



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos

**Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo
sobre a composição corporal, força muscular, função
endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e
de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos**

Rio de Janeiro

2018

Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos

Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

S237 Santos, Karynne Grutter Lisboa Lopes dos.
Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos / Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos – 2018.
183 f.

Orientador: Ricardo Brandão de Oliveira.

Coorientador: Daniel Alexandre Bottino.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Clínica e Experimental.

1. Envelhecimento – Aspectos fisiológicos - Teses. 2. Idosos – Aspectos fisiológicos - Teses. 3. Exercícios físicos para idosos – Aspectos fisiológicos – Teses. 4. Fluxo sanguíneo – Teses. 5. Composição corporal – Teses. 6. Força muscular – Teses. 7. Endotélio – Aspectos fisiológicos – Teses. I. Oliveira, Ricardo Brandão de. II. Bottino, Daniel Alexandre. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.766.1-053.9

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

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

Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos

Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos

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

Aprovada em 19 de fevereiro de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira (Orientador)
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino (Coorientador)
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof^a. Dra. Patricia Chakur Brum
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Roberto Alves Lourenço
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho primeiramente a Deus, que está presente em todos os momentos da minha vida, me trazendo a fé, a paz, a esperança e o amor. A minha amada família, por serem tudo na minha vida. Ao meu marido e pai maravilhoso, Antonio Lopes dos Santos Júnior, incentivador, paciente e amigo. Aos meus lindos e amados filhos Marina Grutter Lopes e Mateus Grutter Lopes, as maiores alegrias e razões do meu viver. Amor incondicional! A minha querida mãe Maria Sueli Grutter Lisboa, pelos anos de sacrifícios e investimento na minha formação acadêmica e, principalmente, por tanto amor, carinho e amizade. Te amo mãe! Ao meu pai, Wilson Amaury Lisboa, que está sempre no meu coração. Ao meu querido irmão William Grutter Lisboa, que tanto amo e tenho um orgulho enorme. A minha irmã, Cynthia Grutter Lisboa (*in memoriam*), que faz falta demais e sinto muita saudade. A minha sogra e meu sogro, Elza Alves Lopes dos Santos e Antonio Lopes dos Santos, vocês são um grande presente de Deus!

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as bênçãos maravilhosas, por seu amor incondicional e infinito e por tê-lo em minha vida em todos os momentos.

À minha família, seria impossível chegar a esse momento sem vocês dando todo o apoio, carinho, dedicação, incentivo, paciência e compreensão. Por cada momento da vida, ao longo desses anos, que abriram mão para que esse sonho se realizasse.

Aos meus orientadores, prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira e Dr. Daniel Alexandre Bottino, meu agradecimento pela confiança, pelo incentivo, pelo aprendizado, por toda a ajuda, dedicação e orientação científica ao longo desses anos. Muito obrigada!

Aos prof. Dra. Eliete Bouskela e Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti, minha gratidão por me receberem nos Laboratórios de Pesquisas Clínicas e Experimentais (BIOVASC) e de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU), respectivamente, e pela oportunidade do grande e precioso aprendizado acadêmico. Muito obrigada!

Aos pesquisadores colaboradores desse estudo, Dr. Daniel Alexandre Bottino, Dr. Ricardo Brandão de Oliveira, Dra. Eliete Bouskela, Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti, Dr. Roberto Alves Lourenço, Dra. Maria das Graças Coelho de Souza, Dra. Priscila Alves Maranhão e Dra. Danuza Esquenazi, muito obrigada por todo o empenho para a realização dessa pesquisa!

Ao cardiologista Dr. Fábio Tuche e geriatra Dr. Rodrigo Martins, pela dedicação à pesquisa e todo o cuidado com os nossos queridos voluntários.

Aos pesquisadores integrantes da banca examinadora, Dr. Ricardo Brandão de Oliveira, Dr. Daniel Alexandre Bottino, Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti, Dra. Patricia Chakur Brum, Dr. Roberto Alves Lourenço, Dra. Maria das Graças Coelho de Souza, Dra. Andrea Camaz Deslandes e a revisora *Ad hoc*, Dra. Juliana Pereira Borges, por aceitarem o convite para avaliação desse trabalho, participando desse momento tão importante da minha vida acadêmica.

Aos docentes Dra. Cristiane Matsuura, Dr. Fabrício Vieira do Amaral Vasconcellos, Dr. Felipe Amorim da Cunha, MSc. Iedda de Almeida Brasil, Dra. Juliana Pereira Borges e Dra. Nadia Souza Lima da Silva, pelo aprendizado e disponibilidade em me ajudar sempre que precisei.

Aos queridos companheiros de pesquisa, Alessandra Schiappacassa, Gabriella de Oliveira Lopes, Maria Aparecida Faria de Oliveira, Maria das Graças Coelho de Souza, Marcos Vinicius Oliveira, Priscila Alves Maranhão, Rafael Riera Farias e Renato Massafferri, muito obrigada por cada dia que passamos juntos na nossa amada Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)!

Aos queridos alunos de iniciação científica, de mestrado e/ou voluntários Clara Maria Araújo, Débora Marotto, Bianca Katcherie, Priscilla Gomes, Rayane Pacheco, Joyce Brasil, Júlio Cesar Brandão, Gabriel Gama, Luma Villas Boas, Marcos Vinicius Oliveira, Patrick Alan, Patrícia Lucas, Victor André Balbino, Rafael Riera Farias, Raquel Assis, Rafael Nasser, Daniela Del Giorno e Renata Rezende, por toda a colaboração e ajuda na execução dessa pesquisa. Vocês foram incríveis!

Às equipes do Laboratório de Lípidos (LABLIP), do Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LIAN) e do Laboratório de Pesquisa em Envelhecimento Humano (GERONLAB) pela colaboração e disponibilidade em ajudar para que o projeto pudesse desenvolver da melhor forma possível.

À querida equipe dos laboratórios, Antônio Arouge, Dayse Candida, Eliza Ávila, Fábio Sancho, Marisa Cruz e Valéria Simões, que me deram todo o suporte e ajuda para a realização desse trabalho.

À Andrea Velasco, do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental (FISCLINEX) pela atenção e prontidão no atendimento aos alunos.

Aos voluntários do projeto, pela dedicação e por terem contribuído para a realização desse estudo. Foi muito gratificante, através da ciência e, a intervenção com atividade física, fazer o bem a saúde de tantos idosos, mudando as suas vidas ao longo desses meses que estiveram conosco. Certamente mais vida foi acrescentada aos anos de idade que possuem.

À Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo suporte financeiro prestado para o desenvolvimento do projeto e pela bolsa de doutorado.

À Kalina Silva, bibliotecária da UERJ, por toda ajuda e dedicação na revisão normativa da minha tese de doutorado.

Ter fé é assinar uma folha em branco e deixar que Deus nela escreva o que quiser.

Santo Agostinho

RESUMO

SANTOS, Karynne Grutter Lisboa Lopes dos. *Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos*. 2018. 183f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) –Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

O estudo teve como objetivo identificar os efeitos do TF de BI com e sem RFS e de alta intensidade (AI) sem RFS sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos. Trinta e dois idosos com 72 ± 7 anos, sedentários, divididos em três grupos a saber: CON – exercício com intensidade de 30 % de uma repetição máxima (RM) sem RFS; AI – exercício com intensidade de 70 % de 1 RM sem RFS; RFS – exercício com intensidade de 30 % de 1 RM com RFS realizada através de manguito de pressão inflado ao valor de 50 % da pressão arterial sistólica de repouso. Foram realizados exercícios de força muscular, para membros superiores e inferiores, três vezes por semana, 50 minutos cada sessão, durante três meses. O volume de treino foi de três séries de 10 RM com um minuto de intervalo entre elas. Todos os voluntários foram avaliados antes e ao final de três meses de intervenção quanto aos seguintes parâmetros: composição corporal através da densitometria com emissão de raios-x de dupla energia, força de preensão manual (FPM) e isocinética, reatividade vascular através da pletismografia de oclusão venosa, morfologia e função microvascular através da videocapilaroscopia do leito periungueal, concentração plasmática dos biomarcadores de inflamação *c-reactive protein* (CRP), *tumoral necrosis factor alpha* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6), *soluble vascular cell adhesion molecules* (sVCAM-1), *soluble intercellular adhesion molecules* (sICAM-1) e *endothelin-1* (ET-1), de estresse oxidativo *oxidized low density lipoprotein* (oxLDL) e de hipertrofia muscular *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A massa muscular apendicular, a FPM e o pico de torque aumentaram nos grupos AI e RFS. O fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) na hiperemia reativa pós-oclusiva aumentou nos grupos CON, AI e RFS, sem alterações no FSA pós-nitroglicerina sublingual. A densidade capilar funcional e os diâmetros capilares aferente, apical e eferente não alteraram nos grupos. O incremento da velocidade de deslocamento das hemácias comparada com a condição basal aumentou nos grupos AI e RFS e o tempo de reperfusão para alcançar a velocidade de deslocamento das hemácias máximo reduziu no RFS, sem alteração no AI. Não houve alterações do TNF- α , IL-6, sVCAM-1, ET-1 e oxLDL nos grupos do estudo. A usCRP aumentou no AI e o sICAM-1 reduziu no RFS. O IGF-1 reduziu no grupo CON, não se alterou no grupo AI e aumentou no grupo RFS. Não houve alteração dos índices da VFC após a intervenção nos grupos do estudo. O programa de TF de BI com RFS foi capaz de melhorar a massa magra e a força muscular assim como a função endotelial sem provocar aumento da inflamação e do estresse oxidativo.

