



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Carla da Fontoura Dionello

Efeitos do exercício de vibração de corpo inteiro na atividade neuromuscular de membros inferiores de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento de massa óssea

Rio de Janeiro

2018

Carla da Fontoura Dionello

Efeitos do exercício de vibração de corpo inteiro na atividade neuromuscular de membros inferiores de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento de massa óssea

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Bernardo Filho

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

D592 Dionello, Carla da Fontoura.

Efeitos do exercício de vibração de corpo inteiro na atividade neuromuscular de membros inferiores de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento de massa óssea / Carla da Fontoura Dionello – 2018.

108 f.

Orientador: Prof. Dr. Mário Bernardo Filho

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico – Teses. 2. Vibração (Uso terapêutico).
3. Osteoporose – Teses. 4. Glicocorticoides. 5. Monitoração neuromuscular.
6. Sistema musculoesquelético – Fisiologia. I. Bernardo Filho, Mário. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.5-002.52

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira - CRB/7 - 5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Carla da Fontoura Dionello

Efeitos do exercício de vibração de corpo inteiro na atividade neuromuscular de membros inferiores de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento de massa óssea

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 26 de março de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Bernardo Filho (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof^ª. Dr^a. Anke Bergmann
Instituto Nacional de Câncer

Prof^ª. Dr^a. Danúbia da Cunha de Sá Caputo
Faculdade Bezerra de Araújo

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho que é fruto de vontade e sonho aos meus pais, Carlos Alberto e Maria Alix, ao meu irmão Alexandre e ao meu marido Flávio; pelo exemplo, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Olhando para trás consigo perceber o momento em que decidi por fazer o doutorado. Foi logo ao terminar a faculdade de medicina, mas esse desejo foi interrompido por um conturbado mestrado. Hoje vejo o quanto foi bom os problemas que precisei lidar, e o quanto foi válido o período longo entre um e outro, troca de linha de pesquisa, de Universidade, orientador e colegas.

Por isso devo começar meus agradecimentos por Deus, que sabe de todas as coisas, que sempre me ampara, me ilumina e mantém seus espíritos protetores ao meu entorno. Sempre foi assim.

Agradeço a meus pais e irmão que são anjos encarnados, que comigo trilham a vida, num caminho de amor irrestrito e constante, de alegria profunda nos momentos felizes; mas permeado com ensinamentos, apoio e guia nos momentos de dor e dúvida. Meu marido Flávio me mantém protegida com amor, apoio, crescimento e ensinamentos diários, a ele agradeço tudo isso e mais ainda pela confiança e a liberdade de escolha – amo vocês! Anjos em volta de mim são também amigos e amigas de infância e que a vida trouxe e manteve; a eles o obrigado repleto de sorrisos e muita paz.

Eu não estaria aqui se o General Vitor César não tivesse me autorizado junto ao Exército Brasileiro para o curso do doutorado; a esse amigo meu mais profundo “muito obrigado”.

Continuo os agradecimentos pelo Professor Mario Bernardo Filho, em especial pelo seu entusiasmo com a ciência, mas sem deixar de ensinar muito mais que isso, lembrando a todos nós a importância do comprometimento e responsabilidade com o que nos propusemos.

Agradeço aos colegas do LAVIMPI de forma irrestrita, suas peculiaridades e personalidades acrescentaram à Carla muita sabedoria. No entanto, devo destacar a Dani e a Eloá, que me orientaram em momentos de dúvida, dividiram alegrias, cresceram comigo e me mostraram erros a serem reparados quando foi necessário.

Por fim, e de forma muito especial, essa tese foi como um “trabalho de formiguinha”, difícil, passo-a-passo e constante, pensado inicialmente com o Dr Evandro M. Klumb, e compartilhado na execução com os queridos Patrícia, Pedro, Andreza e depois também com a Renata. Mas o melhor está por vir...há muitos frutos a serem colhidos começando com ela, que bom!

Independentemente do que puder fazer ou sonhar que pode fazer, comece já. A ousadia tem gênio, poder e magia.

Goethe

RESUMO

DIONELLO, Carla da Fontoura. *Efeitos do exercício de vibração de corpo inteiro na atividade neuromuscular de membros inferiores de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento de massa óssea*. 2018. 108 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG) é uma das causas mais importantes de morbidade em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Exercícios de vibração do corpo inteiro (EVCI) podem ser uma alternativa segura para prevenir e corrigir os danos osteomusculares e podem diminuir os fatores de risco relacionados ao músculo para quedas, especialmente nessa população que não deve ser exposta à radiação solar e pode possuir restrições para realização de exercícios físicos. É possível avaliar as respostas neuromusculares às vibrações mecânicas por meio da eletromiografia de superfície dos músculos (EMGs), e assim definir o protocolo mais efetivo desses exercícios. O objetivo principal foi analisar e comparar as respostas agudas na EMGs de membros inferiores de mulheres com lúpus e uso crônico de glicocorticoides (GC) com e sem comprometimento ósseo e controles saudáveis enquanto submetidas a vibrações mecânicas. Todas realizaram exames de absorciometria de raios-x de energia dupla (DXA) para avaliação da composição corporal, do quadril direito, o segmento lombar e corpo todo. Após resultado da DXA elas foram divididas em três grupos, conforme o comprometimento da massa óssea. Vinte e sete mulheres foram submetidas ao EVCI, em diferentes frequências (f) e mesma amplitude (A). O experimento foi realizado em dois dias, com intervalos de 48h. A posição foi de semi-agachamento em uma plataforma oscilante/vibratória vertical em diferentes f de exposição (30, 40 e 50 Hz), nomeadas condições, e mesma A ("baixa") em ambos os dias. O pico de aceleração (a_{peak}) foi medido com um acelerômetro. Foram obtidas análises dos músculos vasto lateral (VL), gastrocnêmio medial (GM) e tibial anterior (TA) simultaneamente ao realizar os exercícios, de forma aleatória. Todas as participantes foram capazes de realizar o protocolo, que foi de execução segura. Foi evidenciado que a maioria estava com sobrepeso ou obesidade na avaliação da composição corporal. Não houve diferenças entre o índice de sarcopenia entre os grupos, mesmo havendo grupo com comprometimento ósseo. A maior ativação muscular ocorreu na f mais baixa aplicada para VL. Foi encontrada diferença de condição relacionada a grupo apenas para GM ($p = 0,034$; $\eta^2 = 0,272$). O EVCI demonstrou ser um exercício físico seguro e viável para mulheres com lúpus e uso crônico de glicocorticoide. Os resultados deste estudo sugerem que essa população pode ter atividade neuromuscular semelhante a controles saudáveis, de modo que os protocolos podem ser semelhantes às pessoas da mesma idade e do sexo.

Palavras-chave: Vibração mecânica. Eletromiografia de superfície. Osteoporose. Lúpus eritematoso sistêmico. Membros inferiores.

ABSTRACT

DIONELLO, Carla da Fontoura. *Effects of whole body vibration exercises on neuromuscular activity of lower limbs of systemic lupus erythematosus individuals with compromise of bone mass*. 2018. 108 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP) is one of the most important causes of morbidity in systemic lupus erythematosus (SLE). Whole body vibration exercises (WBVE) may be a safe alternative to prevent and amend bone damage, and may decrease muscle related risk factors for falls, especially in a group of individuals that should not be sun exposed. It is possible to evaluate neuromuscular responses to mechanical vibrations through surface electromyography of the muscles (sEMG), and this way define the most effective protocol of these exercises. The main objective was to analyze and compare the acute responses on sEMG of lower limbs of female lupus individuals and chronic glucocorticoid use with and without bone impairments and healthy controls while being submitted to mechanical vibrations. All the patients had a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scans for body composition, which evaluated right hip, lumbar segment and whole body. After DXA they were divided in three groups. Twenty-seven women were submitted to WBVE, on different frequencies and same amplitude. The experiment was performed in two days, 48h apart. The patients stood on half squat position on a vertical oscillating/vibratory platform at different exposure frequencies (30, 40 and 50 Hz), named conditions, and same amplitude ("low") in both days. The peak acceleration (a_{peak}) was measured with an accelerometer. It was obtained *vastus lateralis* (VL), *gastrocnemius medialis* (GM) and *tibialis anterioris* (TA) sEMG analysis simultaneously while performing the exercises, in a randomized manner. All the individuals were able to perform the protocol, which was proven to be safe. It was demonstrated that most were overweight or obese in body composition evaluation. There was no differences between sarcopenia index among groups, despite the bone impairment. The greatest muscle activation occurred in the lower frequency applied for VL. It was found group x frequency difference only for GM ($p= 0.034$; $\eta^2=0.272$). WBVE demonstrated to be a safe and viable physical exercise for lupus population with chronic glucocorticoid. The results of this study suggest that they may have similar neuromuscular activity to healthy controls, so the protocols may be similar to same age and sex.

Keywords: Mechanical vibration. Surface electromyography. Osteoporosis. Systemic lupus Erythematosus. Lower limbs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Protocolo de planejamento e execução da intervenção.....	39
Figura 2 -	Posicionamento sobre a plataforma oscilante/vibratória durante o EVCI e realização da EMGs.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ Sv	Microsievert
a.C	Antes de Cristo
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AF	Atividades físicas
AR	Artrite reumatoide
ASMM	<i>Appendicular skeletal muscle mass index</i>
AWGS	<i>Asian Working Group for Sarcopenia</i>
BDNF	<i>Brain derived neurotropic factor</i>
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DKK-1	Proteína 1 Dickkopf
DMO	Densidade mineral óssea
DOI	<i>Digital object identifier</i>
DP	Desvio-padrão
DXA	Absorciometria de raios X de dupla energia ou dual <i>energy X ray absorptiometry</i>
EF	Exercícios físicos
EMG	Eletromiografia
EMGrms	<i>Root mean square</i> da EMGs
EMGs	Eletromiografia de superfície
ERC	Ensaio randomizado controlado
EUA	Estados Unidos da América
EVCI	Exercício de vibração de corpo inteiro
EWGGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FGF2	<i>Fibroblast growth factor 2</i>
FMI	<i>Fat mass index</i>
FSRL1	<i>Follistatin-related protein 1</i>
GC	Glicocorticoides
GH	Hormônio de crescimento

GIOP	<i>Glucocorticoid induced osteoporosis</i>
GM	Músculo gastrocnêmio medial
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IFN γ	Interferon gama
IGC	Índice de gordura corporal
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL1	Interleucina 1
IL10	Interleucina 10
IL15	Interleucina 15
IL1ra	Antagonista do receptor de IL1
IL6	Interleucina 6
IL7	Interleucina 7
IMC	Índice de massa corporal
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
ISEK	<i>International Society of Electrophysiology and Kinesiology</i>
ISMNI	<i>International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions</i>
LAVIMPI	Laboratório de Vibrações Mecânicas e Práticas Integrativas
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LIF	<i>Leukaemia inhibitory factor</i>
MeSH	<i>Medical subject headings</i>
MPM	Mulheres pós menopausa
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council Hierarchy of evidence</i>
NP	Número de publicações
NTX	N-telopeptideo
OC	Osteocalcina
OMS	Organização mundial da saúde
OP	Osteoporose
OPG	Osteoprotegerina
OPIG	Osteoporose induzida por glicocorticoides
OR	Odds ratio
OS	Osteosarcopenia
PAUM	Potencial de ação da unidade motora
PEDRo	<i>Physiotherapy evidence database</i>

PICO	População, intervenção, comparador e <i>outcome</i> (desfecho)
PMID	Identificador do PubMed
POV	Plataforma oscilante/vibratória
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis</i>
PTH	Hormônio paratireoideiano
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand</i>
Rms	<i>Root mean square</i>
RR	Risco relativo
RTV	Reflexo tônico vibratório
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
sEMG	<i>Surface electromyography</i>
SEM	<i>Standard error of the mean</i>
SENIAM	<i>Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles</i>
SERMs	Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio
SLE	Grupo <i>systemic lupus erythematosus</i>
SLEOP	Grupo <i>systemic lupus erythematosus and osteoporosis</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SMI	<i>Skeletal mass index</i>
TA	Músculo tibial anterior
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TMB	Taxa metabólica basal
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UM	Unidade motora
VL	Músculo vasto lateral
VM	Vibrações mecânicas
WBV	<i>Whole body vibration</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
+	Mais
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
A	Amplitude
a_{peak}	Aceleração de pico
D	Dia da intervenção
d	Deslocamento pico a pico
F	Dia da familiarização
f	Frequência
G	Gravidade da Terra, que corresponde a $9,81\text{m/s}^2$
g	Grama
H	Hora
Hz	Hertz
kg	Quilograma
kg/m^2	Quilograma por metro ao quadrado
M	Metro
m/s^2	Metro por segundo ao quadrado
mg/dia	Miligrama por dia
min	Minuto
mm	Milímetros
η^2	<i>Eta squared</i>
°	Grau
°C	Grau Celsius
S	Segundo
B	Erro beta
Π	Pi

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 OBJETIVOS	31
1.1 Objetivo geral	31
1.2 Objetivos específicos	31
2 MATERIAL E MÉTODOS	32
2.1 Questões éticas	32
2.2 Revisão de literatura	32
2.3 Revisão sistemática	33
2.4 Ensaio clínico	35
3 RESULTADOS	40
4 DISCUSSÃO	41
CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58
APÊNDICE B - Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review (Artigo publicado)	60
APÊNDICE C - Do whole body vibration exercises affect lower limbs neuromuscular activity in populations with a medical condition? A systematic review (Artigo publicado)	71
APÊNDICE D - Acute neuromuscular responses to whole body vibration of lupus patients - a randomized clinical trial (Artigo submetido)	86
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética	106
ANEXO B - Comprovação de submissão do 3 ^o artigo científico	108

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica inflamatória, que ocorre com maior frequência no sexo feminino (1). Uma das principais orientações no tratamento é a de reduzir exposição à radiação solar. Além disso tais pacientes podem fazer uso crônico de glicocorticoides, o que torna os doentes mais suscetíveis à osteoporose (OP) e a OP induzida por glicocorticoides (OPIG) (2). Não somente o tecido ósseo pode ser afetado por esses fatores de risco, mas também o tecido muscular com consequente sarcopenia. Nesse contexto as fraturas são complicações frequentes (2).

Acredita-se que exercícios físicos (EF), como modalidade de treinamento podem melhorar a força dos membros inferiores, equilíbrio e particularmente são importantes nessa população (3-5), uma vez que o tratamento medicamentoso da OP não melhora a estrutura muscular em si, e nem a funcionalidade (5).

O comprometimento muscular, a baixa massa óssea e o risco de quedas são frequentes na OPIG e LES e vem aumentando em prevalência com o aumento da sobrevivência (6). Os estudos que avaliam os EF nessa população são controversos em métodos e resultados, e existe tendência em recomendar as mesmas modalidades já comprovadamente efetivas em grupo de mulheres com osteoporose pós menopausa (6). No entanto, a perda muscular, declínio funcional e a OPIG no LES ocorrem em indivíduos mais jovens. Um outro elemento de complicação do tratamento ou da prevenção secundária é a potencial teratogênico dos fármacos utilizados, como os bisfosfonatos, que não devem ser utilizados para tratamento de mulheres férteis que desejem engravidar (7).

Dentre as modalidades de EF já estudadas no lúpus, os resultados demonstram benefícios em termos de qualidade de vida, redução de fadiga, funcionalidade, ganho de massa muscular e força (8). No entanto, a doença tem caráter crônico e acomete individualmente de forma diferenciada, necessitando de diferentes abordagens para quadros clínicos diversos (9); não é possível e nem indicado padronizar uma conduta, especialmente as não farmacológicas.

Dentre as mais recentes modalidades terapêuticas de reabilitação e exercícios outras opções têm sido estudadas. As publicações que avaliam os exercícios de vibração de corpo inteiro (EVCI) estão em constante crescimento, e são objeto de pesquisa de diferentes especialidades, inclusive na reumatologia (10).

Apesar de haver estudos em portadores de doença reumatológica (10), não há investigações de avaliação de efeitos agudos e crônicos dos EVCI sobre a OP, OPIG e dano muscular no LES.

Há, portanto, necessidade de avaliar as respostas neuromusculares e da composição corporal desses indivíduos submetidos a esses exercícios físicos, com o objetivo principal de auxiliar na minimização de danos da própria doença e da terapêutica empregada (6).

A partir dos dados obtidos em pesquisa poderá haver a quantificação do efeito dessa intervenção não medicamentosa (EVCI), de baixo custo, e segura para essa população; uma vez que é feita em ambiente protegido sem exposição à radiação solar, e é de fácil execução.

Osteoporose e Osteoporose induzida por glicocorticoides

Os seres humanos adultos possuem em média 206 ossos. A porção cortical, a parte mais compacta do osso, constitui 80% do esqueleto humano, e tem como função mais importante manter uma estrutura rígida no esqueleto. A camada mais externa dos ossos é a cortical. Já o osso trabecular é responsável por 20% do esqueleto humano e tem aspecto esponjoso, se encontra no interior de vértebras, costelas, pelve, crânio e extremidades de ossos longos (11). Entre suas funções, destacam-se a manutenção da força e elasticidade do esqueleto, além de alojar a medula óssea. Por características intrínsecas tem maior fragilidade e suscetibilidade a alterações que afetem o metabolismo ósseo (12).

No processo ativo de remodelação óssea, conseqüente de ação dos hormônios pubertários em redor dos 20 a 30 anos, ocorre o pico de massa óssea. Este pico é fundamental para que, mesmo havendo perdas de massa em idades mais avançadas, principalmente na pós-menopausa, o indivíduo mantenha uma densidade mineral óssea (DMO) suficiente para evitar fraturas osteoporóticas (13). Nesse processo há grupos celulares responsáveis pela reabsorção, formação e mineralização óssea. Os osteoclastos são multinucleados, formados na medula óssea e mediante proteólise reabsorvem a matriz óssea e liberam para a corrente sanguínea cálcio, outros minerais e produtos do osteoide como hidroxiprolina e n-telopeptídeo (NTX)(12). Quando os osteoclastos se deslocam das áreas dissolvidas, aparecem os osteoblastos, cerca de 100 a 150 para cada osteoclasto, para a formação do novo osso. Na etapa subsequente, os osteoblastos imersos na matriz do novo osso são denominados osteócitos. Os osteócitos levam nutrição ao osso e ajudam a remover a matriz óssea (11). O cálcio participa de uma série de funções vitais; no processo de regulação da calcemia, portanto pode haver comprometimento da massa óssea (14).

A remodelação óssea e a relação cálcio e fósforo sofre influências de diversos fatores como a vitamina D; hormônios paratireoideano (PTH), hormônio estimulador da tireoide (TSH), de crescimento (GH) e cortisol; uso de medicamentos como glicocorticoides (GC), anticoagulantes, anticonvulsivantes; realização de EF, dentre outros (11, 15, 16). O envolvimento de substâncias relacionadas ao processo inflamatório como as citocinas, interleucina 6 (IL6) e fatores de crescimento esquelético também estão associados ao desenvolvimento de alterações do metabolismo ósseo (15).

A osteoporose (OP) é a desordem decorrente da diminuição progressiva da massa óssea, devido a modificações na arquitetura trabecular e à diminuição da resistência óssea (17). Essa enfermidade resulta em suscetibilidade a fraturas após traumas de baixa energia e pode promover grave impacto social. As fraturas osteoporóticas como complicação maior estão associadas a elevados custos de saúde, morbidade e mortalidade. Particularmente as do quadril, resultam em deficiência relacionada à dificuldade de deambulação e desempenho das atividades da vida diária e, portanto, estão associadas ao aumento das internações hospitalares e de necessidade de reabilitação (18). Os fatores de risco populacionais para OP são: idade avançada (+ de 65 anos), história prévia de fratura, imobilização prolongada, o baixo peso, o sexo feminino, a hereditariedade caucasiana, os fatores genéticos, os fatores ambientais (consumo abusivo de álcool, cafeína, tabagismo e alguns grupos de drogas), além da baixa ingestão de cálcio, do estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia ou amenorréia), algumas doenças endócrinas e outras doenças crônicas que envolvam reduzida absorção de nutrientes, alterações intestinais e renais, dentre outras (19). Muitas enfermidades crônicas inflamatórias reumatológicas incluindo artrite reumatoide (AR), artrite psoriática, espondilite anquilosante e LES estão associadas à osteoporose (20).

A medida da densidade mineral óssea (DMO) é o componente central para a definição de OP. É utilizada para avaliar o conteúdo mineral de todo o esqueleto ou de locais específicos, incluindo os mais vulneráveis (21). Até meados da década de 1980, utilizavam-se medidas de DMO principalmente para pesquisa, e foi somente com a introdução da absorciometria de raios-x de energia dupla, ou *dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)* em 1987 (22) que a avaliação da densidade óssea se transformou em importante ferramenta para a prática clínica. A mensuração da DMO por DXA tem acurácia para quadril superior a 90% (23).

Na execução da DXA, se utiliza doses de raio X em microSievert (μSv) e há distribuição gaussiana dos valores da densidade óssea. Esses podem ser expressos nos desvios padrões (DP) em relação à população normal (T score)(24).

Para mulheres, foi proposto pela OMS e modificado pela *International Osteoporosis Foundation (IOF)* as seguintes categorias à densitometria: “normal”: densidade óssea do quadril menor que 1 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens. T score > -1; “baixa massa óssea”: densidade óssea do quadril maior que 1 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens, mas menor que 2,5 DP. T score < -1 e > 2,5; “osteoporose”: densidade óssea do quadril maior que 2,5 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens. T score < -2,5; “osteoporose severa”: T score < - 2,5 associado à presença de fraturas patológicas (25).

Erros no diagnóstico de osteoporose por DXA podem decorrer da presença das seguintes condições, dentre outras: osteomalácia, osteoartrite, calcificação de tecidos moles, objetos de metal sobrepostos, meios de contraste, fraturas prévias, obesidade extrema, ascite e escoliose severa (24).

Além da mensuração da massa óssea é possível realizar a composição corporal total e regional por meio da atenuação diferencial de osso, gordura e músculo de feixe de fótons com dois valores de energia (24). Proteínas, glicogênio, minerais e água (incluindo materiais orgânicos ósseos) são avaliados nos componentes de massa magra (26).

Os glicocorticoides (GC) atuam no tecido ósseo mediante um grande número de mecanismos, podem afetar a osteoclastogênese e a osteoblastogênese, com consequente redução da formação óssea (27).

A supressão da atividade dos osteoblastos induzida por GC é observada nas reduções dos seus biomarcadores, como supressão do *propeptide of type I N-terminal* (P1NP), *propeptide of type I C-terminal* (P1CP) e osteocalcina. Há também inibição da formação óssea pela inibição da proteína 1 Dickkopf (DKK-1) e esclerostina (28-30).

Essas medicações atuam também mediante ativação da atividade osteoclástica, onde há produção aumentada de *receptor activator of nuclear fator kappa B ligand* (RANK-L) e redução da osteoprotegerina (OPG) (31). Os GC também podem ocasionar aumento da excreção de cálcio, hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário, podendo ser observadas consequências sobre o osso trabecular (32).

A osteoporose induzida por glicocorticoides (OPIG) é complicação frequente entre os indivíduos que fazem uso crônico dessa medicação (28). A perda de massa óssea costuma ocorrer logo no início do uso dos GC, e em oposição ao observado em osteoporose que ocorre pós-menopausa, as fraturas na OPIG ocorrem mesmo em índices mais elevados de massa óssea (33).

Os GC são prescritos por profissionais de todas as especialidades médicas, e em torno de 6 meses de uso contínuo já se observa redução da massa óssea em mais de 25% dos usuários (27).

Com o aumento da sobrevivência de indivíduos com doenças reumatológicas, a morbidade secundária ao uso dessa medicação representa um aspecto importante que deve ser considerado. As incidências de fraturas vertebrais e não vertebrais são elevadas, variando de 30 a 50% em pessoas que usam GC por mais de três meses (34). Assim, a OP e as fraturas por fragilidade devem ser prevenidas e tratadas em todos que iniciarão ou que já estejam em uso dessas medicações. Diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido publicadas com objetivo de minimizar os danos relacionados a OPIG, incluindo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (7).

Há fatores que contribuem para determinar se o risco é baixo, médio ou alto de apresentar OPIG. Dentre os fatores de risco maiores incluem-se história pessoal de fratura na vida adulta, história de fratura em parente de primeiro grau, tabagismo atual e baixo peso (< 57 kg) (27). Como fatores de risco menores, estão idade avançada, deficiência de estrogênio (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (três ou mais unidades de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada (7). A dose mínima de GC que indica risco de fratura é a equivalente à de 5 mg/dia de prednisona, por período mínimo de três meses de uso (35).

O risco de fratura depende da dose do GC. O uso de prednisona em até 2,5 mg/dia leva a risco relativo (RR) de 1,55; na dose de 2,5–7,5 mg/dia o RR é de 2,59, e com doses maiores que 7,5 mg/dia o RR chega a 5,18 – todos RR com significância estatística (7). Estudo utilizando banco de dados populacional (244.235 participantes usuários de GC e 244.235 controles), o *General Practice Research Database* (GPRD), avaliou o risco de fraturas com o uso de GC (dose média de prednisolona de 7,8 mg/dia, e dose média cumulativa de 13,9 g) e encontrou risco aumentado significativo de fraturas, principalmente vertebrais: RR de qualquer fratura 1,33 (95% IC; 1,29–1,38), RR de fratura de quadril 1,61 (95% IC; 1,47–1,76) e RR de fratura vertebral 2,60 (95% IC; 2,31–2,92)(36).

Dentre as medidas farmacológicas com comprovada ação no ganho de massa óssea e para tratamento da OP estão reposição de cálcio e vitamina D, bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), paratormônio, terapia de reposição de estrogênio, tibolona, e denosumabe (27).

É controverso o uso de bisfosfonato para pacientes com LES e OP (37), visto que podem ser mais jovens e estarem em menacme, e há o potencial teratogênico da medicação. Estimula-se o adequado balanço nutricional e de cálcio e vitamina D, bem como estímulo à prática de EF.

Dentre as medidas não farmacológicas para tratamento de OP estão (i) adequado balanço nutricional e (ii) exercícios de impacto e com suporte de peso (11, 38, 39).

Os danos musculares do uso crônico de GC também são notáveis e incluem catabolismo proteico e alterações enzimáticas. A atrofia muscular se relaciona a inibição do fator de crescimento semelhante à insulina, ou *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) e estímulo no músculo a produzir miostatina, que é catabólico (28). A atrofia muscular enfraquece o osso ao diminuir a tensão sobre ele. A massa muscular diminuída está associada a ossos mais estreitos, com córtices mais finos, redução da força de flexão e comprometimento do equilíbrio; como consequências disso estão as quedas, a principal complicação dos estados de fragilidade (40).

Enfraquecimento muscular e sarcopenia

Com a associação dos termos gregos *sarx* (músculo) e *penia* (perda), Rosenberg propôs o termo sarcopenia em 1988 (41).

A redução de massa muscular (avaliada principalmente por DXA ou bioimpedância) se associa à redução de força e capacidade aeróbica, ocasionando prejuízos funcionais e ampliando, portanto, a definição do termo (42). Isso é aceito pelos principais grupos de estudo dessa enfermidade, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) e o *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS). A perda de massa óssea relacionada ao envelhecimento se denomina dinapenia. Em idosos é reconhecido o impacto da redução de força, mais do que da massa magra em si, como preditor de mortalidade, além de ações sobre declínio cognitivo, dentre outros eventos mórbidos. (43).

Por meio dos resultados de composição corporal obtidos pela DXA, a sarcopenia se classifica a partir do índice de Baumgartner (*skeletal mass index* -SMI) (44). Esse índice de massa esquelética se obtém pelo cálculo da massa magra apendicular (*appendicular skeletal muscle mass index* - ASMM) dividido pela altura (m) ao quadrado. Há sarcopenia se o resultado for inferior 2 dois desvios-padrão (2 DP) abaixo do específico para referência jovem do mesmo sexo ($< 5,5 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ para homens) (45).

Ainda que vias inflamatórias e catabólicas ativadas (46) estão envolvidas com sarcopenia, e que essas podem ser observadas em doenças crônicas independentemente de faixa etária, esse declínio muscular ainda é mais associado a população geriátrica (42).

Além da perda muscular, o estudo da composição corporal por DXA tem destacado o impacto dos estados de obesidade associado à sarcopenia, tendo sido utilizado o termo obesidade sarcopênica (OS) (47). A presença de inflamação nos obesos, seus desfechos mórbidos além de aumento de mortalidade cardiovascular torna a OS um problema de saúde pública (48).

A OS está associada ou leva a prejuízos a mobilidade, quedas e fraturas, baixa qualidade de vida e funcionalidade. Além disso é associada a doenças metabólicas e doenças cardiovasculares que podem levar a mortalidade prematura. Mecanismos potenciais para OS e seus problemas de saúde incluem aumento da resistência à insulina, dos processos de inflamação, diminuição dos hormônios (testosterona, GH, IGF-1), diminuição da função neuromuscular e redução do gasto energético basal e da oxidação de gordura (49).

Uma das formas de classificar como OS por DXA é após se obter o SMI calcular o índice de gordura corporal ou *fat mass index* (FMI). Esse dado pode ser obtido dividindo a gordura total corporal (kg) pela altura (m) ao quadrado. A vantagem do uso desse índice é que separa os valores por sexo, pormenorizando a classificação (45). Para classificar como sobrepeso em homens se estratifica o resultado de 6 a 9, para mulheres de 9 até 13; para obesidade classe I de 9 a 12, para mulheres de 13 a 16; para obesidade classe II para homens de 12 a 15 e mulheres de 17 a 21 e obesidade classe III acima de 15 para homens e acima de 21 para mulheres.

Como as doenças crônicas são relacionadas à progressiva redução de massa muscular esquelética e aumento de tecido adiposo, a precocidade no estímulo a realização de exercícios físicos pode retardar a mudança morfológica e a fragilidade física (49), complementando o tratamento medicamentoso eficaz dessas enfermidades, ou minimizando seus eventos adversos.

Comprometimento muscular e ósseo no lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença inflamatória crônica autoimune, de etiologia multifatorial, que se caracteriza por acometer diversos órgãos e sistemas e apresentar importantes distúrbios imunológicos que ocasionam lesão tissular imunologicamente mediada (50, 51).

Ocorrem lesões de órgãos alvo por diferentes mecanismos causais dos processos inflamatórios. A enfermidade pode acometer as articulações, a pele, olhos as células sanguíneas,

os vasos sanguíneos, as membranas serosas, coração, pulmões, trato gastrointestinal, rins e o sistema nervoso (51, 52). Nenhuma alteração clínica ou laboratorial, isoladamente, define o diagnóstico de lúpus, apesar de algumas dessas alterações serem muito sugestivas de tal enfermidade.

Em 1982, o *American College of Rheumatology* (ACR) propôs os critérios de classificação para LES, que foram revisados em 1997 (52). São considerados quatro dos onze critérios a seguir para classificação da doença, por essa revisão: *rash* malar, *rash* discoide, úlceras orais, fotossensibilidade, artrite não erosiva, pleurite ou pericardite, comprometimento renal, comprometimento neurológico, comprometimento hematológico, comprometimento imunológico e positividade para anticorpo antinúcleo. As peculiaridades de cada um desses critérios e sua associação diversa permitem definir características únicas de comprometimento pela doença. Em 2012 o grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) reavaliou critérios, visando maior sensibilidade, proporcionando diagnósticos mais precoces e aumento de sobrevida, com o objetivo de mais adequado manejo clínico (53).

Os índices de mortalidade vêm diminuindo ao longo dos anos, e estimativas sugerem um nível de sobrevida para o LES de 80% a 97% em cinco anos (53). Portanto, é cada vez mais necessária estratégia preventiva contra o surgimento de danos orgânicos causados pela doença e de efeitos adversos dos fármacos utilizados, como a OPIG, dentre outras (54).

Nos portadores da doença que sobrevivem por mais de 10 anos, a causa de morte é mais associada aos danos crônicos causados pela doença ou por seu tratamento (55). A associação de lúpus e GC, ocasiona chance 1,5 vezes maior de ocorrência de eventos adversos e dano permanente orgânico de mais de 50% com uso de prednisona em doses superiores a 6mg por dia (56). São estimadas prevalência de 74% de baixa massa óssea e de 42% de osteoporose no LES. Há risco de fraturas 5 vezes maior nessa população quando comparada a indivíduos hígidos de faixas etárias semelhantes, sendo o uso crônico de GCs o maior fator de risco para a ocorrência desse evento mórbido (57).

