durante 5 segundos. Os dados foram exportados para o software MR6 (Noraxon) e analisados em Matlab (2009b, Mathworks). A aceleração RMS (do inglês *root mean squared* – raiz quadrada da média) no eixo vertical foi de 1,45 g para 30 Hz e 2 mm; 1,83 g para 35 Hz e 2 mm e 2,25 g para 40 Hz e 2 mm.

Todas as sessões de treinamento foram supervisionadas por um fisioterapeuta, o qual acompanhava os pacientes por monitoramento dos sinais vitais e acompanhamento do relato de possíveis efeitos adversos. A pressão arterial, a SpO₂ e a frequência cardíaca (FC) foram monitoradas antes, durante e após o treinamento. O protocolo de treinamento (séries de exercício, tempos de exercício e repouso, frequências e amplitude de vibração, angulação de flexão dos joelhos e tipo de agachamento) foi baseado nos protocolos utilizados por Pleguezuelos *et al.* (2013) e Braz Júnior *et al.* (2015).

4.5 Avaliações clínicas

Para determinar as características clínicas dos pacientes foram avaliadas a função pulmonar, a composição corporal, a história de tabagismo, a dispneia, a avaliação multidimensional da DPOC e a dose diária de medicação inalatória.

4.5.1 Avaliação da função pulmonar:

Na linha de base do estudo, a função pulmonar de todos os participantes foi avaliada por meio da espirometria, de acordo com as padronizações e critérios da ATS e ERS (MILLER *et al.*, 2005) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA *et al.*, 2002). O exame foi realizado por um examinador experiente com a técnica, antes e 10-15 minutos após o uso de broncodilatador (400 µg de salbutamol), por meio de um espirômetro (Minispir® II, MIR, Italy) conectado via USB a um computador, que possui um software de alto desempenho para espirometria. Este

equipamento faz uso de turbinas descartáveis, calibradas com um sistema informático, garantindo máxima precisão e higiene.

No dia anterior ao exame, os participantes foram orientados a não fazer jejum, não ingerir café, chá, achocolatados, refrigerante ou bebida alcoólica 06 horas antes do exame, não fumar por pelo menos 02 horas antes do exame e evitar alimentar 01 hora antes do exame. Precedente ao início do exame, o participante permaneceu em repouso de 5 a 10 minutos e todo o procedimento foi descrito e demonstrado pelo examinador, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal. Com o voluntário sentado, e em uso de bocal, o teste foi conduzido em manobra expiratória forçada, no qual o participante foi solicitado a realizar inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada até que o avaliador ordenasse a interrupção. O número de tentativas realizadas levou em conta a obtenção de três curvas aceitáveis (diferença de no máximo 150 mL da CVF e 500 mL do pico de fluxo expiratório) e duas curvas reprodutíveis (diferença de no máximo 200 mL entre CVF e o VEF₁). A confirmação de obstrução persistente do fluxo aéreo, e assim a DPOC, foi dada quando após o uso de broncodilatador, valores espirométricos da relação VEF₁/CVF apresentaram resultados inferiores a 0,7 (70%).

Com base no VEF₁ obtido da medida espirométrica pós-broncodilatador, os pacientes foram classificados quanto à gravidade da limitação do fluxo aéreo em: DPOC leve (VEF₁ ≥ 80% do predito), moderada (VEF₁ < 80% e ≥ a 50% do predito), grave (VEF₁ < 50% e ≥ a 30% do predito) e muito grave (VEF₁ < 30% do predito) (GOLD, 2018). Os valores preditos foram calculados com base em dados publicados para a população brasileira (PEREIRA *et al.*, 1992) e os dados foram expressos como percentual do predito.

4.5.2 Avaliação da composição corporal:

Para avaliar a composição corporal foram mensurados peso, estatura, massa magra, massa gorda, massa livre de gordura, percentual de gordura e densidade mineral óssea (DMO). Para a avaliação, os participantes trajaram roupas leves, sem o uso de calçados e de qualquer acessório de metal. O peso e a estatura foram medidos em balança mecânica antropométrica com estadiômetro (110 CH, Welmy®, Brasil) e a partir destas medidas, o IMC foi calculado como o peso dividido pela estatura ao quadrado (kg/m²) (GARROW e WEBSTER, 1985). As massas gorda, livre de gordura e magra,

percentual de gordura e DMO foram avaliadas por meio da Absorimetria Radiológica de Dupla Energia (DEXA) (Lunar iDXA, GE Healthcare®, USA). Para essa análise, os voluntários foram posicionados na área de escaneamento do equipamento, de modo que a linha sagital demarcada no equipamento passasse sob o centro de alguns pontos anatômicos como crânio, coluna vertebral, pelve e membros inferiores. Para o cálculo do índice de massa livre gordura (IMLG), resultados da massa livre de gordura foram divididos pela estatura ao quadrado. A perda de massa magra foi definida como IMLG menor que 16 kg/m^2 para homens e menor que 15 kg/m^2 para mulheres (SCHOLS *et al.*, 2005).

4.5.3 História de tabagismo:

A história de tabagismo de fumantes e ex-fumantes foi determinada pelo autorrelato da quantidade de anos-maço fumados, calculado como o número de cigarros fumados por dia, dividido por vinte (1 maço = 20 cigarros) e multiplicado pelo número de anos que o indivíduo fumou (REICHERT *et al.*, 2008). Além disso, os participantes foram avaliados quanto o *status* de tabagismo, em: não fumante, ex-fumante ou fumante ativo.

4.5.4 Avaliação da dispneia:

A dispneia dos pacientes com DPOC foi avaliada pela escala modificada *Medical Research Council* (mMRC) (BESTALL *et al.*, 1999), validada para a população brasileira (KOVELIS *et al.*, 2008). A escala é composta por cinco itens, onde o grau de dispneia é classificado com base na percepção do paciente ao sintoma durante as atividades de vida diária, sendo: 0 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 1 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 2 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 3 (para, para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 4 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo). Dessa forma, quanto maior a pontuação, maior a limitação imposta pela dispneia nas atividades de vida diária.

4.5.5 Avaliação multidimensional da DPOC:

A avaliação do grau de comprometimento relacionado à DPOC foi calculada pelo índice BODE, o qual consiste em um sistema de graduação multidimensional dos aspectos respiratórios, perceptivos e sistêmicos da doença (CELLI *et al.*, 2004). O índice consiste em uma escala de 10 pontos, composta por quatro variáveis: IMC [Body-Mass Index] (B), grau de obstrução do fluxo aéreo [VEF₁] (O), grau de dispneia [mMRC] (D) e capacidade de exercício (E) mensurada no teste de caminhada de seis minutos. Os pacientes recebem pontos que variam entre 0 (menor valor) a 3 (valor máximo) para cada variável. Os pontos de cada variável são somados, podendo resultar em escores entre 0 a 10 pontos, em que maior pontuação indica uma doença em estágio avançado e maior risco de morte (Figura 6).

Variáveis	Pontos no índice BODE			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% do predito)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
DC – TC6' (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala mMRC	0-1	2	3	4
IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Figura 6. Variáveis e pontos usados para computar o índice BODE. VEF₁: volume expirado no primeiro segundo; DC – TC6': distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos; mMRC: *modified Medical Research Council*; IMC: índice de massa corporal. Fonte: Adaptado de CELLI *et al.*, 2004.

Assim, a avaliação pelo índice BODE permite melhor categorizar e avaliar a gravidade da doença (MARIN *et al.*, 2011) e prever o risco de mortalidade (CELLI *et al.*, 2004).

4.5.6 Avaliação da medicação inalatória:

Para pacientes que faziam uso de medicação inalatória, foi realizado o registro da dose diária da medicação. A medicação utilizada foi registrada separadamente para as duas grandes subclasses de medicamentos, sendo estas: broncodilatadores (de curta ou longa duração) e corticosteroides.

4.6 Avaliações dos parâmetros inflamatórios-oxidativos

Para avaliação do leucograma (contagem de leucócitos) e das concentrações de biomarcadores inflamatórios e oxidativos, o sangue foi coletado de forma asséptica, por punção da veia anticubital, em tubos contendo os anticoagulantes ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA - (4 mL) e heparina (15 mL). Foi separado 1mL de sangue total do tubo contendo heparina para análise do leucograma e o sangue remanescente e o tubo contendo EDTA foram centrifugados em 1600 g por 10 min. Amostras de plasma e de concentrado de hemácias foram armazenadas e estocadas em freezer -80°C até o momento da análise.

4.6.1 Avaliação do leucograma:

A contagem global e diferencial de leucócitos foi realizada no mesmo dia da coleta, em laboratório particular, por método automatizado, baseado no princípio da impedância eletrônica e citometria de fluxo (ABX Micros 60®, Horiba, Japan).

4.6.2 Avaliação dos biomarcadores inflamatórios:

Para avaliação dos biomarcadores inflamatórios foram mensuradas as concentrações plasmáticas das citocinas IL-6, IL-8, IFN- γ e dos receptores solúveis de TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2. As concentrações de IL-6, IL-8 e IFN- γ foram mensuradas pelo ensaio multiplex, baseado em *beads* – *Cytometric Bead Array* (CBA), o qual mescla as tecnologias da técnica imunoenzimática (ELISA) com a citometria de fluxo. O ensaio CBA fornece um método de captura de um analito solúvel com microesferas (*beads*) de poliestireno, de tamanho e fluorescência conhecidos. Quando o complexo sanduíche (microesfera de captura + anticorpo de detecção + analito) é formado, este pode ser mensurado em citometria de fluxo, sendo que quanto maior o sinal de fluorescência, maior será a quantidade do analito na amostra. Para as análises, utilizou-se kits CBA (CBA, BD Bioscience, USA), conforme as instruções do fabricante. Inicialmente reconstitui-se os padrões das citocinas liofilizadas e realizou-se diluições seriadas a partir da solução padrão. Em seguida, fez-se um *mix* de *beads* (5 μ L de cada *bead*), as quais são conjugadas com anticorpos de captura específicos para cada citocina a ser analisada. O *mix* de *beads* de captura foi então centrifugado em 200 g por 5

minutos, ressuspendido em tampão e incubado com as amostras (25 μ L) e o reagente de detecção (anticorpo de detecção conjugado com o fluorocromo PE) (25 μ L) por 3 horas, protegidos da luz. Após a incubação, os tubos foram centrifugados em 200 g por 5 minutos, o sobrenadante descartado e as *beads* ressuspendidas em tampão de lavagem. A aquisição dos dados das amostras e padrões foi realizada em citômetro de fluxo (FACSCantoTM II, BD Bioscience, USA) e a conversão e análise dos dados foi realizada utilizando o software FCAP (FCAP Array, BD Bioscience, USA). Os limites de detecção foram 1,6 pg/mL para IL-6; 1,2 pg/mL para IL-8 e 0,8 pg/mL para IFN- γ .

Os receptores solúveis foram mensurados por meio da técnica ELISA, baseada no princípio da interação antígeno-anticorpo (sanduíche), em que dois anticorpos altamente específicos são usados para detectar um analito alvo (R&D Systems®). A análise foi realizada conforme as instruções dos kits utilizados (DuoSet, R&D Systems®, USA). Em resumo, em microplaca de 96 poços, os anticorpos monoclonais (100 μ L) contra os receptores a serem dosados foram adicionados a cada poço, e incubados por 12 horas. Anticorpos não absorvidos pelas placas foram descartados por inversão e por sucessivas lavagens em tampão fosfato salina (PBS) - Tween, seguidos pelo bloqueio com solução PBS – albumina sérica bovina (BSA) 1% (200 μ L/poço), por no mínimo 2 horas. Após o bloqueio, a placa foi lavada, as amostras foram adicionadas (100 μ L) e incubadas por mais 12 horas. Posterior à incubação, foi realizada nova lavagem da placa e os anticorpos secundários diluídos em PBS – BSA 0,1% foram adicionados e incubados por duas horas. Finalmente, a estreptavidina ligada a peroxidase em PBS-BSA 0,1% foi adicionada (100 μ L) à placa, mantida sob agitação por 30 minutos e o cromógeno OPD (O-phenylenediamine) na diluição de 4 mg para 10 mL de tampão citrato, o qual foi adicionado a cada poço (100 μ L) em adição à água oxigenada de 30 volumes (H_2O_2 - 2 μ L/placa). Após vinte minutos de incubação em ausência de luz, a reação foi interrompida adicionando-se ácido sulfúrico (H_2SO_4 , 1M; 50 μ L/poço), seguida da leitura da intensidade de marcação em espectrofotômetro a 490 nm (SpectraMax 190, Molecular Devices, USA). Para análise dos receptores solúveis as amostras foram diluídas na proporção de 1:5 em solução PBS-BSA 0,1%. O limite de detecção foi de 5 pg/mL para sTNFR1 e sTNFR2. Os dados foram expressos em pg/mL. Todas as análises foram realizadas em simplicata.

4.6.3 Avaliação dos biomarcadores oxidativos:

O estresse oxidativo foi avaliado por meio da determinação das concentrações plasmáticas das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), da capacidade antioxidante total do plasma e da atividade das enzimas antioxidantes SOD e catalase de eritrócitos.

A determinação das concentrações de TBARS é o método mais utilizado para avaliar a peroxidação lipídica, principal lesão do estresse oxidativo. O método se baseia na reação do ácido tiobarbitúrico com o malondialdeído (MDA), principal produto da peroxidação lipídica, resultando em coloração rosa em condições ácidas. Para a determinação foi utilizado o método descrito por Ohkawa *et al.* (1979), modificado conforme Premanand *et al.* (2007). Alíquotas de plasma (400µL) foram adicionadas à ácido acético 2,5M, pH 3.4 e ao ácido tiobarbitúrico a 0,8%. A mistura foi incubada por 90 minutos a 95°C, adicionada a n-butanol (3 mL) e centrifugada a 3.000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi retirado, pipetado em microplaca (200 µL) e a absorbância determinada em espectrofotômetro a 532 nm. A concentração de TBARS foi estimada a partir de uma curva padrão de MDA e expressa em nmol de MDA/mg de proteína, cuja concentração em plasma foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976)

A capacidade antioxidante total foi determinada pelo método de redução do ferro do plasma (FRAP), desenvolvido por Benzie e Strain (1996). O método se baseia na avaliação do poder antioxidante do plasma pela mensuração da habilidade dos antioxidantes plasmáticos em reduzirem o complexo férrico-tripiridiltriazina (Fe_3+ TPTZ) à sua forma ferrosa (Fe_2+ TPTZ), em pH ácido, produzindo intensa cor azul. Alíquotas de plasma (15µL) foram adicionadas a água deionizada e ao reagente FRAP [TPTZ (2,4,6-tripiridiltriazina) 10 mmol/L; $FeCl_3$ 20mmol/L, tampão acetato de sódio 0,3 mol/L, pH 3.6], homogeneizadas, incubadas a 37°C por 30 minutos e resfriadas. Em microplacas, a absorbância da mistura foi determinada em espectrofotômetro a 595 nm. A concentração de sulfato ferroso ($FeSO_4$) foi estimada a partir de uma curva padrão e expressa em µmol de $FeSO_4$ /L/mg de proteína, cuja concentração em plasma foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976).

A atividade da SOD de eritrócitos foi avaliada pela capacidade de inibição da auto oxidação do pirogalol, como descrito por Marklund e Marklund (1974). Inicialmente, foi realizada a hemólise de eritrócitos do sangue total (GLASS e GERSHON, 1981) e o

lisado eritrocitário foi utilizado para a determinação da atividade da SOD. Após aquecidas em banho a 37°C, as amostras (160µL) e a solução tampão (840µL) [fosfato de potássio (50mM, pH 8.2) e DTPA (1mM)] foram misturados, homogeneizados e adicionados a 5µL de pirogalol (0,5 mM). Imediatamente, a mistura foi pipetada em microplaca e absorvância determinada em espectrofotômetro a 37°C, 420 nm, por 260 segundos. Os dados foram expressos em U/mg de proteína, onde 1U= 50% de inibição da auto oxidação do pirogalol. A concentração de proteína dos eritrócitos foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976).

A atividade da catalase dos eritrócitos foi mensurada pela taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), como descrito por Nelson e Kiesov (1972). Foi realizada a hemólise de eritrócitos do sangue total (GLASS e GERSHON, 1981) e o lisado eritrocitário foi utilizado para análises. Às amostras (20 µL) em solução tampão fosfato de potássio (50mM, pH 7.0) (700 µL) foram mantidas em banho a 25°C, a qual foi adicionado o H₂O₂ (0,3 M) (15 µL). A absorvância foi determinada em espectrofotômetro a 25°C, 240 nm, a cada 15 segundos, durante 1 minuto. A atividade da catalase foi determinada pelo decaimento da absorvância do H₂O₂, considerando a diferença entre valores de absorvância em 15 e 30 segundos. Os dados foram expressos em ΔE/min/mg de proteína, sendo que ΔE corresponde a variação da atividade da enzima durante um minuto. A concentração de proteína dos eritrócitos foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976).

4.7 Avaliação da funcionalidade

A avaliação da funcionalidade foi determinada pela mensuração da capacidade de exercício, da força muscular e do desempenho funcional para realizar atividades de vida diária.