Palavras-chave: Envelhecimento. Treinamento de força. Restrição do fluxo sanguíneo.

Composição corporal. Força muscular. Função endotelial.

ABSTRACT

SANTOS, Karynne Grutter Lisboa Lopes dos. *Effects of strength training with blood flow restriction on body composition, muscle strength, endothelial function, biomarkers of inflammation, oxidative stress and muscle hypertrophy and autonomic modulation in older adults*. 2018. 183f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) –Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The purpose this study was to compare the effects of LI training with and without RFS and high intensity ST without BFR on body composition, muscle strength, endothelial function, inflammatory biomarkers, oxidative stress, muscle hypertrophy and autonomic modulation in older adults. Thirty-two elderly, mean age, 72 ± 7 years, sedentary for six months, were divided in three groups as follows: CON – exercise intensity set at 30 % of 1 maximum repetition (RM) without BFR; HI – exercise intensity set at 70 % of 1RM without BFR; BFR – exercise intensity set at 30 % of 1 RM with BFR promoted by a pressure cuff inflated 50 % of the resting systolic blood pressure. All subjects were performed a sequence of two exercises for upper limbs and two for lower limbs three days a week, 50 minutes each session, for three months. The resistance exercise was composed by three sets of 10 RM with one minute of resting between sets. All subjects were tested before and after intervention and included the following tests: body composition by dual energy x-ray absorptiometry, hand grip strength (HGS), isokinetic dynamometer, vasoreactivity analysis by venous occlusion plethysmography, microvascular morphological and function by nailfold videocapillaroscopy and plasma concentrations of inflammatory markers c-reactive protein (CRP), tumoral necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), soluble vascular cell adhesion molecules (sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecules (sICAM-1) and endothelin-1 (ET-1), oxidative stress oxidized low densitylipoprotein (oxLDL) and muscular hypertrophy insulin-like growth factor I (IGF-1) and heart rate variability (HRV). The appendicular skeletal muscle mass, HGS and peak torque increased in HI and BFR. The forearm blood flow (FBF) in post occlusion hyperemia reactive increased in CON, HI and BFR, but not of FBF after sublingual spray of nitroglycerine. The functional capillary density and capillary diameter afferent, apical and efferent did not change in all groups. The increment of red blood cell velocity compared to rest condition increased in HI and BFR and the time taken to reach maximal red blood cell velocity decreased in BFR, did not change in HI. No significant differences were observed in TNF- α , IL-6, sVCAM-1, ET-1 and oxLDL in the study groups after intervention. The usCRP increased in HI and the sICAM-1 decreased in BFR. The IGF-1 decreased in CON, no significant difference in AI and increased in RFS. There were no changes in the HRV indexes, time domain and frequency domain in all groups. The strength training with BFR program was able to improve lean mass and muscle strength as well endothelial function without causing increased inflammation and oxidative stress.

Key Words: Aging. Strength training. Blood flow restriction. Body composition. Muscle strength. Endothelial function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Delineamento experimental do estudo	80
Figura 2 –	Recrutamento dos voluntários do estudo através do projeto FIBRA-RJ	97
Figura 3 –	Recrutamento dos voluntários do estudo através do ambulatório do CIPI	97
Figura 4 –	Recrutamento dos voluntários do estudo através do LABSAU.....	98
Figura 5 –	Delta pós-pré intervenção da massa magra dos grupos do estudo	99
Figura 6 –	Delta pós-pré intervenção da força muscular dos grupos do estudo	100
Figura 7 –	Delta pós-pré intervenção da reatividade vascular dos grupos do estudo	102
Figura 8 –	Delta pós-pré intervenção das variáveis hemodinâmicas dos grupos do estudo	103
Figura 9 –	Delta pós-pré intervenção da função microvascular dos grupos do estudo	104
Figura 10 –	Delta pós-pré intervenção dos biomarcadores sanguíneos CRP, sICAM-1 e IGF-1 dos grupos do estudo	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas, medicamentos e histórico clínico dos grupos do estudo (média \pm DP e %)	94
Tabela 2 – Valores de <i>baseline</i> do IMMA, do IMMT e da FPM dos grupos do estudo (média \pm DP)	95
Tabela 3 – Resultados da composição corporal dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP) ...	98
Tabela 4 – Resultados da força muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP)	100
Tabela 5 – Resultados da reatividade vascular e das variáveis hemodinâmicas dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentis 25–75])	101
Tabela 6 – Resultados da morfologia e função microvascular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP)	104
Tabela 7 – Resultados dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, estresse oxidativo e hipertrofia muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentil 25–75])	105
Tabela 8 – Resultados da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentil 25–75])	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	<i>American College Sports Medicine</i>
Anova	Análise de variância
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Alta intensidade
AST	Área de secção transversa
ATP	Adenosina trifosfato
BI	Baixa intensidade
BIA	Bioimpedância elétrica
BIOVASC	Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
CIPI	Cuidado Integral à Pessoa Idosa
CPK	<i>Creatine phosphokinase</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CV	Condutância vascular
CVA	Condutância vascular do antebraço
DAF	Diâmetro capilar aferente
DAP	Diâmetro capilar apical
DC	Débito cardíaco
DCF	Densidade capilar funcional
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DEF	Diâmetro capilar eferente
DEXA	<i>Dual energy x-ray absorptiometry</i>
DFM	Dilatação fluxo mediada
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Duplo produto
DP	Desvio padrão
EDRF	<i>Endothelium derived hyperpolarizing factor</i>

ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
EO	Estresse oxidativo
ERO	Espécie reativa de oxigênio
ET-1	<i>Endothelin-1</i>
EWGSOP	<i>European Work Group on Sarcopenia in Older People</i>
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FC	Frequência cardíaca
FCR	Frequência cardíaca de reserva
FIBRA	Fragilidade em Idosos Brasileiros
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FISCLINEX	Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental
FPM	Força de prensão manual
FSA	Fluxo sanguíneo do antebraço
GERONLAB	Laboratório de Pesquisa em Envelhecimento Humano
GH	<i>Growth hormone</i>
GS	<i>Gait speed</i>
GTP	<i>Guanosine triphosphate</i>
HF	<i>High frequency band</i>
HGS	<i>Hand grip strength</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia-inducible factor 1 alpha</i>
HR	<i>Heart rate</i>
hsCRP	<i>High sensitivity c-reactive protein</i>
HSP	<i>Heat shock protein</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor I</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IMC	Índice de massa corporal
IMMA	Índice de massa muscular esquelética
IMMT	Índice de massa muscular total

iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
LABLIP	Laboratório de Lípidos
LABSAU	Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde
LF	<i>Low frequency band</i>
LF/HF	<i>Sympathovagal balance</i>
L-NMMA	<i>N^g-monomethyl-L-arginine</i>
LIAN	Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
LP	Peróxido lipídico
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
Mean RR	<i>Mean RR intervals</i>
MEEM	Mini exame de estado mental
MGF	<i>Mechanogrowth factor</i>
MI	Membro inferior
MMA	Massa muscular appendicular
MMT	Massa muscular total
MS	Membro superior
MSCs	<i>Myogenic stem cells</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
mTORC1	<i>Mammalian target of rapamycin complex 1</i>
NA	Noradrenalina
NFκB	Nuclear factor κB
nNOS	<i>Neuronal nitric oxide synthase</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OV	Oclusão vascular
oxLDL	<i>Oxidized low density lipoprotein</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCr	Fosfocreatina
pNN50	<i>Percent of normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms</i>
PGI2	Prostaciclina