Para as mulheres com lúpus sugere-se que se pode fazer uso do Z Score abaixo de 2 nesses casos, visto que nesses grupos de risco mesmo com T scores acima de -2,5 são observadas fraturas. Há significativa associação desse desfecho mórbido com o uso, tempo e dose de GCs com os índices densitométricos de baixa massa óssea de quadril e fêmur em mulheres com LES (33, 57).

Foi demonstrada também relação direta da baixa massa óssea com a presença de placa aterosclerótica carotídea no LES ($p=0,01$). Nesse estudo as variáveis que denotaram alta

atividade de doença, ou descontrole terapêutico se relacionaram diretamente com risco aumentado de OP (58).

Exercícios físicos como tratamento de doenças inflamatórias

A baixa realização de EF e seus malefícios foi destacada já por Hipócrates (~400 a.C) quando se referiu a alimentação inadequada associada a não realização de exercícios tendo doenças como consequência (59). A inatividade é também chamada de sedentarismo, que ocorre quando a pessoa não realiza atividades que promovam um gasto energético muito além da sua taxa metabólica basal (TMB) (59).

O sedentarismo é, no entanto, endêmico e vem aumentando no último século. Os dados dos EUA demonstram que cerca de 86% das pessoas não seguem as orientações da OMS, de ao menos 150 minutos de atividade aeróbica moderada ou 75 min de atividade aeróbica vigorosa, associadas a 2 dias de atividade de treino de resistência (60).

Em idosos a execução de 20 minutos de exercícios três vezes por semana, parece ser suficiente para prevenir quedas e ocasionar ganho de massa muscular (46).

Ainda que existam evidências relacionadas ao prejuízo da inatividade, tanto individual quanto populacional e econômico, essa questão ainda é tratada como secundária por serviços de saúde e profissionais da área. Os efeitos crônicos diretos do sedentarismo sobre o sistema musculoesquelético são a atrofia muscular, sarcopenia, osteoartrite, osteoporose, danos sobre o equilíbrio e quedas, que ocasionam fraturas (60).

A composição corporal também é influenciada pelos EF. A adiposidade central e visceral se relaciona a resistência insulínica, e tem como consequência *pool* aumentado de citocinas e outras substâncias associadas a processo inflamatório. Contudo, os exercícios são associados a desensibilização da insulina, e parecem atuar precocemente na regulação favorável dessas substâncias (61).

A imunologia e a biomecânica não são áreas de estudo distantes, o sistema imunológico e neuromuscular de mamíferos evoluiu de forma paralela sob a influência de infecção e injúrias estéreis (60).

Com o desenvolvimento de neurofisiologia avançada e as técnicas imunológicas foi permitido o estudo de circuitos neurais reflexos que visam manter a homeostase imunológica e parecem ser essenciais para a saúde em mamíferos (61, 62). Tais reflexos são evolutivamente antigos, remontam a nematóides invertebrados que possuem sistema imunológico e nervoso primitivo (59). Colaborações significativas entre estes campos, iniciaram na identificação da

ação anti-inflamatória de hormônios neuroendócrinos, como por exemplo a ação dos GC na AR, que premiou Won Philip Hench com o Nobel em 1950 (62).

Falha desses mecanismos reflexos parecem contribuir para a inflamação e a desenvolvimento de enfermidades. O circuito reflexo dependente da contração muscular que ocasiona entrada de células T tem vários componentes. Inclui o neurônio sensorial que retransmite sinais aferentes para o tronco cerebral, neurônios eferentes colinérgicos que descem do tronco encefálico na cadeia simpática e os neurônios adrenérgicos que entregam o sinal terminal para a célula endotelial (63). Um circuito semelhante, denominado "reflexo pressor dos exercícios" acontece durante a execução de EF mediante estimulação de mecanorreceptores e receptores quimiotáticos sensíveis do músculo esquelético (64).

A chegada ao tronco cerebral do estímulo sensorial dos músculos aumenta a atividade de neurônios colinérgicos descendentes na cadeia simpática. Como os neurônios adrenérgicos estão presentes em células endoteliais de diversas regiões anatômicas que podem se inflamar, reflexos neurais adicionais podem modular o início da resposta imunológica buscando resolução do processo. Como exemplo, a aptidão cardiovascular crônica está associada a atividade aumentada do nervo vago e diminuição no fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 6 (IL6), e proteína C reativa, de forma concordante com reduzida aterogênese nos vasos sanguíneos (65).

A prescrição do exercício como potencial anti-inflamatório tem sido demonstrada com as pesquisas no campo das miocinas (66, 67). Essas substâncias são citocinas liberadas pelos músculos que interligam o sistema musculoesquelético com os outros sistemas do organismo como tecido adiposo, fígado, pâncreas, osso e cérebro. São consideradas miocinas a IL6, interleucina 7 (IL7) e *leukaemia inhibitory factor* (LIF) e outros peptídeos, tais como *brain derived neurotropic factor* (BDNF), IGF1, *fibroblast growth factor 2* (FGF2), *follistatin-related protein 1* (FSTL1) e irisina (68). Algumas miocinas podem induzir resposta anti-inflamatória a cada ciclo de exercício. A IL6 é a primeira citoquina detectável liberada para o sangue do músculo esquelético contratual e posteriormente ocasiona aumento na produção de interleucina 1 (IL1), antagonista do receptor de interleucina 1 (IL1ra) e interleucina 10 (IL10) pelas células mononucleares sanguíneas, tendo assim um efeito anti-inflamatório consequente.

Além disso, IL6 e outras miocinas, como interleucina 15 (IL15) e FSTL1, medeiam melhorias induzidas pelo exercício de longo prazo em fatores de risco cardiovascular (por exemplo, distribuição de gordura e função endotelial), potencialmente tendo efeitos anti-inflamatórios indiretos (69).

A partir desses conhecimentos é possível hipotetizar que por estímulo neuronal, como por exemplo durante execução dos exercícios, se obterá auxílio também sobre a resolução da inflamação proporcionando benefícios terapêuticos (62).

A associação desses elementos é especialmente benéfica para pessoas com doenças crônicas de base inflamatória, como o LES. Nessa doença já foi demonstrado em diversos estudos benefícios sobre capacidade física e força muscular e funcional em resposta a exercícios aeróbicos e de resistência (68); aumento da capacidade aeróbica em resposta a programas de exercícios aeróbicos em adultos (70) e aumento da qualidade de vida auto relatada em resposta a programas de exercícios aeróbicos (69). Além disso em adultos há melhora na composição corporal, com ganho de massa corporal magra (71), além de função cardiovascular melhorada (72); mas também ausência da ativação da enfermidade e redução de marcadores inflamatórios a partir dos exercícios de resistência (72) ou exercícios aeróbicos (68). Foram descritos também níveis inalterados ou melhorados de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e receptores solúveis em repouso e após o exercício como IL6, interleucina 10, interferon gama (IFN γ) e receptores de TNF em resposta a programas de exercícios aeróbicos (68).

Indivíduos com lúpus que apresentem força reduzida de membros inferiores também demonstram declínio funcional, que impacta especialmente os mais fracos (5), já em dois anos subsequentes ao diagnóstico. No entanto, a massa muscular mensurada por DXA em população com lúpus isoladamente não influenciou a funcionalidade em outro estudo de Andrews et al (4). Tais achados sugerem a necessidade de associar exercícios a rotina tendo como objetivo ganho de força, ainda que não ocasione ganho de massa muscular.

Exercícios de vibração de corpo inteiro

As ações dos exercícios de vibração de corpo inteiro (EVCI) foram estudadas em todo o espectro do sedentarismo. Podem ser empregados na reduzida atividade de caminhar e uso de meios de transporte (73), até na paralisia por doenças neurológicas e lesão de medula óssea (74-76), permeando o envelhecimento (77).

Seus efeitos se estendem a minimização de danos musculoesqueléticos dos voos suborbitários espaciais (78), imobilidades transitórias pós cirúrgicas (79) ou doenças crônicas que possam demandar repouso (10).

O uso desses exercícios parece ser especialmente indicado para populações que não devem ser submetidas a atividades físicas de alto impacto (80), ou com outras peculiaridades como por exemplo a orientação de não se expor a radiação solar, como os portadores de LES.

O treinamento com EVCI se dá por mediante a exposição às vibrações mecânicas (VM) quando em contato com a plataforma oscilante/vibratória (POV) em funcionamento. Existem diferentes protocolos, com uso de diferentes parâmetros biomecânicos para emprego das VM para EVCI. As frequências (f) de onda e deslocamento pico a pico (d) ocasionam diferentes magnitudes de efeito, e permitem o cálculo das acelerações de pico (a_{peak}) calculadas também a partir da amplitude (A). As vibrações mecânicas são definidas como um agente físico com movimento oscilatório, sinusoidal, determinista (81).

O posicionamento do indivíduo e o tipo de POV utilizada, são fundamentais para a elaboração de um protocolo seguro. f é expressa em Hz. Ela representa o número do período de duração de uma onda por unidade de tempo (ciclo da vibração), que neste caso é o segundo (s). O d é a medida perpendicular entre os valores correspondentes aos pontos máximo e mínimo do ciclo e é expresso em milímetros (mm). A amplitude, também expressa em mm, é a metade do d . A aceleração de pico pode ser obtida mediante acelerometria e também calculada a partir da equação (82):

$$a_{peak} = 2 \times \pi^2 \times f^2 \times d \quad (1)$$

Existem três tipos principais de POV, a sincrônica, em que o movimento da base é vertical, de forma que toda a base suba e desça uniformemente; a alternada, onde o movimento da base é como uma “gangorra” em relação a um fulcro central (enquanto o lado esquerdo sobe, o direito desce e vice-versa); e a triplanar, em que o movimento da base se dá em três planos (vertical, ântero-posterior e látero-lateral).

Baseando-se na teoria piezoelétrica, a pressão induz formação óssea na diferença de potencial elétrico, sendo estimulante à formação óssea, diretamente influenciada pela posição vertical, na tentativa de manter-se equilibrado (83). A carga mecânica é percebida pelo osteócitos atuando na supressão da reabsorção e estímulo a formação ósseas (84).

O mecanismo de ação dos EVCI com mais influência para tratar OP seria a de maior circulação sanguínea nos canalículos e lacunas ósseas, relacionada com principalmente com a f e d (82). O fluxo sanguíneo intra-canalicular aumentado pode produzir reações na membrana dos osteócitos e dos osteoblastos que respondem adequadamente ao estímulo, ocorrendo mecanotransdução e conseqüente osteogênese (83), o que já foi denominado de reflexo de mioregulação óssea (85). As características mecano-sensitivas dos osteócitos mergulhados na matriz óssea foram avaliadas na mensuração de biomarcadores (esclerostina) confirmando a propriedade dessa célula (86).

São descritos também efeitos diretos sobre receptores de hormônios anabólicos no tecido ósseo. Em estudo realizado com ratos em que foi induzido OPIG a expressão de RANKL foi significativamente aumentada nos grupos não expostos VM e diminuída no grupo exposto a vibração. Inversamente, a expressão de OPG diminuiu significativamente no grupo alocado para VM e aumentou nos não alocados para VM. Em conclusão, os autores sugeriram que a estimulação mecânica inibe a atividade de RANKL, podendo influenciar o funcionamento dos osteoclastos (31).

Na atuação sobre o músculo pode haver envolvimento do reflexo tônico vibratório (RTV), ou de alongamento; em que há estímulo aos fusos musculares, que são as estruturas associadas a essa propriedade muscular (87). Então os fusos enviam sinais para a medula espinhal pelas fibras tipo Ia aferentes (86).

O treinamento com EVCI é considerado seguro e de fácil execução (10). Autores já demonstraram a possibilidade de ação dos EVCI, com protocolos variados, nas medidas de avaliação muscular e óssea, no equilíbrio, na flexibilidade, na redução de dor e de fadiga, além da performance cardiovascular (10, 88).

Dentre os estudos sobre OP e menopausa em termos de ganho de massa óssea com EVCI em comparação com outra atividade física se tem como resultados: (i) respostas semelhantes (89, 90), (ii) superioridade da EVCI em alguns parâmetros, incluindo os de DMO (91, 92), e (iii) melhora nos marcadores laboratoriais de reabsorção óssea (93, 94). Outros estudos avaliaram os efeitos musculares da EVCI e se observou alterações fisiológicas benéficas para esse grupo, com aumento da força isométrica e dinâmica dos membros inferiores (80).

Além disso, havendo objetivo de melhora da composição corporal e redução da adiposidade, os EVCI parecem ser uma estratégia adequada e segura, trazendo benefícios também sobre a flexibilidade (95, 96).

Weber-Rajek et al, 2015 (97) , por revisão sistemática descreveram também os benefícios dos EVCI em mulheres pós menopausa (MPM), e destacaram-se estudos com protocolos com duração de 3, 6 e 12 meses, utilizando diferentes f , A e d; independentemente do método utilizado, houve ganhos ou redução de perdas de massa óssea, no entanto, os protocolos com duração maior que 6 meses demonstram ganhos superiores em população mais idosa.

Quanto aos benefícios em termos de equilíbrio e força, melhora de propriocepção e composição corporal, estudos demonstraram ganhos significativos, mesmo que comparados a outras modalidades de exercícios e que não tenha sido observado ganho de massa óssea no mesmo grupo (93, 98, 99). Foi descrito redução no número de quedas atribuído a realização de

EVCI, com baixos eventos adversos, alcançando um objetivo não tangível com a terapia farmacológica (89, 100).

De acordo com Gómez-Cabello et al (98) a execução de EVCI como estratégia de treinamento traz mais benefícios sobre a massa óssea do que a execução de caminhadas regularmente, o que já havia sido demonstrado por Gusi et al (91).

Em estudo brasileiro realizado com MPM, 3 sessões semanais de EVCI ou pilates administradas por 6 meses proporcionaram um ganho semelhante de DMO (101).

Efeitos sobre a massa óssea ou fatores de risco para quedas foram observados também em populações com OP secundária a enfermidades, como em hemofilia (102), talassemia (103), e distrofia muscular de Duchenne (104). Nas doenças reumatológicas foi descrito benefícios sobre a qualidade de vida e fadiga de protocolo de EVCI em pacientes com AR (105).

A definição de parâmetros biomecânicos e outras variáveis para protocolos de EVCI, portanto, podem ser importantes na população com LES. Diferentes métodos de avaliação dos efeitos desses EF em indivíduos com lúpus podem ser empregados, sendo a ativação neuromuscular avaliada por eletromiografia (EMG) a partir das vibrações mecânicas geradas em POV um dos possíveis objetos de estudo.

Eletromiografia de superfície e as vibrações mecânicas geradas em plataforma oscilante / vibratória

A EMG é a técnica experimental que demonstra por meio do traçado obtido o disparo elétrico do neurônio motor, do sinal enviado por esses nervos para que aconteça a ação muscular.

O traçado eletromiográfico demonstra o sinal elétrico enviado para o músculo e o que isso produz. Se pode observar o início e o final da atividade muscular, danos na captação e propagação dos estímulos, fadiga e a relação temporal da ativação (106). As unidades motoras (UM) são as menores porções funcionais que atuam sobre o processo da contração muscular.

Durante a despolarização, ocorre o potencial de ação sobre o sarcolema após ativação por um neurônio alfa motor do corno anterior ou por reflexo; e posteriormente a repolarização. O influxo de íons de cálcio no espaço intracelular produz o encurtamento dos elementos contrateis do músculo. Esse funcionamento do estímulo e o somatório dos potenciais de ação das unidades motoras (PAUM) é o que gera o sinal eletromiográfico (106).

Alguns marcos históricos são importantes. Luigi Galvani, em Bolonha na Itália, em 1791, demonstrou que a atividade elétrica produz ação sobre o músculo. Basmaijan e De Luca,

em 1985, iniciaram o compilado de informações que gerou o conhecimento do processo eletromiográfico utilizado até os dias atuais (107).

A EMG de superfície (EMGs) é uma técnica que de forma bastante simples pode auxiliar na avaliação muscular de força, da produção dos movimentos dentre as outras funções. Apesar de que avaliação de EMGs não prover sensibilidade igual à da EMG por agulha, seu uso tem aumentado muito em protocolos clínicos, tendo como principal motivo a não invasibilidade e o fato de ser indolor (108).

Em biomecânica, três aplicações dominam o uso da EMGs: demonstrar o início da ação muscular e a sequência temporal de ativação de um único músculo ou grupo muscular; se relacionar com a força produzida por um músculo ou grupo muscular o qual pertence, e indicar o início da fadiga contrátil possibilitando a predição do momento em que ocorrerá, visualizado no traçado do sinal obtido (107).

Ao ser utilizada, se faz a tentativa de obter o resultado da ativação do maior número de territórios das UM para refletir mudanças morfológicas e ocasionar pouco confundimento. Um dos possíveis erros é a não diferenciação entre PAUM próximas ou distantes envolvidas naquele momento do estímulo (106).

Na obtenção e leitura do sinal da EMGs diversos fatores podem influenciar, tanto intrínsecos quanto extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos são importantes: o número de UM em um momento particular de contração, que contribui diretamente para a amplitude do sinal detectado; tipos de fibras musculares que compõe o músculo, que provem a mudança de pH no líquido intersticial durante a contração; fluxo sanguíneo muscular, que determina o índice de remoção de metabólitos durante a contração (106).

Também o diâmetro da fibra, que influencia a amplitude e velocidade de condução dos potenciais de ação que constituem os sinais; profundidade e localização das fibras ativas no músculo o qual se refere a superfície de detecção do eletrodo (posicionamento) para obtenção de amplitude e frequência do sinal; quantidade de tecido se interpondo entre a superfície do músculo e do eletrodo que afeta a filtragem do sinal (106).

Dentre os fatores extrínsecos, que se relacionam a estrutura e posicionamento do eletrodo na pele acima do músculo são descritos: configuração do eletrodo – sua área e forma tem relação com a quantidade de unidades de ação motora detectadas; localização do eletrodo em termos dos pontos musculares e junção miotendínea, que influencia a amplitude e frequência do sinal detectado; localização do eletrodo em relação à borda muscular, que pode sofrer interferência de outros estímulos laterais de outros músculos; orientação da detecção das superfícies dos eletrodos em relação as fibras musculares e a contração obtida (106).

Os fatores determinantes que tem efeito direto na informação obtida pelo sinal EMGs e a força decorrente gravada no sistema são: UM da força de contração, interação mecânica entre as fibras musculares, UM de taxa de disparo, número de UM detectadas, A, duração e forma dos PAUM, estabilidade de recrutamento de UM (107).

A aplicação da técnica correta é, portanto, a melhor maneira de evitar influência de fatores intrínsecos e extrínsecos. Para que se obtenha o traçado ocorre uma sequência de eventos até que o sinal possa ser interpretado, que pode sofrer influência desses fatores. Inicialmente o sinal é detectado, posteriormente processado (filtrado) e então analisado (107).

Para adequada detecção dos sinais da EMGs alguns cuidados com preparo da pele para reduzir a impedância, com remoção de pelos e abrasão são imperativos. A observação das características dos eletrodos e preparo do ambiente são importantes, uma vez que características teciduais e constitucionais do indivíduo não podem ser alteradas. Exemplos disso é a constituição da pele, a temperatura, interposição de tecido adiposo, características do tecido subcutâneo e a vascularização. Músculos próximos ao local da detecção podem contribuir com o sinal, ocasionando o fenômeno de “*cross-talk*”, mas que não costuma contribuir com mais de 15% do sinal. O cuidado com o ambiente contribui para o adequado sinal detectado, onde aparelhos eletrônicos próximos, ar condicionado e ruídos em geral podem interferir (ruídos ambientais podem ocasionar ruídos de até 60 Hz) (107).

A adequada seleção dos eletrodos deve ser medida inicial do processo de obtenção do sinal. Os prateados, duplos, com gel são recomendados pelas organizações mundiais de referência no assunto, a *Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles* (SENIAN) e a *International Society of Electrophysiology and Kinesiology* (ISEK) (109).

Quando comparados os pontos de posicionamento de eletrodos, em termos de melhor local para adquirir o sinal se observou que esse fica na linha média do ventre muscular entre a zona mais próxima de inervação e junção miotendínea, esse é ponto de maior amplitude de detecção de sinal (106).

Um eletrodo neutro deve ser fixado em área não suscetível a estímulo, como em proeminência óssea. Além disso o uso de amplificadores para eliminar artefatos, e a adesão desses próximos aos eletrodos também contribui para a técnica correta (107).

Já na fase de processamento do sinal a banda de frequência do sinal adquirido deve ficar entre 10 e 500 Hz, para que não haja perdas, essa é a filtragem de banda do sinal puro da EMGs. O sinal puro tem amplitude negativa e positiva, após a filtragem e processamento os sinais ficam positivos para cálculo matemático. A partir dos valores numéricos da amplitude dos sinais

é possível analisar o traçado eletromiográfico, em termos de pico, média e área; por tratar-se de curva de medidas. Se utiliza valores transformados em raiz quadrada média ou *root mean square* (rms) para avaliação. A partir desses resultados se pode responder quão ativo está o músculo, e obter informações importantes em diversas populações em pesquisa incluindo biomecânica aplicada à reabilitação de doenças (107).

A análise dos sinais pode ser aplicada às técnicas de tratamento de disfunções motoras, incluídos estudos que envolvam uso de POV para EVCI. Quanto aos protocolos que avaliaram a associação da EMGs ao EVCI a posição de isometria e semi agachamento sobre a POV é a que mais ocasiona ativação neuromuscular de membros inferiores segundo Abercromby et al (110) e a angulação de joelhos durante a posição deve ser mantida na posição com maiores ângulos toleráveis (111). Para avaliação dos efeitos das VM pode se utilizar qualquer membro, não necessariamente o dominante, visto que a ativação similar bilateral já foi demonstrada (112), até mesmo por que ao receber a vibração há alternância na sustentação em busca de equilíbrio (113).

Um fator que pode ser de importância durante a execução desses exercícios é o uso de sapatos desportivos ou a execução com pés descalços; foi observado que manter o indivíduo calçado em baixas amplitudes não ocasiona diferentes respostas. No entanto, em amplitudes maiores, especialmente para o músculo vasto lateral, não utilizar calçados parece ser a melhor orientação (114).

Nas publicações sobre essa associação de técnicas para avaliar músculos dos membros inferiores já foi demonstrado que a resposta neuromuscular é ressonante com as frequências dos tecidos adjacentes, em concordância com os maiores níveis de ativação muscular (112).

Quanto a *f* aplicada, as inferiores a 40 Hz parecem agudamente deflagrar maior ativação na sEMG, em diferentes populações estudadas (109, 115). Também a maior A foi atribuída superior ativação neuromuscular (116), especialmente dos músculos mais próximos a POV.

Em relação a qualidade obtida de sinal foi demonstrado que artefatos das vibrações usualmente ocorrem no início da ativação e traçado da EMGs, e que picos de ativação podem ser retirados da análise sem prejuízo aos resultados de avaliação dos reflexos (117, 118).

Estudos demonstraram que indivíduos inativos jovens e idosos apresentam resposta superior aos EVCI em termos de ativação neuromuscular, mas que quando são aplicadas cargas além da vibração mecânica os participantes já fisicamente ativos também se beneficiam desses exercícios (118-120).

A partir dos referenciais teóricos que embasam o estudo, para o desenvolvimento da pesquisa, foi formulado hipóteses de que: (i) pacientes com lúpus e saudáveis demonstram

aumentos significativos na atividade neuromuscular por EMGs dos membros inferiores durante a realização do EVCI no protocolo com parâmetros biomecânicos definidos, (ii) tais aumentos são maiores nos sujeitos sem doença em função de não haver dano muscular e ósseo e que (iii) pode existir uma associação entre a_{peak} e maior atividade na EMGs em todos os grupos, mas em menor grau na população com lúpus com comprometimento ósseo.

Dessa forma foram definidos objetivos visando contribuir para o conhecimento do emprego de EVCI avaliado por EMGs em população com LES e alteração da massa óssea.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Avaliar a ativação neuromuscular aguda dos músculos vasto lateral, gastrocnêmio medial e tibial anterior por eletromiografia de superfície de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e uso crônico de glicocorticoides em diferentes condições de exercício de vibração de corpo inteiro.

1.2 Objetivos específicos

- Realizar revisão de literatura sobre efeitos dos exercícios de vibração de corpo inteiro na osteoporose de mulheres pós menopausa;
- Realizar revisão sistemática sobre a ativação neuromuscular de membros inferiores avaliada por eletromiografia de superfície em populações com enfermidades submetidas aos exercícios de vibração de corpo inteiro;
- Realizar estudo piloto para avaliar em população com lúpus eritematoso sistêmico e uso crônico de glicocorticoides, bem como no grupo controle, submetidos aos exercícios de vibração de corpo inteiro, para:
 - Descrever as características demográficas e clínicas na inclusão de acordo com o grupo;
 - Comparar a composição corporal pré intervenção de acordo com o grupo;
 - Avaliar a ativação muscular de membros inferiores de acordo com o grupo de intervenção e frequência (Hz)

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Questões éticas

O estudo faz parte de projeto de pesquisa que foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da UERJ, no dia 09 de outubro de 2015, obtendo código CAAE 48116215.0.0000.5259 e número de parecer 1.274.552; tal parecer se encontra no ANEXO A (ver página 59).

As mulheres participantes desse projeto assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP do HUPE antes de qualquer procedimento do estudo, o mesmo pode ser observado no APÊNDICE (ver página 57).

2.2 Revisão de literatura

Três revisores (CFD, DSC, EMM) acessaram de forma independente bases de dados da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em 1 de novembro de 2015; duas pesquisas foram realizadas. Na primeira, a palavra-chave "osteoporose" foi pesquisada no banco de dados PubMed para verificar o número de publicações (NP) em dez anos (1995-2015). Todas os artigos foram considerados neste estudo. No segundo, as palavras-chave "exercícios de vibração do corpo inteiro" e "mulheres pós-menopáusicas" foram pesquisadas em conjunto nos bancos de dados PubMed e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). Para a seleção foram definidos os critérios de exclusão e inclusão.

Os critérios de exclusão permitiram eliminar estudos não pertinentes a revisão. Os artigos foram excluídos se: (i) publicados em uma língua diferente do inglês; (ii) artigos de revisão; (iii) com tratamentos combinados, (iv) relatos de casos e achados não relacionados ao tecido ósseo.

Na busca com as palavras-chave "*whole body vibration*" e "*post menopausal women*", todas as publicações encontradas nos bancos de dados (PubMed e PEDro) foram consideradas preliminarmente.

Os arquivos pessoais dos autores foram selecionados primeiro. Para ser incluído nesta revisão, todos os estudos que investigam a os efeitos de EVCI no osso de MPM deveriam: ser um ensaio clínico controlado randomizado (ERC); estudo cruzado paralelo na ausência de ERC; e publicado na língua inglesa.

Estudos foram incluídos se as MPM estivessem suplementando vitamina D e / ou realizou exercícios estáticos ou dinâmicos na POV.

À medida que os três revisores realizavam as pesquisas de artigos de forma independente, eles decidiam quais publicações deveriam ser excluídas dos resultados da pesquisa. Artigos completos foram incluídos para esta revisão da literatura se eles preenchessem os critérios de pesquisa e descrevessem um estudo usando EVCI gerado em POV usado para tratamento de osteoporose de MPM independentemente no ano da publicação.

Caso houvesse discordância entre as escolhas era decidido pela opinião da maioria.

Um fluxograma baseado na estratégia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA)(121) foi feito para mostrar os passos na seleção dos documentos completos analisados nesta revisão (ver página 63 do ANEXO B).

Estudos incluídos foram classificados de acordo com o *National Health and Medical Research Council Hierarchy of Evidence* (NHMRC) (122) (ver página 64 do ANEXO B).

Cada artigo foi atribuído a um pesquisador, sofreu uma outra avaliação por um segundo revisor e se discordância entre as escolhas ou classificações ocorresse um terceiro pesquisador era consultado e a questão discutida até o consenso ser alcançado.

2.3 Revisão sistemática

Três revisores (CFD, PLS, DSC) independentemente acessaram a base de dados PubMed, a PEDro e Embase na UERJ, até abril de 2017. Os termos do *medical subject headings* (MeSH) foram acessados como recurso de termos para a definição de palavras-chave.

A primeira pesquisa foi realizada no PubMed, o segundo no Embase e o terceiro em PEDro. Uma questão PICO (população, intervenção, comparador, *outcome* - resultado) foi elaborado para informar palavras-chave.

A questão PICO foi: (i) população = população doente, presença de uma condição médica. A definição de doença foi de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, de

2003: (ii) intervenção = EVCI; (iii) comparador = placebo ou nenhum tratamento; e (iv) resultado = ativação muscular de membros inferiores avaliado pela EMGs (123).

A primeira pesquisa usou as palavras-chave “electromyography” ou “EMG” e “WBV” ou “*whole body vibration*” nos bancos de dados. A segunda pesquisa usou as palavras-chave “*vibration*” e “*muscle*” e “*lower limbs*” nas mesmas bases de dados. Todos os artigos agrupados foram reunidos após critérios de elegibilidade.

Após a avaliação dos três revisores de forma independente das publicações, houve acordo entre quais deveriam ser excluídas da pesquisa.

Os estudos, independentemente do ano da publicação, foram selecionados se: (i) fossem ERC, (ii) estudo cruzado paralelo na ausência de ERC, (iii) publicado na língua inglesa, e (iv) que descrevesse efeitos do EVCI gerado por POV no tratamento de uma doença, e (v) avaliasse os efeitos em ativação neuromuscular de membros inferiores por EMGs. Os estudos incluídos também poderiam avaliar (vi) realização de exercícios estáticos ou dinâmicos na OVP, e (vii) com associação de outras técnicas.

Os documentos foram excluídos se fossem (i) artigos de revisão, (ii) relatos de casos, (iii) relacionado aos membros superiores, (iv) com voluntários saudáveis ou atividades esportivas, (v) usando métodos de vibração estocástica, (vi) estudos em fenômenos fisiológicos (envelhecimento, andropausa e menopausa), (vii) com resultados musculares relacionados a força e flexibilidade exclusivamente, (viii) com questionários ou dados qualitativos exclusivamente, (ix) com avaliação da recuperação de danos estruturais ou pós-cirurgia exclusivamente, (x) documentos duplicados.

Os estudos com EVCI e EMGs em indivíduos saudáveis, populações em vigência de fenômenos fisiológicos foram excluídos porque o objetivo da pesquisa era identificar estudos em população doente.

Posteriormente foi elaborado um fluxograma conforme o PRISMA (121), foi criado para mostrar as etapas na seleção dos documentos completos analisados em esta revisão (ver página 75 do ANEXO C).

A avaliação de níveis de evidência dos estudos foi feita por meio do NHMRC (122) e a escala PEDro (124), por dois revisores (ver página 76 do ANEXO C). Caso houvesse discordância entre esses, um quarto pesquisador era consultado e a questão discutida até o consenso ser alcançado.

Como os dados não eram comparáveis e o agrupamento estatístico não era apropriado, uma metanálise não pode ser realizada.

2.4 Ensaio clínico

Um ensaio clínico paralelo de três grupos, randomizado, controlado, foi projetado. Foi utilizado o *2010 Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para o desenho do estudo. Todos as participantes, divididas em 3 grupos, conforme características definidas, foram alocados 1:1 para qualquer um dos quatro protocolos de diferentes ordens de frequências de vibrações mecânicas após arrolamento (114) (ver ANEXO E, página 88).

Um cálculo de tamanho de amostra ($\beta = 0,10$) com base na detecção de um mínimo de 20% de diferença em EMGrms do músculo vasto lateral (VL) ($DP = 10$) entre as intervenções, mostrou que a um nível de significância de 5% exigiria uma amostra de 5 participantes em grupos com poder de 90% (125).

A população com lúpus foi recrutada na Unidade de Reumatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), podendo ser distribuída em dois grupos, denominados SLEOP e SLE. Consistiu de mulheres que vinham para suas consultas médicas regulares no ambulatório de LES, e que depois de uma breve entrevista foram convidadas a participar.

As que desejaram participar do estudo foram incluídas se tivessem mais de 40 anos, fossem diagnosticados com LES conforme prontuários médicos, pelo menos três anos antes (52) e usassem regularmente GC (prednisona ou similar). A terapêutica medicamentosa da doença deveria estar estável, sem incrementos nos últimos 60 dias nos medicamentos, com doença estável de acordo com os prontuários hospitalares e o médico atendente. Todos os medicamentos para comorbidades foram registrados, incluindo diuréticos e estatinas.