4.7.1 Avaliação da capacidade de exercício:

Para avaliar a capacidade de realizar exercícios foi aplicado o teste de caminhada de seis minutos (TC6'), de acordo com as recomendações para testes de caminhada na doença respiratória crônica, publicados pela ATS/ERS (HOLLAND *et al.*, 2014). O teste foi realizado em um corredor de 30 metros, de superfície plana, no qual os participantes foram orientados a caminhar o mais rápido possível, sem correr, durante

seis minutos. A cada minuto o examinador dava estímulo verbal, sempre utilizando o mesmo tom de voz e a frase padronizada: “você está indo muito bem, faltam X minutos”. Durante o teste, caso o participante solicitasse, era permitido descansar sentado, podendo reiniciar a caminhada assim que possível. Além disso, caso a SpO₂ alcançasse valores < a 85%, o participante era orientado a descansar sentado e assim que a SpO₂ recuperasse o participante era orientado a retornar à caminhada, caso se sentisse capaz. Em ambas as situações, o tempo do teste continuava a ser contabilizado.

O teste era interrompido caso o participante apresentasse dor torácica, dispneia intolerável, câimbras em membros inferiores, tontura, aparência pálida ou qualquer outro sintoma de desconforto. Imediatamente antes e após a realização do teste foram mensuradas a pressão arterial com o uso de um esfigmomanômetro (Premium, Wenzhou Hongshun, China), a FC por meio de um cardiofrequencímetro (FT4, Polar®, USA), a SpO₂ por um oxímetro de pulso de dedo (Onyx® 9500, Nonin, USA) e o nível de dispneia e de fadiga de membros inferiores pela escala de Borg CR10® (BORG e BORG, 2010). Durante todo o teste o examinador caminhava atrás do paciente de forma a monitorar a FC e a SpO₂.

Foram realizados dois testes com intervalo de no mínimo 10 minutos entre eles, sendo iniciado o segundo teste assim que os sinais vitais retornassem aos valores basais. O número de voltas foi registrado para cálculo da distância caminhada, sendo utilizado para análise o teste em que o participante obteve maior distância caminhada. A distância caminhada foi registrada em metros e como percentual do valor predito, calculado a partir de equação publicada para a população brasileira (DOURADO *et al.*, 2011) (Equação 4).

(4)

$$\text{Distância caminhada (m)} = 299,296 - (2,728 \times \text{idade}) - (2,160 \times \text{peso}) + (361,731 \times \text{altura}) + (56,386 \times \text{gênero}).$$

*Fator gênero: homens = 1; mulheres = 0.

Adicionalmente, o consumo pico de oxigênio (VO_{2 pico}) foi estimado a partir da distância caminhada no TC6', conforme equação de predição elaborada para pacientes com doenças cardiopulmonares (ROSS *et al.*, 2010) (Equação 5).

(5)

$$\text{VO}_{2 \text{ pico}} (\text{mL/Kg/min}) = 4,948 + 0,023 \times \text{distância caminhada no TC6'} (\text{metros})$$

4.7.2 Avaliação da força muscular:

A força muscular periférica foi avaliada pela força de preensão manual da mão dominante, utilizando um dinamômetro hidráulico (SH5001, Saehan, *Korea*). Definiu-se como mão dominante aquela privilegiada na realização das atividades diárias, tais como escrever, comer e carregar objetos (DOURADO *et al.*, 2011). O posicionamento do participante e do membro superior seguiu as recomendações da *American Society of Hand Therapists* para testes de preensão manual (FESS, 1992). Os participantes foram posicionados sentados em uma cadeira sem braços, com o braço aduzido, paralelo ao tronco, ombro em rotação neutra, cotovelo flexionado a 90° e antebraço em posição neutra.

Para a mensuração da força, os participantes foram instruídos a realizar preensão máxima durante a expiração, de forma a evitar a manobra de Valsalva, e receberam encorajamento verbal padronizado durante o teste. O teste foi repetido três vezes com intervalo de 1 minuto entre as tentativas, sendo que o maior valor obtido foi utilizado para a análise. Os dados foram expressos em quilograma-força (kgf) e percentual do predito, este, calculado a partir de equação específica para a população brasileira (NOVAES *et al.*, 2009) (Equação 6).

(6)

$$\text{Força de preensão da mão dominante} = 39,996 - (0,382 \times \text{idade}) + (0,174 \times \text{peso}) + (13,628 \times \text{sexo})$$

*Fator sexo: homens = 1; mulheres = 0.

4.7.3 Avaliação do desempenho funcional para realizar atividades de vida diária:

O desempenho funcional para a realização de atividades de vida diária foi avaliado por meio dos testes de sentar e levantar da cadeira cinco vezes (GURALNIK *et al.*, 1994) e *Timed up and go* (TUG) (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991). O teste de sentar e levantar da cadeira foi realizado utilizando uma cadeira de madeira, com encosto, sem apoio de braços e 45 cm de altura. O participante era posicionado sentado, com os pés apoiados no chão e os braços cruzados a frente do tórax. Para realizar o teste, o participante era orientado a levantar e sentar da cadeira cinco vezes, sem o uso dos braços, o mais rápido possível. O tempo para realizar a tarefa era contabilizado a partir do momento em que o examinador indicava o início do teste e era interrompido

assim que o participante retornasse à cadeira ao final da quinta repetição (GURALNIK *et al.*, 1994).

Para realizar o TUG, em cadeira similar à utilizada no teste anterior, o participante era solicitado a levantar da cadeira, andar três metros, virar-se, caminhar de volta e sentar-se novamente. O participante era orientado a realizar o teste o mais rápido possível, sendo contabilizado o tempo necessário para realizar a tarefa (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991). Tanto o TUG como o teste de sentar e levantar da cadeira foram aplicados duas vezes, com intervalo de 2 minutos entre os testes. Para a análise foi utilizado o teste em que o participante obteve o menor tempo necessário para realização das tarefas.

4.8 Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada pelo questionário respiratório *Saint George's* (SGRQ – *Saint George's Respiratory Questionnaire*), desenvolvido para avaliar a qualidade de vida de pacientes com pneumopatia obstrutiva crônica (JONES *et al.*, 1991). O SGRQ aborda aspectos da qualidade de vida relacionados a três domínios: sintomas, atividade e impactos psicossociais que a doença respiratória inflige ao paciente. Cada domínio tem uma pontuação máxima possível; os pontos de cada resposta são somados e o total é referido como um percentual deste máximo. Valores acima de 10% refletem uma qualidade de vida alterada naquele domínio e reduções \geq a 4% após uma intervenção, em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indica uma mudança significativa na qualidade de vida dos pacientes (JONES *et al.*, 1992). Para a avaliação foi aplicada a versão validada para a população brasileira (SOUSA *et al.*, 2000) (ANEXO B).

4.9 Análise estatística

Para a análise estatística foram utilizados os softwares GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., USA) e Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão ou média (95% do Intervalo de Confiança- IC). Na linha de base, o teste-*t* independente (dados paramétricos) ou o teste Mann-Whitney (dados não paramétricos) foram utilizados para

comparar as medidas do GI e GC. Os efeitos do treinamento foram avaliados pelo Anova *two-way* para medidas repetidas (desenho misto), que compara os efeitos principais com relação ao tempo e a interação entre o tempo (antes e após) e os grupos (controle *versus* intervenção). O teste-*t* pareado foi utilizado para comparações *post-hoc* e para comparações intra-grupo. Adicionalmente, os efeitos da intervenção na capacidade de exercício e na qualidade de vida foram demonstrados conforme a DMCI.

A magnitude de efeito foi determinada pelo cálculo do tamanho do efeito, descrito pelo η^2 ao quadrado (η^2); sendo que $\eta^2 < 0,25$ representa efeito pequeno, entre 0,25-0,4 efeito moderado e $> 0,4$ efeito elevado (COHEN, 1988). Além disso, determinou-se o poder observado das variáveis. O cálculo amostral foi baseado na distância caminhada durante o TC6', do estudo de Pleguezuelos *et al.* (2013), sendo identificado o tamanho da amostra de 8 participantes por grupo. O nível de significância estatística foi de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

No total, 66 pacientes foram avaliados para a elegibilidade. Destes, 32 não enquadraram nos critérios de inclusão e 7 recusaram a participar do estudo. Vinte e cinco pacientes com DPOC foram incluídos neste ensaio. Devido a 5 perdas (por razões vistas na figura 7), 20 pacientes (10 em cada grupo) completaram o estudo e foram considerados para as análises finais (figura 7).

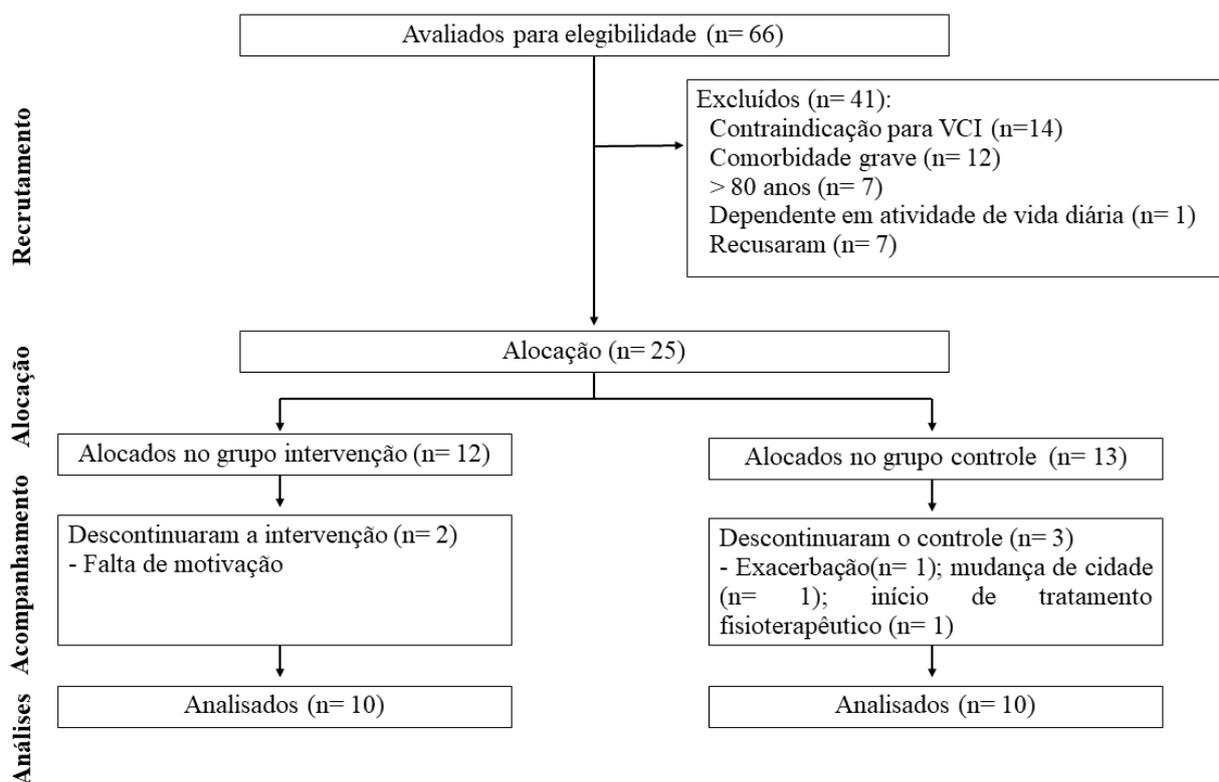


Figura 7. Fluxograma do estudo.

Na linha de base, não houve diferença estatisticamente significativa nas características dos participantes entre os grupos. As variáveis demográficas, antropométricas e clínicas são apresentadas na Tabela 1. O leucograma é apresentado na Tabela 2 e as variáveis inflamatórias, oxidativas, funcionais e da qualidade de vida são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 1. Variáveis demográficas, antropométricas e clínicas na linha de base do estudo.

Variáveis	GC (n= 10)	GI (n=10)	P
Idade (anos)	63,5 ± 7,8	63,8 ± 8,1	0,9334
Sexo (M/F)	6/4	6/4	---
IMC (kg/m ²)	23,1 ± 4,5	23,3 ± 3,6	0,405 ^a
IMLG (kg/m ²)	16,7 ± 2,6	16,5 ± 2,7	0,828
Percentual de gordura (%)	27,8 ± 8,2	28,5 ± 8,3	0,846
Massa magra (kg)	39,7 ± 8,4	39,1 ± 9,4	0,896
Massa gorda (kg)	15,7 ± 7,1	15,5 ± 4,5	0,936
DMO (g/cm ²)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,743
VEF ₁ (% pred.)	58,2 ± 17,2	58,4 ± 21,4	0,982
CVF (% pred.)	74,9 ± 18,9	71,4 ± 21,1	0,701
VEF ₁ /CVF	56,1 ± 9,4	58,5 ± 9,6	0,315 ^a
Fumante/Ex/Não (n)	4/4/2	4/4/2	---
Anos-maço (n)	34,3 ± 5,6	48,6 ± 5,2	0,079 ^a
mMRC (pontos)	1,2 ± 0,9	0,7 ± 0,9	0,231 ^a
Índice BODE (pontos)	2,3 ± 1,8	1,7 ± 1,4	0,612 ^a
Medicação inalatória (mcg/dia)			
Broncodilatador	159,0 ± 114,8	244,2 ± 382,7	0,783 ^a
Corticosteroide	607,1 ± 283,5	575,0 ± 373,8	0,763 ^a

Valores apresentados em média ± desvio-padrão or número. IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; DMO: densidade mineral óssea; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; mMRC: *modified Medical Research Council*. Test-t independente ou teste Mann-Whitney^a.

Tabela 2. Leucograma na linha de base do estudo.

Células	GC (n= 10)	GI (n=10)	p
Neutrófilos totais (cels./mm ³)	3960 ± 1152	3841 ± 1562	0,848
Eosinófilos (cels./mm ³)	108,5 ± 124,4	156,7 ± 160,9	0,448 ^a
Monócitos (cels./mm ³)	202,8 ± 63,7	201,2 ± 85,9	0,963
Linfócitos (cels./mm ³)	2893 ± 1209	2637 ± 707	0,569
Leucócitos totais (cels./mm ³)	7210 ± 1280	6860 ± 2008	0,647

Test-t independente ou teste Mann-Whitney^a.

Tabela 3. Parâmetros inflamatórios-oxidativos, funcionais e de qualidade de vida na linha de base do estudo.

Parâmetros	GC (n= 10)	GI (n=10)	P
<i>Marcadores inflamatórios</i>			
IL-8 (pg/mL)	26,9 ± 6,4	31,2 ± 12,9	0,248
IL-6 (pg/mL)	17,3 ± 3,1	15,4 ± 4,1	0,275
IFN-γ (pg/mL)	0,94 ± 0,3	0,72 ± 0,2	0,06
sTNFR1 (pg/mL)	845,3 ± 213,6	1036 ± 344,8	0,155
sTNFR2 (pg/mL)	1883 ± 262,4	1961 ± 604,9	0,714
<i>Marcadores oxidativos</i>			
TBARS (MDA/mg proteína)	0,019 ± 0,01	0,023 ± 0,01	0,453 ^a
Capacidade antioxidante total (FeSO ₄ /l/mg proteína)	2,66 ± 0,87	3,23 ± 0,82	0,153
SOD (U/mg proteína)	0,69 ± 0,42	0,91 ± 0,44	0,372
Catalase (ΔE/min/mg proteína)	13,36 ± 5,83	15,67 ± 5,84	0,417
<i>Testes funcionais</i>			
Distância caminhada (m)	438,3 ± 126,9	423,9 ± 89,1	0,624 ^a
Distância caminhada (% pred.)	72,4 ± 19,8	70,8 ± 11,1	0,836
VO ₂ pico (ml/kg/min)	15,0 ± 2,9	14,9 ± 2,0	0,892
Preensão manual (kgf)	31,9 ± 7,4	34,1 ± 11,1	0,804
Preensão manual (% pred.)	96,0 ± 11,5	98,8 ± 13,5	0,650
Sentar e levantar 5x (s)	13,6 ± 4,7	11,5 ± 2,1	0,214
TUG (s)	7,2 ± 1,9	6,4 ± 1,1	0,301
<i>Qualidade de vida</i>			
SGRQ total (%)	37,7 ± 16,9	39,1 ± 13,8	0,838
SGRQ sintomas (%)	38,3 ± 19,6	34,3 ± 18,3	0,645
SGRQ atividades (%)	47,3 ± 18,8	50,3 ± 19,4	0,723
SGRQ impactos (%)	32,1 ± 19,9	34,4 ± 14,5	0,766

Valores apresentados como média ± desvio-padrão. IL: interleucina; IFN: interferon; sTNFR: receptor solúvel do fator de necrose tumoral; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; SOD: superóxido dismutase; VO₂: consumo de oxigênio; TUG: *timed up and go test*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*. Test-t independente ou teste Mann-Whitney^a.

Pacientes do GC e GI foram na sua maioria idosos, homens e apresentaram composição corporal normal (IMC: $23,1 \pm 4,5$ e $23,3 \pm 3,6$ kg/m², respectivamente); moderada obstrução do fluxo aéreo (VEF₁: 58,2 e 58,4%, respectivamente); baixa dispneia (mMRC: 1,2 e 0,7, respectivamente) e baixo impacto da doença (BODE: 2,3 e 1,7, respectivamente) (Tabela 1). Quarenta por cento dos pacientes de ambos os grupos apresentaram reduzida massa muscular, conforme a avaliação do IMLG (dados não demonstrados na Tabela). Além disso, os pacientes tiveram alterada capacidade de exercício (distância caminhada no TC6': 72,4 e 70,8% do predito) e preservada força muscular periférica (preensão manual: 96 e 98,8% do predito) (Tabela 3).