Pi	Fosfato inorgânico
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RVP	Resistência vascular periférica
RFS	Restrição do fluxo sanguíneo
RM	Repetição máxima
RMSSD	<i>Root-Mean of square sucessive NN interval difference</i>
RNAm	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SBME	Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte
SCPT	<i>Stair climb power test</i>
SDNN	<i>Standard deviation of all normal nn interval</i>
sICAM-1	<i>Soluble intercellular adhesion molecule</i>
SNA	Sistema nervoso autônomo
sVCAM-1	<i>Soluble vascular cell adhesion molecule</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTR	<i>Thai Clinical Trials Registry</i>
TF	Treinamento de força
TGUG	<i>Timed get up and go test</i>
TNF- α	<i>Tumoral necrosis factor alpha</i>
TVDHmáx	Tempo de reperfusão para alcançar a VDHmáx
TXA2	Tromboxano A2
VDH	Velocidade de deslocamento das hemácias basal
VDHmáx	Velocidade de deslocamento das hemácias máximo
VDHmáx/VDHbas	Incremento da VDH comparado com a condição basal
VEGF	<i>Vascular endothelial growth fator</i>
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO2máx	Consumo máximo de oxigênio
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
usCRP	<i>Ultra sensitive c-reactive protein</i>
VS	Volume sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

.	Ponto
,	Vírgula
;	Ponto e vírgula
%	Porcentagem
O ₂	Oxigênio
–	Travessão
mmHg	Milímetros de mercúrio
±	Mais ou menos
+	Adição
x	Multiplicação
=	Igual
Kg/m ²	Quilograma por metro ao quadrado
cm	Centímetro
m	Metro
:	Dois pontos
kg	Quilograma
g	Gramma
g/cm ²	Gramas por centímetro ao quadrado
°C	Grau celsius
°/s	Graus por segundo
NO	<i>Nitric oxide</i>
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
ONOO ⁻	Peroxinitrito
<	Menor que
ms	Milisegundo
hz	Hertz
u.n.	Unidade normalizada
ms ²	Milisegundo ao quadrado
Δ	Delta

α	Alfa
cm ²	Centímetro ao quadrado
#	Hashtag
j	Joule
ml/min	Mililitro por minuto
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
≤	Menor ou igual que
m ²	Metro quadrado
m/min	Metro por minuto
μm	Micrômetro
mg	Miligrama
mg/dl	Miligrama por decilitro
ml	Mililitro
mm ²	Milímetros ao quadrado
mmHg	Milímetros de mercúrio
mm/s	Milímetros por segundo
mph	Milhas por hora
ng	Nanograma
ng/dl	Nanograma por decilitro
nm	Neutow-metro
pg	Picograma
pg/ml	Picograma por mililitro
kcal	Quilocaloria
kgf	Quilograma força
km/h	Quilômetros por hora
kJ	Quilojoule
s	Segundo
u/l	Unidade por litro
w	Watts

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO DA LITERATURA	24
1.1	Envelhecimento	24
1.1.1	<u>Alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento</u>	26
1.1.1.1	Massa magra e força muscular	27
1.1.1.2	Função endotelial	32
1.1.1.3	Sistema nervoso autônomo	38
1.2	Benefícios da atividade física para idosos	41
1.3	Treinamento de força	43
1.3.1	<u>Treinamento de força: recomendações tradicionais</u>	43
1.3.2	<u>Treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo</u>	48
1.3.2.1	Efeitos musculares	48
1.3.2.2	Efeitos ósseos	60
1.3.2.3	Efeitos microvasculares	61
1.3.2.4	Efeitos cardiovasculares	68
2	OBJETIVOS	75
2.1	Objetivo geral	75
2.2	Objetivos específicos	75
3	HIPÓTESES	76
4	MATERIAIS E MÉTODOS	77
4.1	Tipo de pesquisa	77
4.2	Critérios de inclusão	77
4.3	Critérios de exclusão	77
4.4	Grupos de estudo e randomização	78
4.5	Ética da pesquisa	78
4.6	Suporte financeiro	79
4.7	Delineamento experimental	79
4.8	Programa de treinamento de força	80
4.9	Teste de uma repetição máxima	81
4.10	Restrição do fluxo sanguíneo	82
4.11	Suplementação proteica	82

4.12	Continuidade em programa de exercício físico	83
4.13	Procedimentos metodológicos de avaliação	83
4.13.1	<u>Antropometria</u>	83
4.13.2	<u>Composição corporal</u>	83
4.13.4	<u>Força de preensão manual</u>	84
4.13.5	<u>Força isocinética muscular</u>	85
4.13.6	<u>Pletismografia por oclusão venosa não-invasiva</u>	85
4.13.7	<u>Videocapilaroscopia do leito periungueal</u>	87
4.13.8	<u>Análise dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular</u>	88
4.13.8.1	Análise de biomarcadores por <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>	88
4.13.8.2	Metodologia para análise simultânea de múltiplos analitos.....	89
4.13.8.3	Metodologia para análise da <i>ultra sensitive c-reactive protein</i>	90
4.13.8.4	Processamento das amostras de sangue	91
4.13.9	<u>Variabilidade da frequência cardíaca</u>	91
4.14	Análise estatística	92
5	RESULTADOS	94
5.1	Características da amostra	94
5.2	Recrutamento e seleção dos sujeitos	95
5.3	Composição corporal	98
5.4	Força muscular	99
5.5	Reatividade vascular	101
5.6	Morfologia e função microvascular	103
5.7	Biomarcadores sanguíneos	105
5.8	Modulação autonômica	106
6	RESUMO DOS ACHADOS	108
7	DISCUSSÕES	110
	CONCLUSÕES	139
	REFERÊNCIAS	141
	ANEXO A - Registro no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa	175
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	179
	ANEXO C - Mini-exame do estado mental.....	183

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é uma tendência global e, conseqüentemente, doenças relacionadas com a idade passam a ganhar maior atenção na sociedade. Segundo Fried e Walston (1998) cerca de 10 a 25 % da população idosa é frágil, apresentando, portanto, condições de saúde que a torna suscetível a eventos clínicos adversos (FRIED; WALSTON, 1998). Os declínios cognitivos e funcionais, levam à incapacidades e à fragilidade, cuja etiologia, fisiopatologia e as formas de intervenção, vem recebendo interesse de profissionais da saúde no âmbito clínico e nas pesquisas científicas (LOURENÇO, 2008; VERAS, 2009).

As síndromes geriátricas são condições clínicas complexas e de etiologia multifatorial, que demonstram sinais e sintomas que se apresentam no idoso através do comprometimento de sua saúde (INOUE et al., 2007). Entre as condições clínicas que acometem os indivíduos frágeis encontra-se a sarcopenia, descrita originalmente por Irwin Rosenberg como sendo a redução da massa muscular esquelética relacionada ao envelhecimento (ROSENBERG, 1997; 2011), sendo associada a desfechos adversos a saúde, redução da qualidade de vida e a mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2010a).

A inatividade física, as deficiências nutricionais, as alterações hormonais, neuronais, oxidativas e inflamatórias e a disfunção mitocondrial são fatores de contribuem para a redução da massa e da força muscular com o envelhecimento (CRUZ-JENTOFT et al., 2010b; DOHERTY, 2003; ROLLAND et al., 2008; SAYER et al., 2013).

A dieta adequada, a reposição hormonal, as terapias farmacológicas e a prática regular de atividade física (NÓBREGA et al., 1999; DOHERTY, 2003) aparecem como intervenções preventivas à perda da massa muscular. Neste sentido, o papel da atividade física já é amplamente reconhecido por produzir diversas adaptações fisiológicas favoráveis aos idosos, tais como aumento do consumo de oxigênio (O₂), da densidade mineral óssea e da própria massa muscular. Tais adaptações melhoram os sistemas cardiorrespiratório e locomotor, contribuindo para a diminuição das doenças cardiovasculares, para a manutenção do equilíbrio e da marcha e da

autonomia do idoso, reduzindo, por fim, o risco de morte precoce (NÓBREGA et al., 1999).

Dentre as diversas formas de intervenção com exercício físico, o treinamento da força muscular (TF) é considerado o mais importante tipo de intervenção para a manutenção da massa magra ao longo do processo de envelhecimento (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a). Entidades normativas, como o *American College Sports Medicine* (ACSM, em português, Colégio Americano de Medicina do Esporte) estabelecem, para o aumento da força e da massa muscular de idosos, intensidades superiores a 60 % da força máxima (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a). Na prática profissional, no entanto, percebe-se uma importante dificuldade por parte de idosos, em seguir tais recomendações de cargas altas.