As mulheres sem lúpus e sem perda de massa óssea (grupo controle, CG) foram convidadas na Unidade de Reumatologia do HUPE dentre as conhecidas das lúpicas quando tiveram consultas regulares no hospital. Elas foram entrevistadas e excluídas se apresentassem alguma doença reumatológica inflamatória ou se usassem GC regularmente.

Quaisquer componentes dos grupos foram excluídos se fumassem, tivessem história de abuso de álcool, fraturas de baixo impacto, se estavam usando dispositivos assistenciais, se já tivessem cirurgia de substituição das articulações do quadril ou joelho, tivessem história de osteonecrose de quadril e se estivessem grávidas. Além disso, se suas comorbidades pudessem ser afetadas pelo EVCI, e se houvesse presença de doença neurológica ou psiquiátrica que causasse medo aos movimentos na POV.

As mulheres elegíveis para participar e que assinaram o TCLE foram submetidas DXA, e os resultados definiram a presença ou ausência de alteração da massa óssea de cada

participante. Os escaneamentos avaliaram a densidade da massa óssea (DMO), os escores T e Z do quadril direito, a coluna lombar (L1-L4) e o corpo total. Os escores T e ou Z iguais ou inferiores a -1,01 DP em qualquer das regiões de interesse foram considerados como comprometimento da massa óssea (17).

Mulheres com LES e perda de massa óssea foram classificadas no grupo SLEOP. Componentes com lúpus sem comprometimento da massa óssea foram designadas para o grupo LES. O CG foi composto exclusivamente de mulheres sem lúpus e sem redução de massa óssea.

A massa total e total de massas magra e gorda e os índices derivados foram obtidos pela análise de DXA corporal inteiro (17). Para avaliar o índice de massa corporal (IMC), foram utilizados os seguintes intervalos: normal, $IMC = 18,5-24,9 \text{ kg} / \text{m}^2$; excesso de peso, $IMC = 25-29,9 \text{ kg} / \text{m}^2$; e obesidade, $IMC \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$, conforme recomendado pela OMS (126). A porcentagem de gordura corporal acima de 39% foi considerada como representando obesidade, uma vez que foi demonstrado que em mulheres obesas varia de 39 a 43%. Também foi calculado o FMI e classificado como mulheres com excesso de peso se $> 9 \text{ kg} / \text{m}^2$ e obesas se $> 13 \text{ kg} / \text{m}^2$. Para avaliar a ocorrência de sarcopenia, utilizou-se o SMI abaixo da média específica de uma população de referência saudável ($< 5,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ para mulheres) (45).

Todas as varreduras foram realizadas pelo mesmo técnico qualificado que estava cego dos diagnósticos e na mesma máquina (GE Prodigy Advance H8610FE). A máquina foi regularmente calibrada, e uma *phantom spine* foi varrido diariamente para determinar os coeficientes de variação (127).

Após a divisão de grupos, as mulheres vieram ao Laboratório de Vibrações Mecânicas e Práticas Integrativas (LAVIMPI) para serem submetidas à intervenção com EVCI. O protocolo completo foi realizado em dois dias, o dia de familiarização (F) e de intervenção (D); e todos os grupos foram avaliados em um mês (figura 1).

A randomização ocorreu no dia F, em que cada mulher tomou um cartão colorido mantido em um envelope pardo sem olhar para dentro. A ordem sequencial de EVCI, de acordo com as diferentes frequências (em Hz) foi conforme o cartão colorido (figura 1).

A médica que pediu às pacientes que pegassem o cartão estava ciente do grupo a qual pertencia, mas estava cega de informações na ordem de f relacionada ao cartão colorido que a mulher pegou.

As participantes randomizadas foram cegas quanto a f que estavam sendo submetidas, já que o painel da POV se manteve coberto durante todo o tempo de trabalho.

A fisioterapeuta que realizou a intervenção na POV conhecia a ordem aleatorizada de cada uma randomizada, mas foi cega do grupo que ela pertencia.

O protocolo de estudo foi desenhado de acordo com as recomendações da *International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* (ISMNI) para relatar as pesquisas de EVCI (82). Todos foram expostos a VM por meio da POV Power Plate pro5[®] sincrônica (Power Plate International LTD, Holanda). As participantes foram orientadas a ficar com os joelhos flexionados para 130 ° (semi agachamento), com os braços soltos ao lado do corpo e usando o seu calçado habitual, que foi o mesmo nos dois dias de avaliação. A fisioterapeuta se manteve próxima por motivos de segurança e verificou constantemente o ângulo de flexão do joelho durante todo o tempo com goniômetro manual.

O protocolo completo foi realizado pela manhã, depois que as mulheres tiveram seu café da manhã usual, no mesmo mês. O laboratório foi mantido a uma temperatura constante de 23 °C durante a execução do experimento. Um intervalo de 48h aos dias de F e D foi aplicado.

A EMGs para obter a atividade muscular dos músculos VL, gastrocnêmio medial (GM) e tibial anterior (TA) foi realizado durante a execução do EVCI de acordo com as recomendações do SENIAM (<http://www.seniam.org>).

Apenas o membro inferior direito foi avaliado. A área de colocação de eletrodos foi preparada antes do início do protocolo. Foi efetuada tricotomia com lâmina individual e limpo com 70% de álcool para reduzir a impedância da pele. Os eletrodos duplos (Hal Indústria e Comércio Ltda, São Paulo / SP, Brasil) foram colocados de acordo com a melhor localização de cada superfície muscular. Os eletrodos foram posicionados antes do período de aquecimento.

Um eletrodo de controle foi colocado sobre a vértebra da tuberosidade C7. Os amplificadores e cabos foram fixados com fita kinesio próximos ao local de colocação do eletrodo (Kinesiology Tape Nitreat NKH-50BU, Nitto Denko Corporation, Japão) para evitar artefatos de movimento.

Após um período de aquecimento de 5 minutos, que foi realizado com um cicloergômetro, todas foram submetidas à VM, com mesma amplitude ("baixa") durante as quatro condições diferentes de EVCI ($f=0, 30, 40$ e 50 Hz), de forma aleatória, como explicado anteriormente (ver figura 1). Todas as participantes foram submetidas a todas as f .

A a_{peak} (expressa em múltiplos de g) durante estas quatro frequências foi, respectivamente, $0, 2,22 g, 3,06 g$ e $4,40 g$; medidas usando um acelerômetro triaxial (Datalogger de vibração DT-178A, Ruby Electronics, Saratoga, EUA) (ver figura 1).

Os eletrodos de superfície foram conectados a um conversor AD de 16 bits (Sistema EMG, São José dos Campos / SP, Brasil). Os sinais EMG brutos foram pré-amplificados perto dos eletrodos (largura de banda do sinal de 10-500 Hz), amostrados a 2000 Hz e armazenados

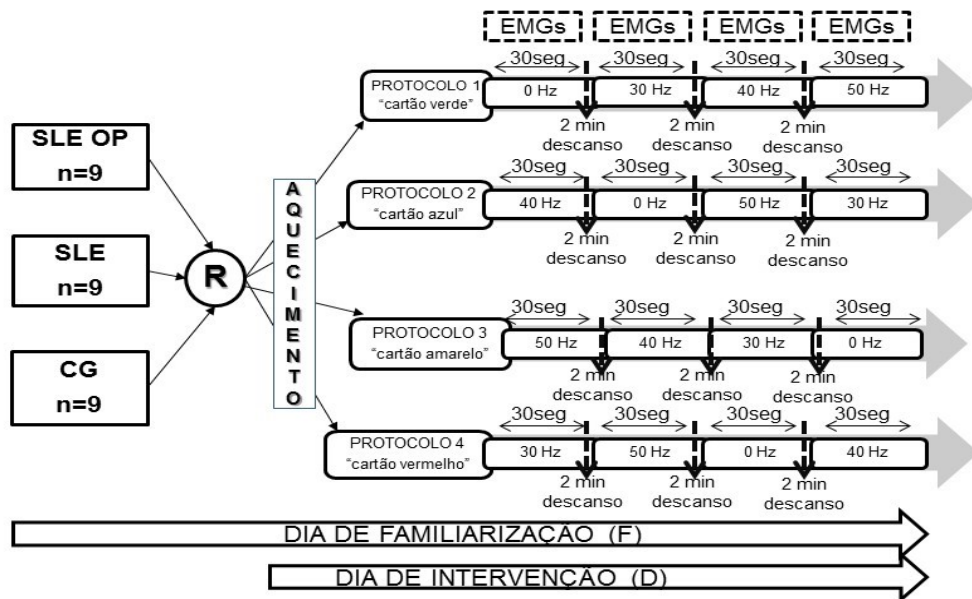
em um laptop. A análise de dados de EMGs foi realizada usando software de computador específico (EMG832WF, EMG System, São José dos Campos / SP, Brasil).

Os dados brutos da EMGs foram equacionados pelo método *rms* (EMGrms) para obter a amplitude média do sinal EMG. Foi adquirido 30 segundos de sinais, mas foram excluídos os primeiros e o últimos 5 segundos, para redução e padronização dos picos, e analisados os 20 segundos centrais de aquisição de sinal (114).

Os resultados obtidos foram analisados utilizando PASW / SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A normalidade dos dados foi verificada e posteriormente confirmada com o teste de Shapiro-Wilk.

As comparações de variáveis dependentes (DXA e antropometria) entre grupos foram avaliadas com uma modelo de análise de variância (ANOVA). As variáveis independentes (EMGs para cada músculo) foram avaliadas com análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Quando um valor F significativo foi alcançado, nas comparações em pares foram realizados teste *post hoc* de *Bonferroni*. Os coeficientes de correlação intra-classe foram calculados para cada variável dependente de sEMG para determinar a confiabilidade *test-retest* (entre a última sessão de familiarização e a sessão de teste). Tais coeficientes foram superiores a 0,86 indicando que um alto nível de reprodutibilidade na avaliação das variáveis dependentes foi alcançado. A significância estatística foi definida em $p \leq 0,05$. Os *effect size* foram medidos pelo Eta parcial quadrado (η^2) para determinar a magnitude do efeito independente do tamanho da amostra. Os valores são expressos como média \pm DP no texto e tabelas, e como média \pm *standard error of mean* (SEM) em figuras. A correlação de Pearson dos índices de composição corporal também foi realizada.

Figura 1 – Protocolo de planejamento e execução da intervenção.



Fonte: A autora, 2017.

Figura 2 – Posicionamento sobre a plataforma oscilante/vibratória durante o EVCI e realização da EMGs.



Fonte: A autora, 2017.

3 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em dois artigos publicados (AAPENDICES B e C) e em um manuscrito que foi submetido à revista científica (APENDICE D).

Artigo publicado: Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review.

Dionello, CF; Sá-Caputo, DC; Pereira, HV; Sousa-Gonçalves, CR; Maiworm, AI; Moreira-Marconi, E; Morel, DS; Paineiras-Domingos, LL; Bembem, D; Bernardo-Filho, M.

Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (2016); 16 (3):193-203. PMID: 27609034

Artigo publicado: Do whole body vibration exercises affect lower limbs neuromuscular activity in populations with a medical condition? A systematic review.

Dionello, CF; Lopes-Souza, P; Sá-Caputo, DC; Moreira-Marconi, E; Morel, DS; Paineiras-Domingos, LL; Frederico, EHFF; Guedes-Aguiar, E; Paiva, PC; Taiar, R; Chimentin X; Marín, PJ; Bernardo-Filho, M.

Restorative Neurology and Neuroscience (2017); 35: 667–681. DOI: 10.3233/RNN-170765

Manuscrito submetido: Acute neuromuscular responses to whole body vibration of lupus patients - a randomized clinical trial

Dionello, CF; Marín, PJ; Lopes-Souza, P; Vital-Rosa, PH; Ferreira-Santana, A; Marchon, RM; Moreira-Marconi, E; Morel, DS; Frederico, EHFF; Crivelli, M; Taiar, R Klumb, EM; Bernardo-Filho, M.

4 DISCUSSÃO

Pesquisas vem contribuindo para a compreensão dos benefícios do exercício a nível molecular e, mais recentemente, no conceito de que o músculo esquelético é um órgão secretor. A identificação do “músculo secretor” (67) apresenta um novo paradigma, uma plataforma para entender como os músculos se comunicam com outros órgãos e explica como tecido muscular saudável é desenvolvido e mantido.

Assunto que continua crescendo em interesse, o número de artigos pesquisados com a palavra "*osteoporosis*" no PubMed aumentou de 1.181 publicações em 1995 para 4047 em 2017. Esse fato pode ser relacionado ao aumento da proporção de população idosa no mundo e, também ao estudo de osteoporose secundária a várias enfermidades.

Além disso, as consequências indesejáveis da OP, em particular as fraturas, que exigem custos elevados para tratamento cirúrgico e reabilitação também podem ter estimulado as pesquisas. Na revisão de literatura de novos achados realizada (ver APENDICE B B na página 58), entre os artigos que envolviam apenas o uso de EVCI e OP em MPM sete eram de nível II (RCT) e cinco eram de nível III-2 de acordo com o NHMRC; conseqüentemente, a maioria dos estudos foi realizada com grupos de controle e demonstrou resultados significativos. Houve uma grande variação no número de participantes (22 a 202) e idades (de 46 a 85,6 anos) e também nos parâmetros biomecânicos como f , duração (meses), A ou d e a_{peak} de acordo com os objetivos de cada artigo incluído.

Liphardt et al (128) usando um protocolo com f de 20 Hz (3,2 g) e duração de 22 meses, não encontrou melhorias em a qualidade dos ossos em MPM. Isso contradiz o proposto de que 1 a 5 g deve ser utilizado para redução de perda óssea pelo EVCI.

Para avaliação de OP a DXA foi a técnica mais utilizada, segundo a revisão, afirmando a relevância e acessibilidade desta técnica, quando adequadamente aplicada, para a triagem e avaliação da perda óssea.

Considerando os resultados obtidos das publicações selecionadas, foi demonstrado melhora da DMO e principalmente nos outros parâmetros (musculares e funcionais), inclusive com efeitos sobre taxa de quedas que foi reduzida (129). Além dos já conhecidos resultados, também foram demonstrados efeitos nos biomarcadores relacionados à atividade neuromuscular com influência no tecido ósseo. Essas substâncias podem permitir a avaliação dos efeitos das intervenções na prevenção ou tratamento do OP (130), pois podem elucidar alterações na fisiopatologia da perda óssea, como no funcionamento neuromuscular.

Dentre os artigos elegíveis para revisão, no estudo de Karamehmetoğlu et al (94), embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos de DMO baixos e normais nos níveis séricos de esclerostina, sugeriu-se que os osteócitos, que produzem essa substância servem como mecanismo de ativação muscular observada em EMGs enquanto submetidas a VM em POV. Uma vez que osteócitos podem ser sensíveis à estimulação mecânica e ajudar a controlar o processo de formação da matriz em resposta à vibração, eles possivelmente estão envolvidos com alterações benéficas ao tecido ósseo (94). Os autores sugeriram o uso de métodos eletrofisiológicos associado a mensuração de esclerostina para avaliar atividade neuromuscular.

O uso adequado e universal das recomendações do ISMNI pode reduzir viés e aumentar a qualidade dos estudos que envolvam EVCI, isso foi evidenciado nos diferentes métodos e parâmetros biomecânicos aplicados nos estudos experimentais; tal medida permitirá mais métodos reprodutíveis e obtenção de outros resultados.

O aumento na atividade muscular detectada pela EMGs durante EVCI pode ser atribuído ao RTV, que é semelhante ao reflexo de alongamento ou estiramento (120). Ação sobre os fusos musculares levam a um aprimoramento do circuito de alongamento reflexo, e ocasiona ativação reflexa do neurônio motor e possivelmente a intensificação da força muscular. Posteriormente, pode haver uma adaptação morfológica e/ou modificações nas concentrações de hormônios, como testosterona, cortisol e GH, o que também pode levar ao crescimento muscular e à maior força (131).

Fraqueza como consequência do repouso para recuperação ou à doença de base foi identificada como um dos principais fatores que contribuíram para a incapacidade em muitas doenças, sendo os EF forma efetiva de reduzir esse dano (59). Independentemente do tipo de POV, protocolos e parâmetros de VM utilizados no EVCI, esta modalidade de exercícios mostrou afetar a força, o poder e a funcionalidade em populações saudáveis e não saudáveis e são seguros sob condições adequadas supervisão (101, 132).

A ativação neuromuscular de membros inferiores com EVCI avaliada por EMGs em diferentes populações com condição médica foi observada, independentemente do mecanismo fisiopatológico (ver APENDICE C). Grupos com diversas doenças foram capazes de realizar adequadamente os exercícios (133). Houve aumento da atividade muscular nos membros inferiores, mesmo membros paréticos (134), principalmente relacionado ao maior a_{peak} , quer aumentando A or f (135).

Outros achados relevantes em associação foram evidenciados. O fluxo de sangue foi aumentado por vibrações mecânicas (75), bem como a funcionalidade (136).

A vibração teve influência também na força voluntária máxima (137) de agonistas e redução da atividade muscular antagonista, o que poderia afetar a espasticidade. O aumento da atividade de EMGs após EVCI pode indicar que as participantes foram capazes de recrutar mais UM do que antes. Melhor equilíbrio e ambulação, independência, capacidade de realizar atividades diárias são resultados desejados comuns ao se realizar EF. Mas quando há comprometimento do sistema loco-motor há uma tendência para evitar tais desafios, portanto, o desenvolvimento da força voluntária máxima dos músculos nos membros inferiores é importante.

Todos os efeitos descritos e avaliados na revisão sistemática adicionam informações a programas específicos de reabilitação e não dependem da área que a pessoa vive ou de outras condições, como o clima ou a segurança, o que pode afetar a possibilidade de realizar EF ao ar livre como caminhar, correr ou andar de bicicleta. No cotidiano de indivíduos em regime de reabilitação todos esses resultados podem auxiliar na definição de protocolos específicos para cada população alvo.

De forma inédita, sem outro estudo semelhante publicado, mulheres com lúpus tiveram aumentos agudos na ativação neuromuscular de VL, GM e TA durante o EVCI medido pela EMGs no estudo experimental. Em relação às hipóteses do estudo, todos os três grupos demonstraram uma melhor ativação de VL na f mais baixa implementada neste estudo, 30 Hz; e GM demonstrou a melhor ativação em 30 Hz, especialmente para controles (ver APENDICE D).

A importância de estudar diferentes categorias de EF depende do fato de que as recomendações de exercícios para alterar a mobilidade reduzida e a perda óssea devem ser adaptadas a cada grupo de necessidades e peculiaridades de doenças.

Pacientes com LES não devem se expor a radiação solar e podem ter comprometimento de movimentos secundário a dano neurológico ou por outras causas. A queixa de fadiga é frequente (4). Embora existam vários medicamentos eficazes que são utilizados para tratar OPIG (7), esses agentes não têm efeito em outros fatores de risco de fratura, como funcionalidade diminuída e composição corporal alterada.

Como observado nos resultados, se deve tomar precaução ao determinar o excesso de peso ou a obesidade em doenças reumáticas inflamatórias e também no lúpus com uso crônico de GC apenas verificando IMC; uma vez que foi demonstrado que houve discrepância entre o

IMC, percentual de gordura e FMI (138). Essas características podem ter relação com morbidade nesse grupo de enfermidades.

A ativação neuromuscular em EMGrms para músculos dos membros inferiores das populações mais velhas quando comparados aos jovens pode ser superior (120). Autores relacionaram a menor força de idosos com a maior ativação enquanto permanecem no POV funcionante, como uma tentativa de adaptação que pode resultar ainda em mais estabilidade e força muscular (125).

Embora o uso crônico de GC esteja associado à deterioração muscular (28), as mulheres avaliadas não demonstraram diferenças significativas na composição da massa magra, mesmo o grupo SLEOP com perda de DMO. Isso pode ser responsável pela ativação muscular semelhante entre os três grupos, exceto para o GM.

Estudos demonstraram aumento na ativação de VL com 30 Hz (120, 139), semelhante a esta investigação; mas todos esses estudos foram realizados em grupos de saudáveis, o que limita a comparação com uma população doente. Em estudo realizado em ataxia de Friedreich, melhores resultados foram obtidos em f menor, análogo a essa investigação (74).

Ainda é necessário responder aos efeitos moleculares do GC no músculo de sujeitos com LES que podem alterar as respostas ao impacto e às vibrações mecânicas, mas as respostas neuromusculares parecem ser semelhantes aos usuários de não GC de acordo com os resultados.

Como potencial limitação de todos esses resultados está a impossibilidade de realizar a avaliação dos dados de revisão sistemática por metanálise. Além disso, no ensaio clínico se avaliou somente os efeitos agudos. Apenas três f diferentes e uma amostra pequena foram testadas; talvez com outros parâmetros biomecânicos como menor f , maior A e um superior número de participantes, outros achados podem ser possivelmente alcançados. Finalmente, uma POV vertical foi usada, resultados diferentes podem ser observados com uma plataforma alternada.

Mais benefícios devem ser determinados a partir da pesquisa dos efeitos crônicos dos EVCI no LES, em relação a composição corporal, qualidade de vida e resultados funcionais. Um maior tamanho amostral pode contribuir para o alcance desses objetivos.

CONCLUSÃO

Pode ser concluído, conforme os resultados do estudo piloto, que os três grupos de pacientes não apresentaram diferenças em relação a outras características clínicas que potencialmente poderiam influenciar a composição corporal e perda de massa óssea, como tempo de MP e de uso dos GC.

As pacientes do grupo SLEOP demonstraram menor massa óssea de coluna lombar. Todas as participantes apresentaram sobrepeso na avaliação da gordura corporal.

Em relação a resposta avaliada pela EMG as vibrações mecânicas aplicadas nas mulheres com LES e controles, em pé em contato com a POV ligada, para realização do EVCI, ocasionam ativação neuromuscular de VL, TA e GM; especialmente na condição de 30 Hz para o VL.

Outros estudos, já em andamento e com maior tamanho amostral, investigarão e determinarão os parâmetros biomecânicos ideais, buscando otimizar o treinamento com EVCI no grupo de pacientes com LES. Dessa forma se poderá descrever os resultados da utilização desses exercícios na composição corporal, funcionalidade, potência e força muscular de mulheres com lúpus.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira RCA, Borba Neto EF, Christopoulos GB, Sato EI. The Influence of Income and Formal Education on Damage in Brazilian Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017 Aug;23(5):246-51. PubMed PMID: 28700531.
2. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Current opinion in rheumatology*. 2016 Jul;28(4):426-32. PubMed PMID: 26978130.
3. Balsamo S, da Mota LM, de Carvalho JF, Nascimento Dda C, Tibana RA, de Santana FS, et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14:263. PubMed PMID: 24011222. Pubmed Central PMCID: 3847135.
4. Andrews JS, Trupin L, Schmajuk G, Barton J, Margaretten M, Yazdany J, et al. Muscle Strength and Changes in Physical Function in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2015 Aug;67(8):1070-7. PubMed PMID: 25623919. Pubmed Central PMCID: 4515406.
5. Katz PP, Andrews J, Yazdany J, Schmajuk G, Trupin L, Yelin E. Is frailty a relevant concept in SLE? *Lupus science & medicine*. 2017;4(1):e000186. PubMed PMID: 28243456. Pubmed Central PMCID: 5294024.
6. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017 Oct;47(2):204-15. PubMed PMID: 28477898.
7. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012 Aug;52(4):580-93. PubMed PMID: 22885424.
8. Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Mello SB, Camara NO, Benatti FB, Lima FR, et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *Journal of applied physiology*. 2014 Sep 15;117(6):639-47. PubMed PMID: 25038103.
9. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2016 Feb;42(1):47-62, viii. PubMed PMID: 26611550.
10. Pioreschi A, Tikly M, McVeigh JA. A three month controlled intervention of intermittent whole body vibration designed to improve functional ability and attenuate bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014;15:403. PubMed PMID: 25433517. Pubmed Central PMCID: 4265489.
11. Iniguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2015 Oct;82(2):245-55. PubMed PMID: 26255682.

12. Gallagher JC, Tella SH. Controversies in osteoporosis management: antiresorptive therapy for preventing bone loss: when to use one or two antiresorptive agents? *Clinical obstetrics and gynecology*. 2013 Dec;56(4):749-56. PubMed PMID: 24036481. Pubmed Central PMCID: 4140184.
13. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud publica de Mexico*. 2009;51 Suppl 1:S5-17. PubMed PMID: 19287894.
14. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster JY. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008 Feb;42(2):246-9. PubMed PMID: 18055288.
15. Silva TR, Franz R, Maturana MA, Spritzer PM. Associations between body composition and lifestyle factors with bone mineral density according to time since menopause in women from Southern Brazil: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*. 2015;15(1):71. PubMed PMID: 26590953.
16. Stark C, Hoyer-Kuhn H, Knoop K, Schoenau H, Schoenau E, Semler O. [Secondary forms of osteoporosis. Special features of diagnostics in childhood and adolescence]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2014 May;73(4):335-41. PubMed PMID: 24714928. Sekundare Formen der Osteoporose. Besonderheiten der Diagnostik im Kindes- und Jugendalter.
17. Uebelhart B, Rizzoli R. [Osteoporosis]. *Revue medicale suisse*. 2015 Jan 14;11(456-457):108-13. PubMed PMID: 25799662. Osteoporose.
18. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014 Jul;142:155-70. PubMed PMID: 24176761. Pubmed Central PMCID: 4187361.
19. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *Journal of women's health*. 2014 Jul;23(7):563-72. PubMed PMID: 24766381. Pubmed Central PMCID: 4089021.
20. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical therapeutics*. 2015 Aug 1;37(8):1837-50. PubMed PMID: 26163201.
21. Melton LJ, 3rd, Looker AC, Shepherd JA, O'Connor MK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Osteoporosis assessment by whole body region vs. site-specific DXA. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005 Dec;16(12):1558-64. PubMed PMID: 15812599.
22. Lewiecki EM, Binkley N. DXA: 30years and counting: Introduction to the 30th anniversary issue. *Bone*. 2017 Nov;104:1-3. PubMed PMID: 27998716.
23. Kiebzak GM, Binkley N, Lewiecki EM, Miller PD. Diagnostic agreement at the total hip using different DXA systems and the NHANES III database. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2007 Apr-Jun;10(2):132-7. PubMed PMID: 17416539.
24. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone*. 2017 Nov;104:101-5. PubMed PMID: 28625918. Pubmed Central PMCID: 5659281.

25. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone*. 2017 Nov;104:39-43. PubMed PMID: 28041872.
26. Ponti F, Soverini V, Plazzi A, Aparisi Gomez MP, Mercatelli D, Guglielmi G, et al. DXA-assessed changes in body composition in obese women following two different weight loss programs. *Nutrition*. 2018 Feb;46:13-9. PubMed PMID: 29290349.
27. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nature reviews Rheumatology*. 2015 Feb;11(2):98-109. PubMed PMID: 25385412.
28. Guler-Yuksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified tissue international*. 2018 Jan 8. PubMed PMID: 29313071.
29. Teitelbaum SL. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015 Sep-Oct;33(4 Suppl 92):37-9. PubMed PMID: 26458014.
30. Silverman S, Curtis J, Saag K, Flahive J, Adachi J, Anderson F, et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Jan;26(1):419-20. PubMed PMID: 25257932. Pubmed Central PMCID: 4873770.
31. Pichler K, Loreto C, Leonardi R, Reuber T, Weinberg AM, Musumeci G. RANKL is downregulated in bone cells by physical activity (treadmill and vibration stimulation training) in rat with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Histology and histopathology*. 2013 Sep;28(9):1185-96. PubMed PMID: 23553492.
32. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Jun;58(6):1674-86. PubMed PMID: 18512788. Pubmed Central PMCID: 3892702.
33. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernandez Prada M, Silva-Fernandez L, Abad Hernandez MA, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:300. PubMed PMID: 26472426. Pubmed Central PMCID: 4608160.
34. Rossini M, Orsolini G, Viapiana O, Adami S, Gatti D. Bisphosphonates in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: pros. *Endocrine*. 2015 Aug;49(3):620-7. PubMed PMID: 25649760.
35. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2012 Oct;91(4):225-43. PubMed PMID: 22878667.
36. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2003 Nov;48(11):3224-9. PubMed PMID: 14613287.

37. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics*. 2010;65(11):1197-205. PubMed PMID: 21243296. Pubmed Central PMCID: 2999719.
38. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus science & medicine*. 2016;3(1):e000098. PubMed PMID: 26848397. Pubmed Central PMCID: 4731833.
39. Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, Welsing PM, Leufkens HG, Harvey NC, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Jul;26(7):1919-28. PubMed PMID: 25963232. Pubmed Central PMCID: 4483189.
40. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017 Apr;20(2):119-24. PubMed PMID: 28286988.
41. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997 May;127(5 Suppl):990S-1S. PubMed PMID: 9164280.
42. Cawthon PM, Lui LY, McCulloch CE, Cauley JA, Paudel ML, Taylor B, et al. Sarcopenia and Health Care Utilization in Older Women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2017 Jan;72(1):95-101. PubMed PMID: 27402050. Pubmed Central PMCID: 5155659.
43. Kim JK, Kim SG, Oh JE, Lee YK, Noh JW, Kim HJ, et al. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The Korean journal of internal medicine*. 2017 Nov 23. PubMed PMID: 29161801.
44. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clinics in geriatric medicine*. 2011 Aug;27(3):401-21. PubMed PMID: 21824555.
45. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017 Oct;28(10):2781-90. PubMed PMID: 28733716.
46. Cawthon PM. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2015 Oct-Dec;18(4):467-71. PubMed PMID: 26071168.
47. Lee DC, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. *Future science OA*. 2016 Sep;2(3):FSO127. PubMed PMID: 28031974. Pubmed Central PMCID: 5137918.
48. Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise. *Integrative medicine research*. 2016 Sep;5(3):182-6. PubMed PMID: 28462116. Pubmed Central PMCID: PMC5390452. Epub 2017/05/04. eng.

49. Oh JY, Chekal L, Kim SW, Lee JY, Lee DC. Comparing the Trend of Physical Activity and Caloric Intake between Lipid-Lowering Drug Users and Nonusers among Adults with Dyslipidemia: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (2010-2013). *Korean journal of family medicine*. 2016 Mar;37(2):105-10. PubMed PMID: 27073609. Pubmed Central PMCID: 4826989.
50. Freire EA, Souto LM, Ciconelli RM. Assessment measures in systemic lupus erythematosus. *Revista brasileira de reumatologia*. 2011 Jan-Feb;51(1):70-80. PubMed PMID: 21412607.
51. Borba EF, Araujo DB, Bonfa E, Shinjo SK. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):744-9. PubMed PMID: 23687065.
52. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Sep;40(9):1725. PubMed PMID: 9324032.
53. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012 Aug;64(8):2677-86. PubMed PMID: 22553077. Pubmed Central PMCID: 3409311.
54. Castrejon I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-85-95. PubMed PMID: 25365095.
55. Castrejon I, Rua-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatologia clinica*. 2014 Sep-Oct;10(5):309-20. PubMed PMID: 25022441.
56. Petri M, Bechtel B, Dennis G, Shah M, McLaughlin T, Kan H, et al. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Delphi panel. *Lupus*. 2014 Sep;23(10):1006-13. PubMed PMID: 24786783.
57. Mendoza Pinto C, Garcia Carrasco M, Etchegaray Morales I, Jimenez Hernandez M, Mendez Martinez S, Jimenez Hernandez C, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus*. 2013 Oct;22(11):1128-34. PubMed PMID: 23989736.
58. Ajeganova S, Gustafsson T, Jogestrand T, Frostegard J, Hafstrom I. Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:84. PubMed PMID: 25885788. Pubmed Central PMCID: 4407386.
59. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiological reviews*. 2017 Oct 1;97(4):1351-402. PubMed PMID: 28814614.
60. Booth FW, Rueggsegger GN, Toedebusch RG, Yan Z. Endurance Exercise and the Regulation of Skeletal Muscle Metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;135:129-51. PubMed PMID: 26477913.