As tabelas 4, 5 e 6 apresentam os efeitos do treinamento de VCI com relação à interação entre o tempo e os grupos. Nenhuma diferença significativamente estatística foi encontrada para os biomarcadores inflamatórios-oxidativos (Tabela 4) e para a contagem de leucócitos (Tabela 5) no GI. Pacientes do GI apresentaram aumento significativo na capacidade de exercício, como demonstrado pelo aumento da distância caminhada no TC6' e VO₂ pico comparado à linha de base e ao GC (Tabela 6). Adicionalmente, o treinamento de VCI melhorou a força muscular dos pacientes do GI, comparado à linha de base e ao GC. Não foram observadas diferenças significativas nos testes de sentar e levantar da cadeira e TUG (Tabela 6).

Com relação à qualidade de vida, nota-se que para todas as pontuações (total, sintomas, atividade e impacto) não foram observadas mudanças estatísticas ao final do estudo. Entretanto, pacientes do GI mostraram redução $\geq 4\%$ na pontuação total e em todos os domínios, demonstrando melhora clinicamente significativa. Pacientes do GC não mostraram melhora estatisticamente significativa em todas as avaliações. Adicionalmente, pacientes do GC apresentaram redução $> 4\%$ no domínio sintomas do SGRQ.

Todos os pacientes conseguiram realizar as avaliações propostas. Não foram relatados efeitos adversos durante a intervenção e não foi necessária a utilização de oxigenoterapia em nenhum momento do estudo. A frequência média dos pacientes no treinamento de VCI foi de $92,2 \pm 10,9$ %. Em ambos os grupos, as variáveis demográficas, antropométricas e clínicas não foram modificadas ao longo das 12 semanas de estudo (Tabela 7).

Tabela 4. Efeitos do treinamento para marcadores inflamatórios e oxidativos.

	GC - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	GI - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	Interação <i>p</i>	η^2	Poder observado
<i>Marcadores inflamatórios</i>							
IL-8 (pg/mL)	27,9 (21,2-34,6)	0,98 (-4,6 à 6,6)	31,5 (21,6-41,4)	0,4 (12,7 à 4,2)	0,89	0,001	0,05
IL-6 (pg/mL)	16,8 (14,2-19,4)	-0,5 (-1,7 à 0,7)	16,0 (13,3-18,7)	0,6 (-3,1 à 4,2)	0,53	0,022	0,09
IFN- γ (pg/mL)	1,1 (0,8-1,4)	0,16 (-0,1 à 0,4)	0,9 (0,7-1,1)	0,2 (-0,1 à 0,4)	0,99	0,000	0,05
sTNFR1 (pg/mL)	868,4 (717,3-1020)	23,1 (-103,5 à 149,7)	1210 (970,7-1148)	173,7 (-19,1 à 366,5)	0,23	0,080	0,22
sTNFR2 (pg/mL)	2058 (1825-2291)	174,2 (-28,3 à 376,7)	1969 (1498-2439)	7,5 (-295,5 à 310,5)	0,41	0,038	0,12
<i>Marcadores oxidativos</i>							
TBARS (MDA/mg proteína)	0,02 (0,02-0,03)	0,0 (0,0 à 0,01)	0,02 (0,02-0,02)	0,0 (0,0-0,01)	0,22	0,091	0,22
Capacidade antioxidante total (FeSO ₄ /l/mg proteína)	2,8 (2,3-3,2)	0,1 (-0,3 à 0,5)	3,0 (2,4-3,6)	-0,2 (-0,5 à 0,1)	0,25	0,072	0,20
SOD (U/mg proteína)	0,9 (0,2-1,6)	0,2 (-0,5 à 0,9)	0,96 (0,1-1,8)	0,04 (-0,7 à 0,8)	0,74	0,001	0,06
Catalase (Δ E/min/mg proteína)	13,3 (9,2-17,3)	-0,1 (-6,9 à 6,7)	15,3 (10,4-20,1)	0,4 (-6,8 à 6,0)	0,95	0,001	0,05

Valores apresentados como média (95% IC). IL: interleucina; IFN: interferon; sTNFR: receptor solúvel de TNF; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; SOD: superóxido dismutase. $\eta^2 < 0,25$ efeito pequeno; $\eta^2 = 0,25-0,4$ efeito moderado; $\eta^2 > 0,4$ efeito elevado. Anova two-way para medidas repetidas.

Tabela 5. Efeitos do treinamento de VCI na contagem global e diferencial de leucócitos.

Células	GC - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	GI - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	Interação <i>p</i>	η²	Poder observado
Neutrófilos totais (cels./mm ³)	2925 (2043-3808)	-8,1 (-22,3 à 6,02)	3597 (2516-4677)	-2,2 (-5,9 à 1,5)	0,305	0,062	0,17
Eosinófilos (cels./mm ³)	75,2 (56,7-93,7)	-0,7 (-2,5 à 1,2)	126,5 (51,7-201,3)	-0,6 (-1,9 à 0,7)	0,946	0,000	0,05
Monócitos (cels./mm ³)	190,3 (123,6-257,1)	0,2 (-0,7 à 1,5)	205,1 (152,9-257,3)	0,2 (-0,4 à 0,8)	0,962	0,000	0,05
Linfócitos (cels./mm ³)	3043 (2146-3940)	8,8 (-5,9 à 23,4)	2767 (2144-3389)	2,6 (-1,1 à 6,3)	0,336	0,055	0,15
Leucócitos totais (cels./mm ³)	6256 (5471-7040)	-833,3 (-1968 à 301,6)	5814 (4859-6769)	-140 (-1202 à 922,2)	0,304	0,057	0,16

Valores apresentados como média (95% IC). $\eta^2 < 0,25$ efeito pequeno; $\eta^2 = 0,25-0,4$ efeito moderado; $\eta^2 > 0,4$ efeito elevado. Anova two-way para medidas repetidas.

Tabela 6. Efeitos do treinamento nas medidas funcionais e de qualidade de vida.

	GC - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	IG - Semana 12	Δ Mudança da linha de base	Interação <i>p</i>	η^2	Poder observado
<i>Testes funcionais</i>							
Distância caminhada (m)	439,2 (351,7-526,7)	3,6 (-16,3 à 23,6)	489,0 (424,9-553,1)	65,1(33,4 à 96,7)	<0,001	0,498	0,97
Distância caminhada (% pred.)	72,7 (59,4-86,0)	0,3 (-2,7 à 3,3)	81,7 (72,3-91,1)	10,9 (5,2 à 16,2)	0,002	0,479	0,96
VO ₂ pico (ml/kg/min)	15,1 (13,0-17,1)	0,02 (-0,4 à 0,5)	16,2 (14,7-17,7)	1,4 (0,6 à 2,1)	<0,001	0,498	0,97
Preensão manual (kgf)	32,4 (26,7-38,2)	-0,9 (-2,9 à 1,1)	36,7 (25,7-47,8)	2,6 (0,01 à 5,2)	0,02	0,280	0,62
Preensão manual (% pred.)	93,4 (85,5-101,3)	-2,7 (-8,8 à 3,4)	106,5 (92,3-120,7)	7,6 (0,7 à 14,5)	0,01	0,373	0,77
Sentar e levantar 5x (s)	13,6 (11,3-15,9)	-0,4 (-2,2 à 1,5)	10,9 (9,2-12,7)	-0,5 (-2,2 à 1,2)	0,61	0,014	0,08
TUG (s)	7,5 (6,3-8,7)	0,2 (-0,7 à 1,2)	6,5 (5,8-7,2)	0,1 (-0,5 à 0,6)	0,63	0,013	0,08
<i>Qualidade de vida</i>							
SGRQ total (%)	37,1 (26,5-47,7)	-0,6 (-5,0 à 3,8)	33,7 (20,5-46,9)	-5,4 (-15,6 à 4,8)	0,34	0,050	0,15
SGRQ sintomas (%)	28,8 (15,3-42,2)	-9,5 (-22,4 à 3,3)	22,9 (12,8-33,0)	-11,4 (-25,6 à 2,8)	0,83	0,002	0,06
SGRQ atividades (%)	50,1 (38,8-61,3)	2,8 (-8,8 à 14,5)	46,2 (31,3-61,2)	-4,1 (-15,8 à 7,5)	0,35	0,048	0,15
SGRQ impactos (%)	31,4 (17,9-44,7)	-0,7 (-6,8 à 5,4)	30,0 (15,8-44,2)	-4,4 (-15,4 à 6,6)	0,52	0,023	0,09

Valores apresentados como média (95% IC). VO₂: consumo de oxigênio; TUG: *timed get up and go*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*. $\eta^2 < 0,25$ efeito pequeno; $\eta^2 = 0,25-0,4$ efeito moderado; $\eta^2 > 0,4$ efeito elevado. Anova two-way para medidas repetidas.

Tabela 7. Características demográficas, antropométricas e clínicas na linha de base e ao final das 12 semanas de estudo.

Características	GC	GC	<i>p</i>	GI	GI	<i>p</i>
	Linha de base	Semana 12		Linha de base	Semana 12	
Idade (anos)	63,5 ± 7,8	--	--	63,8 ± 8,1	--	--
Sexo (M/F)	6/4	--	--	6/4	--	--
IMC (kg/m ²)	23,1 ± 4,5	23,5 ± 4,2	0,146	23,3 ± 3,6	22,8 ± 3,2	0,116
IMLG (kg/m ²)	16,7 ± 2,6	16,9 ± 2,7	0,155	16,5 ± 2,7	16,4 ± 2,8	0,505
Percentual de gordura	27,8 ± 8,2	28,1 ± 8,3	0,665	28,5 ± 8,3	28,3 ± 8,9	0,571
Massa magra (kg)	39,7 ± 8,4	40,1 ± 8,7	0,159	39,1 ± 9,4	39,0 ± 9,6	0,628
Massa gorda (kg)	15,7 ± 7,1	15,8 ± 6,4	0,781	15,5 ± 4,5	15,2 ± 4,6	0,296
DMO (g/cm ²)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,279	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,810
VEF ₁ (% pred.)	58,2 ± 17,2	--	--	58,4 ± 21,4	--	--
CVF (% pred.)	74,9 ± 18,9	--	--	71,4 ± 21,1	--	--
VEF ₁ /CVF	56,1 ± 9,4	--	--	58,5 ± 9,6	--	--
Fumante/Ex/Não (n)	4/4/2	--	--	4/4/2	--	--
Anos-maço (n)	34,3 ± 5,6	--	--	48,6 ± 5,2	--	--
mMRC (pontos)	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,8	1,000	0,7 ± 0,9	1,3 ± 1,1	0,168
Índice BODE (pontos)	2,3 ± 1,8	2,2 ± 1,8	0,591	1,7 ± 1,4	1,8 ± 1,4	0,591
Medicação inalatória (mcg/day)						
Broncodilatador	159,0 ± 114,8	173,3 ± 122,7	0,317	244,2 ± 382,7	259,8 ± 372,8	0,363
Corticosteroide	607,1 ± 283,5	650 ± 287,2	0,356	575,0 ± 373,8	625 ± 331,3	0,363

Valores apresentados em média ± desvio-padrão ou número. IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; DMO: densidade mineral óssea; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; mMRC: *modified Medical Research Council*. Test-t pareado.

6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a investigar os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações de marcadores inflamatórios e oxidativos em pacientes com DPOC estável. O principal achado deste estudo foi que o treinamento de VCI de baixa intensidade aumentou a capacidade de exercício, a força muscular e a qualidade de vida e não alterou as concentrações sistêmicas dos biomarcadores inflamatórios-oxidativos de pacientes com DPOC moderada.

Sabe-se que intervenções de exercício físico desencadeiam importantes adaptações no sistema imune, dependendo do tipo, duração e intensidade do exercício (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000; PETERSEN e PEDERSEN, 2005). Em sujeitos saudáveis, o exercício agudo e o exercício de alta intensidade parecem induzir respostas pró-inflamatórias e pró-oxidativas (PETERSEN e PEDERSEN, 2005 (KOECHLIN *et al.*, 2004; GARGALLO *et al.*, 2018), enquanto que, o exercício crônico e de intensidade moderada parecem induzir respostas anti-inflamatórias e antioxidativas, seja pela redução de marcadores inflamatórios e oxidativos ou aumento da concentração dos marcadores anti-inflamatórios e antioxidantes (SBARDELOTTO *et al.*, 2017; PETERSEN e PEDERSEN, 2005).

O efeito do treinamento físico na inflamação sistêmica na DPOC é controverso. Alguns estudos tem mostrado que o treinamento físico pode impactar na redução de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo (PINHO *et al.*, 2007; DO NASCIMENTO *et al.*, 2015), enquanto outros falharam em identificar mudanças significativas (BOLTON *et al.*, 2007; VOGIATZIS *et al.*, 2007). Nós acreditamos que a falta de diferença nas concentrações dos biomarcadores analisados no presente estudo pode ser devido à adaptação do organismo ao estímulo ou por ser um estímulo fisiológico bem tolerado pelos pacientes (CRISTI *et al.*, 2014), uma vez que o protocolo de treinamento utilizado no presente estudo foi de baixa intensidade (amplitude da plataforma: 2 mm) e baixo volume (180 segundos). Neste contexto, estudos prévios demonstraram que em pacientes com insuficiência cardíaca (uma doença crônica, que como a DPOC é caracterizada pela presença de inflamação sistêmica de baixo grau), o exercício de intensidade moderada promoveu melhores respostas positivas inflamatórias-oxidativas, quando comparado ao exercício de baixa intensidade (PEREIRA *et al.*, 2012; RIBEIRO-SAMORA *et al.*, 2017).

Em linha com nossos resultados, Cristi *et al.* (2014) demonstraram que 9 semanas de treinamento de VCI em baixa intensidade (amplitude da plataforma: 2 mm), não modificou as concentrações séricas de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, IL-6, IL-1 β , IL-10 e TNF- α) de idosos. Por outro lado, Rodriguez-Miguel *et al.* (2015) observaram que em idosos, 8 semanas de treinamento de VCI em intensidade moderada (amplitude da plataforma: 4 mm) induziu adaptações anti-inflamatórias, pelo aumento sérico da citocina anti-inflamatória IL-10 e redução de marcadores inflamatórios, tais como proteína C-reativa e TNF- α (RODRIGUEZ-MIGUELEZ *et al.*, 2015). Assim, nossos resultados estão em concordância com estudos prévios que demonstraram que o exercício de baixa intensidade e programas de treinamento de VCI em baixa intensidade não modificam biomarcadores inflamatórios-oxidativos de pacientes com doença inflamatória crônica e de idosos, respectivamente. Vale ressaltar que a escolha da amplitude de vibração utilizada no presente estudo (2 mm) levou em consideração o conforto do paciente com relação ao estímulo vibratório e aos estudos prévios que avaliaram o treinamento de VCI na DPOC (PLEGUEZUELOS *et al.*, 2013; BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015)

Adicionalmente, nossos achados corroboram com estudos prévios que demonstraram que o treinamento físico aumenta parâmetros funcionais e melhora a qualidade de vida, sem modificar a resposta inflamatória-oxidativa de pacientes com DPOC estável (BOLTON *et al.*, 2007; VOGIATZIS *et al.*, 2007). Isto é particularmente importante, uma vez que, pacientes com DPOC geralmente apresentam aumento das concentrações de biomarcadores inflamatórios-oxidativos na circulação, e, embora o treinamento não produziu respostas inflamatórias-oxidativas positivas, ele também não produziu efeitos negativos (VAN DER VLIST e JANSSEN, 2010). Portanto, todas as mudanças nas medidas funcionais e na qualidade de vida parecem ter ocorrido independentemente do *status* inflamatório-oxidativo e, assim, foram dependentes de outros processos biológicos.

Um dos principais achados deste estudo foi que o treinamento de VCI promoveu melhora da capacidade de exercício de pacientes com DPOC. A capacidade de exercício é um importante componente da aptidão física relacionada à saúde, a qual reflete as respostas fisiológicas dos sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético durante o exercício realizado em ambiente padronizado (ACSM, 2014). Dessa forma, o TC6' permite avaliar respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos

durante o exercício, incluindo o sistema cardiorrespiratório, as unidades neuromusculares e o metabolismo muscular (ATS, 2002).

No presente estudo, foi observado um aumento médio de 65 m na distância caminhada, que foi superior aos 30 m (SINGH *et al.*, 2014) e 54 m (REDELMEIER *et al.*, 1997) sugeridos como diferença mínima clinicamente importante (DMCI) após um programa de reabilitação. Este resultado é comparável aos aumentos de 55 m e 75 m relatados por Gloeckl *et al.* (2017a) e Braz Junior *et al.* (2015), após treino de VCI em pacientes com obstrução do fluxo aéreo grave e muito grave, respectivamente.