Como uma possível alternativa ao treinamento de alta intensidade (AI), estudos têm demonstrado que os exercícios de baixa intensidade (BI), associados a restrição do fluxo sanguíneo (RFS) são capazes de promover importantes respostas hipertróficas e de força muscular, mesmo quando comparados aos protocolos tradicionais que preconizam AI para os mesmos fins, sugerindo que esse método de treinamento possa ter aplicação clínica para indivíduos que sejam intolerantes a AI (KARABULUT et al., 2010; LOENNEKE et al., 2012; LOENNEKE; WILSON; WILSON, 2010; TAKARADA et al., 2000a, 2000b; YASUDA et al., 2014). Fry et al., (2010) verificaram que o exercício de extensão dos joelhos a 20 % da força máxima, realizado com oclusão vascular (OV) imposta mecanicamente ao vaso sanguíneo por manguito de pressão inflado a 200 mmHg, foi capaz de ativar a via de sinalização da *mammalian target of rapamycin* (mTOR, em português, proteína alvo da rapamicina em mamíferos), em especial a *mTOR complex 1* (mTORC1, em português, complexo 1 da mTOR) e aumentar a síntese protéica muscular de idosos após uma única sessão de treinamento (FRY et al., 2010). Por sua vez, em um dos mais importantes estudos publicados até o presente momento, Takarada et al. (2000a) observaram que 16 semanas de exercício com RFS (110 mmHg) foram capazes de aumentar a força isocinética e a área de secção transversa (AST) muscular de mulheres idosas (TAKARADA et al., 2000a). Yasuda et al. (2014) mostraram que 24 sessões (três meses) de TF com intensidade de 20–30 % de uma repetição máxima (RM) com RFS aumentou a AST do quadríceps (8 %), dos adutores (6,5 %) e do glúteo máximo (4,4 %), a força dinâmica máxima da extensão do joelho e do *leg press* (26,1 % e 33,4 %, respectivamente) e o desempenho funcional (18,3 %) de idosos saudáveis (YASUDA

et al., 2014). Em um interessante estudo de caso com paciente portador de miosite por corpúsculo de inclusão, doença degenerativa, autoimune, associada a uma importante atrofia muscular e, por conseguinte, bastante debilitante, Gualano et al. (2010) observaram aumento da AST da coxa e da força muscular em intervenção de apenas 12 semanas com o TF associado a RFS (~ 65 mmHg), com aumento de 3,97 vezes da expressão gênica de *messenger ribonucleic acid* (RNAm, em português, ácido ribonucleico mensageiro) do *mechanogrowth factor* (MGF, em português, fator de crescimento mecânico), que pode ter estimulado a síntese proteica muscular e redução em 0,62 vezes da expressão de RNAm de *atrogen-1*, um marcador de atrofia muscular através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma sugerindo um declínio na proteólise muscular, resultado que permitiu, após o período de intervenção, a retomada da marcha (GUALANO et al., 2010).

Embora potencialmente relevante no que diz respeito às possíveis aplicações clínicas sobre a massa muscular de idosos, poucos são os estudos que avaliaram os efeitos desta forma de intervenção sobre a saúde vascular (PARK et al., 2015; YASUDA et al., 2014).

Em estudo clínico, Jenkins et al. (2013) demonstraram que o aumento do fluxo retrógrado induzido pela OV (220 mmHg) foi associado ao aumento de marcadores de apoptose de células endoteliais, produzindo um fenótipo endotelial pró-aterogênico (JENKINS et al., 2013). Por sua vez, Thijssen et al. (2009) verificaram que níveis crescentes de fluxo retrógrado, produzidos pela RFS, reduziram a dilatação fluxo mediada (DFM) da artéria braquial. Nesse estudo, pôde ser observado que 30 minutos de RFS a 50 e 75 mmHg induziu a lesão endotelial, o que não aconteceu a 25 mmHg, indicando que existe uma relação de dose-resposta entre nível crescente de RFS e a disfunção endotelial (THIJSSSEN et al., 2009). Corroborando estes achados, Paiva et al. (2016) observaram que uma única sessão de exercício de preensão manual sem RFS provocou um aumento significativo da DFM da artéria braquial 15 minutos após o exercício, retornando aos valores próximos aos basais em 60 minutos, o que não foi observado no grupo com RFS (PAIVA et al., 2016). Em contraste, Schreuder et al. (2015) observaram que o aumento do cisalhamento retrógrado não prejudicou a função endotelial em idosos, sugerindo que indivíduos com disfunção endotelial já estabelecida são menos sensíveis alterações do padrão de fluxo sanguíneo (SCHREUDER et al., 2015).

Estudos desenvolvidos em modelos experimentais e *in vitro* sugerem que mudanças no fluxo de cisalhamento anterógrado induz a diferentes eventos celulares, como o aumento das moléculas de adesão leucocitárias, a *soluble intercellular adhesion molecule 1* (sICAM-1, em português, molécula de adesão intercelular 1) e *soluble vascular cell adhesion molecule 1* (sVCAM-1, em português, molécula de adesão celular vascular 1) (CHAPPELL et al., 1998; HIMBURG; DOWD; FRIEDMAN, 2007), da expressão da *endothelin 1* (ET-1, em português, endotelina 1) (ZIEGLER et al., 1998), de enzimas produtoras de espécies reativas de O₂ (ERO) (DE KEULENAER et al., 1998; HWANG et al., 2003), liberação de superóxido (MCNALLY et al., 2003) e diminuição da expressão da *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS, em português, óxido nítrico sintase endotelial) (DE KEULENAER et al., 1998; HWANG et al., 2003), mostrando, assim, uma relação entre alterações do fluxo sanguíneo e suscetibilidade a desfechos vasculares adversos.

Apesar de cada vez mais difundida na prática profissional, poucos são os estudos que avaliam os possíveis efeitos deletérios do exercício físico realizado com RFS sobre a função endotelial. A grande variabilidade metodológica, como intensidade, duração e volume do treinamento, tipo de exercício, tempo de intervalo entre as séries, exercícios e sessões, número de séries e repetições, frequência semanal e nível de restrição sanguínea e a população avaliada, dificulta a comparação dos resultados entre os estudos.

Parece não ser claro, até o presente momento, se a RFS, capaz de potencializar as vias de sinalização celulares que levam ao aumento da massa magra e da força muscular, também melhora uma série de desfechos associados a saúde de idosos. Maiores estudos devem ser conduzidos de modo a investigar, até que ponto os efeitos positivos do exercício com RFS sobre as adaptações musculares podem contrabalancear os possíveis efeitos deletérios vasculares promovidos pela RFS associada, especialmente em indivíduos com idades mais avançadas.

Assim, o presente estudo teve por objetivo estudar o efeito de um programa de exercícios de força de BI, realizados com e sem RFS e de AI sem RFS sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos. Através da análise de biomarcadores sanguíneos de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e da modulação autonômica, pretende-se discutir alguns mecanismos fisiológicos que explicam as possíveis diferenças entre as

respostas musculares e vasculares de idosos frente aos métodos de TF com RFS e aquele que segue as recomendações tradicionais que preconizam AI, ampliando, por fim, as discussões sobre o potencial clínico desta forma de intervenção com exercício.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Envelhecimento

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), como resultado da redução das taxas de fecundidade e de mortalidade, a população brasileira vem apresentando expressivas mudanças na sua estrutura etária no sentido de seu envelhecimento (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2008).

O envelhecimento populacional caracteriza-se por um aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que, por sua vez, demanda maior utilização de medicamentos de forma contínua, realização de exames médicos periódicos e uso dos serviços destinados a saúde (VERAS, 2009). Dados da Organização Mundial da Saúde demonstram que as DCNT representam 63 % da totalidade de mortes no mundo e, no Brasil, chegam a mais de 50 % as causas de óbitos por doenças cardiovasculares e respiratórias, câncer e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) somadas (MALTA et al., 2011; WHO, 2010).

O processo biológico do envelhecimento é caracterizado por declínio fisiológico dos sistemas orgânicos, associando-se ao comprometimento da saúde física e mental, que levam a quadros variados de dependência. Inserido nesse grupo, encontra-se o idoso fragilizado, aquele que necessita de cuidados médicos especiais por apresentar condições clínicas que contribuem para maior vulnerabilidade a desfechos de saúde adversos (BYARD, 2015; INOUE et al., 2007; KEEVIL; ROMERO-ORTUNO, 2015; LOURENÇO, 2008), incluindo maior risco de incapacidades, quedas, doenças recorrentes e recuperação lenta, hospitalização frequente e elevada taxa de mortalidade (LOURENÇO, 2008).