61. Lambernd S, Taube A, Schober A, Platzbecker B, Gorgens SW, Schlich R, et al. Contractile activity of human skeletal muscle cells prevents insulin resistance by inhibiting pro-inflammatory signalling pathways. *Diabetologia*. 2012 Apr;55(4):1128-39. PubMed PMID: 22282161.
62. Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. *The Journal of experimental medicine*. 2012 Jun 4;209(6):1057-68. PubMed PMID: 22665702. Pubmed Central PMCID: 3371736.
63. Tracey KJ. Immune cells exploit a neural circuit to enter the CNS. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):392-4. PubMed PMID: 22304908. Pubmed Central PMCID: 4544704.
64. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2002 Dec;12(6):429-39. PubMed PMID: 12598947.
65. Thayer JF, Fischer JE. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *Journal of internal medicine*. 2009 Apr;265(4):439-47. PubMed PMID: 19019182.
66. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends in pharmacological sciences*. 2007 Apr;28(4):152-6. PubMed PMID: 17331593.
67. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and sport sciences reviews*. 2005 Jul;33(3):114-9. PubMed PMID: 16006818.
68. Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 2000 Oct;13(5):262-9. PubMed PMID: 14635294.
69. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews Rheumatology*. 2015 Feb;11(2):86-97. PubMed PMID: 25422002.
70. Prado DM, Benatti FB, de Sa-Pinto AL, Hayashi AP, Gualano B, Pereira RM, et al. Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial. *Arthritis research & therapy*. 2013 Mar 26;15(2):R46. PubMed PMID: 23531226. Pubmed Central PMCID: 3672722.
71. Kipen Y, Briganti EM, Strauss BJ, Littlejohn GO, Morand EF. Three year follow-up of body composition changes in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1999 Jan;38(1):59-65. PubMed PMID: 10334684.
72. Miozzi R, Benatti FB, Luciade de Sa Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis care & research*. 2012 Aug;64(8):1159-66. PubMed PMID: 22438298.
73. Lai Z, Wang X, Lee S, Hou X, Wang L. Effects of whole body vibration exercise on neuromuscular function for individuals with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Sep 20;18(1):437. PubMed PMID: 28931439. Pubmed Central PMCID: 5607567.

74. Herrero AJ, Martin J, Martin T, Garcia-Lopez D, Garatachea N, Jimenez B, et al. Whole-body vibration alters blood flow velocity and neuromuscular activity in Friedreich's ataxia. *Clinical physiology and functional imaging*. 2011 Mar;31(2):139-44. PubMed PMID: 21078065.
75. Herrero AJ, Menendez H, Gil L, Martin J, Martin T, Garcia-Lopez D, et al. Effects of whole-body vibration on blood flow and neuromuscular activity in spinal cord injury. *Spinal cord*. 2011 Apr;49(4):554-9. PubMed PMID: 21042329.
76. Marin PJ, Ferrero CM, Menendez H, Martin J, Herrero AJ. Effects of whole-body vibration on muscle architecture, muscle strength, and balance in stroke patients: a randomized controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2013 Oct;92(10):881-8. PubMed PMID: 23636085.
77. Goudarzian M, Ghavi S, Shariat A, Shirvani H, Rahimi M. Effects of whole body vibration training and mental training on mobility, neuromuscular performance, and muscle strength in older men. *Journal of exercise rehabilitation*. 2017 Oct;13(5):573-80. PubMed PMID: 29114533. Pubmed Central PMCID: 5667605.
78. Godinez A, Liston DB, Ayzenberg R, Toscano WB, Cowings PA, Stone LS. G-loading and vibration effects on heart and respiration rates. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2014 Sep;85(9):949-53. PubMed PMID: 25197894.
79. Pamukoff DN, Montgomery MM, Choe K, Moffit TJ, Vakula MN. The effect of whole body vibration on sagittal plane running mechanics in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized crossover trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018 Jan 30. PubMed PMID: 29407520.
80. Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG, Knehans AW. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. *Bone*. 2010 Sep;47(3):650-6. PubMed PMID: 20601282.
81. Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *European journal of applied physiology*. 2010 Mar;108(5):877-904. PubMed PMID: 20012646. Epub 2009/12/17. eng.
82. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, Cardinale M, Degens H, Felsenberg D, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2010 Sep;10(3):193-8. PubMed PMID: 20811143.
83. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2010 Dec;21(12):1969-80. PubMed PMID: 20407890.
84. Butezloff MM, Zamarioli A, Leoni GB, Sousa-Neto MD, Volpon JB. Whole-body vibration improves fracture healing and bone quality in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Acta chirurgica brasileira*. 2015 Nov;30(11):727-35. PubMed PMID: 26647791.

85. Cidem M, Karakoc Y, Ekmekci H, Kucuk SH, Uludag M, Gun K, et al. Effects of whole-body vibration on plasma sclerostin level in healthy women. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(3):404-10. PubMed PMID: 25558641.
86. Cakar HI, Cidem M, Sebik O, Yilmaz G, Karamehmetoglu SS, Kara S, et al. Whole-body vibration-induced muscular reflex: Is it a stretch-induced reflex? *Journal of physical therapy science*. 2015 Jul;27(7):2279-84. PubMed PMID: 26310784. Pubmed Central PMCID: 4540863.
87. Ritzmann R, Kramer A, Gruber M, Gollhofer A, Taube W. EMG activity during whole body vibration: motion artifacts or stretch reflexes? *European journal of applied physiology*. 2010 Sep;110(1):143-51. PubMed PMID: 20419311.
88. Cardinale M, Pope MH. The effects of whole body vibration on humans: dangerous or advantageous? *Acta physiologica Hungarica*. 2003;90(3):195-206. PubMed PMID: 14594190.
89. Von Stengel S, Kemmler W, Bebenek M, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole-body vibration training on different devices on bone mineral density. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Jun;43(6):1071-9. PubMed PMID: 20980923.
90. Zaki ME. Effects of whole body vibration and resistance training on bone mineral density and anthropometry in obese postmenopausal women. *Journal of osteoporosis*. 2014;2014:702589. PubMed PMID: 25136473. Pubmed Central PMCID: 4086652.
91. Gusi N, Raimundo A, Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7:92. PubMed PMID: 17137514. Pubmed Central PMCID: 1693558.
92. Verschuere SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschuere D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004 Mar;19(3):352-9. PubMed PMID: 15040822.
93. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Whole body vibration exercise improves body balance and walking velocity in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate: Galileo and Alendronate Intervention Trail (GAIT). *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2012 Sep;12(3):136-43. PubMed PMID: 22947545.
94. Karamehmetoglu SS, Karacan I, Cidem M, Kucuk SH, Ekmekci H, Bahadir C. Effects of osteocytes on vibration-induced reflex muscle activity in postmenopausal women. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(4):630-8. PubMed PMID: 25551934.
95. Fjeldstad C, Palmer IJ, Bembem MG, Bembem DA. Whole-body vibration augments resistance training effects on body composition in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):79-83. PubMed PMID: 19386449.
96. Sa-Caputo Dda C, Ronikeili-Costa P, Carvalho-Lima RP, Bernardo LC, Bravo-Monteiro MO, Costa R, et al. Whole body vibration exercises and the improvement of the flexibility in patient with metabolic syndrome. *Rehabilitation research and practice*. 2014;2014:628518. PubMed PMID: 25276434. Pubmed Central PMCID: 4168244.

97. Weber-Rajek M, Mieszkowski J, Niespodzinski B, Ciechanowska K. Whole-body vibration exercise in postmenopausal osteoporosis. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*. 2015 Mar;14(1):41-7. PubMed PMID: 26327887. Pubmed Central PMCID: 4440196.
98. Gomez-Cabello A, Gonzalez-Aguero A, Morales S, Ara I, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Effects of a short-term whole body vibration intervention on bone mass and structure in elderly people. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*. 2014 Mar;17(2):160-4. PubMed PMID: 23711620.
99. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Aging clinical and experimental research*. 2005 Apr;17(2):157-63. PubMed PMID: 15977465.
100. von Stengel S, Kemmler W, Mayer S, Engelke K, Klarner A, Kalender WA. [Effect of whole body vibration exercise on osteoporotic risk factors]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2009 Jul;134(30):1511-6. PubMed PMID: 19603365. Effekte eines Ganzkörpervibrationstrainings auf Parameter des Frakturrisikos.
101. de Oliveira LC, de Oliveira RG, de Almeida Pires-Oliveira DA. Effects of Whole-Body Vibration Versus Pilates Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized and Controlled Clinical Trial. *Journal of geriatric physical therapy*. 2018 Feb 12. PubMed PMID: 29443867.
102. El-Shamy S. Effect of whole body vibration training on quadriceps strength, bone mineral density, and functional capacity in children with hemophilia: a randomized clinical trial. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2017 Jun 1;17(2):19-26. PubMed PMID: 28574408. Pubmed Central PMCID: 5492316.
103. Fung EB, Garipey CA, Sawyer AJ, Higa A, Vichinsky EP. The effect of whole body vibration therapy on bone density in patients with thalassemia: a pilot study. *American journal of hematology*. 2012 Oct;87(10):E76-9. PubMed PMID: 22886910. Pubmed Central PMCID: 3845963.
104. Bell JM, Shields MD, Watters J, Hamilton A, Beringer T, Elliott M, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017 Jan 24;1:CD010899. PubMed PMID: 28117876. Epub 2017/01/25. eng.
105. Pioreschi A, Makda MA, Tikly M, McVeigh JA. In Patients with Established RA, Positive Effects of a Randomised Three Month WBV Therapy Intervention on Functional Ability, Bone Mineral Density and Fatigue Are Sustained for up to Six Months. *PloS one*. 2016;11(4):e0153470. PubMed PMID: 27073832. Pubmed Central PMCID: 4830593.
106. Farkas C, Hamilton-Wright A, Parsaei H, Stashuk DW. A review of clinical quantitative electromyography. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2010;38(5):467-85. PubMed PMID: 21175409.
107. De Luca CJ, Gilmore LD, Kuznetsov M, Roy SH. Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. *Journal of biomechanics*. 2010 May 28;43(8):1573-9. PubMed PMID: 20206934.

108. Parsaei H, Stashuk DW, Rasheed S, Farkas C, Hamilton-Wright A. Intramuscular EMG signal decomposition. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2010;38(5):435-65. PubMed PMID: 21175408.
109. Marin PJ, Hazell TJ. Effects of whole-body vibration with an unstable surface on muscle activation. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2014 Jun;14(2):213-9. PubMed PMID: 24879025.
110. Abercromby AF, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH. Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Sep;39(9):1642-50. PubMed PMID: 17805098.
111. Abercromby AF, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH. Vibration exposure and biodynamic responses during whole-body vibration training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Oct;39(10):1794-800. PubMed PMID: 17909407.
112. Fratini A, La Gatta A, Bifulco P, Romano M, Cesarelli M. Muscle motion and EMG activity in vibration treatment. *Medical engineering & physics*. 2009 Nov;31(9):1166-72. PubMed PMID: 19671494.
113. Cardinale M, Ferrari M, Quaresima V. Gastrocnemius medialis and vastus lateralis oxygenation during whole-body vibration exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007 Apr;39(4):694-700. PubMed PMID: 17414808.
114. Marin PJ, Bunker D, Rhea MR, Ayllon FN. Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2009 Nov;23(8):2311-6. PubMed PMID: 19826294.
115. Hazell TJ, Jakobi JM, Kenno KA. The effects of whole-body vibration on upper- and lower-body EMG during static and dynamic contractions. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2007 Dec;32(6):1156-63. PubMed PMID: 18059590. Epub 2007/12/07. eng.
116. Pollock RD, Woledge RC, Mills KR, Martin FC, Newham DJ. Muscle activity and acceleration during whole body vibration: effect of frequency and amplitude. *Clinical biomechanics*. 2010 Oct;25(8):840-6. PubMed PMID: 20541297.
117. Lienhard K, Cabasson A, Meste O, Colson SS. Comparison of sEMG processing methods during whole-body vibration exercise. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*. 2015 Dec;25(6):833-40. PubMed PMID: 26565598.
118. Lienhard K, Cabasson A, Meste O, Colson SS. Determination of the optimal parameters maximizing muscle activity of the lower limbs during vertical synchronous whole-body vibration. *European journal of applied physiology*. 2014;114(7):1493-501. PubMed PMID: 24719045.
119. Lienhard K, Vienneau J, Friesenbichler B, Nigg S, Meste O, Nigg BM, et al. The Effect of Whole-body Vibration on Muscle Activity in Active and Inactive Subjects. *International journal of sports medicine*. 2015 Jun;36(7):585-91. PubMed PMID: 25760148.

120. Lienhard K, Vienneau J, Nigg S, Friesenbichler B, Nigg BM. Older adults show higher increases in lower-limb muscle activity during whole-body vibration exercise. *Journal of biomechanics*. 2017 Feb 8;52:55-60. PubMed PMID: 28017295.
121. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507.
122. Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC medical research methodology*. 2009 Jun 11;9:34. PubMed PMID: 19519887. Pubmed Central PMCID: 2700132.
123. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Annals of internal medicine*. 2006 Mar 21;144(6):427-37. PubMed PMID: 16549855.
124. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*. 2003 Aug;83(8):713-21. PubMed PMID: 12882612.
125. Marin PJ, Herrero AJ, Garcia-Lopez D, Rhea MR, Lopez-Chicharro J, Gonzalez-Gallego J, et al. Acute effects of whole-body vibration on neuromuscular responses in older individuals: implications for prescription of vibratory stimulation. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2012 Jan;26(1):232-9. PubMed PMID: 22158143.
126. Wilborn C, Beckham J, Campbell B, Harvey T, Galbreath M, La Bounty P, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2005 Dec 9;2:4-31. PubMed PMID: 18500955. Pubmed Central PMCID: 2129146.
127. Carey JJ, Delaney MF. Utility of DXA for monitoring, technical aspects of DXA BMD measurement and precision testing. *Bone*. 2017 Nov;104:44-53. PubMed PMID: 28554549.
128. Liphardt AM, Schipilow J, Hanley DA, Boyd SK. Bone quality in osteopenic postmenopausal women is not improved after 12 months of whole-body vibration training. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Mar;26(3):911-20. PubMed PMID: 25567775.
129. von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011 Jan;22(1):317-25. PubMed PMID: 20306017.
130. Beck BR, Norling TL. The effect of 8 mos of twice-weekly low- or higher intensity whole body vibration on risk factors for postmenopausal hip fracture. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2010 Dec;89(12):997-1009. PubMed PMID: 21403595.

131. Giunta M, Cardinale M, Agosti F, Patrizi A, Compri E, Rigamonti AE, et al. Growth hormone-releasing effects of whole body vibration alone or combined with squatting plus external load in severely obese female subjects. *Obesity facts*. 2012;5(4):567-74. PubMed PMID: 22922806. Epub 2012/08/28. eng.
132. Borges DT, Macedo LB, Lins CAA, Sousa CO, Brasileiro JS. Effects of Whole Body Vibration on the Neuromuscular Amplitude of Vastus Lateralis Muscle. *Journal of sports science & medicine*. 2017 Sep;16(3):414-20. PubMed PMID: 28912660. Pubmed Central PMCID: 5592294.
133. Van Ruymbeke B, Boone J, Coorevits P, Vanderstraeten G, Bourgois J. Whole-body vibration in breast cancer survivors: a pilot study exploring its effects on muscle activity and subjectively perceived exertion. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 2014 Dec;37(4):371-4. PubMed PMID: 25153791.
134. Liao LR, Ng GY, Jones AY, Chung RC, Pang MY. Effects of Vibration Intensity, Exercise, and Motor Impairment on Leg Muscle Activity Induced by Whole-Body Vibration in People With Stroke. *Physical therapy*. 2015 Dec;95(12):1617-27. PubMed PMID: 26023219.
135. Alizadeh-Meghbrazi M, Masani K, Zariffa J, Sayenko DG, Popovic MR, Craven BC. Effect of whole-body vibration on lower-limb EMG activity in subjects with and without spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2014 Sep;37(5):525-36. PubMed PMID: 24986541. Pubmed Central PMCID: 4166187.
136. Silva AT, Dias MP, Calixto R, Jr., Carone AL, Martinez BB, Silva AM, et al. Acute effects of whole-body vibration on the motor function of patients with stroke: a randomized clinical trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2014 Apr;93(4):310-9. PubMed PMID: 24398576. Epub 2014/01/09. eng.
137. Tihanyi TK, Horvath M, Fazekas G, Hortobagyi T, Tihanyi J. One session of whole body vibration increases voluntary muscle strength transiently in patients with stroke. *Clinical rehabilitation*. 2007 Sep;21(9):782-93. PubMed PMID: 17875558.
138. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011 May-Jun;29(3):470-6. PubMed PMID: 21640047. Epub 2011/06/07. eng.
139. Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2003 Aug;17(3):621-4. PubMed PMID: 12930196. Epub 2003/08/22. eng.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

PROJETO DE PESQUISA: Avaliação do efeito de vibrações geradas em plataforma oscilante/vibratória em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento da massa óssea

Projeto de Pesquisa do Departamento de Biofísica e Biometria

Investigador principal: Prof. Dr. Mario Bernardo-Filho

Instituição: Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda porque a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode lhe causar. Leia com calma as informações abaixo e converse

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E OBJETIVOS: As vibrações podem ser geradas em uma plataforma oscilante/vibratória. A frequência e a amplitude são parâmetros que devem ser selecionados e ajustados às características de cada pessoa de modo que as vibrações gerem exercícios de vibração de corpo inteiro em condições favoráveis. O número total de sessões será de 48, sendo 2 sessões por semana, com duração total de 15 minutos para cada sessão. O objetivo do presente estudo é avaliar parâmetros funcionais em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico e comprometimento da massa óssea submetidos a vibrações geradas em plataforma oscilante/vibratória em condições controladas e sob observação próxima.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO: Sua participação neste estudo não terá nenhum custo monetário adicional para a senhora. Somente serão coletados dados a partir de seus registros clínicos relacionados com os procedimentos dessa pesquisa. Sua participação neste estudo não será remunerada.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Os procedimentos que o senhor realizará nesse estudo não são invasivos e não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo. Haverá coleta de sangue em 3 momentos da sua participação, no início, na fase intermediária e no término.

CONFIDENCIALIDADE: As normas brasileiras garantem o sigilo dos seus dados. As informações desse estudo, as provenientes de registros médicos e dados pessoais, são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no Hospital.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Sua participação é totalmente voluntária; a senhora não é obrigada a participar. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento para assinar em duas vias. Uma ficará com a senhora e outra com o pesquisador. A senhora ainda tem liberdade de deixar o estudo a qualquer momento sem precisar se explicar porque decidiu sair. Caso recuse participar desse estudo, a senhora não será penalizada.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES: O Investigador Principal deste estudo é o **Mario Bernardo Filho, Professor Titular da UERJ**, que pode ser encontrado na **Av. 28 de Setembro, 87, 4º andar, Departamento de Biofísica e Biometria, laboratório 3 e pelo telefone (21)2868-8332**. **Carla da Fontoura Dionello, médica**, que está realizando a tese de doutorado estará acompanhando esse estudo em todas as suas etapas. Ela também poderá ser encontrada no mesmo telefone e endereço acima. Se a senhora tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, na Av 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21)2868-8253**.

Portanto,

- 1) Eu li, ou leram para mim, o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo e duração deste estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
- 2) Concordo em participar desse estudo.
- 3) Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar desse estudo, não serei penalizada de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer ao qual tenho direito.

Nome do participante: _____ **Data:**
//___

Assinatura: _____ **Data:**
//___

Nome da testemunha: _____ **Data:**
//___

Assinatura: _____ **Data:**
//___

Nome da pessoa que apresentou o TCLE: _____ **Data:**
//___

Assinatura: _____ **Data:**
//___

APENDICE B – Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review (Artigo publicado)

J Musculoskelet Neuronal Interact 2016; 16(3): 193-203

Journal of Musculoskeletal
and Neuronal Interactions

JMNI

Review Article

Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review

C.F. Dionello^{1,2}, D. Sá-Caputo^{2,3}, H.V.F.S. Pereira², C.R. Sousa-Gonçalves², A.I. Maiworm², D.S. Morel^{1,2}, E. Moreira-Marconi^{2,3}, L.L. Paineiras-Domingos^{1,2}, D. Bembem⁴, M. Bernardo-Filho²

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ²Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, R.J, Brazil; ³Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, R.J, Brazil; ⁴Department of Health and Exercise Science, Oklahoma University, USA

Abstract

Objectives: The aim of this study was to review the literature about the effect of whole body vibration exercise in the BMD in patients with postmenopausal osteoporosis without medications. **Methods:** A systematic review was performed. **Results:** The frequency of the mechanical vibration used in the protocols has varied from 12 to 90 Hz. The time used in the protocols varied from 2 up to 22 months. Techniques with X-rays were used in nine of the twelve publications analyzed, the Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) in eight studies and the High resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in one publication. The concentration of some biomarkers was determined, as the sclerostin, the bone alkaline phosphatase, N-telopeptide X and 25-hydroxyvitamin D. Among the twelve articles analyzed, seven of them have shown an improvement of the BMD of some bone of postmenopausal women exposed to whole body vibration exercises not associated to medications; as well as modifications in biomarkers.

Keywords: Postmenopausal Women, Osteoporosis, Bone Mineral Density, Whole Body Vibration Exercise

Introduction

Menopause is one of the most important events in the life of a woman that brings several permanent physiological changes with health consequences. Menopause occurs in the climacteric cycle, which is the transition from reproductive to non-reproductive period. Menopause is a clinical condition defined retrospectively. It is the time of the final menstrual period, followed by amenorrhea for 12 months.

Postmenopausal (PM) describes the period following the final menstruation¹.

With the increase in the proportion of elderly populations in the world, and in consequence the number of postmenopausal woman (PMW), sarcopenia (the loss in skeletal muscle mass and muscle strength) and osteoporosis (low bone mass and structural deterioration of bone tissue) are important public health issues^{2,3}. Between the ages of 40 and 80 years, muscle mass decreases by 30% to 50%², leading to physical frailty, increased risk of falls, impaired mobility, and a possible contribution to several age related chronic disorders (e.g., osteoporosis, type 2 diabetes, insulin resistance, obesity and cardiovascular diseases)⁴. Dalal and Agarwal, 2015⁵ consider that the major consequences of menopause are related primarily to estrogen deficiency and that is very difficult to distinguish the consequences of this deficiency from those of aging, since aging and menopause are strongly related. It is considered that the estrogen deficiency exacerbates bone demineralization processes resulting in bone abnormal microarchitecture⁶.

Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disease that af-

The authors have no conflict of interest.

Corresponding author: Carla F. Dionello, Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Av. 28 de setembro, 87, fundos, 4º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil
E-mail: carla_dionello@yahoo.com.br

Edited by: F. Rauch
Accepted 25 March 2016



fects millions of people around the world⁷ and it is mostly observed in female population, where a significant increase in incidence is recorded after MP⁴. The World Health Organization (WHO) describes OP as a disease characterized by low bone mass and structural deterioration of bone tissue, leading to bone fragility and increased susceptibility to fractures of the hip, spine, and wrist⁴. OP has been defined by the WHO on the basis of BMD assessment, as a BMD that lies 2.5 standard deviations or more below the average value for young healthy women (a T-score of <-2.5 SD)⁸.

Weber-Rajek et al., 2015⁹ pointed out that postmenopausal osteoporosis (PMO) treatment has evolved focusing on prevention, screening, diagnosis, and early and specified therapy. However, treatment of OP is a long-term process, may be harmful, and may not be 100% preventive of its development and consequences¹⁰. This is particularly true for regimens involving drugs with potential adverse effects, or that need adherence of over 90% of time for to be effective¹⁰. It also occurs in those who cannot afford certain medication options or are in conflict with taking any medications for prolonged periods¹¹.

Nonpharmacologic approaches have been suggested for the management of women with OP, and physical activities have been considered important for maintaining bone health¹¹.

The effects of exercise on the prevention of the postmenopausal symptoms have been discussed and accepted¹². Authors have reported that postmenopausal symptoms can be prevented significantly by encouraging women over middle age to exercise regularly¹¹⁻¹³. Moreover, authors have pointed out that in the treatment of osteoporosis, physical therapy could improve the quality of life of patients and to reduce the risk of falls, that are strictly related to fractures¹². Although exercises are a widely used strategy to enhance muscle strength, flexibility and prevent bone loss in MP, there are conflicting results among the different types of exercises^{14,15}. Although the multi-component exercises may have shown significant results in the maintenance of bone mass during aging process^{11,15}, the popular walking and jogging modalities do not demonstrate uniform results, and are potentially harmful for people with impaired balance and flexibility¹⁴.

The safety of the physical activity is an important consideration in the management of the patients with osteoporosis, due to the increased risk of falls^{16,17}. Mechanical vibrations produced in oscillating/vibratory platforms (OVP) can be transmitted to the body of the patient generating whole body vibration (WBV) exercises. These WBV exercises (WBVE), in appropriate parameters, such as frequency (F), amplitude (A), peak-to-peak distance (D), and peak acceleration (a_{peak}), are considered a safe form of physical activity^{18,19}. Following the piezoelectric theory, the interaction of mechanical vibration with the structures of the body would induce the process of bone formation⁹. Moreover, WBV may affect the levels of growth hormone, parathyroid hormone and testosterone in serum^{20,21}, which may prevent sarcopenia and osteoporosis^{23,24}.

WBV exercises increase the muscular strength and power that could lead to an increased and better quality neuromus-

cular function. As cited in the review of Totony de Zepetnek (2009)²⁵ there are intrinsic several mechanisms of actions of the mechanical vibrations may be responsible for the prevention of decline, increase or maintenance of bone mass²⁵. It has been demonstrated that the fluid flow in canaliculi and bone lacunae may be increased due to the loading frequency. The mechanotransduction may be influenced by the mechanical loading adequate to increase fluid flow in bone and by the effects of forces from muscle contraction applied to bone during physical activity^{21,25}.

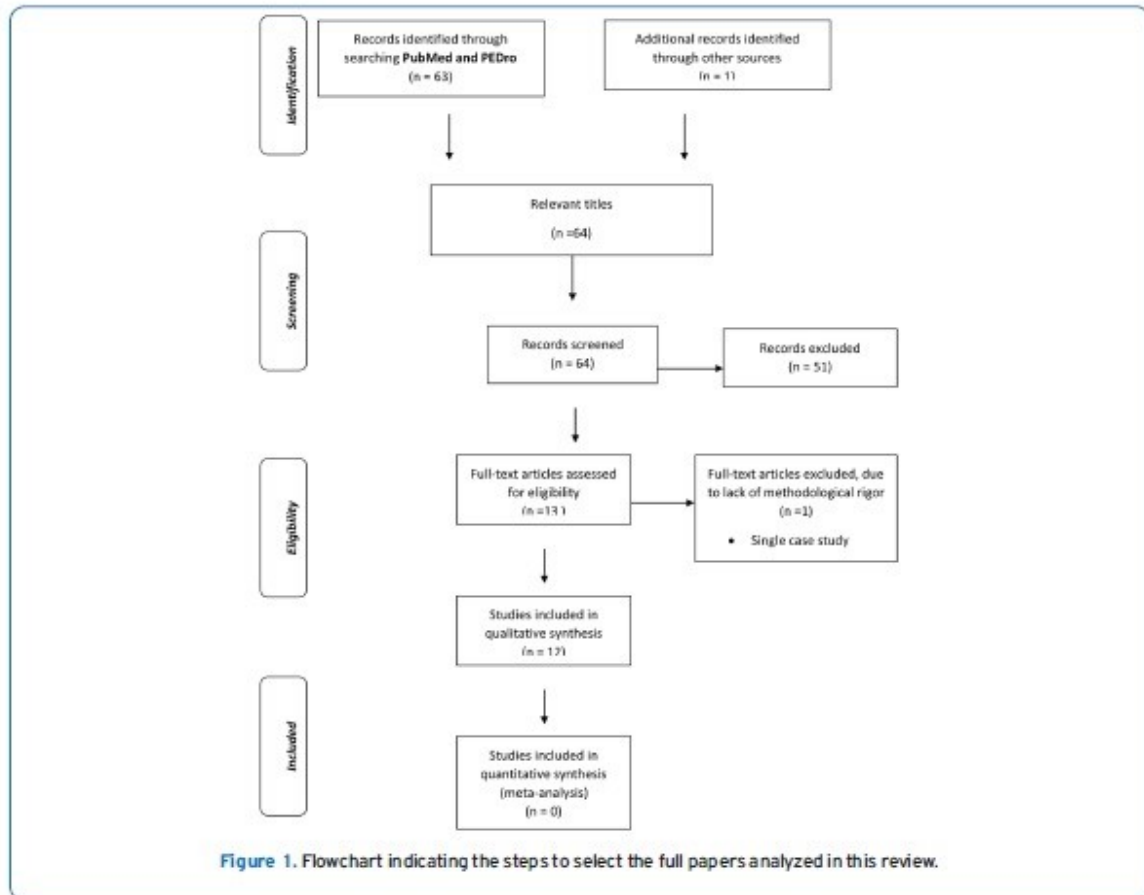
In the case of patients with OP, these findings may help to reduce the risk of falls with a consequent decrease of the bone fractures²⁰. WBVE is also one of the suggestions of the Innovative Comprehensive Active Rehabilitation of Osteoporosis (ICARO) strategy for the treatment of osteoporosis, cited by Weber-Rajek et al, with the proposal of increasing bone mass to delay the disease progress and limit its sequelae⁹.

Several biomarkers are used in clinical studies to evaluate bone metabolism and relation with exercises effects, such as osteocalcin, parathyroid hormone, bone alkaline phosphatase, calciferol, N-terminal propeptide of type I procollagen (P1NP) and C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen²⁶.

Recently it has been highlighted the influence of osteocytes in bone and muscle activation stimuli (Yavropoulou, 2014) through their expression of sclerostin²⁷. Being a *SOST* gene product, sclerostin inhibits osteoblastic bone formation²⁷. Bone disorders that downregulate sclerostin like sclerosteosis and van Buchem disease results in high bone mineral density and low risk of fractures (Sharif, 2015)²⁸. Exercise and experimental loading through mechanical stimulation of the skeleton may induce bone formation, while immobilization increases the number of sclerostin positive osteocytes. Osteocytes are able to detect mechanical strain and respond to it leading to bone formation (Cidem 2014)²⁹. Measurements of serum sclerostin levels appear useful for understanding the mechanisms by which osteocytes respond to hormonal, physical (like mechanical vibration) and pharmacological stimuli, but other issues regarding gender, genetics and physiological differences must be cleared²⁷.

Despite the already demonstrated effectiveness of the WBVE to manage OP, the protocols are not consensual, due the variation of the parameters of mechanical vibrations and other physical parameters¹⁸. Moreover, in some studies, the participants are also taking medications, besides the utilization of the WBVE³⁰. The first published meta-analysis on the effects of WBV in OP was in 2010, by Slatkovska et al. In their analysis, it was excluded studies in which patients were taking medications, or that protocols lasted less than 6 months³¹. Amongst other conclusions, the authors highlighted the importance of the positioning of patients in the platforms, since the effects of mechanical vibrations may vary according to postural and anatomical differences³¹.

The aim of this study was to review recent literature and highlight novel findings on the effect of whole body vibration exercise on the BMD in women with PMO without medications.



Material and methods

Search strategy used to find the publications

Three reviewers independently accessed bibliographical databases in the Universidade do Estado do Rio de Janeiro on November 1st 2015; two searches were performed.

In the first, the keyword "osteoporosis" was searched in the PubMed database to verify the number of publications (NP) in ten years (1995-2015). All the publications were considered in this study. In the second, the keywords "whole body vibration" and "postmenopausal women" were searched together in the PubMed and PEDro databases. All these publications were screened following the exclusion and inclusion criteria. About the databases used, briefly, PubMed comprises more than 24 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals and online book (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) and PEDro is the Physiotherapy Evidence Database and it is a free database of over 29 thousand randomized trials, systematic reviews and clinical practice guidelines in physiotherapy (<http://www.pedro.org.au>).

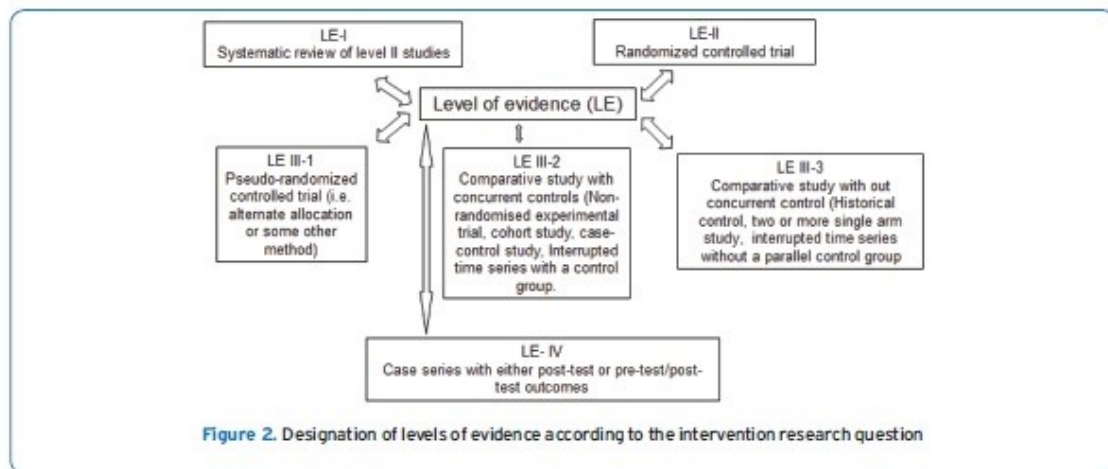
Exclusion criteria to select the publications

Exclusion criteria allowed the elimination of unnecessary publications identified in the second search. Papers were excluded if they were: (i) published in a language different of the English; (ii) review articles; (iii) with combined treatments, (iv) case reports and findings not related to the bone.