O aumento da capacidade de exercício após o treino de VCI parece estar relacionado com o aumento da demanda metabólica e das respostas cardiorrespiratórias durante o exercício vibratório. Embora tenha sido relatado pela literatura que a vibração provavelmente não afeta a aptidão aeróbia de sujeitos saudáveis, em virtude de induzir respostas cardiorrespiratórias apenas moderadas e que não se encontram dentro do limiar de prescrição do treinamento cardiorrespiratório (RITTWEGER *et al.*, 2001; RITTWEGER *et al.*, 2002a; AVELAR *et al.*, 2011a); a demanda energética durante a vibração parece ser suficiente para elevar a função cardiorrespiratória de pacientes com DPOC. De fato, estudos prévios demonstraram que pacientes com DPOC apresentaram aumento do VO_2 , da frequência respiratória (GLOECKKL *et al.*, 2017b) e da frequência cardíaca durante o exercício de vibração (FURNESS *et al.*, 2013).

Dados do nosso grupo de pesquisa suportam estes achados, no qual o exercício de agachamento estático em diversas intensidades de estímulo vibratório promoveu aumento do VO_2 , da FC e da SpO_2 de pacientes com DPOC moderada (dados ainda não publicados). Estas respostas parecem ser o resultado do aumento da atividade muscular (CARDINALE e LIM, 2003; DELECLUSE *et al.*, 2003), do fluxo sanguíneo (LOHMAN *et al.*, 2007; MALONEY-HINDS *et al.*, 2008) e da oxigenação tecidual (RITTWEGER *et al.*, 2010) dos membros durante a VCI.

O TC6' é uma medida simples, mas muito útil, de avaliar a alterada tolerância ao exercício, a qual é uma importante característica clínica da DPOC. A ERS e ATS recomendam o TC6' como uma importante medida de desfecho para a avaliação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a DPOC (SINGH *et al.*, 2014). Além disso, a menor distância caminhada no TC6' é fortemente associada com o risco aumentado de mortalidade e de hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC (SPRUIT *et al.*, 2012). Tomados juntos, dada à significância prognóstica da distância caminhada no TC6' e, uma vez que, a caminhada é uma das mais frequentes limitações

nas atividades e participação destes pacientes (STUCKI *et al.*, 2004); o aumento da distância caminhada observado no presente estudo pode ser associado com melhora da tolerância ao exercício e redução do risco de mortalidade e exacerbação.

Em adição, o treinamento de VCI promoveu melhora da qualidade de vida dos pacientes com DPOC. A qualidade de vida relacionada à saúde pode ser definida como a satisfação com a saúde (SPRUIT *et al.*, 2013). A avaliação da qualidade de vida permite quantificar o impacto da doença nas atividades de vida diária e o bem-estar do paciente de maneira formal e padronizada (JONES *et al.*, 1991). Além disso, a medida da qualidade de vida é um método para avaliar a terapia, que permite estimar o efeito global do tratamento, bem como, fornece um indicador da potencial significância clínica de um efeito do tratamento (JONES, 2002).

Embora um teste formal para heterogeneidade estatística não tenha sido significativo no presente estudo, observa-se que a heterogeneidade das medidas do SGRQ foi clinicamente relevante. Visto que os questionários específicos para a DPOC tipicamente medem relatos subjetivos de sintomas pulmonares e do comprometimento funcional, a variabilidade dos resultados dificulta a identificação da diferença estatística, e assim, a eficácia clínica tem sido descrita com base na DMCI (JONES, 2002; KOCKS *et al.*, 2006; SPRUIT *et al.*, 2013).

A DMCI é definida como a menor diferença em um parâmetro clínico mensurável, que indica mudança significativa para melhor ou pior na condição avaliada, conforme percebida pelo paciente, clínico ou investigador (KILEY *et al.*, 2005). Pacientes que realizaram o treinamento de VCI no presente estudo atingiram a DMCI de redução \geq a 4%, na pontuação total e nas pontuações de todos os domínios do SGRQ (JONES *et al.*, 1992), indicando potencial significância clínica do efeito da VCI na melhora da qualidade de vida. De maneira similar, Gloeckl *et al.* (2012) e Braz-Junior *et al.* (2015) mostraram que a DCMI do Questionário Respiratório Crônico (*Chronic Respiratory Questionnaire* –CRQ) e o SGRQ, respectivamente, foi alcançada por pacientes com DPOC que realizaram o treinamento de VCI.

É sabido que a pobre qualidade de vida é um dos principais determinantes da reduzida distância caminhada no TC6' (SPRUIT *et al.*, 2010). Portanto, acreditamos que o aumento da capacidade de exercício pode ter impactado positivamente na qualidade de vida dos pacientes. Embora pacientes do GC alcançaram a DCMI no domínio sintomas do SRGQ, a redução no escore foi maior para os pacientes do GI. Nota-se, que a dispneia e a medicação não foram modificadas ao longo do estudo, em

ambos os grupos, bem como, não foram diferentes entre os grupos. Sendo assim, dado que a dispneia e a medicação são importantes fatores associados com a qualidade de vida e com a capacidade de realizar exercícios em pacientes com DPOC (DOURADO *et al.*, 2009; GOLD, 2018), estes parecem não ter influenciado a melhora da qualidade de vida, bem como, a tolerância ao exercício nos pacientes do presente estudo. Assim, nossos dados reforçam a efetividade do treinamento de VCI para a melhora da capacidade de exercício e qualidade de vida de pacientes com DPOC.

Apesar de apresentarem reduzida tolerância ao exercício, os pacientes do presente estudo apresentaram força muscular periférica preservada (96-98% do predito), visto que, tem sido sugerido que a fraqueza muscular está presente quando a força de preensão manual apresenta valores inferiores a 80-85% do predito (GEA *et al.*, 2016). Corroborando com este achado, apenas 40% dos pacientes apresentaram redução da massa magra. Dessa forma, a relativa preservação da massa muscular dos pacientes do presente estudo parece explicar a preservada força muscular.

A força de preensão manual é uma medida simples e viável (GLOECKL *et al.*, 2013) e um importante componente de avaliação para o diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), uma vez que reflete a força muscular global (BOHANNON *et al.*, 2012). Além disso, a força de preensão manual é preditora de mortalidade (PUHAN *et al.*, 2013) e funcionalidade, em especial da capacidade para realizar atividades de vida diária (ABIZANDA *et al.*, 2012; CHAN *et al.*, 2014). Estudos prévios identificaram que em pacientes com DPOC, a força de preensão manual é fortemente associada com a força muscular dos membros superiores e inferiores, em especial com a força do músculo quadríceps (VILARO *et al.*, 2009; MARINO *et al.*, 2010).

A ausência de redução da força muscular em pacientes com DPOC também tem sido relatada por estudos anteriores, demonstrando a heterogeneidade da fraqueza muscular dos membros na DPOC. Seymour *et al.* (2010) relataram fraqueza muscular em 20% dos pacientes com DPOC leve a moderada, em uma população em que a fraqueza muscular não era esperada por ser um problema. Em contraste, mais de 50% dos pacientes com DPOC grave, em que a fraqueza muscular era esperada, não mostraram reduzida força do quadríceps (SEYMOUR *et al.*, 2010). Em adição, outros estudos relataram uma similar taxa de declínio da força do quadríceps entre pacientes com DPOC e idosos saudáveis (VAN DEN BORST *et al.*, 2011), e, ainda, que quando a força do quadríceps foi normalizada pela área de secção transversa do músculo ou pela

massa muscular, não foi observada diferença significativa entre pacientes com DPOC e controles saudáveis (VILARO *et al.*, 2009).

Ainda que preservada, o treinamento de VCI promoveu aumento da força muscular periférica dos pacientes com DPOC. Vale ressaltar que o presente estudo é um dos poucos a mostrar aumento da força muscular periférica em pacientes com DPOC submetidos ao treinamento de VCI. Similar aos nossos resultados, Spielmanns *et al.* (2017a) demonstraram que após doze semanas de treinamento de VCI, pacientes com DPOC moderada-grave apresentaram aumento da força muscular de extensores de joelho.

A ausência de mudanças na força muscular em outros estudos pode estar relacionada aos diferentes protocolos de treinamento. De fato, Gloeckl *et al.* (2017a) e Pleguezuelos *et al.* (2013) ofereceram o treinamento de VCI por 3 e 6 semanas, respectivamente. Em adição, a magnitude da energia transmitida ao corpo (aceleração da plataforma) no estudo de Salhi *et al.* (2015) foi inferior à do presente estudo. Dessa forma, a discordância nos resultados pode ser devido ao tempo e a intensidade do treino vibratório.

O aumento da força muscular após a VCI parece estar principalmente relacionado com o aumento da ativação neural muscular, mediado pelo reflexo tônico vibratório (CARDINALE e BOSCO, 2003). Com efeito, ambos os aumento e redução da força muscular são influenciados tanto pela ativação neural, quanto pela quantidade de massa muscular (BERG *et al.*, 1997; MALTAIS *et al.*, 2014). Assim como no presente estudo, Spielmanns *et al.* (2017a) demonstraram que pacientes com DPOC apresentaram aumento da força muscular e não modificaram a quantidade de massa muscular. Dessa maneira, os dados do presente estudo reforçam o papel da VCI no aumento da ativação neural muscular, com conseqüente aumento da força de pacientes com DPOC.

Além disso, é importante considerar que além do reflexo tônico vibratório, a vibração parece influenciar o comando motor central. Cardinale e Bosco (2003) inferiram que o estímulo vibratório parece ativar áreas motoras corticais envolvidas com o controle motor, bem como, parece influenciar o estado excitatório de estruturas periféricas e centrais, facilitando os movimentos voluntários posteriores, de forma a melhorar o desempenho muscular. Neste contexto, Mileva *et al.* (2009) demonstraram por meio da estimulação elétrica transcraniana, que a VCI aumentou a excitabilidade de vias cortico-espinhais, indicando uma alteração induzida pela vibração no processo intracortical (MILEVA *et al.*, 2009). Dessa forma, o aumento da força de preensão

manual dos pacientes do presente estudo pode ser o resultado de maior ativação neural periférica (muscular) e central (áreas motoras corticais).

Interessantemente, o desempenho para a realização de atividades de vida diária não foi modificado pelo treinamento de VCI. Uma provável razão para isto pode ser devido ao bom desempenho funcional apresentado pelos pacientes do presente estudo. Os tempos médios nos testes de sentar e levantar da cadeira e TUG foram dentro da faixa dos valores normativos para idosos saudáveis (STEFFEN *et al.*, 2002; BOHANNON, 2006). Este bom desempenho funcional foi provavelmente relacionado à preservada força muscular periférica. Fornecendo suporte para esta hipótese, estudos prévios têm demonstrado associação entre a força muscular periférica e o desempenho nos testes TUG e sentar e levantar da cadeira (JONES *et al.*, 2013; RITTI-DIAS *et al.*, 2016).

Adicionalmente, a redução do desempenho funcional para a realização de atividades de vida diária parece estar relacionada com o grau de dispneia avaliada pela escala mMRC e pelo escore do índice BODE (JONES *et al.*, 2013; LANGER *et al.*, 2009). Pacientes com DPOC frequentemente relatam dispneia induzida pelas atividades de vida diária, conseqüentemente, os pacientes podem evitar as atividades diárias, o que leva à redução do desempenho funcional (GOLD, 2018). Neste contexto, as diretrizes do GOLD tem sugerido como ponto de corte para a presença de “pouca” ou “muita” dispneia, escores da mMRC ≥ 2 (GOLD, 2018), no qual pacientes com escores inferiores a dois pontos, apresentam aparentemente poucas limitações funcionais (LANGER *et al.*, 2009).

Como verificado, os pacientes do presente estudo apresentaram escores da mMRC inferiores a dois pontos. Além disso, os pacientes apresentaram baixos escores do índice BODE, o que demonstra baixo comprometimento multidimensional da doença. Somados à preservada força muscular, estes fatores podem ter influenciado para a ausência da redução do desempenho funcional para a realização de atividades de vida diária nos pacientes do presente estudo.

Em linha com nossos resultados, Spielmanns *et al.* (2017b) não identificaram efeitos do treinamento de VCI no teste de sentar e levantar da cadeira de pacientes com DPOC moderada, que apresentaram pequeno comprometimento do desempenho funcional. Ao contrário, Furness *et al.* (2014) demonstraram significante melhora nos testes TUG e sentar e levantar da cadeira de pacientes com DPOC moderada que alcançaram tempos nestes testes superiores aos apresentados pelos pacientes do presente estudo. Assim, é plausível supor que o treinamento de VCI em baixa intensidade parece

ser insuficiente para aumentar o desempenho funcional nas atividades de vida diária de pacientes com preservado desempenho funcional.

Complementarmente, é importante destacar que embora o treinamento de VCI promoveu aumento da força muscular periférica, este aumento parece não ter sido suficiente para repercutir na melhora do desempenho funcional nos testes TUG e sentar e levantar da cadeira. Uma possível explicação para isso pode estar relacionada com a natureza de ambos os testes, que além da força muscular, envolvem outros fatores, tais como o equilíbrio e a potência muscular (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991; JONES *et al.*, 2013; GLOECK *et al.*, 2017b). Dados recentemente publicados por Gloeckl *et al.* (2017a) confirmam estes achados, em que pacientes com DPOC grave e muito grave, após o treinamento de VCI, apresentaram melhora do teste de sentar e levantar da cadeira, ao mesmo tempo que aumentaram a potência muscular e o equilíbrio. Em contrapartida, no estudo de Gloeckl *et al.* (2017a), a força muscular de extensores de joelho não foi alterada com o treino de VCI. De maneira similar ao estudo de Gloeckl *et al.* (2017a), Spielmanns *et al.* (2017a) relataram melhora do desempenho no teste de sentar e levantar da cadeira com concomitante melhora do equilíbrio de pacientes com DPOC que realizaram o treinamento de VCI. Assim, futuras investigações poderão confirmar o papel do treinamento de VCI no equilíbrio e potência muscular e correlacionar estes resultados com possíveis melhoras no desempenho funcional.

Este estudo tem algumas limitações que devem ser destacadas. A primeira é a ausência da randomização dos pacientes. Apesar disto, a alocação dos pacientes entre os grupos foi realizada de maneira pareada, a fim de minimizar a influência de variáveis de confusão. Adicionalmente, foi realizado o cegamento dos examinadores responsáveis pelas avaliações, o que mantém a comparabilidade dos grupos durante o ensaio clínico e assegura uma avaliação dos desfechos livres de viés. Além disso, nós não podemos descartar que o aumento da força de preensão manual pode ter sido influenciado pelo fato dos pacientes terem segurado as barras de apoio da plataforma. Entretanto, enfatizamos que esta postura é frequentemente adotada pelos pacientes, como apresentado pelos estudos prévios (PLEGUEZUELOS *et al.*, 2013; BRAZ JUNIOR *et al.*, 2015; SPIELMANNNS *et al.*, 2017a). Adicionalmente, devido ao VO_2 pico não ter sido mensurado diretamente, os valores reais do VO_2 podem ter sido sub ou superestimados. Entretanto, a comparação entre os grupos e as mudanças ao longo do tempo não foram afetadas por esta limitação. Finalmente, apesar do número de

participantes ter sido baseado em cálculo amostral, o pequeno número da amostra pode ter influenciado na ausência de diferenças estatisticamente significantes para algumas variáveis. Complementarmente, este trabalho produziu resultados que auxiliam na compreensão dos efeitos do treinamento de VCI na DPOC.

Nesse sentido, nossos resultados sugerem que o treinamento de VCI é um método de treino seguro, integrado e bem tolerado pelos pacientes. Além disso, nossos resultados demonstraram que mesmo realizado em baixa intensidade e em baixo volume, o treinamento de VCI foi capaz de promover melhora de componentes cardiorrespiratórios e musculares, relacionados à capacidade de exercício, força muscular e qualidade de vida de pacientes com DPOC. Isto é particularmente importante, uma vez que a VCI pode ser uma proposta e um método de exercício a ser empregado na população de pacientes que estão limitados a realizar o treino convencional, seja por dispneia, dessaturação de oxigênio ou fadiga.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou o potencial do treinamento de VCI para a melhora da capacidade de exercício, qualidade de vida e força muscular de pacientes com DPOC, sugerindo que os efeitos benéficos na funcionalidade e na qualidade de vida são independentes das mudanças sistêmicas em biomarcadores inflamatórios-oxidativos.

REFERÊNCIAS

ABERCROMBY, A. F. et al. Vibration exposure and biodynamic responses during whole-body vibration training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 10, p. 1794-800, oct. 2007.

ABIZANDA, P. et al. Validity and usefulness of hand-held dynamometry for measuring muscle strength in community-dwelling older persons. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n. 1, p. 21-7, jan./feb. 2012.

ACSM, American College of Sports Medicine. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 9. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 2014.

ADELOYE, D. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Health**, v. 5, n. 2, p. 020415, dec. 2015.

ADERKA, D. et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 175, n. 2, p. 323-329, feb. 1992.

AGUSTI, A. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e37483, 2012.

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, p. 601-5.

ATS, American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111-7, jul. 2002.

AVELAR, N. C. et al. Oxygen consumption and heart rate during repeated squatting exercises with or without whole-body vibration in the elderly. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 25, n. 12, p. 3495-500, dec. 2011a.

AVELAR, N. C. et al. The effect of adding whole-body vibration to squat training on the functional performance and self-report of disease status in elderly patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled clinical study. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 17, n. 12, p. 1149-55, dec. 2011b.

BARNES, P. J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. **COPD**, v. 1, n. 1, p. 59-70, apr. 2004a.

BARNES, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 4, p. 515-48, dec. 2004b.