A fragilidade em idosos vem recebendo atenção de diversas áreas do conhecimento nos últimos anos. Os estudos pioneiros mostraram associação entre fragilidade e redução do desempenho funcional e presença de comorbidades (WINOGRAD et al., 1991; WOODHOUSE et al., 1988). Em 1998, Fried e Walston definiram a fragilidade como síndrome biológica associada ao processo de envelhecimento que envolve o declínio de múltiplos sistemas orgânicos, cuja a

progressão conduz a desfechos adversos em saúde. Suas manifestações clínicas incluem a sarcopenia, a desregulação neuroendócrina e a disfunção imunológica (FRIED; WALSTON, 1998). Em 2001, Fried et al. (FRIED et al., 2001) operacionalizaram uma caracterização para o rastreamento de fragilidade, em uma base populacional de 5317 indivíduos com idade a partir de 65 anos, de ambos os sexos, do *Cardiovascular Health Study* (CHS), baseada em cinco aspectos físicos de fácil identificação, como a perda involuntária de peso corporal, especialmente da massa magra descrita como sarcopenia, a redução da força de preensão manual (FPM), o auto-relato de exaustão, a diminuição da velocidade da marcha e o baixo nível de atividade física. Com base nesses aspectos, Fried et al. (2001) classificaram os indivíduos como frágeis, se três ou mais critérios estiverem presentes, pré frágil se um ou dois critérios estiverem presentes e robusto, aqueles que não apresentam nenhum dos critérios. Assim, os autores propuseram um fenótipo de fragilidade, relacionado com a capacidade musculoesquelética, funcionando como base para a identificação da fragilidade em idosos na pesquisa clínica e na prática profissional, constituindo um avanço científico frente aos inúmeros desafios do envelhecimento populacional (FRIED et al., 2001).

Utilizando os critérios de identificação da fragilidade desenvolvidos no CHS (FRIED et al., 2001), estudos epidemiológicos brasileiros vem sendo desenvolvidos por grupos de pesquisa em envelhecimento humano, tendo em vista o entendimento sobre a relevância da fragilidade em nível social e econômico do país. Nesse sentido, o estudo de Fragilidade em Idosos Brasileiros seção Rio de Janeiro (FIBRA-RJ), liderado pelo Laboratório de Pesquisas em Envelhecimento Humano (GERONLAB) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), procurou estimar a prevalência de fragilidade e seus fatores associados em 847 indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos residentes em bairros da zona norte do município do Rio de Janeiro, pertencentes ao cadastro de clientes de uma operadora de saúde. Como resultado, 9,1 % dos indivíduos foram considerados frágeis, 47,3 % pré-frágeis e 43,6 % robustos e, a prevalência de fragilidade associou-se a idade avançada, ao baixo nível de escolaridade, a menor função cognitiva, a autopercepção de saúde negativa, ao aumento do número de comorbidades e a dependência funcional (MOREIRA; LOURENCO, 2013). O estudo Saúde, Bem Estar e Envelhecimento realizado com amostra de 1413 indivíduos com idade superior a 65 anos residentes na cidade de São Paulo, também procurou estudar a prevalência de fragilidade e os fatores

associados (DUARTE et al., 2011). A prevalência de fragilidade, pré-fragilidade e robustos foi 12,9, 45,9 e 41,2 %, respectivamente e, associou-se com menor escolaridade, auto-relato de saúde, comorbidades, sintomas depressivos, incapacidades e hospitalização (DUARTE et al., 2011). Calado et al. (2016) também estudaram a fragilidade em 385 indivíduos, com $73,9 \pm 6,5$ anos residentes no estado de São Paulo, encontrando 9,1 e 49,6 % de idosos frágeis e pré-frágeis, respectivamente. Nesse delineamento, a fragilidade associou-se à idade avançada, maior suscetibilidade de internação hospitalar nos últimos meses, ocorrência de eventos cerebrovasculares, diabetes, neoplasias, osteoporose e incontinências fecal e urinária (CALADO et al., 2016).

Se por um lado a prevalência de fragilidade em estudos com amostras de idosos brasileiros chega a 12,9 %, por outro, aqueles considerados pré-frágeis representam 50 %, alertando para a necessidade de se desenvolver ações preventivas para manutenção das habilidades físicas e mentais necessárias à uma vida com independência. Ações assistenciais de recuperação das perdas funcionais, na busca da melhoria da saúde, da qualidade de vida, da autonomia e aumento da longevidade devem ser foco de políticas públicas voltadas à pessoa idosa.

1.1.1 Alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento

O envelhecimento envolve vários aspectos que transcendem a idade cronológica, parecendo estar associado às reduções morfológicas e fisiológicas, reguladas por fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, que comprometem a saúde física e mental. O idoso é menos responsivo às alterações ambientais, levando a maior vulnerabilidade e predispondo ao risco aumentado de comorbidades, redução da capacidade funcional, perda da autonomia e mortalidade (FARINATTI, 2002).

Aos declínios morfofuncionais do processo biológico do envelhecimento, adiciona-se a perda gradual dos componentes da aptidão física relacionada à saúde. Nesse sentido, evidências científicas vêm mostrando os benefícios da prática regular de atividade física para a saúde e qualidade de vida e aumento da longevidade (NÓBREGA et al., 1999; AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2007, 2009a).

Nas próximas sessões são revisados os aspectos relacionados ao envelhecimento, em especial, os declínios fisiológicos da massa magra e força muscular, do sistema nervoso autônomo e do endotélio vascular. Os benefícios da atividade física e intervenções através do TF tradicional e aquele realizado com RFS e seus efeitos musculares, ósseos, microvasculares e cardiovasculares em idosos também serão abordados ao longo da revisão da literatura.

1.1.1.1 Massa magra e força muscular

Diversos estudos vêm abordando os declínios fisiológicos da massa magra e da força muscular com o envelhecimento (GALLAGHER et al., 1997; GOODPASTER et al., 2006; JANSSEN et al., 2000b, 2014; JANSSEN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002; BASSEY; HARRIES, 1993; BASSEY et al., 1993; FRONTERA et al., 1991; JUBRIAS et al., 1997; MADSEN et al., 1997), sendo ambos, altamente preditivos de eventos adversos, como internação, morbidade, incapacidade e mortalidade (SAYER et al., 2013).

A etiologia dessas condições parece estar associada a eventos comuns a senilidade, mediados por alterações hormonais, como o declínio na produção de hormônios anabólicos tais como a testosterona, o *insulin-like growth factor 1* (IGF-1, em português, fator de crescimento semelhante à insulina 1) e o *growth hormone* (GH, em português, hormônio do crescimento), elevação do nível de citocinas pró-inflamatórias como a *interleukin-6* (IL-6, em português, interleucina 6) e o *tumoral necrosis factor alpha* (TNF- α , em português, fator de necrose tumoral alfa) constituindo um estímulo catabólico à redução de aminoácidos e de proteínas das fibras musculares, baixa ingestão calórica comum em idosos com a diminuição do apetite, saciedade precoce, redução da função de órgãos sensoriais e alterações da dentição, baixa ingestão protéica, diminuição da função neuromuscular (redução dos neurônios motores alfa e das fibras musculares esqueléticas do tipo II, anaeróbicas de contração rápida), disfunção mitocondrial, fatores genéticos, sedentarismo (CRUZ-JENTOFT et al., 2010b; ROLLAND et al., 2008; SAYER et al.; 2013) e redução da angiogênese muscular (FRONTERA et al., 2000; PRIOR et al., 2016).

O pioneiro Irwin Rosenberg definiu sarcopenia (do grego, *sarx*, carne e *penia*, redução) como o declínio da massa magra, associada ao envelhecimento através de medidas da excreção de creatinina e diminuição da taxa metabólica basal (ROSENBERG, 1997). Em 1998, Baumgartner et al. publicaram um estudo epidemiológico, o *Novo México Elder Health Survey*, com um total de 883 idosos de ambos os sexos, diferentes idades e etnias – hispânicos e não hispânicos que viviam no Novo México, estimando a prevalência de sarcopenia de 13–24 % em indivíduos com idade inferior a 70 anos, 18–35 % em idosos de 70 a 74 anos, 26–36 % em indivíduos com idades de 75 a 80 anos e 50 % em idosos com idades superiores a 80 anos. Os autores desenvolveram uma equação de predição da massa muscular apendicular (MMA), baseada em dados antropométricos, como estatura (E, em m), peso corporal (PC, em kg), circunferência do quadril (CQ, em cm), FPM (em kgf) e sexo (S, sendo mulher = 0 e homem = 1): $MMA (kg) = 0,2487 \times PC + 0,0483 \times E - 0,1584 \times CQ + 0,0732 \times FPM + 2,5843 \times S + 5,8828$, validando através do padrão ouro, a *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA, do português, densitometria com emissão de raios-x de dupla energia). Uma vez mensurado o valor da MMA, o índice de massa muscular apendicular (IMMA) foi calculado, adequando à estatura, $IMMA (kg/m^2) = MMA/E^2$. Assim, a sarcopenia foi estabelecida como dois desvios padrão (DP) inferiores comparando a controles jovens de referência, chegando aos pontos de corte 7,26 kg/m² para indivíduos do sexo masculino e 5,45 kg/m² para o feminino (BAUMGARTNER et al., 1998).