Inclusion criteria to select the publications

In the search with the keywords "whole body vibration" and "postmenopausal women", all the publications found in the databases (PubMed and PEDro) were preliminarily considered to be included in this current review. Papers from personal files of the authors were selected first.

To be included in this review, all studies investigating the effects of WBV on the bone of PMW needed to fulfill the following criteria: be a randomized controlled trial (RCT); be a single group experimental study (crossover designs) in the absence of RCT's; and published in the English language. Studies were



included if the PMW were taking supplementation of vitamin D and/or performed static or dynamic exercises on an OVP.

As the three reviewers carried out the searches for publications independently, they then decided which publications should be excluded from the search results. Full papers were included for this literature review if they met the search criteria and described a study using WBV generated by an OVP used for the evaluation or treatment of PMW independently on the year of the publication. Three of the authors independently abstracted data and disagreements were resolved by consensus.

A flowchart (Figure 1), based in the PRISMA analysis, was done to show the steps in the selection of the full papers analyzed in this review³².

Levels of evidence (LE) of the selected papers

Included studies were classified according to the National Health and Medical Research Council Hierarchy of evidence (NHMRC, 2003-2007)³³ (Figure 2).

Each article was assigned to one reviewer, crosschecked by a second reviewer and when there was disagreement, a third researcher was consulted and the issue discussed until consensus was reached.

Data analysis

Data was not comparable and therefore statistical pooling was not appropriate. The results of the findings of this review were summarized in a narrative form.

Results

In the Table 1 is shown the number of publications searched of with the keyword "osteoporosis" in the PubMed (November 1st 2015) in ten years. It is possible to verify

Table 1. Number of publications containing the keyword "osteoporosis" in PubMed from 1995 to 2015.

Year	Number of publications
1995	1181
2000	1988
2007	2884
2008	2951
2009	3047
2010	3147
2011	3369
2012	3472
2013	3584
2014	3775
2015	3502

Table 2. Total number of publications with the keywords "whole body vibration" and "postmenopausal women" in two databases from 1995 to 2015.

Database	Number of publications
PubMed	39
PEdro	24

that the NP has increased in the various years as well as the awareness strategy, possibly demonstrating popularity, due to the burden of the disease³¹.

In the Table 2 is shown the total number of publications

Table 3. Levels of evidence (LE), aims, applied protocols, tools, outcomes and conclusions of the studies on the effects of WBVE on BMD.

Reference	LE	Aim of the study	Protocol	A or D / ρ_{max}	Foot-wear ^a	Tools	Outcomes	Conclusions
Lignard et al. 2015 ⁴⁴	III-2	To verify if WBVT will improve or maintain bone microarchitecture and bone strength in osteoporotic postmenopausal women.	22 women (50-65 yr) received WBVT for 2-3 sessions/wk (22 mos) and were compared with 20 controls. The WBVT group, WBV (3-4 mm) at 20 Hz applied for 10 min per training day (in ten sets of 1 min with vibration and 1 min break between vibration bouts).	A=4 mm / 1.2 g	Not specified	Bone outcomes were measured by HR-pQCT and finite element estimated bone strength. Balance and jump performance and MVC of knee flexor and extensor muscles were recorded.	Total BMD, cortical area, cortical thickness, and cortical porosity all decreased in both groups. WBVT did not affect the response. All other bone outcomes were not affected by WBVT or time. No difference in measures of balance, jump height, and MVC due to WBVT were detected.	WBVT did not lead to improved bone quality in postmenopausal osteoporotic women after 12 mos of training compared to controls, and there were no detected benefits related to balance and muscle strength outcomes.
Karameli-Metajoli et al. 2014 ⁴⁷	III-2	To assess whether osteocytes have a response on reflex myoelectrical activity during WBV in postmenopausal women.	Participants (56.8 ± 6.5 yr) were classified into 2 groups: the low BMD group (n = 37) and normal BMD group (n = 43). Two sets of WBV (amplitude 2 mm, frequency 40 Hz, set duration: 30 s) were used for all participants. There was a rest period of 10 s between sets.	A=2 mm / 6.4 g	bare feet	Hip BMD was measured using DXA. SE data from the adductor longus muscle were processed to obtain vibration-induced reflex myoelectrical activity. Changes in plasma sclerostin (SOST) levels with WBV were expressed as a standardized vibration-induced SOST index.	The vibration-induced SOST index was 1.03 ± 0.24 in the low BMD group and 0.99 ± 0.33 in the normal BMD group. For plasma SOST levels, no group-by-time interaction was found. The resting myoelectrical activities of adductor muscles increased during WBV in both groups. However, there was no significant difference in the main effects of WBV on resting myoelectrical activity between the groups.	This study suggests that osteocytes serve as mechanoreceptors of reflex electromyography during WBV. The vibration-induced plasma SOST index was found to be a significant independent predictor of the vibration-induced reflex myoelectrical activity of the adductor muscle in both groups.
Safirovska et al. 2014 ⁴⁸	I	To examine the effect of WBV on calcaneus by QUS measurements, which has rarely been examined.	A single-centre, 12-mos, randomized controlled trial. 202 postmenopausal women (53.5-67.5 yr) with BMD T score between -1.0 and -2.5, not receiving bone medications, were asked to stand on a 0.3 g WBV platform oscillating at either 90- or 30-Hz for 20 consecutive minutes daily, or to serve as controls. Calcium and vitamin D were provided to all participants.	D=50 μm / 0.3 g	bare feet	BLUA, speed of sound, and QUS index were obtained as pre-specified secondary endpoints at baseline and 12 mos by using a Sonometer. 12-mos WBV did not improve QUS parameters in any of analyses.	Most of the analyses showed no statistical differences between the WBV groups and the CG, but the mean calcaneal BLUA decreased in the 90 and 30-Hz WBV groups and increased in the control group. Decreases in BLUA in the 90 and 30-Hz or combined WBV groups were different from the CG in a few of the analyses in both heel randomized participants, as well as in analyses excluding participants who had missing QUS measurement and those who initiated no more therapy or were <80% adherent.	Although there are consistent trends, not all analyses reached significance. 0.3 g WBV at 90 or 30 Hz prescribed for 20 min daily for 12 mos did not improve any QUS parameters, but instead resulted in a decrease in calcaneal BLUA in PMW in several analyses.
Zaki, 2014 ⁴⁹	III-2	To evaluate the impact of two exercise programs, WBV and resistance training on BMD and anthropometry in obese postmenopausal women.	Eighty Egyptian obese postmenopausal women (50-69 yr, with body mass index ranged between 30-36 kg/m ²). The exercise prescription consisted of WBV and resistance training (8 mos). In the first session of training, the WBV group performed three sets of 1 min vibration with a frequency of 16 Hz, separately by 1-min resting periods. The training load increased during the following sessions, increasing by one set every session until the 10 sets of WBV that is considered to be the load of this intervention.	Not specified	Not specified	BMD (DEXA) and anthropometrical parameters were measured at the beginning and at the end of the study. Changes from baseline to eight months in BMD and anthropometric parameters were investigated.	BMD at the greater trochanter, at ward's triangle, and at lumbar spine were significantly higher after physical training, using both WBV and resistance training. Moreover, both exercise programs were effective in BMI and waist to the hip ratio. Simple and multiple regression analyses showed significant associations between physical activity duration and BMD at all sites. The highest values of R(2) were found for the models incorporating WBV plus BMI.	The study suggests that both types of exercise modalities had a similar positive effect on BMD at all sites in obese postmenopausal women. Significant association was noted between physical activity and anthropometric variables and BMD measures at all sites.
Lai et al. 2013 ⁴⁶	I	To investigate the effect of high-frequency and high-magnitude WBV on the BMD of the lumbar spine in PMW.	Study randomized 28 postmenopausal women (66-69 yr) into either the WBV group or the CG for a 6-mos trial. The WBV group received an intervention of high-frequency (30 Hz) and high-magnitude (0.2 g) WBV in a natural full-standing posture for 5 min, three times per wk.	D=2 mm / 3.2 g	bare feet	DEXA was used to measure the lumbar BMD of the two groups before and after the intervention.	Six months later, the BMD of the WBV group had significantly increased, while that of the control group had decreased. The comparison between the two groups showed that the BMD of the WBV group had increased significantly.	This study found that 6 mos of high-frequency and high-magnitude WBV yielded benefits to the BMD of the lumbar spine in PMW, and could therefore be provided as an alternative exercise.

Table 3. (Continued from previous page).

Reference	LE	Aim of the study	Protocol	A or D / Δ_{peak}	Footwear ¹⁴	Tools	Outcomes	Conclusions
Turner et al. 2011 ²⁶	II	To examine the effects of two doses low-frequency (1.2 Hz), low-magnitude (0.3 g), WBV on markers of bone formation and resorption in postmenopausal women.	46 women (59.8 ± 6.2 y) were randomized into a sham vibration control group, one time per wk vibration group (1 x/wk, frequency 1.2 Hz, 0.5 mm peak-to-peak displacement), or three times per wk vibration group (3x/wk). Vibration exposure consisted of 20 min of intermittent vibration for the 1x/wk and 3x/wk groups, and sham vibration (0.1 g) for the CG for 2 mos.	D=0.5 mm / <1 g		Double-blinded primary outcome measures were urine markers of bone resorption: NTx/Cr and bone formation: bone ALP.	NTx/Cr was reduced in the 3x/wk vibration group but not in the 1x/wk vibration group compared with sham control. No effect of time or group allocation was observed on the bone formation marker ALP.	Low-frequency, low-magnitude vibration 3x/week for 2 mos in PMW results in a significant reduction in NTx/Cr, a marker of bone resorption, when compared with sham vibration exposure.
Beck and Norling 2010 ¹⁰	II	To observe the effect of low- and higher intensity WBV on risk factors for hip fracture in postmenopausal women.	Forty-seven women (71.5 ± 9.0 yrs) completed the 8 mo randomized controlled trial designed to examine the influence of twice-weekly low-intensity WBV (15 min, 30 Hz, 0.3 g) or higher intensity WBV (2 x 3 min, 1.25 Hz, 1 g).	D=0.5 mm / 0.3 g x 1 g	Not specified	Anthropometrics, bone (whole body, hip, spine, forearm, and heel), muscle (wall squat and chair rise), and balance (tandem walk and single leg stance) were determined. Physical activity, daily calcium, and compliance were recorded.	There were no between-group differences in any measure at 8 mos, but within-group effects were evident. Controls lost bone at the trochanter and lumbar spine, whereas WBV groups did not. WBV subjects improved wall squat and chair rise performance.	Eight mos of twice-weekly WBV may reduce bone loss at the hip and spine and improve lower limb muscle function. These changes may translate to a decreased risk of falls and hip fracture.
Von Stengel et al. 2011 ²⁴	II	To determine the effect of different WBV devices on BMD and neuromuscular performance.	108 postmenopausal women (65.8 ± 3.5 y) were randomly allocated to 1) rotational vibration training (RVT), i.e., 12.5 Hz, 12 min, 12 mo, three sessions per week, for 15 min, including dynamic squat exercises; 2) vertical vibration training (VVT), i.e., 35 Hz, 1.7 mm, as above; and 3) a wellness CG, i.e., two blocks of 10 low-intensity gymnastics sessions.	D=1.2 mm / 3.7 g	Not specified	BMD was measured at the hip and lumbar spine at baseline and after 12 months of training using DXA. Maximum isometric leg extension strength and leg power were determined using force plates.	A BMD gain at the lumbar spine was observed in both vibration VT groups (RVT and VVT), which was significant compared with the CG value for RVT and borderline non-significant for VVT. In the neck region, no significant treatment effect occurred. Neck BMD values tended to increase in both VT groups and remained stable in CG. Both VT groups gained maximum leg strength compared with CG, whereas power measurements did not reach the level of significance.	WBV training is effective for reducing the risk for osteoporosis by increasing lumbar BMD and leg strength.
Verschueren et al. 2011 ²²	II-2	To study the potential benefit of WBV (given a conventional or a high dose of daily vitamin D supplementation) in improving strength, muscle mass, and bone density in postmenopausal women.	In a 2 x 2 factorial design trial, 113 institutionalized females (73.1–85.6 y) were randomly assigned either to a WBV or a no-training group (6 mo), receiving either a conventional dose (880 IU/day) or a high dose (1600 IU/day) of vitamin D ₃ . The frequency of the vibration was 30 to 40 Hz, the acceleration of 1.6 to 2.2 g, the longest duration of vibration loading without rest from 15 to 60 s, and the rest period between exercises loading without rest from 60 up to 5 s.	D<1 mm / 1.6 upto 2.2 g	Not specified	Isometric and dynamic strength, leg muscle mass, and hip BMD (DEXA) were evaluated. Additionally, serum 25(OH)D levels were compared between conventional and high-dose supplementation.	After 6 mos of treatment, dynamic muscle strength, hip BMD, and serum vitamin D levels improved significantly in all groups, whereas isometric strength and muscle mass did not change. When compared with no training, the WBV program did not result in additional improvements. When compared with 880 IU, a high dose of 1600 IU of vitamin D did result in higher serum vitamin D levels but did not result in improvements.	In institutionalized women older than 70 years, the WBV training protocol tested is not more efficient in enhancing muscle mass, strength, and hip BMD compared with vitamin D supplementation. A higher dose of 1600 IU of vitamin D does not provide additional musculoskeletal benefit in this population compared with conventional doses.

searched with the keywords "whole body vibration" and "postmenopausal women" in the databases PubMed and PEDro, it was found more publications with this keyword in PubMed.

Figure 1 shows the flowchart²² indicating the steps to select the full papers analyzed in this review using the keywords "whole body vibration" and "postmenopausal women". Of the 64 papers screened, only 12 have reached the inclusion and exclusion criteria. Some of the publications were in duplicate, or were reviews, were in a language different of the English or were cases reports. Moreover, the publications that did not evaluate bone metabolism were excluded.

Of the twelve included studies, seven were in the Level II (RCT) and five Level III-2 according to the NHMRC²³. The main objective of the all the selected papers were to verify whether WBVE were effective for the management of PMO considering the parameters related to the bone improvement.

The number of participants was 1,002 and this ranged from 22 (Liphardt et al, 2015)³⁴ to 202 (Slatkowska et al, 2014)³⁵. The ages varied from 46 (Lai et al, 2013)³⁶ up to 85.6 (Verschuere et al, 2011)²² years old.

Table 3 shows the descriptions of the level of evidence of the publications, the aims of the studies, characteristics of the participants and the protocols used to the management of PMW with WBVE. The parameters for evaluation of WBVE effects recommended by the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (ISMNI)⁹ were calculated if other parameters were provided.

Not all studies followed the ISMNI recommendations when describing their protocols, nor the studies were comparable since different parameters were used. The frequency of the mechanical vibration used in the protocols has varied from 12 to 90 Hz; the amplitude or peak-to-peak displacement varied from <1 mm to 12 mm, the peak acceleration from <1 to 8.3 *g*. The duration of the protocols varied from 2 months to 22 months, according to the aim of the study.

The tools for evaluation, the outcomes and the conclusion of the selected articles is also demonstrated in Table 3; and through their findings it is possible to observe effects of the use of WBVE in PMO. Techniques with X-rays were used in nine of the twelve publications analyzed, the Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA or DXA) in eight studies and High resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in one publication³⁴.

Karamehmetoglu et al, 2014³⁷ has performed a study to assess whether osteocytes had an effect on reflex myoelectrical activity through eletromiography study and serum sclerostin levels with a protocol with WBV. Although the activity was diminished in all PMW there was no significant differences among the PMW with or without OP.

Other serum/urinary concentrations of some biomarkers were evaluated, like the bone alkaline phosphatase (Bone ALP) (Turner et al, 2011, Bemben et al, 2010)^{20,38}, the N-telopeptide X (NTx) as well as the N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen normalized to creatinine ratio (NTx/Cr) (Turner et al, 2011)³⁸; and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] (Verschuere et al, 2011)²².

Turner et al, 2011 have shown that WBV 3 times/week

for a short period (2 months) in PMW with OP resulted in a significant reduction in urinary NTx/Cr ratio, possibly reflecting diminished bone resorption³⁸. In the study performed by Verschuere et al (2011) the comparison of two groups with high or low doses of oral vitamin D submitted or not to WBV, demonstrated the positive effects of WBVE on leg strength²².

Among the twelve articles analyzed, seven of them have shown improvement of the BMD PMW exposed to whole body vibration exercises.

Discussion

Osteoporosis is a skeletal disease that leads to the structural deterioration of bone tissue and has been increasingly studied throughout the years⁸. Several pharmacological therapies are used to treat this disease and consequently adverse events may occur with undesirable results^{6,7,10}.

The number of articles searched with the keyword "osteoporosis" in the PubMed increased from 1,181 publications in 1995 to 3,502 publications in 2015. This fact can be related to the increase in the proportion of elderly population in the world, and in consequence the number of PMW. Moreover, the undesirable consequences of osteoporosis, in particular the fractures^{7,8,11}, that demands high costs for surgical treatment and rehabilitation may also have stimulated investigations about OP. Several awareness campaigns on osteoporosis are regularly performed by health services throughout the world⁶.

The articles involving only the use of WBV exercises as therapy were selected in PubMed and PEDro databases. Amongst the 12 selected, seven were Level II (RCT) and five were Level III-2 according to the NHMRC; consequently, most of the studies were performed with control groups and demonstrated significant results.

There was a large variation on the number of participants (22 to 202) and ages (from 46 to 85.6 years old). As shown in Table 3, the biomechanical parameters as frequency (Hz), duration (months), amplitude or peak-to-peak displacement (mm) and peak acceleration (in multiples of *g*) according to the aims of the study were discrepant.

It is curious that Turner et al, 2011³⁸ using low frequency for 2 months, with less <1 *g* of peak acceleration reported a significant reduction of a marker of bone resorption when compared with sham vibration exposure. Liphardt et al, 2015³⁴, using a protocol with a frequency of 20 Hz (3.2 *g*) and a duration of 22 months, did not find improvements in the bone quality in postmenopausal women. This contradicts the proposed a_{peak} range of 1 to 5 *g* in which bone loss is supposed to be decreased by WBVE²⁵.

Amongst the different tools (Table 3) used to evaluate the effect of the WBV exercises in PMO, it was mostly (eight of the twelve publications) used DEXA, affirming the relevance and accessibility of this technique, when adequately applied, for the screening and evaluation of bone loss. The HR-pQCT may be more accurate technique to evaluate bone microarchitecture, but it is not as accessible for large popu-

lations studies. In the one publication that used this technique (Liphardt et al, 2015)³⁴, no alterations in bone characteristics were found. This technique is more frequently applied for research purposes.

Considering the findings presented in this review, the majority of studies have shown an improvement of the BMD or other parameters regarding muscle, bone and functional outcomes, like reduction of falls^{24,39} in postmenopausal women exposed to WBVE⁹.

But aside these already known important outcomes, it was also demonstrated effects on biomarkers that are related to muscle/bone activity. These substances may permit the evaluation of the interventions effects on the prevention or treatment of OP⁴⁰, because they may elucidate alterations in the physiopathology of bone loss.

In the selected articles of this review bone alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, sclerostin and N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen normalized to creatinine (NTx/Cr) were analyzed^{27,38}.

Sclerostin is a contemporary target for new medications that are being evaluated to treat OP²⁸.

In the study by Karamehmetoğlu et al, although there was no significant difference between the low and normal BMD groups in terms of the effects on vibration induced reflex myoelectrical activity through sclerostin detection, it was demonstrated that osteocytes serve as a mechanoreceptor of reflex electromyography (EMG) during WBV³⁷. Since osteocytes may be sensitive to mechanical stimulation and help to control the matrix formation process in response to vibration, they are considered to cause changes within bone tissue²⁷. Therefore, it was suggested that osteocytes subjected to mechanical stimulation also affect muscle activity and it may be possible to assess *in vivo* the response of the bone to mechanical loading using electrophysiological methods and its consequences by sclerostin measurements^{29,37}.

To our knowledge, this is the first review to point out the potential use of serum sclerostin, and its evaluation regarding bone loss and muscle activity concerning WBVE.

More clarification that is accurate is needed to determine the relationships between biochemical factors, individual characteristics regarding genetics and environmental factors, muscle and bone structure, and biomechanical parameters of the therapy with WBVE for PMO. In addition, the evaluation of WBVE effects with associated oral calcium and vitamin D, as well as hormonal replacement therapy, may determine the benefits that may be comparable to traditional pharmacological therapy for OP without the adverse events. The proper and universal use of the ISMNI recommendations may reduce bias and enhance quality of studies until consensus is not achieved.

In conclusion, WBVE are relevant non-pharmacological option, as one of the modalities of exercises recommended for the management of postmenopausal osteoporosis. More studies must be performed to the establishment of the parameters for protocols as well as relevant outcomes.

Author's Contributions

CD, DSC, EMM, HPV and MBF participated in the conception and design of the study, as well, preparing the manuscript. CD, HPV, DSM, DB, and MBF coordinated the clinical approaches of the study. DSC, CRG, AM, and L did the searches in the databases and aided in the selection of the papers to be discussed in the manuscript. EMM, DSC and CD aided in the corrections of the Tables. MBF have done the final version of the manuscript. MBF conceived the protocol, obtained funding and oversaw the study. All the authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the Brazilian Government agencies (CNPq, FAPERJ) and UERJ for the support.

References

1. Silva TR, Franz R, Maturana MA, Spritzer PM. Associations between body composition and lifestyle factors with bone mineral density according to time since menopause in women from Southern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2015;15(1):71.
2. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(11):1091-6.
3. Iniguez-Ariza NM and Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 2015;82(2):245-55.
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1):23-57.
5. Dalal PK and Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry* 2015; 57(Suppl 2):S222-32.
6. McClung MR. Late skeletal effects of early menopause. *Menopause* 2015;22(10):1027-9.
7. Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010. *Osteoporos Int* 2015;26(7):1919-28.
8. Kling, JM, Clarke, BL and Sandhu, NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(7):563-72.
9. Weber-Rajek M, Mieszkowski J, Niespodziński B, Ciechanowska K. Whole-body vibration exercise in postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny* 2015; 14(1): 41-7.
10. Reid IR, Black DM, Eastell R, et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic Acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):557-63. doi: 10.1210/jc.2012-2868.
11. Rizzoli R. Osteoporosis: non-hormonal treatment. *Climacteric* 2007;10(Suppl.2):74-8.
12. Rizzoli R, Reginster JY, Aral JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int* 2013;93(2):101-20.
13. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in

- older adults. *Osteoporos Int* 2013;24(5):1555-66.
14. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, et al. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med* 2012;42(4):301-25. doi: 10.2165/11597670-000000000-00000.
 15. Sota T, Matsuo S, Uchida Y, Hagino H, Kawai Y. Effects of lower body positive pressure on cardiovascular responses during walking in elderly women. *Physiol Res* 2013;62(6):653-62.
 16. Gerdhem P. Osteoporosis and fragility fractures: Vertebral fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(6):743-55.
 17. Howe TE, Shea B, Dawson LJ. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):000333.
 18. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10(3):193-8.
 19. Sá-Caputo D, Ronikelli-Costa P, Carvalho-Lima RP, et al. Whole body vibration exercises and the improvement of the flexibility in patient with metabolic syndrome. *Rehabil Res Pract* 2014;2014:628518.
 20. Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG, Knehans AW. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. *Bone* 2010;47(3):650-6.
 21. Rauch F. Vibration therapy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(Suppl.4):166-8.
 22. Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, et al. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011;26(1):42-9.
 23. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, et al. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):352-9.
 24. Von Stengel S, Kemmler W, Bebenek M, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole-body vibration training on different devices on bone mineral density. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(6):1071-9.
 25. Totony de Zepetnek JO, Giangregorio LM, Craven BC. Whole-body vibration as potential intervention for people with low bone mineral density and osteoporosis: a review. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(4):529-42. Review.
 26. Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). *J Bone Miner Metab* 2013;31(1):1-15.
 27. Yavropoulou MP, Xygonakis C, Lolou M, et al. The sclerostin story: From human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones* 2014;13(4):476-487.
 28. Sharifi M, Ereifej L, Lewiecki EM. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:149-156.
 29. Çidem M, Karakoç Y, Ekmekçi H, et al. Effects of whole-body vibration on plasma sclerostin level in healthy women. *Turk J Med Sci* 2014;44:404-410.
 30. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Whole body vibration exercise improves body balance and walking velocity in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate: Galileo and Alendronate Intervention Trial (GAIT). *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(3):136-43.
 31. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21(12):1969-80. doi: 10.1007/s00198-010-1228-z.
 32. Liberati A, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):e1-34.
 33. Merlin T, Weston A and Toohar R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:34.
 34. Liphardt AM, Schipilow J, Hanley DA, Boyd SK. Bone quality in osteopenic postmenopausal women is not improved after 12 months of whole-body vibration training. *Osteoporos Int* 2015;26(3):911-20.
 35. Slatkowska L, Beyene J, Alibhai SM, Wong Q, Sohail QZ, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on calcaneal quantitative ultrasound measurements in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Calcif Tissue Int* 2014;95(6):547-56.
 36. Lai CL, Tseng SY, Chen CN, et al. Effect of 6 months of whole body vibration on lumbar spine bone density in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2013;8:1603-9.
 37. Karamehmetoğlu S, Karacan I, Çidem M, et al. Effects of osteocytes on vibration-induced reflex muscle activity in postmenopausal women. *Turk J Med Sci* 2014; 44:630-38.
 38. Turner S, Torode M, Climstein M, et al. A randomized controlled trial of whole body vibration exposure on markers of bone turnover in postmenopausal women. *J Osteoporos* 2011;710387.
 39. von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011;22(1):317-25.
 40. Beck BR, Norling TL. The effect of 8 mos of twice-weekly low- or higher intensity whole body vibration on risk factors for postmenopausal hip fracture. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(12):997-1009.
 41. Zaki, ME. Effects of whole body vibration and resist-

- ance training on bone mineral density and anthropometry in obese postmenopausal women. *J Osteoporos* 2014; 2014:702589.
42. Marín PJ, Bunker D, Rhea MR, Ayllón FN. Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. *J Strength Cond Res* 2009;23(8):2311-6.

APENDICE C – Do whole body vibration exercises affect lower limbs neuromuscular activity in populations with a medical condition? A systematic review (Artigo publicado)

Restorative Neurology and Neuroscience 35 (2017) 667–681
DOI 10.3233/RNN-170765
IOS Press

667

Do whole body vibration exercises affect lower limbs neuromuscular activity in populations with a medical condition? A systematic review

Carla Fontoura Dionello^{a,b,*,†}, Patrícia Lopes de Souza^{a,b}, Danubia Sá-Caputo^{a,b,c},
Danielle Soares Morel^{a,b}, Eloá Moreira-Marconi^{b,d}, Laisa Liane Paineiras-Domingos^{a,b},
Eric Heleno Freire Ferreira Frederico^{b,c}, Eliane Guedes-Aguiar^{b,f}, Patricia de Castro Paiva^{b,g},
Redha Taiar^h, Xavier Chimentin^h, Pedro J. Marínⁱ and Mario Bernardo-Filho^b

^aPrograma de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^bLaboratório de Vibrações Mecânicas e Práticas Integrativas e Complementares; Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^cCurso de Fisioterapia, Faculdade Bezerra de Araújo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^dPrograma de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^ePrograma de Pós-Graduação em Biociências, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^fPrograma de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

^gMestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^hUniversité du Reims Champagne Ardenne, Moulain de la Housse, Reims, France

ⁱCyMO Research Institute, Valladolid, Spain

Abstract.

Background: The use of surface electromyography (sEMG) to evaluate muscle activation when executing whole body vibration exercises (WBVE) in studies provide neuromuscular findings, in healthy and diseased populations.

Objectives: Perform a systematic review of the effects of WBVE by sEMG of lower limbs in non-healthy populations.

Methods: The search using the defined keywords was performed in PubMed, PEDRo and EMBASE databases by three independent researchers. Applying the PRISMA statement several studies were selected according to eligibility criteria and organized for the review. Full papers were included if they described effects of WBVE for the treatment of illnesses, evaluated by sEMG of lower limbs independently on the year of the publication; in comparison or associated with other treatment and evaluation techniques.

*Corresponding author: Carla Fontoura Dionello, Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro,

Av. 28 de setembro, 87, fundos, 4º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20551-030, Brazil. Tel./Fax: +55 21 28688332; E-mail: carla_dionello@yahoo.com.br.

Results: Seven publications were selected; two in spinal cord injury patients, one in Friedreich's ataxia patients, three in stroke patients and one study in breast cancer survivors. Reported effects of WBV in were muscle activation by sEMG and also on strength, blood flow and exercise resistance; even in paretic limbs.

Conclusion: By the use of sEMG it was verified that WBVE elicits muscle activation in diseased population. These results may lead to the definition of exercise protocols to maintain or increase muscular activation. However, due to the heterogeneity of methods among studies, there is currently no consensus on the sEMG signal processing. These strategies might also induce effects on muscle strength, balance and flexibility in these and other illnesses.

Keywords: Electromyography, muscle, whole body vibration, rehabilitation

1. Introduction

The guidance of the practice of exercises to the treatment of an illness must consider the effectiveness and safety of the physical activity and the capacity of the diseased individuals in performing what is suggested (Alvarez-Barbosa et al., 2014; Burke, Franca, Meneses, Pereira, & Marques, 2012).

The whole body vibration exercises (WBVE) have been extensively studied and are considered effective and safe when practiced by healthy and non-healthy people and different age groups (Cardinale, Soiza, Leiper, Gibson, & Primrose, 2010; Cochrane et al., 2008; Lee et al., 2017; Santin-Medeiros, Santos-Lozano, Cristi-Montero, & Garatachea Vallejo, 2017). The oscillating/vibratory platforms (OVP) can transmit mechanical vibrations to the body when in contact with the platform, generating WBVE (Cardinale & Bosco, 2003; Cardinale & Rittweger, 2006; Cardinale & Wakeling, 2005; Dionello et al., 2016; Swe, Benjamin, Tun, & Sugathan, 2016). The WBVE, in adequate biomechanical parameters such as frequency (f), amplitude (A), peak-to-peak displacement (D), and peak acceleration (a_{peak}) have a broad range of effects being safe and easy to perform (Anwer, Alghadir, Zafar, & Al-Eisa, 2016; Rauch, 2009; Rauch et al., 2010).

The WBVE may increase muscular strength and power while acting on neuromuscular function (Dionello et al., 2016; Iwamoto, Sato, Takeda, & Matsumoto, 2012). Several mechanisms of these exercises may be responsible for the prevention of muscle mass decline, muscle function's increase or maintenance, with consequences to bone mass (Osugi, Iwamoto, Yamazaki, & Takakuwa, 2014; Raimundo, Gusi, & Tomas-Carus, 2009).

Neuronal and muscular effects of WBVE may be accessed by the surface electromyography (sEMG), since this test measures muscle response to nervous stimulation and is a tool to investigate muscular damage (Mosier, Herda, Trevino, & Miller, 2017).

The evaluation through sEMG may provide neuromuscular findings while performing, before or after the execution of WBVE. It has been suggested that mechanical vibrations causes reflex muscle contractions due to tonic vibration reflex (TVR) (Bosco et al., 1999; Cardinale & Bosco, 2003; Gillies, Burke, & Lance, 1971a, 1971b). The use of similar and different protocols regarding biomechanical parameters as well as magnitude of effects has provided information of its effects on healthy young (Marin, Bunker, Rhea, & Ayllon, 2009; Marin, Garcia-Gutierrez, Da Silva-Grigoletto, & Hazell, 2015; Marin, Garcia Rioja, Bernardo-Filho, & Hazell, 2015) and on aging populations (Marin, Herrero, et al., 2012; Marin, Santos-Lozano, et al., 2012). Especially in diseased and aging individuals sEMG has been used to determine the muscular activity obtained from different types of exercises with the purpose of enhancing balance, decreasing risk factors for falls and affecting mobility to perform daily activities (Machado, Garcia-Lopez, Gonzalez-Gallego, & Garatachea, 2010; Ochi et al., 2014).