BARNES, P. J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in Chest Medicine**, v. 35, n. 1, p. 71-86, mar. 2014.

BAUTMANS, I. et al. The feasibility of Whole Body Vibration in institutionalised elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: a

randomised controlled trial [ISRCTN62535013]. **BMC Geriatrics**, v. 5, p. 17, dec. 2005.

BENZIE, I.F.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, p. 70-76, jul. 1996.

BERG, H. E.; LARSSON, L.; TESCH, P. A. Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 82, n. 1, p. 182-8, jan. 1997.

BERNARD, S. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 2, p. 629-34, aug. 1998.

BESTALL, J. C. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 54, n. 7, p. 581-6, jul. 1999.

BHOWMIK, A. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. **Thorax**, v. 55, n. 2, p. 114-20, feb. 2000.

BOGAERTS, A. et al. Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. **The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 6, p. 630-5, jun. 2007.

BOHANNON, R. W. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. **Perceptual and Motor Skills**, v. 103, n. 1, p. 201-22, aug. 2006.

BOHANNON, R. W. et al. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. **Muscle & Nerve**, v. 46, n. 4, p. 555-8, oct. 2012.

BOLTON, C. E. et al. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. **Thorax**, v. 62, n. 2, p. 109-14, aug. 2006.

BOLTON, C. E. et al. Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. **Thorax**, v. 62, n. 2, p. 109-14, feb. 2007.

BORG, G.; BORG, E. The Borg CR-Scales® Folder, Hässelby, Sweden, Borg Perception.

BOSCO, C. et al. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. **Clinical Physiology**, v. 19, n. 2, p. 183-7, mar. 1999.

BOSSENBROEK, L. et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. **COPD**, v. 8, n. 4, p. 306-19, aug. 2011.

BOWLER, R. P.; BARNES, P. J.; CRAPO, J. D. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. **COPD**, v. 1, n. 2, p. 255-77, 2004.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 7, n. 72, p. 248-254, may. 1976.

BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. **Journal of Pathology**, v. 214, n. 2, p. 149-160, jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Doenças Respiratórias Crônicas**. Série A, Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica, n. 25, 160p, 2010.

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. 125-32, 2015.

BROCKHAUS, M. Soluble TNF receptor: what is the significance? **Intensive Care Medicine**, v. 23, p. 808-9, aug. 1997.

BROWN, M. C.; ENGBERG, I.; MATTHEWS, P. B. The relative sensitivity to vibration of muscle receptors of the cat. **The Journal of Physiology**, v. 192, n. 3, p. 773-800, oct. 1967.

BRUYERE, O. et al. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, n. 2, p. 303-7, feb. 2005.

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, nov. 2016.

CARDINALE, M.; BOSCO, C. The use of vibration as an exercise intervention. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 31, n. 1, p. 3-7, jan. 2003.

CARDINALE, M.; LIM, J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 17, n. 3, p. 621-4, aug. 2003.

CELLI, B. R. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 10, p. 1005-12, mar. 2004.

CHAN, O. Y. et al. Comparison of quadriceps strength and handgrip strength in their association with health outcomes in older adults in primary care. **Age (Dordrecht)**, v. 36, n. 5, p. 9714, 2014.

- CHANOU, K. et al. Whole-body vibration and rehabilitation of chronic diseases: a review of the literature. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 187-200, jun. 2012.
- COCHRANE, D. J. Vibration exercise: the potential benefits. **International Journal of Sports Medicine**, v. 32, n. 2, p. 75-99, feb. 2011.
- CRISTI, C. et al. Whole-body vibration training increases physical fitness measures without alteration of inflammatory markers in older adults. **European Journal of Sport Science**, v. 14, n. 6, p. 611-9, nov. 2014.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, jul. 2010.
- DAVIES, K. J. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. **Biochemical Society Symposium**, v. 61, p. 1-31, 1995.
- DE GODOY, I. et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 153, n. 2, p. 633-7, feb. 1996.
- DECRAMER, M. et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. **European Respiratory Journal**, v. 10, n. 2, p. 417-23, feb. 1997.
- DELECLUSE, C.; ROELANTS, M.; VERSCHUEREN, S. Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 6, p. 1033-41, jun. 2003.
- DO NASCIMENTO, E. S. et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 10, p. 645-53, mar. 2015.
- DONALDSON, A. V. et al. Muscle function in COPD: a complex interplay. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 7, p. 523-35, 2012.
- DOURADO, V. Z. et al. Factors associated with the minimal clinically important difference for health-related quality of life after physical conditioning in patients with COPD. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 846-53, sep. 2009.
- DOURADO, V. Z.; VIDOTTO, M. C.; GUERRA, R. L. Reference equations for the performance of healthy adults on field walking tests. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 5, p. 607-14, sep./oct. 2011.
- EAGAN, T. M. et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 3, p. 540-8, mar. 2010.

EID, A. A. et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 8 Pt 1, p. 1414-8, oct. 2001.

EKLUND, G.; HAGBARTH, K. E. Normal variability of tonic vibration reflexes in man. **Experimental Neurology**, v. 16, n. 1, p. 80-92, sep. 1966.

ELBEHAIRY, A. F. et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 12, p. 1384-94, jun. 2015.

FESS, E.E. Grip strength. In: Casanova JS. **Clinical Assessment Recommendations**. 2. ed. Chicago: American Society of Hand Therapists, 1992, p. 41-45.

FERMOSELLE, C. et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? **European Respiratory Journal**, v. 40, n. 4, p. 851-62, oct. 2012.

FURNESS, T. et al. Benefits of whole-body vibration to people with COPD: a community-based efficacy trial. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 14, p. 38, mar. 2014.

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, p. 452, nov. 2013.

GAN, W. Q. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. **Thorax**, v. 59, n. 7, p. 574-80, jul. 2004.

GARGALLO, P. et al. The effect of moderate-versus high-intensity resistance training on systemic redox state and DNA damage in healthy older women. **Biological Research for Nursing**, v. 20, n. 2, p. 205-17, jan. 2018.

GARROW, J. S.; WEBSTER, J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. **International Journal of Obesity**, v. 9, n. 2, p. 147-53, 1985.

GATE, L. et al. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 53, n. 4, p. 169-80, may. 1999.

GEA, J. et al. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 56, n. 3, p. 214-24, jun. 2001.

GEA, J. et al. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction. **Journal of Thoracic Disease**, v. 8, n. 11, p. 3379-3400, nov. 2016.

GEA, J.; AGUSTI, A.; ROCA, J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 114, n. 9, p. 1222-34, mar. 2013.

GILOWSKA, I. CXCL8 (interleukin 8) the inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease? **Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej**, v. 68, p. 841-50, 2014.

GLASS, G. A.; GERSHON, D. Enzymatic changes in rat erythrocytes with increasing cell and donor age: loss of superoxide dismutase activity associated with increases in catalytically defective forms. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 103, n. 4, p. 1245-1253, dec. 1981.

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, jan. 2012.

GLOECKL, R.; HEINZELMANN, I.; KENN, K. Whole body vibration training in patients with COPD: A systematic review. **Chronic Respiratory Disease**, v. 12, n. 3, p. 212-221, apr. 2015.

GLOECKL, R.; MARINOV, B.; PITTA, F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. **European Respiratory Review**, v. 22, n. 128, p. 178-86, jun. 2013.

GLOECKL, R. et al. What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial. **Respiratory Medicine**, v. 126, p. 17-24, 2017a.

GLOECKL, R. et al. Cardiopulmonary response during whole-body vibration training in patients with severe COPD. **ERJ Open Research**, v. 3, n. 1, jan. 2017b.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006)**. Disponível em: <http://goldcopd.org>

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report)**. Disponível em: <http://goldcopd.org>

GOSSELINK, R.; TROOSTERS, T.; DECRAMER, M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 153, n. 3, p. 976-80, mar. 1996.

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, p. 60, Apr. 2014.

GURALNIK, J. M. et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. **Journal of Gerontology**, v. 49, n. 2, p. M85-94, mar. 1994.

HALBERT, R. J. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 3, p. 523-32, sep. 2006.

HAWKINS, P. E. et al. Defining exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 9, n. 3, p. 277-86, jun. 2015.

HOGG, J. C. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 26, p. 2645-53, jun. 2004.

HOLLAND, A. E. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1428-46, dec. 2014.

ISSURIN, V. B.; LIEBERMANN, D. G.; TENENBAUM, G. Effect of vibratory stimulation training on maximal force and flexibility. **Journal of Sports Sciences**, v. 12, n. 6, p. 561-6, dec. 1994.

IWAMOTO, J. et al. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 17, n. 2, p. 157-63, apr. 2005.

JONES, P. W. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. **European Respiratory Journal**, v. 19, n. 3, p. 398-404, mar. 2002.

JONES, P. W.; QUIRK, F. H.; BAVEYSTOCK, C. M. The St George's Respiratory Questionnaire. **Respiratory Medicine**, v. 85 Suppl B, p. 25-31; discussion 33-7, sep. 1991.

JONES, P. W. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. **American Review Respiratory Disease**, v. 145, n. 6, p. 1321-7, jun. 1992.

JONES, S. E. et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. **Thorax**, v. 68, n. 11, p. 1015-20, nov. 2013.

KAWANABE, K. et al. Effect of whole-body vibration exercise and muscle strengthening, balance, and walking exercises on walking ability in the elderly. **Keio Journal of Medicine**, v. 56, n. 1, p. 28-33, mar. 2007.

KILEY, J. P. et al. Challenges associated with estimating minimal clinically important differences in COPD-the NHLBI perspective. **COPD**, v. 2, n. 1, p. 43-6, mar. 2005.

KOCKS, J. W. et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. **Respiratory Research**, v. 7, p. 62, apr. 2006.

KOECHLIN, C. et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? **European Respiratory Journal**, v. 23, n. 4, p. 538-44, apr. 2004.

KOHANSAL, R. et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 1, p. 3-10, jul. 2009.

KOVELIS, D. et al. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1008-18, dec. 2008.

KRONFOL, Z.; REMICK, D. G. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. **The American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 5, p. 683-94, may. 2000.

LANGER, D. et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. **Clinical Rehabilitation**, v. 23, n. 5, p. 445-62, may. 2009.

LOHMAN, E. B., 3RD et al. The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects. **Medical Science Monitor**, v. 13, n. 2, p. CR71-6, feb. 2007.

LUNDBERG, A.; MALMGREN, K.; SCHOMBURG, E. D. Convergence from Lb, cutaneous and joint afferents in reflex pathways to motoneurons. **Brain Research**, v. 87, n. 1, p. 81-4, apr. 1975.

MAJO, J.; GHEZZO, H.; COSIO, M. G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. **European Respiratory Journal**, v. 17, n. 5, p. 946-53, may. 2001.

MACNEE, W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. **Proceeding of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 1, p. 50-60, 2005.

MAK, J. C. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. **International Journal of Tuberculosis Lung Dis**, v. 12, n. 4, p. 368-74, apr. 2008.

MALONEY-HINDS, C.; PETROFSKY, J. S.; ZIMMERMAN, G. The effect of 30 Hz vs. 50 Hz passive vibration and duration of vibration on skin blood flow in the arm. **Medical Science Monitor**, v. 14, n. 3, p. CR112-6, mar. 2008.

MALTAIS, F. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 9, p. e15-62, may. 2014.

MARIN, J. M. et al. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 6, p. 916-21, jun. 2011.

MARINO, D. M. et al. Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. **Physiotherapy Research International**, v. 15, n. 3, p. 135-43, sep. 2010.

MARKLUND, S.; MARKLUND G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **European Journal of Biochemistry**, v. 47, n. 3, p. 469-474, sep. 1974.

MAURY, J. et al. Heterogeneity of systemic oxidative stress profiles in COPD: a potential role of gender. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 201843, 2015.

MENEZES, A. M. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1565-73, sep./oct. 2005a.

MENEZES, A. M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **The Lancet**, v. 366, n. 9500, p. 1875-81, nov. 2005b.

MILEVA, K. N.; BOWTELL, J. L.; KOSSEV, A. R. Effects of low-frequency whole-body vibration on motor-evoked potentials in healthy men. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 1, p. 103-16, jan. 2009.

MILEVOJ KOPCINOVIC, L. et al. Systemic redox imbalance in stable chronic obstructive pulmonary disease. **Biomarkers**, v. 28, p. 1-7, apr. 2016.

MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319-38, aug. 2005.

MOSTERT, R. et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 94, n. 9, p. 859-67, sep. 2000.

NADEL, J. A. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. **American Review of Respiratory Disease**, v. 144, n. 3 Pt 2, p. S48-51, sep. 1991.

NELSON, D. P.; KIESOW, L. A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical Biochemistry**, v. 49, p. 474-478, oct. 1972.

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. 3, may. 2018.

NICI, L. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 12, p. 1390-413, jun. 2006.

- NOVAES, R. D. et al. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, n. 3, p. 217-222, 2009.
- O'DONNELL, D. E.; REVILL, S. M.; WEBB, K. A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 5, p. 770-7, sep. 2001.
- OFIR, D. et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 6, p. 622-9, mar. 2008.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, p. 351-358, jun. 1979.
- PARK, S. Y.; SON, W. M.; KWON, O. S. Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 11, n. 6, p. 289-95, dec. 2015.
- PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1055-81, 2000.
- PEREIRA, C. A. D. C. et al. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. **Jornal de Pneumologia**, p. 10-22, 1992.
- PEREIRA, C. A. C. et al. Consenso Brasileiro de Espirometria. **Jornal de Pneumologia**, v. 28 (Supl 3), p. 1-82, 2002.
- PEREIRA, D. A. et al. Evaluation of the inflammatory response to two different intensities of exercise in individuals with heart failure. **Inflammation**, v. 35, n. 2, p. 509-15, apr. 2012.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 98, n. 4, p. 1154-62, apr. 2005.
- PINHO, R. A. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. **Respiratory Medicine**, v. 101, n. 8, p. 1830-5, aug. 2007.
- PITTA, F. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 9, p. 972-7, may. 2005.
- PLEGUEZUELOS, E. et al. Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, v. 18, n. 6, p. 1028-34, aug. 2013.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142-8, feb. 1991.

PREMANAND, R.; KUMAR, P.H.S.; MOHAN, A. Study of thiobarbituric reactive substances and total reduced glutathione as indices of oxidative stress in chronic smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. **The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences**, v. 49, p. 9-12, jan./Mar. 2007.

PUHAN, M. A. et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 4, p. 956-63, oct. 2013.

PUIG-VILANOVA, E. et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 79, p. 91-108, feb. 2015.

RIBEIRO-SAMORA, G. A. et al. Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 9, p. e6393, aug. 2017.

REDELMEIER, D. A. et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 155, n. 4, p. 1278-82, apr. 1997.

REICHERT, J. et al. Smoking cessation guidelines--2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 845-80, oct. 2008.

RITTI-DIAS, R. M. et al. Peak expiratory flow mediates the relationship between handgrip strength and timed up and go performance in elderly women, but not men. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 71, n. 9, p. 517-20, sep. 2016.

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, mar. 2010.

RITTWEGER, J. et al. Oxygen uptake in whole-body vibration exercise: influence of vibration frequency, amplitude, and external load. **International Journal of Sports Medicine**, v. 23, n. 6, p. 428-32, aug. 2002a.

RITTWEGER, J. et al. Treatment of chronic lower back pain with lumbar extension and whole-body vibration exercise: a randomized controlled trial. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 27, n. 17, p. 1829-34, sep. 2002b.

RITTWEGER, J. et al. Muscle tissue oxygenation and VEGF in VO₂-matched vibration and squatting exercise. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 30, n. 4, p. 269-78, jul. 2010.

RITTWEGER, J.; SCHIESSL, H.; FELSENBURG, D. Oxygen uptake during whole-body vibration exercise: comparison with squatting as a slow voluntary movement. **European Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 2, p. 169-73, dec. 2001.

- RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P. et al. Whole-body vibration improves the anti-inflammatory status in elderly subjects through toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 150, p. 12-9, aug. 2015.
- ROLL, J. P.; VEDEL, J. P.; RIBOT, E. Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. **Experimental Brain Research**, v. 76, n. 1, p. 213-22, 1989.
- ROSS, R. M. et al. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 10, p. 31, may. 2010.
- RUTGERS, S. R. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. **Thorax**, v. 55, n. 1, p. 12-8, jan. 2000.
- SA-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. 2016, p. 2560710, 2016.
- SALHI, B. et al. Effects of Whole Body Vibration in Patients With COPD. **COPD**, v. 12, n. 5, p. 525-32, 2015.
- SANGANI, R. G.; GHIO, A. J. Lung injury after cigarette smoking is particle related. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 6, p. 191-8, 2011.
- SBARDELOTTO, M. L. et al. The effects of physical training are varied and occur in an exercise type-dependent manner in elderly men. **Agind and Disease**, v. 8, n. 6. P. 887-98, dec. 2017.
- SCHOLS, A. M. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 53-9, jul. 2005.
- SEEMUNGAL, T. A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, n. 5 Pt 1, p. 1418-22, may. 1998.
- SEYMOUR, J. M. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. **European Respiratory Journal**, v. 36, n. 1, p. 81-8, jul. 2010.
- SINGH, S. J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1447-78, dec. 2014.
- SOMMERHOFF, C. P. et al. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 85, n. 3, p. 682-9, mar. 1990.