Após inúmeras evidências científicas reconhecerem a importância da massa muscular esquelética para a manutenção da capacidade funcional e como preditora de longevidade (JANSSEN et al., 2004; SRIKANTHAN; KARLAMANGLA, 2014), várias equações de quantificação da mesma foram desenvolvidas e validadas através de métodos de medida, como antropometria, bioimpedância elétrica (BIA), DEXA e ressonância nuclear magnética (RNM) (JANSSEN et al., 2000a; KIM et al., 2002; LEE et al., 2000).

Lee et al. (2000) desenvolveram e validaram dois modelos de equações de predição da massa muscular total (MMT), sendo uma fórmula baseada em dados antropométricos como circunferências do braço (CB, em cm), da coxa (CC, em cm) e da perna (CP, em cm), estatura (E, em cm), peso (PC, em kg), idade (I, em anos), sexo (S, sendo mulher = 0 e homem = 1) e etnia (ET, sendo caucasianos = 0, asiáticos = -2,0, afro-descendentes = 1,1) onde $MMT (kg) = E \times (0,00744 \times CB^2 + 0,00088 \times$

$CC^2 + 0,00441 \times CP^2) + 2,4 \times S - 0,048 \times I + ET + 7,8$ e, outra fórmula baseada em dados antropométricos como estatura (E, em cm), peso corporal (PC, em kg), idade (I, em anos), sexo (S, sendo mulher = 0 e homem = 1) e etnia (ET, sendo caucasianos = 0, afro-descendentes = 1,4 e asiáticos = - 1,2), onde essas variáveis foram analisadas em conjunto com a RNM: $MMT \text{ (kg)} = 0,244 \times PC + 7,80 \times E + 6,6 \times S - 0,098 \times I + ET - 3,3$.

Já Janssen et al. (2000) desenvolveram uma fórmula para identificação da MMT através da BIA validada com as medidas de RNM, baseada na idade (I, em anos), estatura (E, em cm), sexo (S, sendo mulher = 0 e homem = 1) e resistência da BIA (R, em ohms – amperes). Esse estudo contou com uma amostra de 269 indivíduos de ambos os sexos com idade de 18–86 anos e resultou na seguinte equação: $MMT \text{ (kg)} = [(E^2/R \times 0,401) + (S \times 3,825) + (I \times -0,071)] + 5,102$ (JANSSEN et al., 2000a). Kim et al. (2002) desenvolveram e validaram um modelo de estimativa da MMT medida pelo DEXA. A MMA foi obtida pela soma da massa magra de membros superiores (MS) e inferiores (MI) medida pelo DEXA e o estudo contou com uma amostra de 414 indivíduos, de ambos os sexos e com idade ≥ 18 anos, saudáveis e etnicamente diversificados. Assim, a $MMT \text{ (kg)} = (1,13 \times MMA) - (0,02 \times I) + (0,61 \times S) + 0,97$ (KIM et al., 2002; 2004). Ainda que pesem as limitações para a quantificação da massa muscular esquelética em função da existência de diversos modelos de avaliação, essas fórmulas apresentam boa acurácia e podem ser utilizadas nos ambientes clínico e científico.

No Brasil, ainda existem poucas informações sobre as alterações musculares associadas ao envelhecimento. No estudo Saúde, Bem Estar e Envelhecimento (SABE) (LEBRÃO; LAURENTI, 2005), encontram-se informações sobre a massa muscular esquelética de 1203 idosos brasileiros, de ambos os sexos, com idades entre 60 e 99 anos, obtidos através de medidas antropométricas como peso (PC, em kg), estatura (E, em cm) e circunferência de quadril (CQ, em cm), variáveis sociodemográficas como sexo (S, sendo mulher = 0 e homem = 1), idade (I, em anos) e etnia (E, sendo caucasianos = 0, afro-descendentes = 1,4 e asiáticos = -1,2) e da FPM utilizando as fórmulas preditivas de estimativa da MMT do estudo de Lee et al. (2000) como $MMT = 0,244 \times PC + 7,80 \times E + 6,6 \times S - 0,098 \times I + ET - 3$, e apendicular do estudo de Baumgartner et al. (1998) como $MMA = 0,2487 \times PC + 0,0483 \times E - 0,1584 \times CQ + 0,0732 \times FPM + 2,5843 \times S + 5,8828$. No entanto, ainda assim, equações desenvolvidas e validadas para a realidade da nossa população, estudadas

com amostras genotipicamente brasileiras e avaliações mais acuradas são importantes para a identificação da sarcopenia e suas relações com diversos desfechos adversos à saúde, ajudando no desenvolvimento de estratégias de prevenção e promoção da saúde e qualidade de vida dos idosos.

Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), constituído por representantes europeus das áreas de geriatria, nutrição e metabolismo, propuseram critérios de diagnóstico para a sarcopenia baseados na redução da massa magra, da força muscular e do desempenho funcional, classificando-a em categorias e estágios. Quanto à categoria, a sarcopenia pode ser primária, quando é relacionada a idade sem existir uma causa evidente, ou sarcopenia secundária quando uma ou mais causas são evidentes, como relacionadas ao nível de atividade, doenças e fatores nutricionais. Quanto ao estágio, pode ser classificada em pré-sarcopenia quando ocorre redução apenas na massa magra sem o impacto na força muscular e no desempenho funcional; sarcopenia, quando ocorre redução na massa magra e, ou força muscular e desempenho funcional; e sarcopenia severa, quando há redução da massa magra, da força muscular e do desempenho funcional (CRUZ-JENTOFT et al., 2010b).

O EWGSOP propôs métodos para diagnosticar a sarcopenia, sendo a tomografia computadorizada, a RNM, o DEXA e a BIA, instrumentos de medida da avaliação da massa magra na pesquisa clínica e a bioimpedância, o DEXA e a antropometria na prática profissional. Para avaliação da força muscular, recomenda-se a medida da FPM, flexão e extensão do joelho e pico de fluxo expiratório na pesquisa e a FPM na prática profissional. Na avaliação do desempenho funcional, o grupo de especialistas recomenda o *short physical performance battery* (SPPB), o *gait speed* (GS), o *timed get up and go test* (TGUG), o *stair climb power test* (SCPT) na pesquisa e SPPB, GS, TGUG no ambiente clínico (CRUZ-JENTOFT et al., 2010b).

Ainda que exista uma série de métodos descritos na literatura para diagnosticar condições clínicas que apresentem reduções da massa magra, da força muscular e da capacidade funcional, aqueles com baixo custo, boa qualidade, que requerem técnico treinado para conduzir o exame com custo acessível e maior adequabilidade serão utilizados nos serviços de saúde.

Ao longo dos anos, diversos estudos vêm abordando os declínios fisiológicos da massa magra e da força muscular (GALLAGHER et al., 1997; GOODPASTER et

al., 2006; JANSSEN et al., 2000b; JANSSEN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002) e a associação com o aumento da massa gorda, denominada obesidade sarcopênica, condição clínica que vem sendo associada à redução da força muscular e dos índices de aptidão aeróbia em mulheres pós-menopausa (OLIVEIRA et al., 2011) e a maiores riscos de incapacidades funcionais, doenças metabólicas e cardiovasculares e aumento da mortalidade (LEE; DRENOWATZ; BLAIR, 2016).

Em estudo longitudinal com tempo de seguimento de 12 anos, Frontera et al. (2000) observaram reduções de 20–30 % da força isocinética dos músculos extensores e flexores do joelho e do cotovelo em velocidades angulares lentas e rápidas (60 %/s e 240 %/s e 60 %/s e 180 %/s, respectivamente); da AST muscular da coxa (12,5 %), dos músculos extensores (16 %) e flexores (14,9 %) do joelho e da relação capilar–fibra muscular em idosos (FRONTERA et al., 2000). Em delineamento longitudinal de quatro anos, com 620 indivíduos com idade superior a 65 anos, conduzido por Bassey et al. (1993), foi observada a redução da FPM de aproximadamente 3 % ao ano em homens e 5 % em mulheres (BASSEY; HARRIES, 1993). O estudo de Janssen et al. (2014), utilizando uma amostra de 468 indivíduos saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18–88 anos, observou que a diminuição da massa muscular esquelética ocorre na terceira década de vida, sendo de 1,9 kg em homens e 1,1 kg em mulheres, afetando preferencialmente os MI. Já Goodpaster et al. (2006), em estudo longitudinal com amostra de 1880 idosos saudáveis, observaram que homens perdem duas vezes mais força (3,6 %) do que as mulheres (2,8 %) e que o declínio da força dos MI é cerca de três vezes maior do que as taxas de perda de massa magra de 1 % por ano. Embora a perda da massa muscular esteja associada com a diminuição da força em idosos, esta redução da força é muito mais rápida do que a concomitante perda de massa magra (GOODPASTER et al., 2006).