There is an increasing interest in the evaluation of WBVE in different situations and illnesses, irrespective of the compromised part or system of the body (Tankisheva et al., 2013). Some examples of the evaluation of WBVE effects on diseases are the studies in cancer (Salhi et al., 2015; Van Ruymbeke, Boone, Coorevits, Vanderstraeten, & Bourgois, 2014), neurologic diseases (Ness & Field-Fote, 2009; Pang, Lau, & Yip, 2013) rheumatoid arthritis (Pioreschi, Tikly, & McVeigh, 2014), osteoporosis (Bemben, Palmer, Bemben, & Knehans, 2010; Dionello et al., 2016; Gomez-Cabello et al., 2014), knee osteoarthritis (Anwer et al., 2016; Wang et al., 2015), vascular disease (Arashi et al., 2010; Sanudo et al., 2013), metabolic syndrome (Alfonso-Rosa, Del Pozo-Cruz, Del Pozo-Cruz, Sanudo, & Abellan-Perpinan, 2015; del Pozo-Cruz, Alfonso-Rosa, del Pozo-Cruz, Sanudo, & Rogers, 2014; Sa-Caputo Dda et al., 2014; Sanudo et al., 2013)

and chronic obstructive pulmonary disease (Furness, Bate, Welsh, Naughton, & Lorenzen, 2012; Furness, Joseph, Naughton, Welsh, & Lorenzen, 2014).

By using sEMG, the acquired and processed signal obtained during muscle activation while performing WBVE may guide proper strategies to maintain or increase muscle strength, flexibility and prevent complications such as falls, fractures or other morbidities also in populations with a medical condition.

The aim of this study was to perform a systematic review of the effects of whole body vibration exercises on neuromuscular activation of lower limbs in diseases, if evaluated by sEMG associated or not to other interventions and outcomes.

2. Material and methods

2.1. Search strategy used to find the publications

Three reviewers (CFD, PLS, DSC) independently accessed publications of PubMed, PEDro and EMBASE databases in the *Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)*, Brazil up to April of 2017.

The medical subject headings (MeSH) were accessed as terms resource for the definition of keywords. The first search was performed on PubMed, the second on EMBASE and the third on PEDro. The databases were chosen due to their large and open access to medical and rehabilitation literature.

A PICO question (population, intervention, comparator, outcome) was elaborated to inform keywords. The PICO question was: (i) population = diseased population, presence of a medical condition. The definition of illness was according to the International Classification of Diseases, of 2003; (ii) intervention = WBVE; (iii) comparator = placebo or no treatment; and (iv) outcome = muscle activation pattern evaluated by sEMG of lower limbs.

The first search used the keywords “electromyography” or “EMG” and “WBV” or “whole body vibration” on the databases.

The second search used the keywords “vibration” and “muscle” and “lower limbs” on the same databases. All the pooled publications were screened following the inclusion and exclusion criteria, described as follows.

2.2. Eligibility criteria

In both the keywords searches, all the publications found on the databases were preliminarily considered

to be included in this systematic review. Papers from personal files of the authors were selected first.

After the three reviewers carried out searches for publications independently, they agreed on which publications should be excluded from the search results. Full papers were included for this systematic review if they met the search criteria.

The studies, independently on the year of the publication, were selected if they: (i) were randomized controlled trial (RCT), (ii) were a single group experimental study (crossover design) in the absence of RCT, (iii) were published in English language, (iv) described WBVE generated by an OVP effects for the treatment of a medical condition, and (v) evaluated neuromuscular effects in lower limbs by sEMG. The included studies might also evaluate (vi) performed static or dynamic exercises on OVP, and (vii) if other associated techniques evaluating WBV effects were used.

2.3. Exclusion criteria

Exclusion criteria allowed the elimination of unnecessary articles identified in the search.

Papers were excluded if they were (i) published in a language different of the English; (ii) review articles; (iii) case reports; (iv) related to upper limbs; (v) with healthy volunteers or sports activities; (vi) using stochastic vibration methods; (vii) studies in physiological phenomena (aging, andropause and menopause); (viii) with muscular outcomes related to strength and flexibility exclusively; (ix) with questionnaires or qualitative outcomes exclusively; (x) with evaluation of recovery of structural damage or post-surgery exclusively; (xi) duplicate papers.

The studies with WBVE and sEMG in healthy, andropause and menopause populations were excluded since the objective of the search was to identify studies in diseased population. This specific search could collect possible effects of WBVE on muscular activation in rehabilitation programs.

Then a flowchart (Fig. 1), based in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) analysis, was created to show the steps in the selection of the full papers analyzed in this review (Liberati et al., 2009).

2.4. Levels of evidence (LE) of the selected papers

The National Health and Medical Research Council Hierarchy of Evidence (NHMRC, 2003–2007)

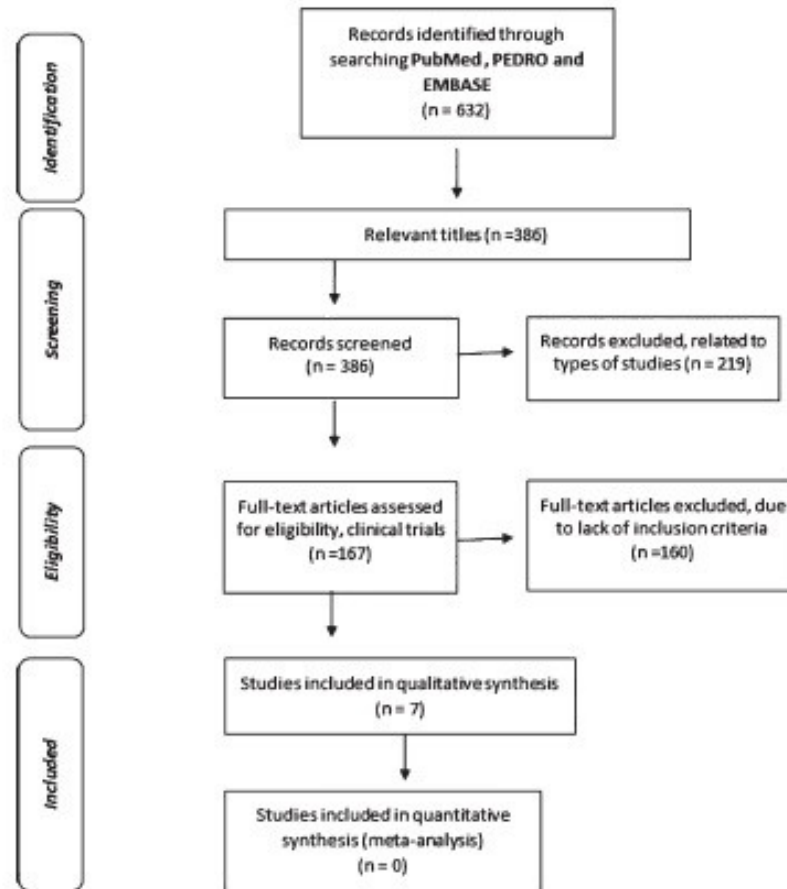


Fig. 1. Flowchart indicating the steps to select the full papers analyzed in this review.

(Merlin, Weston, & Tooher, 2009) and the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale (Maher, Sherrington, Herbert, Moseley, & Elkins, 2003) were used to classify the included studies in this systematic review (Figs. 2 and 3).

Each article was assigned to one reviewer, cross-checked by a second reviewer and when there was disagreement, a third researcher was consulted and the issue discussed until consensus was reached.

2.5. Data analysis

Data was not comparable and statistical pooling was not appropriate, therefore, a meta-analysis could not be performed.

3. Results

The Fig. 1 shows the flowchart (Liberati et al., 2009) of the steps to select the full papers analyzed

in this systematic review. Of the 386 papers initially screened, only 7 have reached the inclusion criteria.

Of the seven included papers, two were Level II (RCT), three were level III-1, and two were level IV according to the NHMRC (Merlin et al., 2009) (Table 1). The Fig. 2 describes NHMRC levels of evidence (LE). The included studies consisted mainly of comparative studies against other interventions or controls, or pre-post-tests. Several studies asserted to be randomized controlled trials, but the descriptions indicated that these studies had not adequate randomization of groups, and therefore could not be classified as level II evidence. The less strict designs included were of pre-posttest design with no concurrent comparison groups (two studies).

By PEDro scale scoring two studies were 'high' in methodological quality, five were 'fair'. No 'poor' quality studies were obtained on the search nor were included in this systematic review (Maher et al., 2003), as described in Table 1.

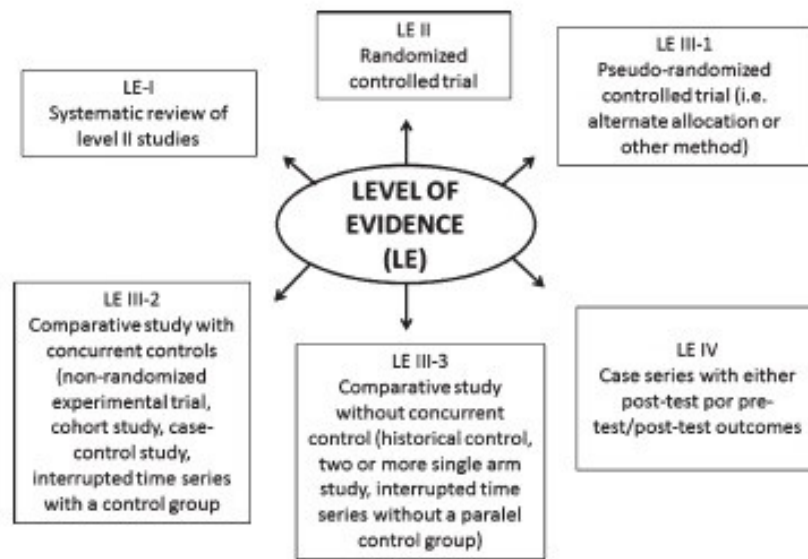


Fig. 2. Designation of levels of evidence according to the intervention research question.

Score	Classification
0-4	Poor
5-6	Fair
7-10	High

Fig. 3. Methodological quality of evidence according PEDRo scale.

According to both LE, two studies had better methodological design (Silva et al., 2014; Tihanyi, Horvath, Fazekas, Hortobagyi, & Tihanyi, 2007).

The publications' aims, participants' characteristics, details on the sEMG evaluation of the applied WBVE protocols as well as the LE, methodological quality and results are demonstrated in Table 1.

The search did not narrow the studies to neurological diseases; every medical condition in a study that met the eligibility criteria could be appraised.

The diseases of the included studies were breast cancer (Van Ruymbeke et al., 2014), Friedreich's ataxia (Herrero, Martin, et al., 2011), acute and chronic stroke (Liao, Ng, Jones, Huang, & Pang, 2016; Silva et al., 2014; Tihanyi et al., 2007) and spinal cord injury (Alizadeh-Meghbrazi et al., 2014;

Herrero, Menendez, et al., 2011), with different variables and methods (Table 1).

Regardless of the diverse outcomes, the common objective of the all the selected papers was to evaluate neuromuscular effects of WBVE in lower limbs through sEMG analysis, and if these exercises demonstrate gains in the functional aspects of these illnesses.

The mostly used OVP in the papers were vertical type (Alizadeh-Meghbrazi et al., 2014; Herrero, Martin, et al., 2011; Herrero, Menendez, et al., 2011; Liao et al., 2016; Tihanyi et al., 2007; Van Ruymbeke et al., 2014); but one study used a triplanar model (Silva et al., 2014).

In relation to the biomechanical parameters for evaluation of WBVE effects recommended by the

Table 1
Illnesses, aims, methods, LE and results of included studies

Disease	Objectives	Patients	Muscles	sEMG technique	WBVE protocol	f/AD_{peak}	Associated techniques and evaluations	LE*	Results
Van Ruyckbeke et al.	Evaluate muscle activity and RPE during WBVE in breast cancer survivors and healthy controls	20 breast cancer survivors and 20 healthy controls	RF, VM, BF, TA, G	Acquisition through MyoSystem 1400 (Noraxon, Scottsdale, Arizona, USA). The raw EMG signals were band-pass filtered between 10–500 Hz, amplified and analogue-digital converted (12 bit) at a sampling rate of 1000Hz. Amplified raw sEMG signals were converted to an average RMS signal through MyoResearch X (Noraxon USA, Inc., Scottsdale, AZ).	Warm-up activity of 5 minutes (unloaded cycling), isometric squats (knee angle of 55°) on a vertical OVP. RPE and sEMG were recorded under the following conditions: non-vibration and vibration conditions	0, 20, 30, 40, 50 Hz/ D=4 mm/s; 3.2; 7.2; 12.8; 20 g	Combination of VAS score and revised Borg RPE	III-1* fair **	Muscle activation did not differ between breast cancer survivors and healthy controls. Regarding VAS scores no significant group versus differentiation was found. RPE increased with increasing frequencies. EMG RMS responses of all muscles were higher in the presence of vibration compared to non-vibration condition.
Hemero et al.	Investigate the effects of WBVE on BFV and muscular activity after different vibration protocols in FA patients	10 FA patients	VL, VM	Acquisition sEMG through ME6999 Biometric, Mega electronics, Kuopio, Finland. Total common mode rejection was of 110 dB, and data was low pass filtered (8–500 Hz) and sampled at 200 Hz before stored. A band-width of 0.8 Hz around each harmonic was excluded from the RMS calculation. Processing through MegaWin software, Mega electronics, Kuopio, Finland.	Two familiarization sessions Patients on a squat position received six 3 min WBVE on a vertical OVP depending on a combination of different f	10, 20 or 30 Hz/ D = 5 mm/ 1, 4; 9 g	Femoral artery BFV through Doppler USS, and RPE	IV* fair**	PBF velocity was increased with respect to basal values after 1, 2 and 3 min of WBVE. Mean BFV was increased with respect to basal values after 1, 2 and 3 min of WBVE. EMG amplitude of VL and VM was increased and EMG frequencies decreased during the application of WBVE. Higher f (30 Hz) produced a greater increase in BFV and RPE.

Tihanyi et al.	Acute stroke	Determine the effect of WBVE on isometric and eccentric torque and EMG variables of knee extensors on the affected side of stroke patients	16 acute stroke patients	BF, VL	Acquisition of data through the TeleMyo telemetric hardware system (Noraxon U.S., Inc., Scottsdale, AZ, USA). Notch filters information was not provided. Signals were processed using the Myosoft software (Noraxon Myoclinical 2.10)	3 days of familiarization VG received WBVE with 20 Hz F3 week standing on a vertical OVP in half squat position meanwhile flexing and extending the joints and placing the weight from one leg to the other.	20 Hz/ D=5 mm/4 g	Maximum isometric and eccentric torque with dynamometer, rate of torque, development and co-activation of knee flexors	II* high**	Isometric and eccentric knee extension torque increased in CG. WBVE increased EMG A and the median f in the VL without changes in the CG. WBVE improved the ability to generate mechanical work during eccentric contraction. WBVE reduced BF co-activation during isometric and eccentric contraction.
Liao et al.	Chronic stroke	Determine the influence of WBVE on the activity of the VL and G muscles during the performance of different exercises in chronic stroke patients	45 chronic stroke patients	G, VL	Acquisition through Bagnoli-8 EMG Systems; DelSys, Inc. Data was filtered with a band-pass Butterworth filter, and the infinite impulse response rejector was implemented to eliminate the associated harmonics at the frequencies of 20, 30 and 60 Hz. Processing was performed through MyoRe search XP Master Package version 1.06 (Noraxon USA, Inc., Scottsdale, AZ)	(a) no WBVE, (b) low-intensity WBVE (c) high-intensity WBVE in a vertical OVP while performing the eight different static exercises: upright standing, semi squat, deep squat, weight shifted forward, weight shifted backward, weight shifted to the side, forward lunge, and single-leg standing	20, 30 Hz/ A=0.60, 0.44 mm/0.96 and 1.61 g	Modified Ashworth Scale for the severity of spasticity	III-1* fair**	Exposure to WBVE (low- and high-intensity protocols) significantly increased VL and GS EMG A on both the paretic and non-paretic sides in different exercise conditions compared with no WBVE. No significant difference in EMG magnitude was found between the high- and the low-intensity WBVE protocols. With a few exceptions, WBVE enhanced EMG activity in the paretic and non-paretic leg muscles to a similar extent in different exercise conditions.

(Continued)

Table 1
(Continued)

Disease	Objectives	Patients	Muscles	sEMG technique	WBVE protocol	f/ND_{peak}	Associated techniques and evaluations	LE	Results
Silva et al.	The aim of this study was to investigate the acute effects of WBVE on the motor function of patients with stroke	43 stroke patients	RF, TA	A 4 channel device (EMG System of Brazil Ltda), model EMG-800 C, 20- to 500-Hz signals were collected with a sampling frequency of 2 KHz. Analog bandpass filter of 20-500Hz with a common rejection ratio of greater than 100dB was used. Signals were processed using MATLAB software routines (MathWorks Inc, Natick, MA)	The protocol had 4 occasions: analysis of the intervention, group clinical data and after of the CG clinical data; familiarization and Intervention - WBVE on a triplanar OVP (sEMG signal record, tests before and after WBVE)	50 Hz/ A = 2 mm/ 20 g	Different pedal stances during recordings; 6MWT, SCT, TUGT	IP* high**	There was no evidence of effects on the group and time interaction relative to variables affected side RF, unaffected side RF, affected side TA, and unaffected side TA, and the SCT. There was evidence of effects on the group interaction relative to variables 6MWT and TUGT.
Herrero et al.	To investigate the effects WBVE on muscular activity and BFV after different vibration treatments in patients with SCI	8 SCI patients	VL, VM	Myoelectric raw signals were acquired with a two channel sEMG device (MyoTrac Infniti, Thought Technology, Montreal, Canada). A bandwidth of ± 0.8 Hz around each harmonic was excluded from the RMS calculation. EMG data processing was performed with a specific software (BioGraph Infniti, Thought Technology, Montreal, Canada)	Six 3-min WBV treatments depending on a combination of frequency and protocol (constant or fragmented) in a vertical OVP	10, 20 or 30 Hz/D = 5 mm/ 1; 4; 9 g	Femoral artery BFV was registered with color Doppler USS	IV* fair**	Peak BFV increased after 1, 2 and 3 min of WBVE. The 20 Hz/ increased peak BFV after 2 and 3 min of WBVE. The 30 Hz/ increased peak BFV after 1, 2 and 3 min of WBVE and during the first minute after the end of the stimulus. No protocol effect was observed for blood parameters. EMG activity of VL and VM increased independently of the applied f or protocol.

Alizadeh- Meghni et al.	10 SCI patients	TA, S, GM, RF, VL	Acquisition of signals using an sEMG system AMT-8 (Bortec Biomedical Ltd, Calgary, Alberta, Canada).	2 days of evaluation on two different manufacturers' vertical OVP (WAVE® and Juvent TM) were evaluated.	25, 35, 45 Hz/ D = 0.2, 0.6 or 1.2 mm/ 0.2, 0.4, 0.8 g	Different knee angles during the recordings (140°, 160°, 180°)	III-1* Bir**	WBVE can elicit EMG activity among subjects with chronic SCI. The A of vibration had the greatest influence on EMG activation, while the f of vibration had lesser but significant impact on the measured lower extremity EMG activity.
To investigate whether WBVE could evoke lower extremity EMG activity in AB and SCI individuals			Frequency band-width of 10–1000 Hz, common rejection mode of 115 dB (at 60 Hz) The processing was obtained with MATLAB (R2008a, Mathworks, Natick, MA, USA)	The effects of vibration A, f and subject posture on lower extremity EMG activation were determined				

Abbreviations: A = Amplitude, a_{peak} = peak of acceleration; AB = able-bodied; BF = biceps femoris; BFV = blood flow velocity; CG = control group; D = peak-to-peak displacement; BFV = blood flow velocity; EMG = electromyography; FA = Friedrich's axis; f = frequency; G = gastrocnemius; GM = gastrocnemius medialis; LE = levels of evidence (NIMRC */PEDRo scale**); OVP = oscillating/vibratory platform; PBF = peak blood flow; RPE = rating of perceived exertion; RF = rectus femoris; RMS = root mean square; SCT = Stair-Climb Test; SCI = spinal cord injury; S = soleus; sEMG = surface electromyography; TA = tibialis anterior; TUGT = Timed Get-Up and-Go Test; USS = ultrasound system; VG = vibration group; VL = vastus lateralis; VM = vastus medialis; VAS = visual analogue scale; USS = ultrasound system; WBVE = whole body vibration; 6MWT = Six-Minute Walk Test.

International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (ISMNI) (Rauch et al., 2010), these were added and/or calculated when other data was provided. The ISMNI recommendations were not completely followed in all the studies where the methods were described.

In reference to the sEMG method in the articles, related to acquisition, filtering and processing, there was no uniformity. The description was that raw signals were acquired with vibration, band pass filters were used to delete mechanical vibration frequencies and signals were processed (Abercromby et al., 2007). The descriptions of the protocols were not totally according to the SENIAM (Surface EMG for a Non-Invasive Assessment of Muscles) or the ISEK (International Society of Electrophysiology and Kinesiology) orientations in all studies. One study did not provide information about filters used (Tihanyi et al., 2007).

Although the sEMG was mostly used in neurologic diseases as a tool for evaluation of WBVE effects, it was not exclusive to this group of illnesses.

The study in breast cancer survivors (Van Ruymbeke et al., 2014) evaluated sEMG in rectus femoris (RF), vastus medialis (VM), biceps femoris (BF), tibialis anterior (TA) and gastrocnemius (G). It was found no significant differences between groups (study and control) concerning muscle activity or rate of perceived exertion (RPE) ($p=0.471$ and $p=0.629$, respectively). The muscle interaction versus f was significant ($p<0.001$) and RPE increased directly related to increasing vibration f ($p<0.05$); however, no difference was found between 20 and 30 Hz ($p=0.088$). The authors suggested the use of those frequencies in WBVE for this group of patients, as part of a rehabilitation program.

The only session evaluation in patients with acute stroke, with patients with less than a month of acute cerebral ischemia (Tihanyi et al., 2007) has demonstrated that myoelectrical activity in the VL increased significantly in the vibration group (VG) (44%; $p=0.0122$) after vibration during isometric knee extension without changes in the EMG root mean square (EMGrms) in the control group (CG). The EMG activity was not affected by vibration in the BF in either group, nor in fast isometric contractions. The EMGrms associated with maximum eccentric torque (MET) decreased in BF activation and increased significantly in VL activation (33.2%; $p=0.0013$), and decreased in BF, an antagonist muscle, in the VG, under the same circumstances (22.5%;

$p=0.0013$). The MET EMGrms in the CG remained unchanged. It was concluded that under eccentric conditions, WBVE increased median f in the VG but not in the CG.

The study from Silva et al. (Silva et al., 2014) randomly assigned 43 chronic stroke patients with hemiparesis to the VG ($n=33$) or CG ($n=10$), with reduce motor function by the Fugl-Meyer Assessment scale. The individuals, after familiarization, were submitted to one session of high magnitude WBVE (a peak = 20 g), while performing three body positions: bipedal stances with two degrees of knee flexion (30° or 90°) and a unipedal stance of the paretic limb. The sEMG of RF and TA were performed during WBVE, to establish muscle activation pattern during voluntary isometric contraction (VIC). The patients were evaluated through six-minute walk test (6MWT), stair-climb test (SCT) and the timed-up-and-go test (TUGT). It was only observed differences among VG and CG regarding 6MWT ($p=0.01$) and TUGT ($p=0.02$). No differences in muscle activation between affected and not-affected limbs were elucidated in sEMG.

Also in patients with chronic stroke, the paper from Liao et al. (Liao et al., 2016) exposed them to three WBVE conditions. The protocol comprised "no WBV", "low magnitude" (less than 1 g) and "high magnitude" while positioning subjects in different positions: upright standing, semi squat, deep squat, weight shifted forward, weight shifted backward, weight shifted to the side, forward lunge, and single-leg standing. Bilateral VL and G muscle activity were evaluated whilst executing of WBVE in maximal voluntary contraction (MVC) of muscles. Differently from Silva et al. [51] it was demonstrated that exposure to WBVE, irrespectively to magnitude or paresis status, significantly increased VL and G sEMG activity on both the limbs compared with no WBV. Regarding VL on WBVE, the deep squat position induced higher activation in paretic limb ($p<0.001$), but not on the non-paretic limb. The most activating position to paretic GS was the weight-shifted forward while on vibration ($p<0.001$), but not when there was no vibration added, similar to VL. With a few exceptions, WBV enhanced EMG activity in leg muscles to a consonant extent in different positioning. No relationship was found between normalized EMGrms and spasticity of the paretic knee and ankle.

Although in different anatomic level of neurological compromise, the patients with spinal cord injury (SCI) had WBVE effects evaluated by sEMG for

different purposes. The protocol applied by Alizadeh-Meghrizi et al. investigated the ability of WBVE to evoke EMG activation in resting lower-limb muscles of SCI patients (Alizadeh-Meghrizi et al., 2014). Although significance and magnitude of effects were not provided, EMG activity was successfully produced in both able-bodied (AB) subjects and subjects with SCI. These results provided the first demonstration that WBVE can induce activation even in resting muscles with low levels of TVR activity, related to biomechanical parameters that were employed. The WBVE could induce muscle activity in the resting muscles at the same level as what was observed during standing. Increasing the amplitude of vibration had the most evident impact on EMG activation in opposition to the postures that the patients were submitted to.

The article by Herrero et al. evaluated eight patients that had SCI and used wheelchair for their locomotion. All subjects were classified by the American Spinal Injury Association (ASIA) as "A", which means that patients had no sensory or motor function preserved in the sacral segments S4-S5. It was performed sEMG of VM and VL along with the evaluation of blood flow velocity (BFV) using a pulsed color Doppler with a linear array transducer (7.5–12 MHz; length, 50 mm) in the femoral artery to analyze WBVE effects. The main findings of the present study were that WBVE alone can significantly increase leg BFV in SCI patients, with proportional increases to the minutes of intervention ($11.3 \pm 10.3\%$, $p < 0.05$; $19 \pm 13.5\%$ and $23 \pm 14.4\%$, $p < 0.01$ respectively). Higher f , especially 30 Hz, produced greater increase in leg BFV (more than 35% in the third minute). Regarding VM and VL sEMG activity, the increasing activation was obtained with passing of time, especially after the third minute in respect to baseline values (VM = 26 ± 9.9 in respect to 18.9 ± 2.8 mV, $p < 0.05$; VL = 26.2 ± 5.8 in respect to 15.2 ± 1.1 mV, $p < 0.05$). No difference was observed regarding the application of the WBVE in a constant or fragmented protocol.

Although being a rare genetic disease, patients with Friedreich's ataxia (FA) suffer from consequences of progressive neuromuscular impairment (Aranca et al., 2016). The group of Herrero et al. (Herrero, Martin, et al., 2011) evaluated muscle activation during WBVE of FA patients. The protocol consisted of two familiarization sessions and one working session that comprised six bouts of 3 min WBVE treatments on a tilt-table combining

3 f (10, 20 or 30 Hz) in a constant or fragmented way. Femoral artery BFV with doppler, VL and VM sEMG, and RPE were registered. The peak and the mean BFV were increased with respect to baseline values after the fragmented session of WBVE. There was a time effect for PBF ($p < 0.001$) and MBF ($p < 0.001$). A time- f effect for MBV ($p < 0.05$) was observed especially for 30 Hz. The sEMG amplitude of VL and VM was increased with time effect for VM and VL (increase of 23% after 3 min, $p < 0.05$ and 39.4% after 3 min, $p < 0.05$ respectively). Since sEMG frequencies decreased during the working sessions proportionally to decreases in applied WBVE f , it was suggested that higher frequencies (30 Hz) produce a greater increase in BFV, VL and VM muscle activation and RPE.

4. Discussion

The neuromuscular activation of lower limbs with WBVE evaluated by sEMG in different populations with a medical condition was observed, independently of the pathophysiological mechanism. Patients with diverse illness were able to adequately perform the exercises (Van Ruymbeke et al., 2014). There was increased muscular activity in lower limbs, even paretic (Liao et al., 2016), mostly related to higher a_{peak} either by augmenting A or f (Alizadeh-Meghrizi et al., 2014).

When other techniques were evaluated along with sEMG, it was evidenced that other outcomes were achieved. The blood flow was enhanced by mechanical vibrations (Herrero, Martin, et al., 2011; Herrero, Menendez, et al., 2011), as well as functionality, when evaluated by TUGT or 6MWT (Silva et al., 2014). The vibration had influence also on maximal voluntary strength (Tihanyi et al., 2007) of agonists and reduction in antagonistic muscle activity, which might possibly reduce spasticity.

To our knowledge, this is the first systematic review to point out the potential use of sEMG on the evaluation of muscle activity concerning WBVE in non-healthy populations, which may serve as stimulus to increase the fields of study of muscle activation pattern by WBVE in other diseased populations.

The recommendation of WBVE with appropriate parameters may be a safe and effective intervention to prevent and treat muscle/bone complications. Increased sEMG activity after WBVE indicates that patients were able to recruit more motor units than

before. Of importance, all these results might have an effect on functionality regarding standing, walking and climbing stairs (Liao et al., 2016; Silva et al., 2014), as part of an exercises program effects evaluation.

The augmentation in muscle activity detected by sEMG during WBVE can be attributed to TVR, a reflex described as similar to the stretch reflex (Alizadeh-Meghbrazi et al., 2014; Silva et al., 2014). The actions in soft tissues caused by vibration are capable of activating muscle spirals that leads to an enhancement of the stretch–reflex loop (Cardinale & Bosco, 2003), as the reflex activation of the α motor neuron. The intensification in muscle strength and power after vibration can consecutively be attributed to the increased muscle activity and loading of the musculoskeletal system as a result. There might subsequently be a turn into morphological adjustment and/or modifications in concentrations of hormones, such as testosterone, cortisol, and growth hormone, leading to muscle growth and strength (Giunta et al., 2012; Sartorio et al., 2010).

Weakness as a consequence of imposed rest or disease has been identified as a major contributing factor to disability in many diseases (de Andrade et al., 2012), being exercises a common and effective way of reducing this damage (Seo et al., 2016). Muscular impairments affect transfer capacity, ability to climb stairs, balance as well as gait and walking. Due to its ability to enhance muscle activity, increasing research has explored whether WBVE for short or longer periods can lead to benefits in populations who often suffer from these undesired neuromuscular consequences (Marin et al., 2009; Marin, Ferrero, Menendez, Martin, & Herrero, 2013; Marin & Hazell, 2014; Marin, Herrero, et al., 2012; Masani et al., 2014; Ness & Field-Fote, 2009). The evaluation of muscular activity through sEMG before, during and after the exercise programs, provides effectiveness and safety informations.

Regardless of the type of platform, protocols and vibration parameters used in WBVE, this modality of exercises has been shown to affect strength, power and functionality in healthy and non-healthy populations (Alvarez-Barbosa et al., 2014; Aminian-Far, Hadian, Olyaei, Talebian, & Bakhtiary, 2011; Bogaerts et al., 2011), and are safe under adequate supervision. Better balance and ambulation, independence, ability to perform daily activities are common desired outcomes when performing an exercise. But when there is an impairment of the loco motor system there is a tendency to avoid such challenges, there-

fore developing maximal voluntary force of muscles in the lower limbs is important (Lo et al., 2017).

All the described effects add information to specific rehabilitation programs, and are not dependent on the area that the person lives or other conditions such as weather or safety, which may affect the possibility of jogging or cycling.

5. Limitations

Caution should be taken when generalizing the results since the publications reviewed describe different sEMG hardware and software technology (acquiring, band-pass filtering and processing methods), diverse diseases and different WBVE treatment protocols.

Currently there is no consensus on the sEMG signal filtration and processing to recommend. This is a relevant point to compare effects between studies, since it limits the direct comparison of results and pooling of data in a metaanalysis. Although the researchers have tried to retrieve all the publications with the selected keywords, it is not possible to affirm that all papers on this topic have been included; there may be articles that were not published in English and/or journals that were not indexed in the databases searched.

6. Conclusions

The WBVE may provoke muscular activation in lower limbs in populations with a medical condition. The use of sEMG is an adequate and proper tool to evaluate neuromuscular effects of these exercises. According to this systematic review, it appears that protocols with higher magnitude of effects (a_{peak}) provide significant muscle activation and increases blood circulation, being safe and well tolerated in these illnesses.