- SOUSA, T. C. D.; JARDIM, J. R.; JONES, P. W. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, 2000.
- SPIELMANN, M. et al. Low-Volume Whole-Body Vibration Training Improves Exercise Capacity in Subjects With Mild to Severe COPD. **Respiratory Care**, v. 62, n. 3, p. 315-323, mar. 2017a.
- SPIELMANN, M. et al. Whole-Body Vibration Training During a Low Frequency Outpatient Exercise Training Program in Chronic Pulmonary Obstructive Disease Patients: A Randomized, Controlled Trial. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 5, p. 396-402, apr. 2017b.
- SPRUIT, M. A. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. **Thorax**, v. 58, n. 9, p. 752-6, sep. 2003.
- SPRUIT, M. A. et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. **Respiratory Medicine**, v. 104, n. 6, p. 849-57, jun. 2010.
- SPRUIT, M. A. et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 3, p. 291-7, jul. 2012.
- SPRUIT, M. A. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 8, p. e13-64, oct. 15 2013.
- STEFFEN, T. M.; HACKER, T. A.; MOLLINGER, L. Age-and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: six-minute walk test, berg balance scale, timed up & go test, and gait speeds. **Physical Therapy**, v. 82, n. 2, p. 128-37, feb. 2002.
- STOCKLEY, R. A. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. **Chest**, v. 121, n. 5 Suppl, p. 151S-155S, may. 2002.
- STUCKI, A. et al. ICF Core Sets for obstructive pulmonary diseases. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 44, p. 114-20, jul. 2004.
- SWALLOW, E. B. et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 62, n. 2, p. 115-20, feb. 2007.
- TAKABATAKE, N. et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 161, n. 4 Pt 1, p. 1179-84, apr. 2000.

TAKIZAWA, H. et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 6, p. 1476-83, may. 2001.

TROOSTERS, T. et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 1, p. 19-38, jul. 2005.

USDHHS. U.S. Department of Health and Human Services. **How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease**. A Report of the Surgeon General. Atlanta, 2010.

VAN DEN BORST, B. et al. Is age-related decline in lean mass and physical function accelerated by obstructive lung disease or smoking? **Thorax**, v. 66, n. 11, p. 961-9, nov. 2011.

VAN DER VLIST, J.; JANSSEN, T. W. The potential anti-inflammatory effect of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration**, v. 79, n. 2, p. 160-74, 2010.

VILARO, J. et al. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Physical Medicine Rehabilitation**, v. 88, n. 1, p. 39-46, jan. 2009.

VOGIATZIS, I. Strategies of muscle training in very severe COPD patients. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 4, p. 971-5, jul. 2011.

VOGIATZIS, I. et al. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. **Thorax**, v. 62, n. 11, p. 950-6, jun. 2007.

WAKELING, J. M.; NIGG, B. M.; ROZITIS, A. I. Muscle activity damps the soft tissue resonance that occurs in response to pulsed and continuous vibrations. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 93, n. 3, p. 1093-103, sep. 2002.

WALLACE, A. M. et al. Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema. **COPD**, v. 5, n. 1, p. 13-23, feb. 2008.

WEDZICHA, J. A.; SEEMUNGAL, T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. **The Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 786-96, sep. 2007.

WEINER, P. et al. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. **Chest**, v. 118, n. 3, p. 672-8, sep. 2000.

WHO. World Health Organization. **Global Status Report on noncommunicable diseases**, Geneva, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.

WHO. World Health Organization. **Global Health Estimates Summary Tables: projection of deaths by cause, age and sex**, Geneva, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/en/>.

WOUTERS, E. F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. **Thorax**, v. 57, n. 12, p. 1067-70, dec. 2002.

YENDE, S. et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 10-6, jan. 2006.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Comitê de Ética em Pesquisa



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada (o) a participar de uma pesquisa intitulada: **“Efeito do treinamento de vibração de todo o corpo na funcionalidade, qualidade de vida, perfil inflamatório e estresse oxidativo em sujeitos com doença pulmonar obstrutiva crônica”**, coordenada pela Professora Vanessa Amaral Mendonça e contará ainda com a equipe formada pela aluna de doutorado Camila Danielle Cunha Neves e pelas alunas de iniciação científica Vanessa Kelly Lage e Liliana Pereira Lima.

Você está sendo convidado para esta pesquisa por se enquadrar nos seguintes critérios: apresentar Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, também conhecida como Enfisema, não ter participado de algum programa de treinamento físico nos três meses anteriores ao início das avaliações; não apresentar doença aguda ou doença crônica não controlada que impeça a realização do exercício proposto, não ser obeso, não fumante e não estar em uso de medicação anti-inflamatória e imunossupressora (que deprime o sistema imune). Além disso, se você é mulher, por estar no período pós-menopausa.

O convite para você participar desta pesquisa foi realizado através do contato verbal com os pesquisadores ou por indicação de médicos e dos profissionais da saúde da estratégia da saúde e da família (ESF) do seu bairro.

Os objetivos desta pesquisa são: avaliar os efeitos do treinamento em plataforma que vibra todo o corpo no desempenho de caminhada, força dos músculos das pernas, agilidade, qualidade de vida e em células que são importantes para a defesa do nosso corpo e de substâncias que participam do processo de inflamação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Caso você decida aceitar o convite, será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: exame da função do pulmão, no qual você deverá soprar em um aparelho; treinamento de 12 semanas de agachamento com ou sem a vibração da plataforma vibratória; testes de caminhada (caminhar em um corredor plano por 6 minutos e caminhar um percurso de 3 metros); teste de força das pernas (teste de levantar e sentar da cadeira durante 30 segundos e teste de esticar o joelho em um aparelho) e medidas de peso, altura e gordura do corpo em um aparelho em que você deverá ficar deitado. Além disso, você deverá responder a um questionário (perguntas) sobre a sua qualidade de vida e sobre a sua falta de ar, bem como passar por coleta de sangue

(24 mL), da mesma forma que quando você realiza algum exame em laboratório. Todos esses procedimentos serão realizados no início da pesquisa e ao final das 12 semanas de treinamento. Todos os procedimentos acima citados serão realizados em local reservado, onde somente estarão presentes você e o pesquisador responsável pela avaliação.

Você tem a possibilidade de participar do grupo que faz o exercício de agachamento com a vibração ou do grupo que faz o exercício de agachamento sem a vibração. A escolha de qual grupo você será incluído se dará por sorteio, que será realizado pela pesquisadora responsável. O tempo previsto para a sua participação é de aproximadamente 3 meses e 2 semanas. As avaliações citadas anteriormente serão realizadas na semana anterior e posterior ao início e término do período de treinamento (3 meses). Estas durarão aproximadamente 4 horas. O tempo de duração do treinamento variará ao longo das 12 semanas, iniciando com 20 minutos e concluindo com 40 minutos.

Os riscos relacionados com a sua participação são os existentes durante uma atividade física, tais como cansaço intenso, falta de ar, tontura e dor nas pernas. Além disso, durante o exame do pulmão você poderá apresentar tontura ou tosse, o que é normal. Você também poderá sentir alguma dor no local da coleta de sangue, que pode diminuir com a aplicação de gelo no local. Ao responder os questionários, caso alguma pergunta que lhe traga algum constrangimento, você terá o direito de deixar de responder. Todos os riscos serão minimizados pelos seguintes procedimentos: pessoal treinado, controle dos dados vitais (pressão arterial, batimentos do coração, quantidade de oxigênio que circula no sangue) e equipamentos modernos. O controle dos dados vitais é feito de forma simples, segura, não invasiva e sem dor. A pressão arterial será monitorada por meio de um aparelho de medição de pressão arterial (esfigmomanômetro) da artéria braquial (presente no braço). Para isso você deverá expor a região do seu braço logo abaixo do ombro, não sendo necessário retirar a sua blusa. Para medir a sua pressão arterial o aparelho irá inflar, porém o procedimento é rápido (menos de um minuto) e não causa dor. Os batimentos do coração e a quantidade de oxigênio que circula no sangue serão medidos por um instrumento (oxímetro) posicionado no dedo indicador. Este instrumento é pequeno, não cortante e também não causa dor.

Todo o material usado na coleta e análise do sangue é descartável. Além disso, em todos os momentos da pesquisa haverá oxigênio disponível, caso você precise. Contudo, deve-se ressaltar que o treinamento e as avaliações propostas já foram realizadas por outras pesquisas com sujeitos com a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, os quais não apresentaram complicações. Vale ressaltar que todos os procedimentos serão realizados individualmente, em local reservado, estando presente somente você e o pesquisador responsável. Além disso, você terá o direito de não realizar qualquer teste/avaliação que lhe tragam algum constrangimento e desconforto.

Os benefícios decorrentes da realização desta pesquisa incluem a possibilidade de após 12 semanas de treinamento, seja ele na presença ou ausência da vibração de todo o corpo, haver aumento da força muscular de MMII, melhora da capacidade funcional, da mobilidade e dispneia. Além disso, poderá haver redução da inflamação, que associados às melhoras citadas anteriormente, poderão resultar em melhor qualidade de vida e independência para realizar as atividades de vida diária.

Para as avaliações você deverá utilizar roupas leves (short, tênis e camiseta) e será orientado a evitar prática de atividade extenuante e de longa duração, além de não ingerir bebidas alcoólicas e cafeína nas 24 horas antecedentes ao teste, dormir no mínimo 8 horas na noite anterior, realizar uma refeição leve e ingerir 500ml de água no mínimo duas horas antes do teste.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em seminários, congressos e similares, entretanto, os dados/informações obtidos por meio da sua participação serão confidenciais e sigilosos, não possibilitando sua identificação. A sua participação bem como a de todas as partes envolvidas será voluntária, não havendo remuneração para tal. QUALQUER GASTO FINANCEIRO DA SUA PARTE SERÁ RESSARCIDO PELO RESPONSÁVEL DA PESQUISA. NÃO ESTÁ PREVISTO INDENIZAÇÃO POR SUA PARTICIPAÇÃO, MAS EM QUALQUER MOMENTO SE VOCÊ SOFRER ALGUM DANO, COMPROVADAMENTE DECORRENTE DESTA PESQUISA, TERÁ DIREITO À INDENIZAÇÃO.

A sua participação não é obrigatória sendo que, a qualquer momento da pesquisa, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo para sua relação com o pesquisador ou com a UFVJM.

Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação agora ou em qualquer momento.

Coordenadora do Projeto: Vanessa Amaral Mendonça

Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583 - nº 5000 - Alto da Jacuba, Diamantina/MG
CEP39100000

Telefone: (38) 3532-1239

Declaro que entendi os objetivos, a forma de minha participação, riscos e benefícios da mesma e aceito o convite para participar. Autorizo a publicação dos resultados da pesquisa, a qual garante o anonimato e o sigilo referente à minha participação.

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Assinatura do sujeito da pesquisa: _____



Informações – Comitê de Ética em Pesquisa da UFVJM
Rodovia MGT 367 - Km 583 - nº 5000 - Alto da Jacuba –
Diamantina/MG CEP39100000

Tel.: (38)3532-1240 –

Coordenadora: Prof^ª. Thaís Peixoto Gaiad Machado

Secretaria: Dione de Paula

Email: cep.secretaria@ufvjm.edu.br e/ou cep@ufvjm.edu.br

APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO

Revista: Journal of Applied Physiology

Qualis: A1 – Educação Física; B1 – Ciências Biológicas II

Title Page

Title: Whole-body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD.

Authors: Camila D. C. Neves,^{1,2} Ana Cristina R. Lacerda,^{1,2} Vanessa K. S. Lage,^{1,2} Aline A. Soares,¹ Maria Gabriela A. Chaves,¹ Liliana P. Lima,¹ Thyago J. Silva,³ Érica L. M. Vieira,⁴ Antônio L. Teixeira,⁴ Hércules R. Leite,^{1,2} Mariana A. Matos,¹ Vanessa A. Mendonça.^{1,2}

Affiliation:

¹Laboratório de Inflamação e Metabolismo – LIM – CIPq Saúde. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brazil.

²Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Sociedade Brasileira de Fisiologia. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brazil.

³Faculdade de Medicina. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brazil.

⁴Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Author contributions:

Conceived and designed the experiments: C.D.C.N., A.C.R.L., V.A.M. Performed the experiments: C.D.C.N., V.K.S.L., L.P.L., A.A.S., M.G.A.C., T.J.S., E.L.M.V., M.A.M., V.A.M. Analyzed the data: C.D.C.N., M.A.M., V.A.M. Contributed reagents/materials/analysis tools: A.C.R.L., A.L.T., V.A.M. Wrote the paper: C.D.C.N., A.C.R.L., M.A.M., H.R.L., V.A.M.

Running Head: Whole-body vibration training in moderate COPD.

Address for correspondence: Vanessa A. Mendonça. E-mail: vaafisio@hotmail.com. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Rodovia MGT 367, Km 583, n 5000, Alto do Jacuba. CEP: 39.100-000. Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

The whole-body vibration training (WBVT) has been identified as an alternative intervention to improve exercise capacity and quality of life of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). However, the effect of WBVT on inflammatory-oxidative biomarkers remains unknown. The aim of this trial was to investigate the effects of WBVT on quality of life and physical and inflammatory-oxidative parameters in patients with COPD. Twenty patients were equally divided into: 1) intervention group (IG) that performed the WBVT, and 2) control group (CG) that did not receive any intervention. Intervention consisted in performing static squatting on vibrating platform, in six series of 30 seconds, 3 d.wk⁻¹, for 12 weeks. Patients were evaluated for: plasma levels of IL-6, IL-8, IFN- γ , soluble receptors of TNF- α ; white cells count; plasma levels of oxidant and antioxidant markers; the 6-minute walking distance (6MWD); peak oxygen uptake (VO₂ peak); handgrip strength; quality of life; timed 5-chair sit-to-stand (5STS) and timed get-up and go test (TUG). After WBVT, patients from IG showed significant increase in the 6MWD, VO₂ peak and handgrip strength ($p < 0.05$). Furthermore, patients from IG reached minimal clinically important difference regarding quality of life. No significant differences were found in 5STS, TUG, inflammatory-oxidative biomarkers and white cells count in the IG. CG did not show significant improvement in all assessments ($p > 0.05$). Taking together, our results demonstrated that the WBVT induced clinically significant benefits regarding exercise capacity, muscle strength and quality of life in patients with COPD, that were not related to inflammatory-oxidative biomarkers changes.

Keywords: vibration exercise; exercise capacity; handgrip strength; quality of life; COPD.

NEW AND NOTERWORHTY

The whole-body vibration training is a new option of non-pharmacological treatment for COPD. This study showed the potential of this training to improve exercise capacity, quality of life and muscle strength in patients with COPD. Furthermore, to our knowledge this was the first study showing that vibration exercise do not modify the plasma levels of inflammatory-oxidative biomarkers, suggesting that the beneficial effects on physical measures and quality of life are independent of changes in biomarkers.

INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation (24). The chronic airflow limitation is associated with airway and/or alveolar abnormalities, caused by chronic inflammation of small airways and lung parenchyma (24).

Regarding the inflammatory response involved in COPD is important to highlight the inflammatory mediators, main the interleukin (IL)-8 (attracts neutrophils and monocytes), interferon gamma (IFN- γ) (strong amplifier of CD8+ T lymphocytes activation), IL-6 (pro-inflammatory and anti-inflammatory function), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (2), that has the role of attracting immune cells from the circulation. Inflammatory cells are also important sources of reactive oxygen species (ROS), and these excess of oxidants when are not counterbalanced by antioxidant defense system can amplify the inflammatory response, contributing to appearance of pulmonary and extra-pulmonary manifestations in COPD (1, 33).

The most potent currently available non-pharmacological treatment option for COPD is exercise training, a key component of integrated management of COPD (34). There is increased evidence for use and efficacy of a variety of exercise training as part of pulmonary rehabilitation in patients with COPD, including endurance and strength training that have been associated with improvements in symptoms, exercise tolerance and quality of life in COPD patients (63). Despite the benefits of these training protocols the majority of patients are not able to perform due to high levels of perceived dyspnea, fatigue and fear of breathlessness, which in turn decreases physical activity engagement (35, 57, 69). Therefore, alternative exercise modalities, such as the whole-body vibration training (WBVT), have gained increasing interest especially in patients with advanced COPD (20, 47, 60).

Whole-body vibration is an exercise training modality and rehabilitation tool performed on a vibrating platform that generates vertical sinusoidal vibrations. The oscillations are transmitted to the body and stimulate muscle spindles to produce muscle contractions reflex in response to tonic vibration reflex (10, 12). Recent reviews suggested that WBVT is beneficial to COPD patients by improving their exercise capacity, without producing adverse effects (9, 21). Moreover, some preliminary evidence have showed that WBVT may be an effective exercise modality by improving

functional performance (17), muscle strength (60) and quality of life in patients with COPD (8). However, the mechanisms related to these improvements are not well known. One area requiring such information is that of inflammatory-oxidative responses. Thus, the evaluation of WBVT effects on inflammatory-oxidative biomarkers as well as the evaluation on physical and quality of life parameters associated to assessment of inflammatory-oxidative biomarkers in patients with stable COPD need to be better clarified.