As reduções da massa magra e da força muscular representam um fator de risco a ocorrência de quedas em idosos. Estudos mostram que as quedas são condições de alta prevalência nesses indivíduos e estão associadas a ocorrência de fraturas, incapacidades, morbidade e mortalidade (CUNHA; LOURENÇO, 2014; FULLER, 2000). Em 2004, estudo liderado por Janssen et al., o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), que contou com 4449 participantes com idade ≥ 60 anos, mostrou associação entre a redução dos índices musculares e o aumento do risco de incapacidades (JANSSEN et al., 2004).

No delineamento de Srikanthan e Karlamangla (2014) a massa magra foi inversamente associada com o risco de mortalidade em idosos por todas as causas, independentemente da existência dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares como dislipidemia, hipertensão arterial, DM2, perfil inflamatório e oxidativo (SRIKANTHAN; KARLAMANGLA, 2014). Dessa forma, a massa magra foi mostrada preditora de longevidade em idosos.

Baixos níveis de força muscular e, em maior proporção, de potência muscular, estão associados ao risco aumentado de quedas, à ocorrência de fraturas, à diminuição da densidade mineral óssea e à incapacidades (GERALDES et al., 2008). A potência muscular também mostrou reduzir com o avanço da idade. Estudo de Bassey et al. (1992) com 26 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 80–99 anos, do ambulatório de um hospital de cuidados crônicos, o *Hebrew Rehabilitation Centre for Aged* (HRCA), mostrou que a potência dos extensores do joelho apresentou correlação significativa com desempenho funcional de idosos, principalmente em mulheres, mensurados pela velocidade de sentar e levantar da cadeira (*chair-rising speed test*), com a velocidade e a potência de subir escadas (*stair-climbing speed and power test*) e com a velocidade de caminhada (*walking speed test*) (BASSEY et al., 1992). Os resultados desse estudo sugerem que a potência muscular é uma variável importante para a manutenção e o desenvolvimento da capacidade para a realização das atividades do cotidiano em idosos.

Considerando a natureza multifatorial etiológica dos declínios musculares, formas de intervenção abrangentes como dieta adequada, terapias farmacológicas, terapias de reposição hormonal e exercício físico são descritos em estudos científicos (ARAUJO, 2015; CRUZ-JENTOFT et al., 2014; SAYER et al., 2013; WATERS et al., 2010).

1.1.1.2 Função endotelial

O endotélio é constituído por uma camada de células que recobre internamente os vasos sanguíneos, separando o fluxo sanguíneo do lúmen vascular das demais túnicas constituintes da parede vascular, exercendo importantes funções para a manutenção da saúde e homeostase da vasculatura. Em 1980, a partir das

descobertas de Robert Furchgott e John Zawadzki, surgiram as primeiras evidências científicas sobre a importância do endotélio na regulação do tônus vascular. Esses autores observaram que a retirada do endotélio, durante a preparação experimental de anéis da artéria aorta descendente de coelhos, a acetilcolina induzia vasoconstrição. Já com a preservação da integridade das células endoteliais nos experimentos, a acetilcolina promovia vasodilatação, a partir do estímulo à liberação de uma substância que causava o relaxamento das células musculares lisas que foi denominada inicialmente de *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF, em português, fator relaxante derivado do endotélio), o *nitric oxide* (NO, em português, óxido nítrico) (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; IGNARRO et al., 1987).

O NO é um gás sintetizado continuamente pelas células endoteliais a partir do aminoácido L-arginina por ação da enzima *nitric oxide synthase* (NOS, em português, óxido nítrico sintase) (FORSTERMANN et al., 1994). Posteriormente, o NO se difunde da célula endotelial para o músculo liso vascular onde ativa a enzima guanilato ciclase que catalisa a conversão de *guanosine triphosphate* (GTP, em português, trifosfato de guanosina) para *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP, em português, monofosfato de guanosina cíclico). A cGMP tem como alvo principal a *dependent protein kinase I* (cGKI, em português, proteína quinase G dependente), que por sua vez ativa a fosfatase da cadeia leve de miosina promovendo o relaxamento da musculatura lisa vascular (KANG, 2014).

A NOS apresenta três isoformas: neuronal (em inglês, *neuronal nitric oxide synthase* – nNOS ou isoforma I), induzível (em inglês, *inducible nitric oxide synthase* – iNOS ou isoforma II) e endotelial (em inglês, *endothelial nitric oxide synthase* – eNOS ou isoforma III). A nNOS, está presente em neurônios do sistema nervoso central e periférico e em células epiteliais, atuando na regulação da transmissão sináptica no sistema nervoso central e da regulação central da PA. A iNOS é induzida por citocinas e lipopolissacarídeos, no endotélio e na musculatura lisa vascular e está envolvida na fisiopatologia das doenças auto-imunes e choque séptico. A eNOS é expressa nas células endoteliais sob condições basais e pelo aumento da força de cisalhamento do fluxo sanguíneo (FORSTERMANN et al., 1994).

As células endoteliais sintetizam uma variedade de substâncias para manter a homeostase vascular: (1) para a manutenção do tônus vascular - NO, prostaciclina (PGI₂), angiotensina II, ET-1, tromboxano A₂ (TXA₂), peptídeo natriurético tipo C; (2) para o equilíbrio da fluidez e trombose no sangue - NO, ativador plasminogênio

tecidual, heparina, trombomodulina, prostaglandinas, fator de von willebrand; (3) para o controle do processo de inflamação vascular - *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1, em português, proteína quimiotática de monócitos), moléculas de adesão leucocitária sVCAM-1 e sICAM-1, interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-18) e TNF- α (WIDLANSKY et al., 2003).

A força de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio, chamada de *shear stress*, estimula a síntese de NO a partir do aminoácido L-arginina pela eNOS, promovendo o conseqüente relaxamento da musculatura lisa vascular. Dessa forma, as forças mecânicas criadas pelo fluxo sanguíneo, como o estresse laminar, estimula respostas celulares endoteliais ateroprotetoras (TRAUB; BERK, 1998). No entanto, a redução e/ou a oscilação da força de cisalhamento intravascular são estímulos potenciais para o desenvolvimento de um fenótipo vascular pró aterogênico, com formação e progressão precoce da placa aterosclerótica e conseqüente remodelação vascular (CHATZIZISIS et al., 2007). Nesse sentido, Jenkins et al. (2013) mostraram que distúrbios no fluxo sanguíneo, com aumento do fluxo retrógrado, promovem a liberação de micropartículas de ativação CD62E⁺ e de apoptose endotelial CD31⁺/CD42b⁻ (JENKINS et al., 2013). Thijssen et al. (2009) verificaram que o aumento da taxa de fluxo retrógrado induziu a atenuação, dependente da dose, da função endotelial expressa pela redução da DFM da artéria braquial (THIJSSSEN et al., 2009). É importante disponibilizar a informação de que a vasodilatação depende, não só da biodisponibilidade do NO, como também, de outras substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras sintetizadas pelas células endoteliais, da modulação autonômica simpática e da responsividade das fibras musculares lisas da parede vascular (BINKLEY et al., 2005; NÓBREGA, 2005).

O endotélio é descrito por regular ativamente o tônus vascular em condições fisiológicas e patológicas, promovendo efeitos ateroprotetores como ação anti-oxidante, anti-inflamatória, anti-coagulante, prófibrinolítica, inibitória da adesão e migração de leucócitos, inibitória da proliferação e migração das células musculares lisas e inibitória da agregação e adesão plaquetária (BEHRENDT, DOMINIK; GANZ, 2002).