Putting together those findings, it can be affirmed that these exercises are an effective, safe and appropriate strategy recommended to elicit muscle activity and for the management of sequel, to amend bone, neuronal, muscle and vascular consequences of chronic illnesses that may or may not impose limbs misuse.

Regarding the use of the ISMNI recommendations of biomechanical parameters to WBVE, as well as ISEK or SENIAM orientations on sEMG, they are important measures to enhance quality of studies in

the use of both techniques. Signal acquisition, raw signals filtering and processing in sEMG must be properly described, since results might differ with different methodologies.

It is important to determine the relationship between individual characteristics regarding genetics and epigenetics, biochemical factors, pathophysiology of diseases, individuals' muscle and bone structure, and biomechanical parameters with therapy with WBVE. If other studies associating WBVE and sEMG are performed with non-healthy populations, it will be possible to determine the most adequate protocol to induce muscular activity during the treatments. These programs may take to other relevant outcomes, and demonstrate the behavior of mechanical vibrations in different conditions.

Therefore, the influence of WBVE in lower limbs of diseased individuals should be studied by sEMG to a greater extent.

Competing interests

The authors declare that there are not financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) in relation to this manuscript.

Author's Contributions

CFD, PLS, DSC, and MBF participated in the conception and design of the study, as well, preparing the manuscript. CD, PLS, DSC, and MBF coordinated the clinical approaches of the study. CFD, PLS, DSC performed the searches in the databases and aided in the selection of the papers to be discussed in the manuscript. EMM, DSM, EHFFF, EOGA, LLPD, PCP, RT, XC and PJM aided in the corrections of text, figures and tables. MBF has done the final version of the manuscript. MBF conceived the protocol, obtained funding and oversaw the study. All the authors read and approved the final manuscript.

References

- Abercromby, A. F., Amonette, W. E., Layne, C. S., McFarlin, B. K., Hinman, M. R., & Paloski, W. H. (2007). Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(9), 1642-1650.
- Alfonso-Rosa, R. M., Del Pozo-Cruz, J., Del Pozo-Cruz, B., Sanudo, B., & Abellan-Perpinan, J. M. (2015). Cost-utility analysis of a 12-week whole-body vibration based treatment for people with type 2 diabetes: Reanalysis of a RCT in a primary care context. *Public Health*, 129(7), 993-995.
- Alizadeh-Meghrizi, M., Masani, K., Zariffa, J., Sayenko, D. G., Popovic, M. R., & Craven, B. C. (2014). Effect of whole-body vibration on lower-limb EMG activity in subjects with and without spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 37(5), 525-536.
- Alvarez-Barbosa, F., del Pozo-Cruz, J., del Pozo-Cruz, B., Alfonso-Rosa, R. M., Rogers, M. E., & Zhang, Y. (2014). Effects of supervised whole body vibration exercise on fall risk factors, functional dependence and health-related quality of life in nursing home residents aged 80+. *Maturitas*, 79(4), 456-463.
- Aminian-Far, A., Hadian, M. R., Olyaei, G., Talebian, S., & Bakhtiary, A. H. (2011). Whole-body vibration and the prevention and treatment of delayed-onset muscle soreness. *Journal of Athletic Training*, 46(1), 43-49.
- Anwer, S., Alghadir, A., Zafar, H., & Al-Eisa, E. (2016). Effect of whole body vibration training on quadriceps muscle strength in individuals with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 102(2), 145-151.
- Aranca, T. V., Jones, T. M., Shaw, J. D., Staffetti, J. S., Ashizawa, T., Kuo, S. H., ... & Zesiewicz, T. A. (2016). Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegenerative Diseases Management*, 6(1), 49-65.
- Arashi, M., Sugama, J., Sanada, H., Konya, C., Okuwa, M., Nakagami, G., ... & Tabata, K. (2010). Vibration therapy accelerates healing of Stage I pressure ulcers in older adult patients. *Advances in Skin & Wound Care*, 23(7), 321-327.
- Bemben, D. A., Palmer, I. J., Bemben, M. G., & Knehans, A. W. (2010). Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. *Bone*, 47(3), 650-656.
- Bogaerts, A., Delecluse, C., Boonen, S., Claessens, A. L., Milisen, K., & Verschueren, S. M. (2011). Changes in balance, functional performance and fall risk following whole body vibration training and vitamin D supplementation in institutionalized elderly women. A 6 month randomized controlled trial. *Gait & Posture*, 33(3), 466-472.
- Bosco, C., Colli, R., Intorini, E., Cardinale, M., Tsarpela, O., Madella, A., ... & Viru, A. (1999). Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. *Clinical Physiology*, 19(2), 183-187.
- Burke, T. N., Franca, F. J., Meneses, S. R., Pereira, R. M., & Marques, A. P. (2012). Postural control in elderly women with osteoporosis: Comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 26(11), 1021-1031.
- Cardinale, M., & Bosco, C. (2003). The use of vibration as an exercise intervention. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 31(1), 3-7.
- Cardinale, M., & Rittweger, J. (2006). Vibration exercise makes your muscles and bones stronger: Fact or fiction? *Journal of British Menopause Society*, 12(1), 12-18.
- Cardinale, M., Soiza, R. L., Leiper, J. B., Gibson, A., & Primrose, W. R. (2010). Hormonal responses to a single session of whole

- body vibration exercise in older individuals. *British Journal of Sports Medicine*, 44(4), 284-288.
- Cardinale, M., & Wakeling, J. (2005). Whole body vibration exercise: Are vibrations good for you? *British Journal of Sports Medicine*, 39(9), 585-589; discussion 589.
- Cochrane, D. J., Sartor, F., Winwood, K., Stannard, S. R., Narici, M. V., & Rittweger, J. (2008). A comparison of the physiologic effects of acute whole-body vibration exercise in young and older people. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(5), 815-821.
- de Andrade, D. C., de Magalhães Souza, S. C., de Carvalho, J. F., Takayama, L., Borges, C. T., Aldrighi, J. M., & Pereira, R. M. (2012). High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. *Rheumatology International*, 32(6), 1549-1553.
- del Pozo-Cruz, B., Alfonso-Rosa, R. M., del Pozo-Cruz, J., Sanudo, B., & Rogers, M. E. (2014). Effects of a 12-wk whole-body vibration based intervention to improve type 2 diabetes. *Maturitas*, 77(1), 52-58.
- Dionello, C. F., Sa-Caputo, D., Pereira, H. V., Sousa-Gonçalves, C. R., Maiworm, A. I., Morel, D. S., ... & Bernardo-Filho, M. (2016). Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: Novel findings and literature review. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 16(3), 193-203.
- Furness, T., Bate, N., Welsh, L., Naughton, G., & Lorenzen, C. (2012). Efficacy of a whole-body vibration intervention to effect exercise tolerance and functional performance of the lower limbs of people with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*, 12, 71.
- Furness, T., Joseph, C., Naughton, G., Welsh, L., & Lorenzen, C. (2014). Benefits of whole-body vibration to people with COPD: A community-based efficacy trial. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 38.
- Gillies, J. D., Burke, D. J., & Lance, J. W. (1971a). The supraspinal control of the tonic vibration reflex. *Proceedings of the Australian Association of Neurologists*, 8, 143-146.
- Gillies, J. D., Burke, D. J., & Lance, J. W. (1971b). Tonic vibration reflex in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 34(2), 252-262.
- Giunta, M., Cardinale, M., Agosti, F., Patrizi, A., Compri, E., Rigamonti, A. E., & Sartorio, A. (2012). Growth hormone-releasing effects of whole body vibration alone or combined with squatting plus external load in severely obese female subjects. *Obesity Facts*, 5(4), 567-574.
- Gomez-Cabello, A., Gonzalez-Aguero, A., Morales, S., Ara, I., Casajus, J. A., & Vicente-Rodriguez, G. (2014). Effects of a short-term whole body vibration intervention on bone mass and structure in elderly people. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(2), 160-164.
- Herrero, A. J., Martin, J., Martin, T., Garcia-Lopez, D., Garatachea, N., Jimenez, B., & Marin, P. J. (2011). Whole-body vibration alters blood flow velocity and neuromuscular activity in Friedreich's ataxia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 31(2), 139-144.
- Herrero, A. J., Menendez, H., Gil, L., Martin, J., Martin, T., Garcia-Lopez, D., ... & Marin, P. J. (2011). Effects of whole-body vibration on blood flow and neuromuscular activity in spinal cord injury. *Spinal Cord*, 49(4), 554-559.
- Iwamoto, J., Sato, Y., Takeda, T., & Matsumoto, H. (2012). Whole body vibration exercise improves body balance and walking velocity in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate: Galileo and Alendronate Intervention Trial (GAIT). *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 12(3), 136-143.
- Lee, J. H., Kim, S. B., Lee, K. W., Lee, S. J., Park, H., & Kim, D. W. (2017). The effect of a whole-body vibration therapy on the sitting balance of subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 1-6.
- Liao, L. R., Ng, G. Y., Jones, A. Y., Huang, M. Z., & Pang, M. Y. (2016). Whole-body vibration intensities in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(7), 1227-1238.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1-e34.
- Lo, J., Lo, O. Y., Olson, E. A., Habtemariam, D., Hloputaife, I., Gagnon, M. M., ... & Lipsitz, L. A. (2017). Functional implications of muscle co-contraction during gait in advanced age. *Gait & Posture*, 53, 110-114.
- Machado, A., Garcia-Lopez, D., Gonzalez-Gallego, J., & Garatachea, N. (2010). Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: A randomized-controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20(2), 200-207.
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713-721.
- Marin, P. J., Bunker, D., Rhea, M. R., & Ayllon, F. N. (2009). Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: Implications for prescription of vibratory stimulation. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 23(8), 2311-2316.
- Marin, P. J., Ferrero, C. M., Menendez, H., Martin, J., & Herrero, A. J. (2013). Effects of whole-body vibration on muscle architecture, muscle strength, and balance in stroke patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(10), 881-888.
- Marin, P. J., Garcia-Gutierrez, M. T., Da Silva-Grigoletto, M. E., & Hazell, T. J. (2015). The addition of synchronous whole-body vibration to battling rope exercise increases skeletal muscle activity. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 15(3), 240-248.
- Marin, P. J., Garcia-Rioja, J., Bernardo-Filho, M., & Hazell, T. J. (2015). Effects of Different Magnitudes of Whole-Body Vibration on Dynamic Squatting Performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(10), 2881-2887.
- Marin, P. J., & Hazell, T. J. (2014). Effects of whole-body vibration with an unstable surface on muscle activation. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 14(2), 213-219.
- Marin, P. J., Herrero, A. J., Garcia-Lopez, D., Rhea, M. R., Lopez-Chicharro, J., Gonzalez-Gallego, J., & Garatachea, N. (2012). Acute effects of whole-body vibration on neuromuscular

- responses in older individuals: Implications for prescription of vibratory stimulation. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(1), 232-239.
- Marin, P. J., Santos-Lozano, A., Santin-Medeiros, F., Vicente-Rodríguez, G., Casajus, J. A., Hazell, T. J., & Garatachea, N. (2012). Whole-body vibration increases upper and lower body muscle activity in older adults: Potential use of vibration accessories. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 22(3), 456-462.
- Masani, K., Alizadeh-Meghrizi, M., Sayenko, D. G., Zariffa, J., Moore, C., Giangregorio, L., ... & Catharine Craven, B. (2014). Muscle activity, cross-sectional area, and density following passive standing and whole body vibration: A case series. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 37(5), 575-581.
- Merlin, T., Weston, A., & Toober, R. (2009). Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: Revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Medical Research Methodology*, 9, 34.
- Mosier, E. M., Herda, T. J., Trevino, M. A., & Miller, J. D. (2017). The influence of prolonged vibration on motor unit behavior. *Muscle & Nerve*, 55(4), 500-507.
- Ness, L. L., & Field-Fote, E. C. (2009). Effect of whole-body vibration on quadriceps spasticity in individuals with spastic hypertonia due to spinal cord injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(6), 621-631.
- Ochi, A., Yokoyama, S., Abe, T., Yamada, K., Tateuchi, H., & Ichihashi, N. (2014). Differences in muscle activation patterns during step recovery in elderly women with and without a history of falls. *Aging Clinical and Experimental Research*, 26(2), 213-220.
- Osugi, T., Iwamoto, J., Yamazaki, M., & Takakuwa, M. (2014). Effect of a combination of whole body vibration exercise and squat training on body balance, muscle power, and walking ability in the elderly. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10, 131-138.
- Pang, M. Y., Lau, R. W., & Yip, S. P. (2013). The effects of whole-body vibration therapy on bone turnover, muscle strength, motor function, and spasticity in chronic stroke: A randomized controlled trial. *European Journal of Physical Rehabilitation Medicine*, 49(4), 439-450.
- Pioreschi, A., Tikly, M., & McVeigh, J. A. (2014). A three month controlled intervention of intermittent whole body vibration designed to improve functional ability and attenuate bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *BMC of Musculoskeletal Disorders*, 15, 403.
- Raimundo, A. M., Gusi, N., & Tomas-Carus, P. (2009). Fitness efficacy of vibratory exercise compared to walking in postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, 106(5), 741-748.
- Rauch, F. (2009). Vibration therapy. *Development Medicine and Child Neurology*, 51(Suppl 4), 166-168.
- Rauch, F., Sievanen, H., Boonen, S., Cardinale, M., Degens, H., Felsenberg, D., ... & Neuronal, Interactions. (2010). Reporting whole-body vibration intervention studies: Recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 10(3), 193-198.
- Sa-Caputo Dda, C., Ronikeli-Costa, P., Carvalho-Lima, R. P., Bernardo, L. C., Bravo-Monteiro, M. O., Costa, R., ... & Bernardo-Filho, M. (2014). Whole body vibration exercises and the improvement of the flexibility in patient with metabolic syndrome. *Rehabilitation Research Practice*, 2014, 628518.
- Salhi, B., Haenebalcke, C., Perez-Bogerd, S., Nguyen, M. D., Ninane, V., Malfait, T. L., ... & van Meerbeeck, J. P. (2015). Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer*, 89(2), 167-174.
- Santin-Medeiros, F., Santos-Lozano, A., Cristi-Montero, C., & Garatachea Vallejo, N. (2017). Effect of 8 months of whole-body vibration training on quality of life in elderly women. *Research in Sports Medicine*, 25(1), 101-107.
- Sanudo, B., Alfonso-Rosa, R., Del Pozo-Cruz, B., Del Pozo-Cruz, J., Galiano, D., & Figueroa, A. (2013). Whole body vibration training improves leg blood flow and adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Applied Physiology*, 113(9), 2245-2252.
- Sartorio, A., Lafortuna, C. L., Maffiuletti, N. A., Agosti, F., Marazzi, N., Rastelli, F., ... & Muller, E. E. (2010). GH responses to two consecutive bouts of whole body vibration, maximal voluntary contractions or vibration alternated with maximal voluntary contractions administered at 2-h intervals in healthy adults. *Growth Hormone & IGF Research*, 20(6), 416-421.
- Seo, D. Y., Lee, S. R., Kim, N., Ko, K. S., Rhee, B. D., & Han, J. (2016). Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: The role of exercise. *Integrative Medicine Research*, 5(3), 182-186.
- Silva, A. T., Dias, M. P., Calixto, R., Jr., Carone, A. L., Martinez, B. B., Silva, A. M., & Honorato, D. C. (2014). Acute effects of whole-body vibration on the motor function of patients with stroke: A randomized clinical trial. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(4), 310-319.
- Swe, M., Benjamin, B., Tun, A. A., & Sugathan, S. (2016). Role of the Whole Body Vibration Machine in the Prevention and Management of Osteoporosis in Old Age: A Systematic Review. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 23(5), 8-16.
- Tankisheva, E., Jonkers, I., Boonen, S., Delecluse, C., van Lenthe, G. H., Druyts, H. L., ... & Verschueren, S. M. (2013). Transmission of whole-body vibration and its effect on muscle activation. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 27(9), 2533-2541.
- Tihanyi, T. K., Horvath, M., Fazekas, G., Hortobagyi, T., & Tihanyi, J. (2007). One session of whole body vibration increases voluntary muscle strength transiently in patients with stroke. *Clinical Rehabilitation*, 21(9), 782-793.
- Van Ruymbeke, B., Boone, J., Coorevits, P., Vanderstraeten, G., & Bourgois, J. (2014). Whole-body vibration in breast cancer survivors: A pilot study exploring its effects on muscle activity and subjectively perceived exertion. *International Journal of Rehabilitation Research*, 37(4), 371-374.
- Wang, P., Yang, X., Yang, Y., Yang, L., Zhou, Y., Liu, C., ... & He, C. (2015). Effects of whole body vibration on pain, stiffness and physical functions in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 29(10), 939-951.

APENDICE D – Acute neuromuscular responses to whole body vibration of lupus patients - a randomized clinical trial (Artigo submetido)

ACUTE NEUROMUSCULAR RESPONSES TO WHOLE BODY VIBRATION OF LUPUS PATIENTS - A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Carla da Fontoura Dionello, MD, MSc; Pedro J Marín, PhD; Patrícia Lopes de Souza, physiotherapist; Pedro Henrique Vital Rosa, physical educator; Andreza Ferreira de Santana, medical school graduate student; Renata Marques Marchon, physiotherapist; Danielle Soares Morel, MD, MSc; Eloá Moreira-Marconi, physiotherapist, MSc; Eric Heleno Freire Ferreira Frederico, biologist, MSc; Marise Crivelli, MD, MSc; Redha Taiar, PhD; Evandro Mendes Klumb, MD, PhD; Mario Bernardo-Filho, PhD

Corresponding author: Carla F. Dionello. Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Av. 28 de setembro, 87, fundos, 4º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil, Phone/Fax number: 55-21-28688332, Email: carla_dionello@yahoo.com.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP) is one of the most important causes of morbidity in lupus patients. Whole body vibration exercises (WBVE) may be a safe alternative to prevent and amend bone damage, and may decrease muscle related risk factors for falls, especially in a group of patients that should not be sun exposed. It is possible to evaluate neuromuscular responses to mechanical vibrations through surface electromyography of the muscles (sEMG), and this way define the most effective protocol of these exercises. **OBJECTIVES:** To analyze and compare the acute responses on sEMG of lower limbs of female lupus patients and chronic glucocorticoid use with and without bone impairments and healthy controls while being submitted to mechanical vibrations. **METHODS:** All the patients had a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scans for body composition, that evaluated right hip, lumbar segment and whole body. After DXA they were divided in three groups. Twenty-seven women (SLEOP, SLE and control group) were submitted to WBVE, on different frequencies and same amplitude. The experiment was performed in two days, 48h apart. The patients stood on half squat position on a vertical vibrating platform at different exposure frequencies (30, 40 and 50 Hz), and same amplitude ("low") in both days. The peak acceleration (apeak) was measured with an accelerometer. It was obtained vastus lateralis (VL), gastrocnemius medialis (GM) and tibialis anterioris (TA) sEMG analysis simultaneously while performing the exercises, in a randomized manner. **RESULTS:** All the patients were able to perform the protocol, which was proven to be safe. It was demonstrated that most patients were overweight or obese in body composition evaluation. There was no differences between sarcopenia index among groups, despite the bone impairment of the SLEOP group. The greatest muscle activation occurred in the lower frequency applied for VL. It was found group x frequency difference only for GM ($p= 0.034$; $\eta^2=0.272$). **CONCLUSIONS:** WBVE is a safe and viable physical exercise for lupus patients with chronic glucocorticoid. The results of this study suggest that these patients may have similar neuromuscular activity to healthy controls, so the protocols may be similar to same age and sex patients.

KEYWORDS: lupus, osteoporosis, glucocorticoids, mechanical vibrations, exercises, muscle

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune disease that may affect any system of the body including peripheral and central nervous system, skin, joints, blood, kidneys and serous membranes [1]. The burden of the illness and its morbidity has been increasingly studied, since mortality has decreased in the past decades [2]. The treatment of patients with lupus is directed to the suppression of disease activity [3], as well as prevention of irreversible organ damage and related morbidities. For that purpose, several medications are employed but glucocorticoids (GC) are still the cornerstone of treatment and multiple dosing of GC during lifespan is very usual [2].

GC may cause hypocalcemia and affect parathormone (PTH) [4]. There is also a reduction of osteoblast activity through decreases of their functional indices and useful time of action, especially on propeptide of type I N-terminal (P1NP), propeptide of type I C-terminal (P1CP) and osteocalcin. There are decreased bone formation through inhibition of Dickkopf 1 protein (DKK-1) and sclerostin [4]. GC may also reduce osteoclastic activity, with increased production of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANK-L) and reduction of osteoprotegerin (OPG) [5, 6].

Loss of bone mass usually occurs in the very beginning of GC use [7, 8], and in contrast to the observed in postmenopausal osteoporosis (OP), fractures in glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP) occur even at higher scores of bone mass [9]. With only 6 months of its use, there is already a reduction of bone mass in more than 25% of the patients [5]. Vertebral and non-vertebral fractures are common, ranging from 30% to 50% in people who use GC for more than three months [8]. Thus, OP and fragility fractures should be prevented in all patients who will initiate or who are already using these steroids [10].

Physical activities (PA) and exercises along with appropriate diet are reliable strategies to amend these morbidities [8]. However, on lupus several questions related to optimal type of exercise to improve fracture risk parameters (muscle strength and bone density) are not answered yet [11].

It is known that not all exercises are equally effective in terms of improving musculoskeletal condition as well as consequences of GIOP but no randomized controlled trials have shown yet a significant positive effect on bone mass and/or a reduction in fracture occurrence in patients with SLE [7]. In fact, most publications involving exercises benefits in lupus evaluated benefits on cardiovascular events and fatigue [12].

Since the disease may also cause damage to nervous system, propensity to falls, and there is a strong recommendation not to sun expose, the safety when prescribing the exercise must also be considered [13].

The whole body vibration exercises (WBVE) are a relatively recent type of physical exercise (PE) [14] that may provide specific benefits to mobility, functionality and strength and has not yet being studied in lupus patients to our knowledge. Mechanical vibrations produced in oscillating/vibratory platforms (OVP) are transmitted to the body of the patient when in contact with the platform, generating the WBVE. In appropriate parameters, such as frequency (f), amplitude (A), peak-to-peak distance (D), and peak acceleration (apeak), are considered a secure and feasible form of physical activity[15].

The surface electromyography (sEMG) is able to evaluate the effects of mechanical vibrations on muscle so that it may be considered an appropriate method to analyze neuromuscular responses of muscle to vibration and muscle fatigue [16-18].

The aim of this study was to compare the effects of mechanical vibrations on lower limbs muscles of patients with and without decreased bone mass and healthy controls during WBVE, acutely performed, measured by sEMG. It was hypothesized that: (i) the lupus and healthy controls would show significant increases in lower limbs activity during WBVE, (ii) those increases would be higher in the control group, and that (iii) it may exist an association between the apeak and the sEMG activity in all the groups, but to a lesser extent in the lupus patients with bone impairment.

METHODS

A randomized, triple blinded, controlled, three-group parallel clinical trial was designed. The 2010 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines were used [19]. All patients being allocated 1:1 to either one of the four protocols of different orders of frequencies of mechanical vibrations upon enrollment (figure 1).

This study was planned and designed with the international ethical guidelines for a clinical study. The research project had ethical approval on the on the National Ethics Committee (CAAE/CONEP): 48116215.0.0000.5259.

This clinical trial has been registered in the Brazilian Clinical Trial Registry (ReBEC): RBR-2b4bzq (www.ensaiosclinicos.gov.br) according to international guidelines.

A sample size calculation ($\beta = 0.10$) based on detecting a minimum of 20% of difference in sEMGrms of vastus lateralis (VL) ($SD=10$) between the interventions, showed that at a 5% significance level would require a sample of 5 participants in groups with a power of 90% [20].

The lupus patients were recruited from the Rheumatology Department of the Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) in Rio de Janeiro, Brazil and were divided in two groups, named SLEOP and SLE. They were all female outpatients attending to their regular medical consultations on the lupus ambulatory, whom after a brief interview were invited to participate. Consenting patients were included if they are older than 40 years, have been diagnosed with SLE at least three years previously [21] and were regularly using glucocorticoids (prednisone or similar). The patients must have been stable on lupus therapy, without recent increments on medications, with low index of disease activity and not on disease flare according to clinical charts and the referring doctor. All the medications for comorbidities were recorded, including diuretics and statins.

The non-lupus female patients (CG) were invited at the Rheumatology Department among the lupus patients acquaintances when they had regular consultations at the hospital. These people were interviewed and were excluded if they had any inflammatory rheumatologic disease or if they were regularly using GC.

Patients were excluded if they smoked, had history of alcohol abuse, of low impact fractures, if they were using assistive walking devices, have previously had hip or knee joint replacement surgery, and if they were pregnant. Also if their co-morbidities could potentially be affected by the PE, and if there was presence of neurological or psychiatric disease that caused fear to the movements on the OVP.

The patients from all the three groups (SLEOP, SLE and CG) who were eligible to participate and signed the informed consent were submitted to a dual X-ray absorptiometry (DXA). The scans assessed areal bone mass density (BMD), T and Z scores of the right hip, lumbar spine (L1-L4), and total body. The T and or Z scores equal or less than -1.01 standard deviations (SD) in any of the regions of interest (ROI) were considered as compromise of bone mass [22].

Patients with SLE and loss of bone mass were classified to the SLEOP group. The lupus patients without compromise of bone mass were designated to the SLE group. The CG was exclusively composed of non-lupus and non-bone mass reduction female patients.

The regional and total lean/fat mass and derived indexes were obtained through analysis of whole body DXA [23-25]. For body mass index (BMI), the following ranges were used:

normal, BMI = 18.5–24.9 kg/m²; overweight, BMI = 25–29.9 kg/m²; and obesity, BMI \geq 30 kg/m², as recommended by the World Health Organization [26]. DXA Body fat percentage (BF%) above 39% was considered to represent obesity since it has been demonstrated that in obese women it ranges from 39 to 43%. It was also calculated the fat mass index (FMI) and classified as overweight women if >9 kg/m² and obese if >13 kg/m² [27]. To evaluate the occurrence of sarcopenia the skeletal mass index (SMI) below the specific mean of a healthy reference population (<5.5 kg/m² for women) was utilized [24].

All scans were performed by the same qualified technician who was blinded of the patients' diagnosis and on the same machine (GE Prodigy Advance H8610FE). The machine was regularly calibrated, and a phantom spine was scanned daily to determine coefficients of variation [28].

After the division of groups, the patients came to the Laboratório de Vibrações Mecânicas e Práticas Integrativas – LAVIMPI to be submitted to the interventions. The entire protocol was performed in two days, the familiarization (F) and intervention (I) day; and all the groups were evaluated within a month.

The randomization occurred on F day, in which every patient took a colored card kept in a brown envelope without looking inside. The WBVE sequential order was according to the taken colored card (figure 1). The physician who asked the patients to take the card was aware of the patients group but was blinded of information on the order of f related to the picked card. The randomized patients were blinded on the f that they were being submitted, since the panel of the OVP kept covered during the whole working time. The physiotherapist that performed the intervention on OVP knew the randomized f order of each randomized patient but was blinded of the group she belonged.

The study protocol is in accordance to the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (ISMNI) recommendations for reporting WBVE researches [15]. All the patients were exposed to mechanical vibrations through synchronous tri-planar OVP Power Plate pro5 TM (Power Plate International LTD, The Netherlands). Patients were recommended to stand with knees flexed to 130° (half squat), with arms loose beside the body, and wearing their usual footwear, that was the same in the two days of evaluation. The physiotherapist kept near the patient for safety purposes and constantly checked the knee angle of flexion during all the time the performance of the WBVE.

The complete protocol was performed in the morning, after the patients had their usual breakfast, within the same month. The laboratory was kept in a constant temperature of 23 °C during execution of the experiment. An interval of 48h to de F and I days for every patient was

applied. After a warm-up period of 5 minutes, that was performed with a cycloergometer, the patients were submitted to the same amplitude (“low”) during the four different conditions of WBVE ($f = 0, 30, 40$ and 50 Hz), in a randomized manner, as explained before (see figure 1). The apeak during these four frequencies was respectively $0, 2.22$ g, 3.06 g and 4.40 g; measured using a three-axial accelerometer (Vibration Datalogger DT-178A, Ruby Electronics, Saratoga, USA) (see figure 1).

The sEMG to obtain muscle activity of vastus lateralis (VL), gastrocnemius medialis (GM), tibialis anterioris (TA) muscles was performed during the execution of WBVE according to Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles (SENIAM) project recommendations (<http://www.seniam.org>).

Only the right lower limb was evaluated. The area of electrodes placement was prepared before the protocol started. It was shaved and cleansed with 70% alcohol to reduce skin impedance. The double electrodes (Hal Indústria e Comércio Ltda, São Paulo/SP, Brazil) were placed according to the best location of each muscle surface. The electrodes were attached before the warm-up period. A ground electrode was placed over the C7 tuberosity vertebrae. The cables were fastened with kinesio tape (Kinesiology Tape Nitreat NKH-50BU, Nitto Denko Corporation, Japan) to avoid motion artifacts. The surface electrodes were connected to a 16-bit AD converter (EMG System, São José dos Campos/SP, Brazil). Raw EMG signals were pre-amplified close to the electrodes (signal bandwidth of 10-500 Hz), sampled at 2000 Hz and stored on a laptop. sEMG data analysis was performed using specific computer software (EMG832WF, EMG System, São José dos Campos/SP, Brazil).

EMG raw data was equated by root mean square (EMGrms) in order to obtain the average amplitude of the EMG signal. It was acquired 30 seconds of signals, but it was excluded the first and last 5 seconds, the central 20 seconds of signal acquisition were then analyzed [29].

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using PASW/SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The normality of the data was checked and subsequently confirmed with the Shapiro-Wilk test.

Comparisons of dependent variables (DXA and anthropometrics) between groups were evaluated with a way analysis of variance (ANOVA). Dependent variables (sEMG for each muscle) were evaluated with a repeated measures analysis of variance (ANOVA). When a significant F-value was achieved, pairwise comparisons were performed using the Bonferroni post hoc procedure. The intra-class correlation coefficients (ICC's) were calculated for each

sEMG dependent variable to determine test-retest reliability (between the last familiarization session and the test session). Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. The ICC's were greater than 0.86 indicating a high level of reproducibility in assessing the dependent variables was achieved. Effects sizes were measured by partial Eta square (η^2) to determine the magnitude of the effect independent of sample size. Values are expressed as mean \pm SD in the text and tables, and as mean \pm SEM in figures. Pearson correlation of body composition indexes was also performed.

RESULTS

The participants' flow diagram of the study according to CONSORT 2010 statement may be observed in figure 2. The experiment occurred in September of 2017.

BASELINE

In Table 1 it may be observed baseline characteristics of the three groups. No significant difference was found ($p > 0.05$), including time of menopause and mean 6 months glucocorticoid dose equal or equivalent to prednisone, that might affect the body composition results and the sEMG evaluation.

BODY COMPOSITION

If non-lupus patients had compromised bone mass they were excluded of the CG.

In Table 2 it is demonstrated the significant differences in bone mass parameters for the three groups, being the SLEOP with the lower T and Z scores in every ROI, especially on lumbar segment.

As demonstrated in Figure 3, it is possible to observe that of the three ROI included in the analysis the group SLEOP had lower bone mineral density (BMD) in lumbar segment compared to the other two groups, as expected.

The mean lumbar BMD was 0.925 ± 0.075 g/cm² for SLEOP, 1.226 ± 0.115 g/cm² for SLE and 1.184 ± 0.172 g/cm² for CG ($p < 0.001$). The mean femur neck BMD was 0.844 ± 0.098 g/cm² for SLEOP, 1.020 ± 0.129 g/cm² for SLE and 1.006 ± 0.165 g/cm² for CG ($p = 0.0332$). The mean total body BMD was 1.045 ± 0.061 g/cm² for SLEOP, 1.198 ± 0.064 g/cm² for SLE and 1.148 ± 0.091 g/cm² for CG ($p = 0.0018$). In Table 2 it may also be observed

the lean and fat tissue composition of the three groups, with several index used to analyze obesity and sarcopenia [24] and their results. No significant differences came upon the calculations for each group, being all the participants similar in fat and lean tissue composition albeit the low bone mass of SLEOP group.