Therefore, the primary aim was to investigate the effects of WBVT on inflammatory-oxidative biomarkers levels and exercise capacity in patients with stable COPD. The secondary aim was to evaluate the effects of WBVT functional performance in activities of daily living (ADLs), muscle strength and quality of life in patients with stable COPD.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This was a single-blind trial with a controlled parallel design developed at the Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (Diamantina/Minas Gerais, Brazil). Patients were recruited from health centers in the local community from October 2015 to October 2016. This trial was approved by the local ethics committee (identification number 649.332) and registered at Brazilian Clinical Trials Registry (REBEC; RBR-3kxkzn). This study was conducted in accordance with the Resolution N° 466/12 of the National Health Council and the Declaration of Helsinki. All volunteers gave a written, informed consent to participate in the study.

Study population

To participate in the study the patients (male or female) met the following inclusion criteria: aged 45-80 years old; no practice physical exercise in the latest 3 months; no exacerbation or hospital admission within the last 4 weeks; functionally independent for ADLs; women in the postmenopausal period; no currently treatment with systemic corticosteroids; no severe comorbidity and no contraindications (self-reported) for the use of WBVT (deep vein thrombosis, metal implants, pacemaker, epilepsy, tumors, arterial aneurysm, arrhythmia). The exclusion criteria were:

exacerbation during the study, move to a new city, initiation of other physical treatment and noncompliance to study protocol.

Patients were allocated into two groups: intervention group (IG) that performed the WBVT and control group (CG) which did not receive the intervention. Patients from the CG received recommendations to maintain the routine of ADLs. These patients were accompanied remotely monthly by telephone and asked for possible interferences or changes in the daily routine. The allocation between the groups was performed in accordance with the recruitment. Firstly, we recruited all eligible patients for study, and all these patients were allocated for the IG. In a second moment, new patients were recruited for CG composition. Patients from CG were paired with IG for age, gender, body mass index (BMI), pulmonary function and smoking status. Thus, this study was composed by convenience sample.

Both groups were assessed one week before the beginning of the study and reevaluated immediately at the end of the study. All evaluations and interventions were performed at the same period of the day. The researchers that assessed the participants were not aware of the allocation of the patients into the groups.

Intervention

Intervention was performed three times per week on alternate days, for 12 weeks. The training protocol consisted in performing static squatting on synchronic vibrating platform (FitVibe® Excel Pro, GymnaUniphy, Belgium). Patients exercised in a squatting position with 30° of knee flexion, with their feet 28 cm apart, barefoot and with upper limbs holding the platform bars, performing six series of 30 seconds with 60 seconds of rest between each series. The vibratory stimulus was offered at amplitude of 2 mm and frequencies that progressively increased each 4 weeks, beginning with 30 Hz, followed by 35 and 40 Hz. The acceleration of platform was measured by an accelerometer and the root mean squared acceleration in vertical axis was 1.45 g for 30 Hz and 2 mm; 1.83 g for 35 Hz and 2 mm; 2.25 g for 40 Hz and 2 mm. All sessions of training were monitored by a physical therapist; and blood pressure, heart rate and oxygen saturation were monitored before, during and after the series. The training protocol was based on previous studies (8, 48).

Clinical assessments

Pulmonary function, body composition, smoking history, dyspnea, multidimensional COPD assessment and inhalation medication were evaluated to determine patients clinical characteristics. Pulmonary function was evaluated by spirometry for confirming COPD. The forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC were measured in accordance with the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) (40). The percentages of predicted spirometry values were calculated from published Brazilian population data (44). The classification of airflow limitation severity in COPD was based in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria and according to post-bronchodilator FEV_1 the patients were classified in mild to very severe (GOLD I-IV) (25).

Body composition (weight, lean mass, fat mass, fat percentage, bone mineral density) was assessment by Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The BMI and fat-free mass index (FFMI) were calculated by dividing body weight and lean mass, respectively, by height squared. The smoking history of the smoker and former subjects was determined through self-report of the number of pack-years, calculated as the number of smoked cigarettes per day/20 and multiplied by the number of years of smoking (52). Moreover, the smoking status was classified in non-smoker, former and smoker.

The degree of the dyspnea and the multidimensional COPD assessment was evaluated by modified Medical Research Council (mMRC) scale and BODE index, respectively. The mMRC scale is composed by 5-points (0-4) where the higher score indicates increased limitation imposed caused by dyspnea in ADLs (4). The BODE index is a simple and established multidimensional grading system composed by a 10-point scale (higher score indicates advanced COPD stage and a higher risk of death). It consists of BMI (B), airflow obstruction [FEV_1] (O), dyspnea [MMRC scale] degree (D) and exercise capacity (E) measured by 6-minute walking distance (6MWD) in six-minute walk test (6MWT) (11). Additionally, the daily doses of inhalation medication were recorded.

Inflammatory-oxidative outcome measures

The blood was collected aseptically by puncturing the median cubital vein. The collection was performed with the patient in rest state, one week before and after the

end of the study. Global and differential white cells count was performed in the same day by automatized method (ABX Micros 60®, Horiba, Japan). The tubes containing heparin and EDTA were centrifuged to remove cells and debris and were stored as plasma and erythrocytes aliquots at -80°C. The plasma levels of cytokines (IL-6, IL-8 and IFN- γ) were measured using the cytometric bead arrays kit (BD Bioscience, San Jose, CA, USA) according to the manufacturer's protocol. Samples were acquired in a FACSCanto flow cytometer (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) and analyzed using the FCAP array v1.0.1 software (Soft Flow Inc.). The detection limits were 1.6 pg/mL for IL-6, 1.2 pg/mL for IL-8 and 0.8 pg/mL for IFN- γ . Plasma soluble TNF- α receptors (sTNFR1, sTNFR2) levels were measured using conventional sandwich ELISA kits (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), according to the manufacturer's instructions. The detection limits were 5.0 pg/mL for the kits.

Oxidative stress was evaluated by determining plasma levels of lipid peroxidation products [thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)] (50), enzymatic antioxidants [erythrocyte activity of the enzymes superoxide dismutase (SOD) and catalase] (20, 38, 41), and non-enzymatic antioxidants (total antioxidant capacity of plasma) (3) according to previously published methods. TBARS concentration was expressed in nmol MDA/mg protein, SOD activity was expressed in U/mg of protein and catalase activity was expressed by $\Delta E/\text{min}/\text{mg}$ protein, where ΔE represents the variation in enzyme activity for 1 minute. The total antioxidant capacity was expressed as $\mu\text{g FeSO}_4/\text{mg}$ of protein.

Physical and quality of life outcome measures

The assessments (exercise capacity, functional performance in ADLs, peripheral muscle strength and quality of life) were performed in the same day and in the day after the blood collection.

The 6MWT was performed according to the guidelines of the ERS/ATS (28) and the best out of two tests was used for analysis. The predicted walking distance was calculated (17) and the peak oxygen uptake (VO_2) during the test was estimated from 6MWD by prediction equation published previously (58). The functional performance in ADLs was assessment by five-repetition sit-to-stand test (5STS) (27) and timed up and go test (TUG) (49). During the 5STS the patients were asked to stand up and sit down, as fast as possible, five times with their arms crossed in front of their chest. Floor to seat height was 45 cm. The TUG was performed by timing the ability to stand up

from a chair, walk 3 m, turn around, walk back to the chair and sit down. Both 5STS and TUG were performed twice, with 2 minutes of recovery between the trials. The best out of two trials was used for analysis.

The peripheral muscle strength was evaluated using a hand dynamometer (SH5001, Saehan, Korea). Peak handgrip strength (kgf) was measured at the dominant side, with the elbow in a 90° flexion and the forearm and wrist in neutral position. Three trials were performed and the highest value was taken for analysis. The handgrip strength predicted values were calculated by reference equation (42).

Quality of life was evaluated through Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The SGRQ examine the factors that respiratory disease inflicts on patients, such as symptoms, activity, and psychosocial impacts. Each domain has a maximum possible score; the points of each response are added together, and the total is referred to as a percentage of the maximum. Values >10% show that the quality of life has been altered in that domain. Reductions $\geq 4\%$ after an intervention in any domain or the sum total of points indicate a clinically significant change in the quality of life of the subjects (29, 30).

Statistical analysis

The data were analyzed using the Statistica statistical package, version 10.0 (Inc., USA) and Graph-Pad Prism, version 5.0 (Inc., USA). The data are reported as mean \pm standard deviation or mean (95% CI) unless stated otherwise. The Shapiro-Wilk and Levene test were applied to evaluate the normality and homogeneity of the results, respectively. At baseline, the Student's unpaired *t*-test (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) were used to compare measurements in the IG vs CG. The effects of training were evaluated by ANOVA two-way design mixed test, which compare the principal effects in relation to the time and the interaction between the time (before and after) and groups (control \times intervention). The paired *t*-test was used for post-hoc comparisons. Effect size was described as Partial eta-squared (Partial η^2). The calculation of sample size was based on 6MWD of the Pleguezuelos et al. (48) study. An alpha error of 0.05 and a power of 0.8 was selected, and reached a sample size of 8 subjects per group. The level of statistical significance was set up at $p < 0.05$.

RESULTS

In total, 66 patients were screened for eligibility. Of these, 32 did not meet the inclusion criteria and 7 refused to participate. Twenty-five COPD patients were included in this trial. Due to 5 dropped out of the study (for reasons see in figure 1), 20 patients (10 in each group) completed the study and were considered for the final analysis (Figure 1). At baseline, there were no significant differences in patient characteristics between the groups. The demographic, anthropometric and clinical variables are shown in Table 1. The inflammatory, oxidative, physical and quality of life variables are shown in Table 2.

Patients from CG and IG showed with normal body composition (BMI: 23.1 ± 4.5 and 23.3 ± 3.6 kg/m², respectively); moderate airflow obstruction (FEV₁: 58.2 and 58.4%, respectively); low dyspnea (mMRC: 1.2 and 0.7, respectively); and low impact of disease (BODE: 2.3 and 1.7, respectively). Moreover, the patients had an impaired exercise capacity (6MWD: 72.4 and 70.8% of predicted) and had preserved peripheral muscle strength (Handgrip strength: 96 and 98.8% of predicted). In addition, at baseline, the global and differential white cells count also were no significant different between groups ($p > 0.05$; data not shown).

The tables 3 and 4 present the effects of WBVT regarding to the interaction between the time and groups. No statistical significance was found for inflammatory-oxidative biomarkers (Table 3) and white cells count (data not shown) in IG. Patients from IG shown significant increase in exercise capacity, as demonstrated by increased 6MWD and VO₂ peak compared to baseline and to CG (Table 4). Furthermore, the WBVT improved handgrip strength in IG compared to baseline and to CG. No statistical significance differences were found for 5STS and TUG in IG (Table 4).

Regarding the SGRQ, it was noted that all areas (total, symptoms, activity, and impact) did not showed statistical changes at the end of the study. However, patients from IG showed reduction ($\geq 4\%$) in total and all domain scores, demonstrating clinically significant improvement. CG did not show significant improvement in all assessments, except for the reduction ($> 4\%$) in symptom domain of the SGRQ. The compliance at the training was of the $92.2 \pm 10.9\%$. The demographic, anthropometric and clinical variables did not change over the 12 weeks in both groups (data not shown) e no adverse effects were reported.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the effects of WBVT on inflammatory and oxidative biomarkers in patients with stable COPD. The major finding of this study was that the WBVT enhances exercise capacity, muscle strength and quality of life and does not alter inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD.

It is well known that exercise interventions trigger important adaptations in the immune system, depending on the type, duration and intensity of the exercise (43, 46). The effect of exercise training on systemic inflammation in COPD is controversy. Some studies have shown that exercise training may impact on reducing inflammatory cytokines and oxidative stress (16, 47), whereas other studies failed (7, 72).

We strongly believe that the lack of difference in biomarkers levels analyzed in present study might be due to the organism adaptation to training or a well-tolerated physiological stimuli by patients (14), because the WBVT protocol used in present study was of the low-intensity (platform amplitude: 2 mm). In this context, previous studies demonstrated that in patients with heart failure (a chronic disease, which as COPD is characterized by a low-grade systemic inflammation) the moderate-intensity exercise promotes better positive inflammatory-oxidative responses than low-intensity exercise (45, 53).

In line with our results, Cristi et al. (14) have showed that 9 weeks of WBVT in low-intensity (platform amplitude: 2 mm), do not alter inflammatory markers (C-reactive protein, IL-6, IL-1 β , IL-10 and TNF- α) in older adults. In the other hand, Rodriguez-Miguel et al. (57) showed that 8 weeks of WBVT in moderate-intensity (platform amplitude: 4 mm), induced anti-inflammatory adaptations, by increasing IL-10 and decreasing pro-inflammatory markers, such as C-reactive protein and TNF- α in elderly subjects. Thus, our results are in agreement with previous studies showing that low-intensity modalities of exercise and low-intensity WBVT programs do not alter inflammatory-oxidative biomarkers in older adults and patients with chronic inflammatory disease.

Furthermore, our findings corroborate with other studies demonstrating that exercise training increases physical measures and quality of life without changing the inflammatory-oxidative response in stable COPD patients (7, 72). This is particularly important, since patient with COPD generally have increased levels of inflammatory-

oxidative biomarkers in the circulation and, although the training did not produce positive inflammatory-oxidative responses, it also did not produce negative effects (69). Therefore, is probable that the physical and quality of life changes occurred irrespective of the inflammatory-oxidative status and thus, were dependent of other biological processes.

Our research showed an average increase of 65 m in the 6MWD, greater than 30 m (61) and 54 m (51) suggested previously as a minimum clinically important difference (MCID). This result is comparable to the increase of 55 m and 75 m in the Gloeckl et al. (23) and Braz-Junior et al. (8) studies, evaluating severe and very severe COPD patients, respectively. Moreover, the increased VO_2 peak during 6MWT demonstrates that the energy demand during the vibration seems to be sufficient to raise the cardiorespiratory function in COPD patients. Indeed, previous studies showed that patients with COPD have increased VO_2 , respiratory rate (24) and heart rate (19) during vibration exercise. These responses seems to be the result of increased muscle activity (15), blood flow (33) and tissue oxygenation (56) of limbs during the vibration.

The 6MWT is a simple but very useful way to assess impaired exercise tolerance, which is an important clinical feature of COPD. The ERS/ATS has recommended that the 6MWT is an important outcome measure in the evaluation of pharmacological and non-pharmacological treatments for COPD (28, 61). Moreover, lower 6MWD is strongly associated with increased mortality risk and exacerbation-related hospitalization in COPD patients (64). Taking together, given the significance prognostic of the 6MWD and because walking is one the most frequent limitations in activities and participation of these patients (68), the 6MWD increased found in the present study may be associated with improvement in the exercise tolerance and mortality risk and hospitalization reductions.

In addition, the WBVT enhanced health status by improving quality of life in COPD patients. Our data showed that patients who received the training reached the MCID of 4 points for the SGRQ in the total and all domain scores. Similarly, Gloeckl et al. (21) and Braz-Junior et al. (8) showed that the MCID of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) and SGRQ, respectively, was reached by patients with COPD who performed the WBVT.

It is known that the poor quality of life is one of the main determinants of the reduced 6MWD (66). Thereby we believed that the increased exercise capacity may have impacted on the quality of life. Although patients from CG reached the MCID in

the symptoms domain of SGRQ, the low score was higher among IG patients. Because medication and dyspnea did not modify along the study these variables may not be influenced the quality of life results in CG and IG. In this way, our data reinforce the WBVT effectiveness for improving exercise capacity and quality of life in COPD patients.

Complementary to these findings, the peripheral muscle strength increased in patients who performed the WBVT. Handgrip is a simple and feasible measure that can be used for assessing global muscle strength (6). In patients with COPD was demonstrated that the handgrip strength is strongly associated with the muscle strength of the upper and lower limbs (37, 70), particularly the quadriceps muscle (70). It's important to highlight that the present study is one of the few studies showing increased peripheral muscle strength in patients with COPD submitted to WBVT.

In accordance to our data, Spielmanns et al. (62) demonstrated that WBVT increased knee extensors strength in COPD patients. Nevertheless, the lack of the improvement in other studies may be related to different protocols studies. In fact, Gloeckl et al. (23) and Pleguezuelos et al. (48) offered the WBVT for 3 and 6 weeks, respectively. In addition, the magnitude of energy transmitted (acceleration) to body in Salhi et al. (60) study was lower than that of present study. Thus, the discordance in the results could be due to time and intensity of the WBVT. The mechanism of vibration stimulus for increasing muscle strength is related mainly to increased neural muscle activation, mediated by tonic vibration reflex (10). Moreover, is important to considerate that beyond to tonic vibration reflex, the vibration stimulus seems to activate cortical motor areas and increase the excitatory state of peripheral structures involved with the movement (10, 39).

Interestingly, the ADLs performance was not modified by WBVT. One probable reason for this could be due to good functional performance presented by patients in our study. The average times on 5STS and TUG tests were within the range of the normative values for healthy elderly subjects (5, 67). This good functional performance was probably related to satisfactory peripheral muscle strength and lower dyspnea (mMRC < 2). In agreement with our results, previous studies have demonstrated association between peripheral muscle strength and the performance on 5STS (31) and TUG tests (54). Furthermore, the GOLD guidelines suggested mMRC ≥ 2 as a threshold for separating "less breathlessness" from "more breathlessness" (25), where patients with scores < 2 points have apparently few functional performance limitations (32).