The BMI of the three groups demonstrated no obese patients, only overweight for the three groups ($<30 \text{ kg/m}^2$). That finding was different from BF% and FMI. BF% was above 43% for all patients, according to this index all the patients were obese, but the mean FMI suggested overweight for SLEOP ($<13 \text{ kg/m}^2$) and class I obesity for SLE and CG ($>13 \text{ kg/m}^2$). The BMI and the SMI were correlated as expected in SLEOP ($r=.892$; $p=0.003$) and CG ($r=.939$; $p=0.001$) groups, but not for SLE ($r=.595$; $p=0.09$). None of the three groups demonstrated sarcopenia ($\Delta \text{ SMI} > 5.5 \text{ kg/m}^2$), but the BMD L1-L4 was significantly negatively correlated to SMI for SLEOP ($r= -.759$; $p=0.029$).

MUSCULAR ACTIVATION OF LOWER LIMBS

In Figure 4 it may be observed the percentage of increase in muscle activation (EMGrms) compared to no vibration (0 Hz) evaluated by sEMG of GM, VL and TA muscles.

The GM had a significant increase in activation on 30 Hz for the CG ($p= 0.034$; $\eta^2= 0.272$), not being observed differences for the other groups or other f.

The VL had significant increase in activation during WBVE executed in 30 Hz for all the three groups ($p= 0.02$; $\eta^2= 0.388$) but not specific interaction “group versus f” ($p=ns$). Regarding TA, no significant increases in muscular activation comparing groups ($p=0.271$; $\eta^2=0.151$) or f ($p=0.062$; $\eta^2=0.294$) were observed during WBVE.

DISCUSSION

Lupus patients had acute increases in activation of VL, GM and TA during WBVE measured by sEMG. Regarding the study hypotheses, all the three groups demonstrated similarly better activation of VL in the lowest f implemented in this study, 30 Hz; GM demonstrated the best activation in 30 Hz, especially for controls.

To our knowledge, this is the first study that evaluated WBVE effects on lupus patients. The importance of studying different categories of PE relies on the fact that recommendations of exercises to amend decreased mobility and bone loss should be tailored to each group of

diseases needs and peculiarities [30]; SLE patients cannot be sun exposed and may have movement impairments.

Although there are several effective medications that are utilized to treat GIOP [31, 8, 30], these agents have no effect on other key fracture risk factors, such as diminished functionality and altered body composition.

Caution should be taken when determining overweight or obesity in inflammatory rheumatic diseases and lupus patients with chronic GC use only checking BMI; since it was demonstrated that there was discrepancy between BMI, BF% and FMI [27, 32]. These characteristics may misestimate morbidity in this population.

The interaction of mechanical vibration with the structures of the body would induce the process of muscle activation and bone formation [33]. Most studies on WBVE for OP treatment were performed with menopausal, elderly, institutionalized patients [34-36] and several of the obtained outcomes demonstrated increase in BMD, better functionality and enhanced muscle strength and power [37-40]. A recent systematic review on children with Duchenne muscular dystrophy with chronic use GC use demonstrated improvements in bone mass only with WBVE and risedronate [41].

The mechanisms by which the mechanical vibrations act on muscle are associated to the stretch reflex [42]. Increases on sEMGrms for lower limbs muscles of older populations when compared to young individuals were prominent [43, 44]. The authors relate the less strength of old adults to the higher activation while standing on the functioning OVP, as an attempt of adaptation which may furtherly improve stability and muscle power [20].

Although chronic GC use is associated with muscle deterioration [45], our patients did not demonstrate differences in lean mass composition, even the SLEOP group having bone waste. This may be responsible for the similar muscular activation among the three groups, except for GM.

Studies have demonstrated increase in VL activation with 30 Hz [46, 47], similar to this current investigation; but all these studies were performed in healthy subjects, which limits the comparison to a diseased population.

It was demonstrated that the evaluation of neuromuscular activity of lower limbs in populations with a medical condition during WBVE is useful and may provide information independently of the pathophysiological mechanism of the disease [17]. Even paretic or spastic lower limbs may be activated during these exercises, especially in higher peak [18, 48]. The findings of these publications were contrary to the present study, where higher f demonstrated lower VL sEMGrms. Other study in Friedreich's ataxia had better results in lower f, analogous

to this investigation [49]. It is still to be answered the molecular effects of GC on muscle that may alter responses to impact and mechanical vibrations, but the sEMG responses seem to be similar to non-GC users according to these results.

As a potential limitation, this study focused only on acute effects. It is still to be determined the chronic and cumulative effects of WBVE in lupus patients, regarding bone, muscles, quality of life and functional outcomes. Only three different f and a small sample were evaluated; perhaps with other f and a larger number of patients other findings might be possibly achieved. Other limitation relies on the fact that a vertical OVP was used, different results might have been observed with an alternating platform.

CONCLUSIONS

It was demonstrated that lupus patients might benefit from WBVE in similar protocols as same age healthy women, as the acute increases on lower limb muscle activity during WBV are alike, especially for VL.

Defining the ideal parameters of WBVE to start the exercises protocol is a feasible and adequate strategy to improve muscle and bone outcomes after longer exposition. With our results it is possible to suggest starting a protocol for SLE patients of 6 or 12 weeks (low amplitude; 30 Hz or lower f) with progressive increases in work load, using a vertical OVP. The practice of any safe exercise, especially in sedentary diseased individuals, at risk of, or diagnosed with osteoporosis and obesity may be better than practicing none. If PE is faced as a medical prescription with a progression plan, it will be possible to obtain the desired outcomes as well as the patient wellbeing and compliance, especially in populations of higher risk of fractures in young age, like lupus patients.

ACKNOWLEDGMENTS:

The authors certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing of the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle (von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for authorship and publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015;4:315-6).

The authors declare no conflicts of interest and would like to thank the national public agencies for Science support of Brazil: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa

do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES:

1. Oliveira-Santos M, Verani JF, Klumb EM, Albuquerque EM. Evaluation of adherence to drug treatment in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. *Lupus*. 2011;20(3):320-9.
2. Telles RW, Lanna CC, Souza FL, Rodrigues LA, Reis RC, Ribeiro AL. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):467-73.
3. Bonakdar ZS, Mohtasham N, Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci*. 2011;16 Suppl 1:S427-32.
4. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res*. 2005;20(3):464-70.
5. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):98-109.
6. Uebelhart B, Rizzoli R. [Osteoporosis]. *Rev Med Suisse*. 2015;11(456-457):108-13.
7. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197-205.
8. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-93.
9. Uebelhart B, Rizzoli R. [Osteoporosis]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(412-413):101-7.
10. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernandez Prada M, Silva-Fernandez L, Abad Hernandez MA, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:300.
11. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):426-32.
12. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):204-15.
13. Balsamo S, da Mota LM, de Carvalho JF, Nascimento Dda C, Tibana RA, de Santana FS, et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional

performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:263.

14. Cardinale M, Wakeling J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you? *Br J Sports Med*. 2005;39(9):585-9; discussion 9.

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

16. Farkas C, Hamilton-Wright A, Parsaei H, Stashuk DW. A review of clinical quantitative electromyography. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(5):467-85.

17. Dionello CF, de Souza PL, Sa-Caputo D, Morel DS, Moreira-Marconi E, Paineiras-Domingos LL, et al. Do whole body vibration exercises affect lower limbs neuromuscular activity in populations with a medical condition? A systematic review. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(6):667-81.

18. Liao LR, Ng GY, Jones AY, Huang MZ, Pang MY. Whole-Body Vibration Intensities in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(7):1227-38.

19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55.

20. Marin PJ, Herrero AJ, Garcia-Lopez D, Rhea MR, Lopez-Chicharro J, Gonzalez-Gallego J, et al. Acute effects of whole-body vibration on neuromuscular responses in older individuals: implications for prescription of vibratory stimulation. *J Strength Cond Res*. 2012;26(1):232-9.

21. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8.

22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.

23. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med*. 1967;21(3):122-8.

24. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781-90.

25. Hwang YC, Cho IJ, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Differential association between sarcopenia and metabolic phenotype in Korean young and older adults with and without obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):244-51.
26. Wilborn C, Beckham J, Campbell B, Harvey T, Galbreath M, La Bounty P, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2:4-31.
27. Guimaraes M, Pinto M, Raid R, Andrade MVM, Kakehasi AM. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(4):279-85.
28. Melton LJ, 3rd, Looker AC, Shepherd JA, O'Connor MK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Osteoporosis assessment by whole body region vs. site-specific DXA. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1558-64.
29. Marin PJ, Bunker D, Rhea MR, Ayllon FN. Neuromuscular activity during whole-body vibration of different amplitudes and footwear conditions: implications for prescription of vibratory stimulation. *J Strength Cond Res*. 2009;23(8):2311-6.
30. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777-87.
31. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, Cooper C, Lems WF, van Staa TP, et al. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2014;25(4):1275-83.
32. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-6.
33. Weber-Rajek M, Mieszkowski J, Niespodzinski B, Ciechanowska K. Whole-body vibration exercise in postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1):41-7.
34. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010;21(12):1969-80.
35. Gomez-Cabello A, Gonzalez-Aguero A, Morales S, Ara I, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Effects of a short-term whole body vibration intervention on bone mass and structure in elderly people. *J Sci Med Sport*. 2014;17(2):160-4.
36. Dionello CF, Sa-Caputo D, Pereira HV, Sousa-Goncalves CR, Maiworm AI, Morel DS, et al. Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with

postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(3):193-203.

37. Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG, Knehans AW. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. *Bone.* 2010;47(3):650-6.

38. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Whole body vibration exercise improves body balance and walking velocity in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate: Galileo and Alendronate Intervention Trail (GAIT). *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12(3):136-43.

39. Osugi T, Iwamoto J, Yamazaki M, Takakuwa M. Effect of a combination of whole body vibration exercise and squat training on body balance, muscle power, and walking ability in the elderly. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:131-8.

40. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):352-9.

41. Bell JM, Shields MD, Watters J, Hamilton A, Beringer T, Elliott M, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010899.

42. Ritzmann R, Kramer A, Gruber M, Gollhofer A, Taube W. EMG activity during whole body vibration: motion artifacts or stretch reflexes? *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(1):143-51.

43. Carlucci F, Orlando G, Haxhi J, Laudani L, Giombini A, Macaluso A, et al. Older Age Is Associated with Lower Optimal Vibration Frequency in Lower-Limb Muscles During Whole-Body Vibration. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(7):522-9.

44. Lienhard K, Vienneau J, Nigg S, Friesenbichler B, Nigg BM. Older adults show higher increases in lower-limb muscle activity during whole-body vibration exercise. *J Biomech.* 2017;52:55-60.

45. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Genereau T, Toledano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):142-8.

46. Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *J Strength Cond Res.* 2003;17(3):621-4.

47. Lienhard K, Cabasson A, Meste O, Colson SS. Determination of the optimal parameters maximizing muscle activity of the lower limbs during vertical synchronous whole-body vibration. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(7):1493-501.
48. Ness LL, Field-Fote EC. Effect of whole-body vibration on quadriceps spasticity in individuals with spastic hypertonia due to spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(6):621-31.
49. Herrero AJ, Martin J, Martin T, Garcia-Lopez D, Garatachea N, Jimenez B, et al. Whole-body vibration alters blood flow velocity and neuromuscular activity in Friedreich's ataxia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011;31(2):139-44.

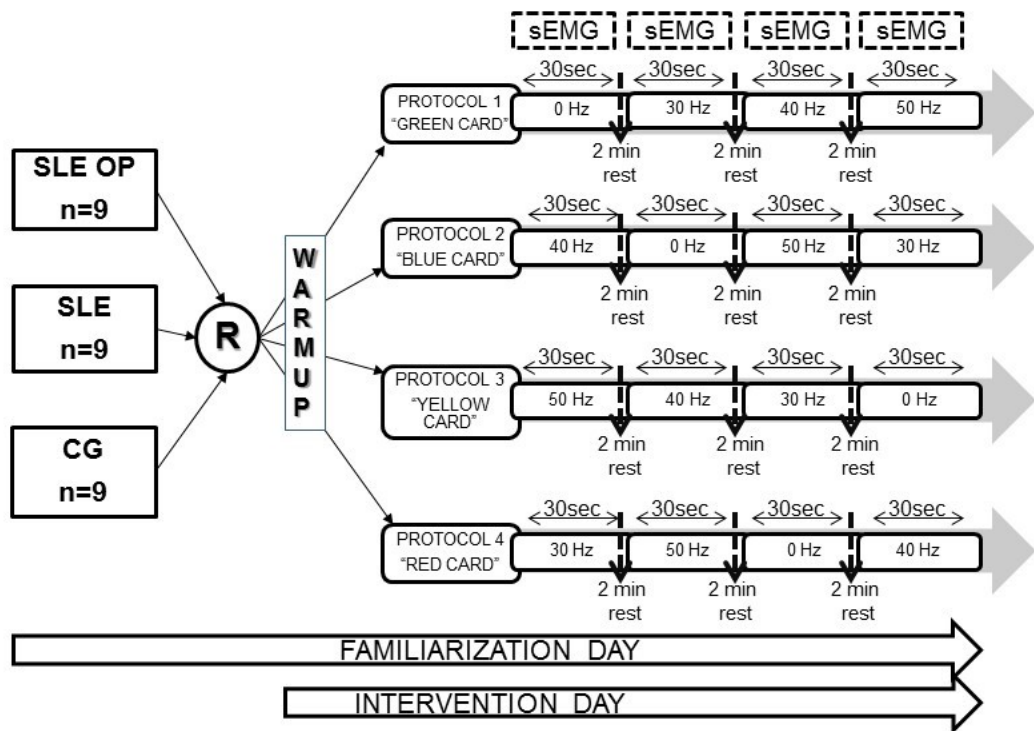


Figure 1. WBVE and sEMG sequences protocol.

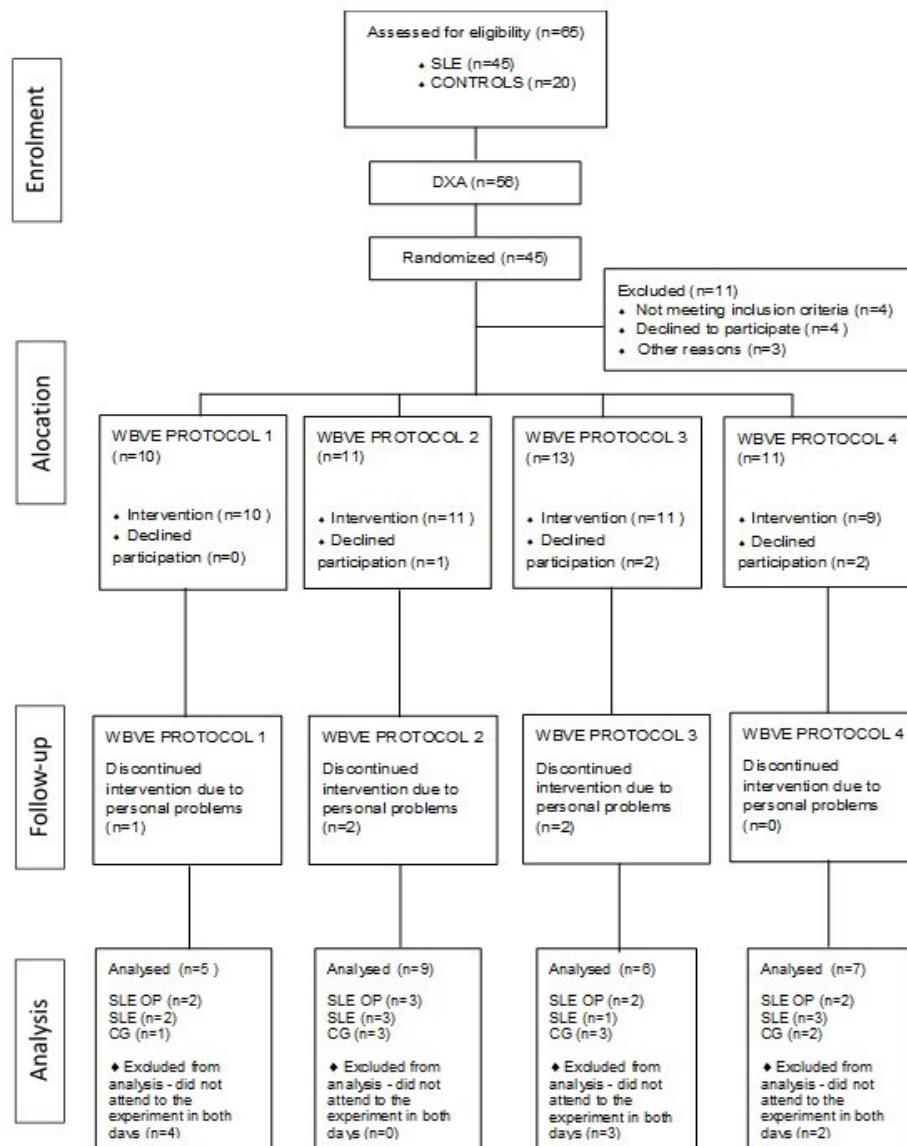


Figure 2. Flow diagram of the randomized clinical trial.
DXA: dual X-ray absorptiometry

Table 1. Baseline characteristics of the groups.

	SLEOP (n=9)	SLE (n=9)	CG (n=9)
Age (y)	51.3 ± 8.2	50.1 ± 6,95	50.63 ± 6,5
Body mass (kg)	69 ± 17.4	75.8 ± 16	73.4 ± 13.6
Height (cm)	150 ± 0.1	160 ± 0.1	160 ± 0.1
Ethnicity			
caucasian (n / %)	4 / 55	3 / 46	6 / 54
non-caucasian (n / %)	5 / 45	6 / 54	3 / 27
Menopause (n / %)	7 / 63	6 / 54	5 / 45
Menopause time (y)	8.2 ± 8.3	3.9 ± 5.1	2.9 ± 4.8
Diuretics (n / %)	4 / 36	3 / 27	2 / 18
Statins (n / %)	2 / 18	2 / 18	1 / 9
Lupus time of diagnosis (y)	18 ± 9.5	19.1 ± 11.7	n.a
Lupus treatment:			
prednisone* (mg; Δ daily dose)	4.0 ± 2.6	4.8 ± 2.2	n.a
prednisone* (mg; Δ 6m cumulative dose)	679.7 ± 444.2	799.7 ± 365.3	n.a
prednisone* time of use (y)	18.6 ± 8.9	18.3 ± 9.1	n.a
hydroxicloroquine (n / %)	8 / 72	7 / 63	n.a
immunosuppressants (n / %)	9 / 100	8 / 72	n.a

n.a – not applicable
 * or equivalent GC
P > 0.05

Table 2. DXA bone, lean and fat tissues results according to each group.

		SLE OP	SLE	CG	<i>p</i> value
Bone					
L1 L4	T score	-2.17 ± 0.71	0.10 ± 0.73	-0.09 ± 1.37	< 0.0001
	Z score	-1.88 ± 1.20	-0.03 ± 0.31	-0.03 ± 1.16	0.0006
Right neck	T score	-1.50 ± 0.83	-0.08 ± 1.11	-0.24 ± 1.20	0.0179
	Z score	-0.93 ± 0.61	0.24 ± 0.60	0.26 ± 1.03	0.0038
Total body	T score	-1.16 ± 0.89	0.72 ± 0.87	0.29 ± 1.14	0.0018
	Z score	-0.90 ± 0.69	0.39 ± 0.59	0.19 ± 0.90	0.0035
Lean and fat tissues					
BMI		28.63 ± 5.84	29.74 ± 5.96	29.27 ± 6.65	>0.05
BF %		43.14 ± 7.19	43.49 ± 9.84	43.36 ± 3.57	>0.05
Fat tissue Kg		30.03 ± 12.22	33.34 ± 11.93	33.26 ± 9.29	>0.05
Muscle tissue kg		36.03 ± 5.33	39.00 ± 5.02	40.22 ± 8.23	>0.05
ASSM		15.40 ± 2.90	17.27 ± 2.49	17.83 ± 3.94	>0.05
SMI		6.40 ± 0.85	6.81 ± 0.76	6.97 ± 1.29	>0.05
FMI		12.38 ± 4.47	13.42 ± 5.31	13.04 ± 3.46	>0.05

ASMM= appendicular skeletal muscle mass (arms+legs); BF%= body fat percentage; BMI= body mass index (weight/height)²; FMI= fat mass index (total body fat/height²); SMI= skeletal mass index (ASMM/height²)

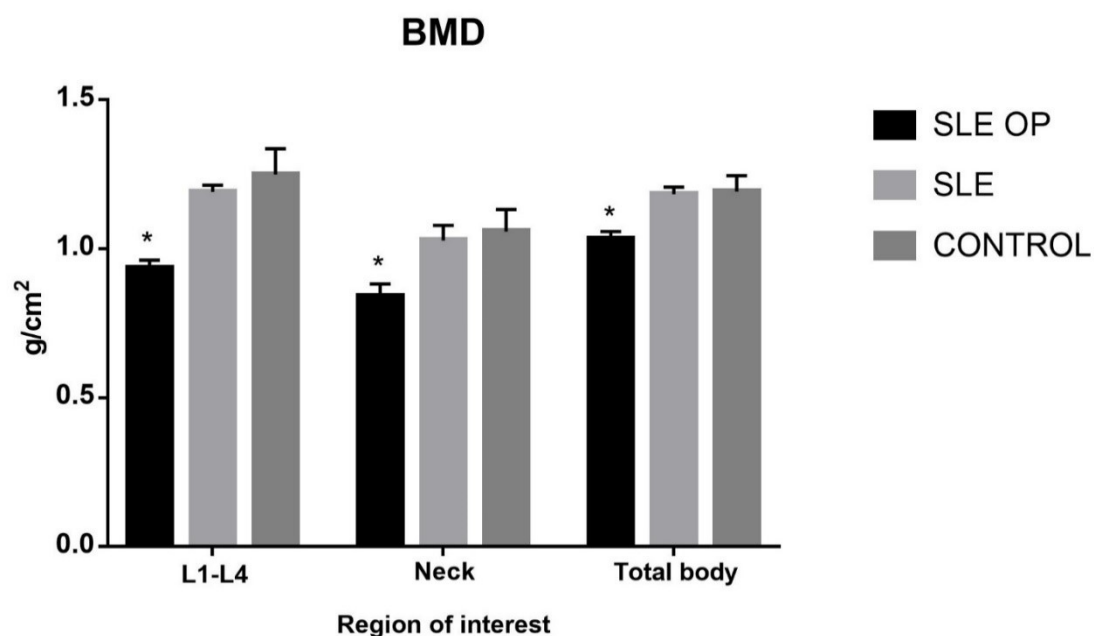


Figure 3. Bone mineral density comparison among the groups.

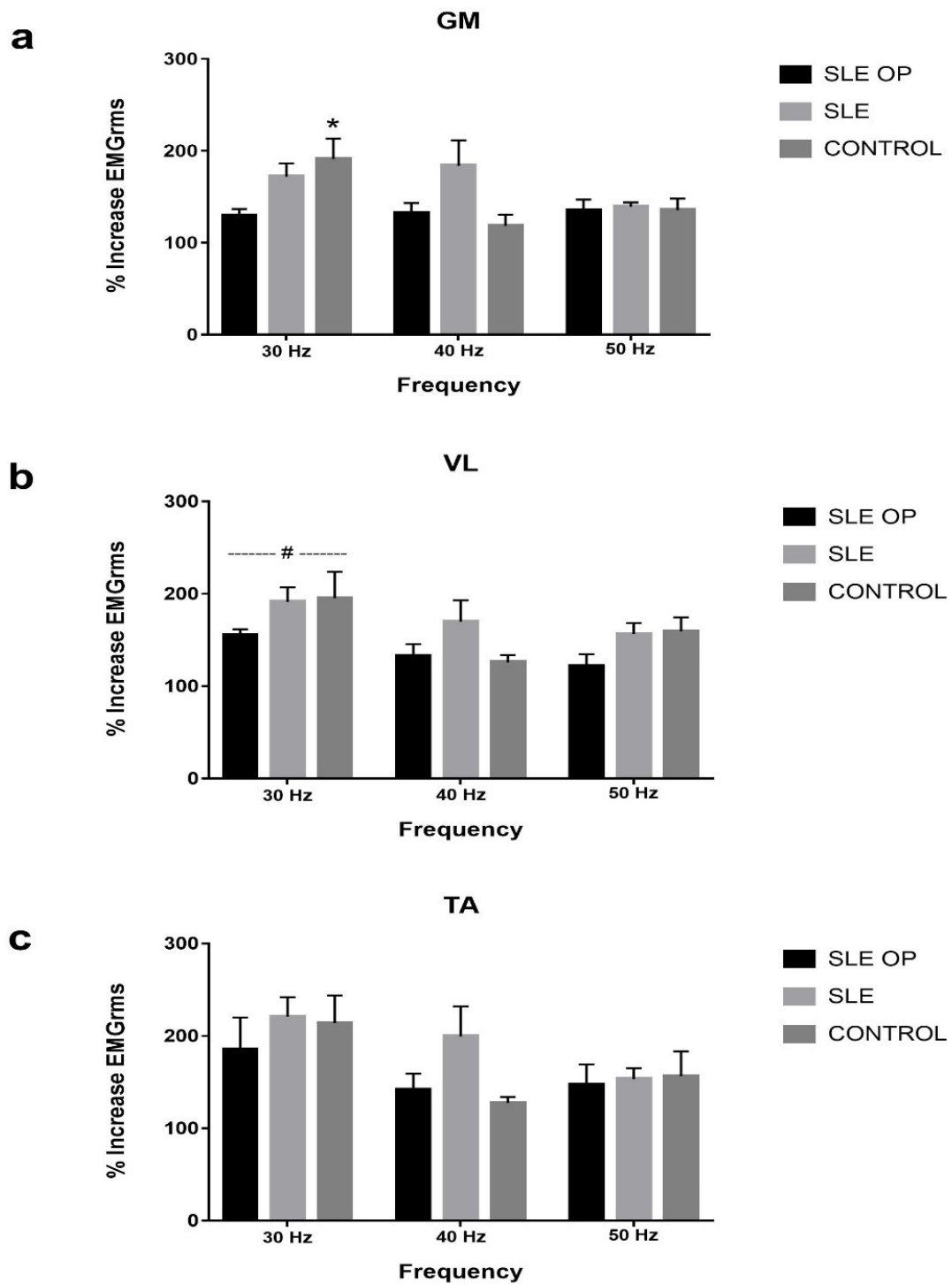
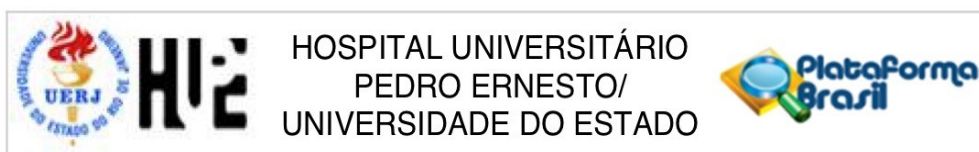


Figure 4. sEMG analysis of muscles *gastrocnemius medialis*, *vastus lateralis* and *tibialis anterioris*.
 * Difference from SLE patients ($p < 0.05$)
 # Difference from 40 Hz and 50 Hz condition ($p = 0.002$)

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito de vibrações geradas em plataforma oscilante/vibratória em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico e comprometimento da massa óssea

Pesquisador: CARLA DA FONTOURA DIONELLO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48116215.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.274.552

Apresentação do Projeto:

Vibrações geradas por plataforma oscilante/vibratória (POV) podem produzir exercícios de vibração no corpo inteiro (EVCI) quando o indivíduo está em contato com a POV em funcionamento. Tem sido descrito que EVCI melhora parâmetros funcionais com aumento da força e potência muscular, assim como aumento da flexibilidade e melhor equilíbrio de indivíduos treinados e não treinados, hígidos e portadores de enfermidades. A pesquisa dessa intervenção em indivíduos com osteoporose induzida por glicocorticoides (OPIG) é inovadora, ainda não tendo sido avaliada e descrita em indivíduos portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o efeito de EVCI com protocolo com parâmetros biomecânicos definidos em indivíduos portadores de LES com comprometimento de massa óssea.

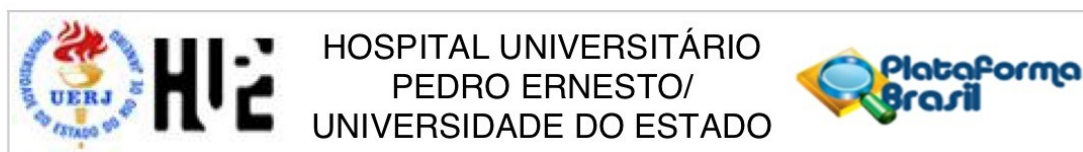
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A princípio, não há risco envolvido

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa foi elaborado de forma clara e adequada assim como o TCLE

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.274.552

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação pertinente e devidamente assinados pelos responsáveis.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_538941.pdf	27/07/2015 12:19:16		Aceito
Outros	PGCM folha assinatura Evandro.pdf	27/07/2015 12:18:40		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto PLAT BR-julho 2015.docx	27/07/2015 12:17:01		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_538941.pdf	30/06/2015 10:05:25		Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

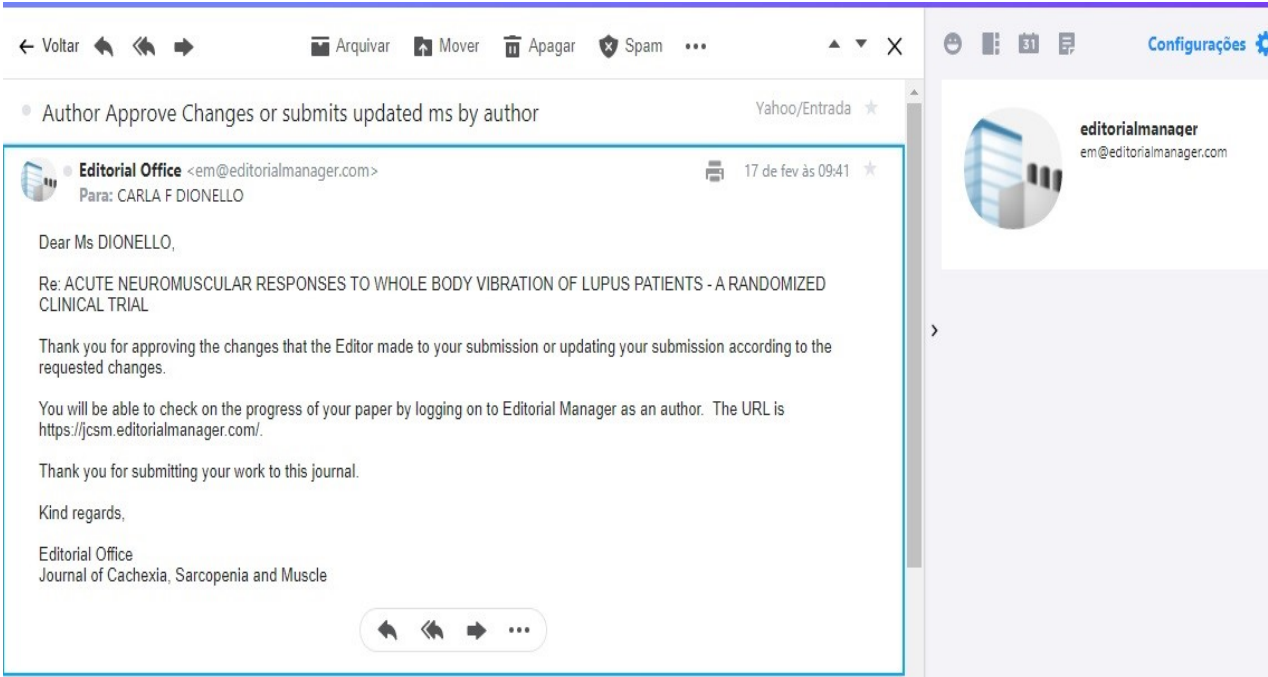
Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Comprovação de submissão do 3º artigo científico



The screenshot displays a Yahoo email interface. At the top, there is a navigation bar with icons for 'Voltar', 'Arquivar', 'Mover', 'Apagar', 'Spam', and 'Configurações'. Below this, the email title is 'Author Approve Changes or submits updated ms by author' and the sender is 'Yahoo/Entrada'. The email content is as follows:

Editorial Office <em@editorialmanager.com>
Para: CARLA F DIONELLO

17 de fev às 09:41

Dear Ms DIONELLO,

Re: ACUTE NEUROMUSCULAR RESPONSES TO WHOLE BODY VIBRATION OF LUPUS PATIENTS - A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Thank you for approving the changes that the Editor made to your submission or updating your submission according to the requested changes.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://jcsm.editorialmanager.com/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Office
Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle

At the bottom of the email content area, there are navigation icons for back, forward, and more options.