In line with our results, Spielmanns et al. (63) did not show changes on 5STS test in moderate COPD patients submitted to WBVT who had less impaired functional performance. Instead, Furness et al. (18) demonstrated significant improvement on 5STS and TUG tests in patients with moderate COPD who had times in these tests higher than the patients of the present study. Thus, it is plausible to suppose that the WBVT in low-intensity seems to be insufficient to increase ADLs performance in patients with preserved functional performance.

Our study has some limitations. The first is the absence of randomization. Despite this, the allocation of patients between groups was performed in a paired manner. In addition, the researchers that assessed the participants were not aware of the allocation of the patients into the groups, which maintains the comparability of groups during the clinical trial and ensures an unbiased outcome assessment. Moreover, we cannot rule out the fact of the patients holding upper limb onto bars of the platform may have influenced the increased handgrip strength. However, it is emphasized that this is a posture frequently adopted by patients in the studies (8, 48, 62). Additionally, because the VO_2 peak was not measured directly, the VO_2 values might be over or underestimated. However, the comparison between the groups and changes over the time were not affected by this limitation. Finally, despite of the number of participants has been based in sample size calculation, the low sample size may have influenced the absence of significant statistical difference for some variables.

In conclusion, this study showed that the WBVT was related to beneficial effects on physical measures and quality of life in patients with stable moderate COPD and did not change the inflammatory-oxidative biomarkers. Moreover, the WBVT showed to be an integrated method, capable of improving cardiorespiratory and muscle components related to exercise capacity, quality of life and peripheral muscle strength in moderate COPD patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Prof. Vanessa Pereira de Lima, from the Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, for assistance in the use of the Saint George's Respiratory Questionnaire. The authors thank to Centro Integrado de Pós-Graduação e Pesquisa em Saúde at the Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, and Centro Especializado em Reabilitação - CER - Diamantina, Minas Gerais, Brazil,

for provide equipment and technical support for experiments. This study was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) - APQ-02032-14, Brazil, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil, and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brazil.

REFERENCES

1. **Barnes PJ.** Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 35: 71-86, 2014.
2. **Barnes PJ.** Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 56: 515-548, 2004.
3. **Benzie IF, and Strain JJ.** The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 239: 70-76, 1996.
4. **Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, and Wedzicha JA.** Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54: 581-586, 1999.
5. **Bohannon RW.** Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills* 103: 215-222, 2006.
6. **Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, and Gershon RC.** Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve* 46: 555-558, 2012.
7. **Bolton CE, Broekhuizen R, Ionescu AA, Nixon LS, Wouters EF, Shale DJ, and Schols AM.** Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. *Thorax* 62: 109-114, 2007.
8. **Braz Junior DS, Dornelas de Andrade A, Teixeira AS, Cavalcanti CA, Morais AB, and 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* 10: 125-132, 2015.
9. **Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, and Dornelas de Andrade A.** Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 61: 1552-1559, 2016.
10. **Cardinale M, and Bosco C.** The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev* 31: 3-7, 2003.
11. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, and Cabral HJ.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350: 1005-1012, 2004.
12. **Chanou K, Gerodimos V, Karatrantou K, and Jamurtas A.** Whole-body vibration and rehabilitation of chronic diseases: a review of the literature. *J Sports Sci Med* 11: 187-200, 2012.
13. **Cochrane DJ.** Vibration exercise: the potential benefits. *Int J Sports Med* 32: 75-99, 2011.
14. **Cristi C, Collado PS, Marquez S, Garatachea N, and Cuevas MJ.** Whole-body vibration training increases physical fitness measures without alteration of inflammatory markers in older adults. *Eur J Sport Sci* 14: 611-619, 2014.
15. **Delecluse C, Roelants M, and Verschueren S.** Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1033-1041, 2003.

16. **do Nascimento ES, Sampaio LM, Peixoto-Souza FS, Dias FD, Gomes EL, Greiffo FR, Ligeiro de Oliveira AP, Stibulov R, Vieira RP, and Costa D.** Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10: 645-653, 2015.
17. **Dourado VZ, Vidotto MC, and Guerra RL.** Reference equations for the performance of healthy adults on field walking tests. *J Bras Pneumol* 37: 607-614, 2011.
18. **Furness T, Joseph C, Naughton G, Welsh L, and Lorenzen C.** Benefits of whole-body vibration to people with COPD: a community-based efficacy trial. *BMC Pulm Med* 14: 38, 2014.
19. **Furness T, Joseph C, Welsh L, Naughton G, and Lorenzen C.** Whole-body vibration as a mode of dyspnoea free physical activity: a community-based proof-of-concept trial. *BMC Res Notes* 6: 452, 2013.
20. **Glass GA, and Gershon D.** Enzymatic changes in rat erythrocytes with increasing cell and donor age: loss of superoxide dismutase activity associated with increases in catalytically defective forms. *Biochem Biophys Res Commun* 103: 1245-1253, 1981.
21. **Gloeckl R, Heinzelmann I, Baeuerle S, Damm E, Schwedhelm AL, Diril M, Buhrow D, Jerrentrup A, and Kenn K.** Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a randomized controlled trial. *Respir Med* 106: 75-83, 2012.
22. **Gloeckl R, Heinzelmann I, and Kenn K.** Whole body vibration training in patients with COPD: A systematic review. *Chron Respir Dis* 12: 212-221, 2015.
23. **Gloeckl R, Jarosch I, Bengsch U, Claus M, Schneeberger T, Andrianopoulos V, Christle JW, Hitzl W, and Kenn K.** What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial. *Respiratory Medicine* 126: 17-24, 2017.
24. **Gloeckl R, Richter P, Winterkamp S, Pfeifer M, Nell C, Christle JW, and Kenn K.** Cardiopulmonary response during whole-body vibration training in patients with severe COPD. *ERJ Open Res* 3: 2017.
25. **Goldman S.** A more aggressive approach for the prevention of postoperative atrial fibrillation is warranted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017.
26. **Greulich T, Nell C, Koepke J, Fectel J, Franke M, Schmeck B, Haid D, Apelt S, Filipovic S, Kenn K, Janciauskiene S, Vogelmeier C, and Koczulla AR.** Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med* 14: 60, 2014.
27. **Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, and Wallace RB.** A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49: M85-94, 1994.
28. **Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC, Carlin BW, Sciruba FC, Pitta F, Wanger J, MacIntyre N, Kaminsky DA, Culver BH, Reville SM, Hernandez NA, Andrianopoulos V, Camillo CA, Mitchell KE, Lee AL, Hill CJ, and Singh SJ.** An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 44: 1428-1446, 2014.
29. **Jones PW, Quirk FH, and Baveystock CM.** The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 85 Suppl B: 25-31; discussion 33-27, 1991.
30. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P.** A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 145: 1321-1327, 1992.
31. **Jones SE, Kon SS, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, Polkey MI, and Man WD.** The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax* 68: 1015-1020, 2013.
32. **Langer D, Hendriks E, Burtin C, Probst V, van der Schans C, Paterson W, Verhoef-de Wijk M, Straver R, Klaassen M, Troosters T, Decramer M, Ninane V, Delguste P, Muris J, and Gosselink R.** A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic

obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 23: 445-462, 2009.

33. **Lohman EB, 3rd, Petrofsky JS, Maloney-Hinds C, Betts-Schwab H, and Thorpe D.** The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects. *Med Sci Monit* 13: CR71-76, 2007.

34. **Mak JC.** Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 12: 368-374, 2008.

35. **Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigare R, Dekhuijzen PN, Franssen F, Gayan-Ramirez G, Gea J, Gosker HR, Gosselink R, Hayot M, Hussain SN, Janssens W, Polkey MI, Roca J, Saey D, Schols AM, Spruit MA, Steiner M, Taivassalo T, Troosters T, Vogiatzis I, and Wagner PD.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189: e15-62, 2014.

36. **Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Breton MJ, Falardeau G, and Belleau R.** Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 555-561, 1997.

37. **Marino DM, Marrara KT, Ike D, De Oliveira AD, Jr., Jamami M, and Di Lorenzo VA.** Study of peripheral muscle strength and severity indexes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int* 15: 135-143, 2010.

38. **Marklund S, and Marklund G.** Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 47: 469-474, 1974.

39. **Mileva KN, Bowtell JL, and Kossev AR.** Effects of low-frequency whole-body vibration on motor-evoked potentials in healthy men. *Exp Physiol* 94: 103-116, 2009.

40. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, and Wanger J.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26: 319-338, 2005.

41. **Nelson DP, and Kiesow LA.** Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 degrees C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). *Anal Biochem* 49: 474-478, 1972.

42. **Novaes RD, de Miranda AS, de Oliveira Silva J, Tavares BVF, and Dourado VZ.** Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioterapia e Pesquisa* 16: 217-222, 2009.

43. **Pedersen BK, and Hoffman-Goetz L.** Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 80: 1055-1081, 2000.

44. **Pereira CAD, Barreto SdP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, and Nakatani J.** Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J pneumol* 10-22, 1992.

45. **Pereira DA, Ribeiro-Samora GA, Vieira DS, Pereira LS, Coelho FM, Parreira VF, Moreira Mda C, Alencar MC, and Britto RR.** Evaluation of the inflammatory response to two different intensities of exercise in individuals with heart failure. *Inflammation* 35: 509-515, 2012.

46. **Petersen AM, and Pedersen BK.** The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985)* 98: 1154-1162, 2005.

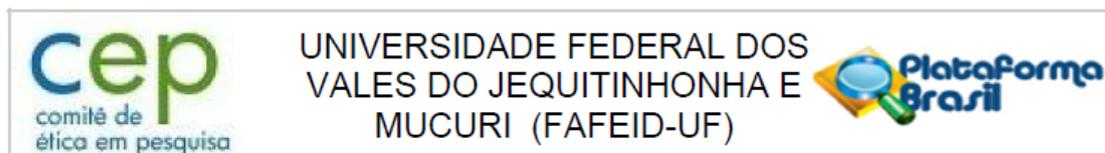
47. **Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, Andrades ME, Bonatto F, Gelain D, Dal Pizzol F, Knorst MM, and Moreira JC.** Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. *Respir Med* 101: 1830-1835, 2007.

48. **Pleguezuelos E, Perez ME, Guirao L, Samitier B, Costea M, Ortega P, Gonzalez MV, Del Carmen VA, Ovejero L, Moreno E, and Miravittles M.** Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 18: 1028-1034, 2013.

49. **Podsiadlo D, and Richardson S.** The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39: 142-148, 1991.
50. **Premanand R, Kumar S, and Mohan A.** Study of thiobarbituric reactive substances and total reduced glutathione as indices of oxidative stress in chronic smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 49: 9-12, 2007.
51. **Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, and Guyatt GH.** Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1278-1282, 1997.
52. **Reichert J, Araujo AJ, Goncalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, and Santos SR.** Smoking cessation guidelines--2008. *J Bras Pneumol* 34: 845-880, 2008.
53. **Ribeiro-Samora GA, Rabelo LA, Ferreira ACC, Favero M, Guedes GS, Pereira LSM, Parreira VF, and Britto RR.** Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Braz J Med Biol Res* 50: e6393, 2017.
54. **Ritti-Dias RM, Cucato GG, de Mello Franco FG, Cendoroglo MS, Nasri F, Monteiro-Costa ML, de Carvalho JA, and de Matos LD.** Peak expiratory flow mediates the relationship between handgrip strength and timed up and go performance in elderly women, but not men. *Clinics (Sao Paulo)* 71: 517-520, 2016.
55. **Rittweger J.** Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *Eur J Appl Physiol* 108: 877-904, 2010.
56. **Rittweger J, Moss AD, Colier W, Stewart C, and Degens H.** Muscle tissue oxygenation and VEGF in VO-matched vibration and squatting exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 30: 269-278, 2010.
57. **Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Collado PS, Almar M, Martinez-Florez S, de Paz JA, Gonzalez-Gallego J, and Cuevas MJ.** Whole-body vibration improves the anti-inflammatory status in elderly subjects through toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways. *Mech Ageing Dev* 150: 12-19, 2015.
58. **Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, and Jackson AS.** The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med* 10: 31, 2010.
59. **Sa-Caputo D, Goncalves CR, Morel DS, Marconi EM, Froes P, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Arnobio A, Asad NR, Marin PJ, Furness T, and Bernardo-Filho M.** 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. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 2560710, 2016.
60. **Salhi B, Malfait TJ, Van Maele G, Joos G, van Meerbeek JP, and Derom E.** Effects of Whole Body Vibration in Patients With COPD. *COPD* 12: 525-532, 2015.
61. **Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, Lee AL, Camillo CA, Troosters T, Spruit MA, Carlin BW, Wanger J, Pepin V, Saey D, Pitta F, Kaminsky DA, McCormack MC, MacIntyre N, Culver BH, Sciurba FC, Revill SM, Delafosse V, and Holland AE.** An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 44: 1447-1478, 2014.
62. **Spielmanns M, Boeselt T, Gloeckl R, Klutsch A, Fischer H, Polanski H, Nell C, Storre JH, Windisch W, and Koczulla AR.** Low-Volume Whole-Body Vibration Training Improves Exercise Capacity in Subjects With Mild to Severe COPD. *Respir Care* 62: 315-323, 2017.
63. **Spielmanns M, Gloeckl R, Gropp JM, Nell C, Koczulla AR, Boeselt T, Storre JH, and Windisch W.** Whole-Body Vibration Training During a Low Frequency Outpatient Exercise Training Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Med Res* 9: 396-402, 2017.
64. **Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, Calverley PM, Tal-Singer R, Agusti A, Coxson HO, Lomas DA, MacNee W, Rennard S, Silverman EK, Crim CC, Yates J, and Wouters EF.** Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 13: 291-297, 2012.

65. **Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FM, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJ, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AM, Carlin B, Benzo R, Meek P, Morgan M, Rutten-van Molken MP, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, and Wouters EF.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 188: e13-64, 2013.
66. **Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V, Celli BR, Tal-Singer R, and Wouters EF.** Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 104: 849-857, 2010.
67. **Steffen TM, Hacker TA, and Mollinger L.** Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 82: 128-137, 2002.
68. **Stucki A, Stoll T, Cieza A, Weigl M, Giardini A, Wever D, Kostanjsek N, and Stucki G.** ICF Core Sets for obstructive pulmonary diseases. *J Rehabil Med* 114-120, 2004.
69. **van der Vlist J, and Janssen TW.** The potential anti-inflammatory effect of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 79: 160-174, 2010.
70. **Vilaro J, Rabinovich R, Gonzalez-deSuso JM, Troosters T, Rodriguez D, Barbera JA, and Roca J.** Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil* 88: 39-46, 2009.
71. **Vogiatzis I.** Strategies of muscle training in very severe COPD patients. *Eur Respir J* 38: 971-975, 2011.
72. **Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC, Terzis G, Georgiadou O, Roussos C, and Zakyntinos S.** Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 62: 950-956, 2007.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE TODO O CORPO EM SUJEITOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Pesquisador: VANESSA A MENDONÇA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 29650714.0.0000.5108

Instituição Proponente: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 649.332

Data da Relatoria: 13/05/2014

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados o projeto, folha de rosto, cronograma, TCLE e carta de autorização do setor assinada pelo responsável no qual serão realizados os protocolos experimentais.

Recomendações:

- Segundo a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS, de 21/03/11, há obrigatoriedade de rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador, que deverá também por sua assinatura na última página do referido termo.
- Relatórios parciais devem ser apresentados ao CEP em 31/05/2015, 31/05/2016, 31/05/2017 e, ao término do estudo, em 31/05/2018. Considera-se como antiética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende aos preceitos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos preconizados na Resolução 466/12 CNS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DIAMANTINA, 15 de Maio de 2014

Assinado por:
Thais Peixoto Gaiad Machado
(Coordenador)

ANEXO B – VERSÃO VALIDADA PARA O BRASIL DO SAINT GEORGES RESPIRATORY QUESTIONNAIRE

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*

* Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil por Thais Costa de Sousa, José Roberto Jardim e Paul Jones

Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas. Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente. Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Parte 1

- ◆ Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.
- ◆ *Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:*

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) durante os últimos 3 meses tossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) durante os últimos 3 meses tive catarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) durante os últimos 3 meses tive falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Durante os últimos 3 meses, quantas vezes você teve crises graves de problemas respiratórios:					
mais de 3	3	2	1	nenhuma	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Quanto tempo durou a pior dessas crises? <i>(passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)</i>					
1 semana ou mais	3 ou mais dias		1 ou 2 dias	menos de 1 dia	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7) Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:					
nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8) Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?					
Não	Sim				

• Parte 2

♦ Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa nenhum problema
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:
(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

- minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- sentado/a ou deitado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tomando banho ou vestindo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- subindo ladeiras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse me causa dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha tosse me cansa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fico exausto/a com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fazer exercício é arriscado para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 5

A) Perguntas sobre a sua medicação. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

(*passar para a Seção 6 se não toma medicamentos*)

	Sim	Não
- minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ã

♦ Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale *Não*.

	Sim	Não
- levo muito tempo para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper”, andar muito rápido ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 7

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia:

(não se esqueça que *Sim* só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer essa atividade devido à sua doença respiratória).

	Sim	Não
- praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

- Passear a pé ou passear com o seu cachorro

- fazer o trabalho doméstico ou jardinagem

- ter relações sexuais

- ir à igreja, bar ou a locais de diversão

- sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro

- visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um "x" somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

- | | |
|--|--------------------------|
| - não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer | <input type="checkbox"/> |
| - me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer | <input type="checkbox"/> |
| - me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer | <input type="checkbox"/> |
| - me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer | <input type="checkbox"/> |