A manutenção da saúde vascular associa-se à homeostase entre as moléculas vasoconstritoras e vasodilatadoras sintetizadas pelas células endoteliais. No entanto, fatores de risco cardiovascular, como obesidade (WEI et al., 1999), DM2 (JOHNSTONE et al., 1993), hipertensão arterial (TADDEI et al., 1995), dislipidemia

(CREAGER et al., 1990), tabagismo (OCKENE; MILLER, 1997) e envelhecimento (TADDEI et al., 1995; CELERMAJER et al., 1994), são capazes de reduzir a função fisiológica do endotélio, através da diminuição da biodisponibilidade de NO. A perda da função normal do endotélio produz alterações que incluem a mudança do estado vasodilatador, anti-coagulante, anti-proliferativo e anti-inflamatório para o estado vasoconstritor, pró-coagulativo, pró-proliferativo e pró-inflamatório, tornando-se susceptível ao desenvolvimento da doença cardiovascular (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003; WIDLANSKY et al., 2003; SZMITKO, 2003; RUBANYI, 1993; GLASSER; SELWYN; GANZ, 1996).

A disfunção endotelial é considerada o primeiro estágio da doença aterosclerótica (LUSCHER et al., 1993; SEALS; JABLONSKI; DONATO, 2011; DONATO et al., 2007). Vem sendo descrita na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e metabólicas e é considerada alvo terapêutico para redução do risco de morbidade e mortalidade associadas (COOKE, 2000; WIDLANSKY et al., 2003). A disfunção endotelial inclui a interação de diversos tipos celulares, como monócitos, plaquetas, linfócitos T e células musculares lisas vasculares, iniciando uma série de vias de sinalização que resultam em inflamação, lesões vasculares e formação da placa aterosclerótica (LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002).

O envelhecimento foi associado a redução da função endotelial (DONATO et al., 2007; 2008; DE SOUZA et al., 2000; GERHARD et al., 1996) e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LAKATTA; LEVY, 2003). Evidências científicas mostraram menor vasodilatação endotélio dependente (respostas do fluxo sanguíneo do antebraço à acetilcolina ou ao cisalhamento vascular) em idosos. Em contraste, a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço ao nitroprussiato de sódio foi semelhante em jovens e idosos (DONATO et al., 2007; 2008).

A geração de radicais livres é a etapa final da lesão celular da maioria dos fatores de risco cardiovascular, sendo denominada de estresse oxidativo (EO). Existem biomoléculas formadas a partir do NO, as espécies reativas de O₂ (ERO), que desempenham papel central na fisiologia e fisiopatologia vascular, como o NO, superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e peroxinitrito (ONOO⁻). O O₂⁻ reage com o NO, inibindo sua bioatividade e gerando espécies reativas oxidantes secundárias, como o ONOO⁻, um mediador importante da peroxidação lipídica, incluindo a oxidação de moléculas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), a

oxidized low density lipoprotein (oxLDL, em português, LDL oxidada), potencializando os efeitos pró-aterogênicos (GRIENGLING; FITZGERALD, 2003).

A produção aumentada de ERO prejudica a função endotelial, reduzindo a biossíntese de NO, pela alteração do metabolismo da L-arginina e/ou pela oxidação da eNOS. Esses processos promovem o desacoplamento da eNOS, resultando em aumento da produção de O₂⁻ e redução do NO (MOREAU; OZEMEK, 2017).

Os mecanismos fisiológicos associados à diminuição da biodisponibilidade de NO e, conseqüente redução da vasodilatação endotélio dependente promovida pelo EO com o envelhecimento parecem envolver o aumento da produção de ERO, diante da redução dos sistemas de defesas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase), levando à danos do *deoxyribonucleic acid* (DNA, em português, ácido desoxirribonucleico) e à apoptose celular (DE WINTHER et al., 2005; GUZIK; HARRISON, 2007; DONATO et al., 2008; GRIENGLING; FITZGERALD, 2003; MOREAU; OZEMEK, 2017). O aumento da expressão de NADPH oxidase, do *nuclear factor* κB (NFκB, em português, fator nuclear kappa-B) (DONATO et al., 2007) – um fator de transcrição expresso em células endoteliais, sensível ao redox, que regula a transcrição de genes que promovem a expressão de citocinas pró-inflamatórias (DE WINTHER et al., 2005; GUZIK; HARRISON, 2007) – e da oxLDL (DONATO et al., 2008), sem alterações das enzimas antioxidantes (catalase e superóxido dismutase) em idosos estão entre os mecanismos moleculares que contribuem para o EO com o envelhecimento e, conseqüente redução da função endotelial (DONATO et al., 2007).

O endotélio vascular pode desenvolver um perfil pró-inflamatório com o envelhecimento, apresentando importante função nas fases iniciais e na progressão do processo inflamatório crônico vascular e nas complicações trombóticas da doença aterosclerótica, através da sua capacidade de secretar citocinas IL-6, TNF-α, MCP-1 e moléculas de adesão leucocitárias ICAM-1 e VCAM-1 (SZMITKO et al., 2003). Níveis elevados de *c-reactive protein* (CRP, em português, proteína c-reativa) circulante, também podem contribuir para a disfunção endotelial pela diminuição da bioatividade do NO (VERMA et al., 2002) e como marcador de risco aumentado de eventos vasculares (LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002)

A disfunção endotelial contribui para o aumento do tônus vascular, através da síntese aumentada de ET-1, um potente vasoconstrictor mediado pelo endotélio (THIJSEN et al., 2007). O aumento do tônus vascular periférico com o

envelhecimento é mediado pela expressão de ET-1 nas células endoteliais (VAN GUILDER et al., 2007; HAYNES; WEBB, 1994) e pelo aumento da modulação simpática (KELLY; WHITWORTH, 1999; DINENNO et al., 2001). Maiores expressões de ET-1 foram observadas em condições clínicas como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca e a doença arterial coronária (MIYAUCHI; MASAKI, 1999; KELLY; WHITWORTH, 1999; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2003), contribuindo para o aumento do risco cardiovascular em indivíduos com idades mais avançadas (VAN GUILDER et al., 2007).

Outras alterações estruturais e funcionais vasculares foram observadas com o avanço da idade, como a redução da velocidade do fluxo sanguíneo basal (DINENNO et al., 1999, 2001a, 2001b; MOREAU et al., 2003; MIYACHI et al., 2005; CREDEUR et al., 2009), que está associada à redução na condutância vascular (CV). Dineno et al. (2001b) mostraram que essas alterações ocorrem pela vasoconstrição α -adrenérgica simpática cronicamente elevada no envelhecimento (DINENNO et al., 1999; 2001a; 2001b) e podem contribuir para a redução da perfusão muscular e da capacidade funcional (DINENNO et al., 1999). Em adição, o espessamento da íntima-média vascular e aumento da rigidez vascular com o avanço da idade, reduzem a complacência vascular (LAKATTA, 2003; SEALS et al., 2008), contribuindo para a elevação da PAS, hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença isquêmica coronária e redução da sensibilidade barorreflexa arterial (TANAKA et al., 1998; O'ROURKE, 1990; MONAHAN et al., 2001).

Atualmente, existe uma variedade de métodos que são utilizados para a avaliação da função endotelial, nas pesquisas experimentais e clínicas. Os métodos de estudo da função endotelial, através de testes fisiológicos e ou com utilização de fármacos, são importantes para avaliar, além do papel do endotélio para a regulação do tônus vascular, o risco de doenças cardiovasculares e encontrar explicações mecanicistas sobre diferentes condições clínicas e efeitos de intervenções. As modalidades diagnósticas para a avaliação da função endotelial da artéria coronária incluem angiografia e doppler vascular e, para outros leitos vasculares, como a circulação periférica (MS e MI) tem-se a pletismografia de oclusão venosa, ultrassom vascular, doppler vascular, *peripheral arterial tonometry* (EndoPAT), fluxometria laser doppler, marcadores bioquímicos e micropartículas endoteliais de ativação ou apoptose celular (LEKAKIS et al., 2011).

1.1.1.3 Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) é a parte do sistema nervoso responsável por regular as funções dos sistemas orgânicos, através dos ramos eferentes parassimpático e simpático, com características fisiológicas, anatômicas e farmacológicas diferentes, sendo fundamental na modulação do sistema cardiovascular, tanto na atividade cardíaca, incluindo a frequência cardíaca (FC) (cronotropismo), a velocidade de condução (dromotropismo), a força de contração (inotropismo) e o relaxamento (lusitropismo), como na regulação do tônus vascular (THOMAS, 2011).

A regulação do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular é modulada por diversos estímulos fisiológicos, como por exemplo, por impulsos neuronais aferentes provenientes dos barorreceptores e quimiorreceptores, situados no arco da artéria aorta e no seio das artérias carótidas internas, e do sistema respiratório. A PA é regulada através da interação de fatores locais, humorais e neurais, sendo o barorreflexo a via neural de controle de curto prazo das variações pressóricas, mantendo a perfusão sanguínea tecidual em repouso e em situações que a demanda de O₂ para suprir a atividade metabólica aumenta. Os barorreceptores são terminações nervosas sensíveis ao estiramento vascular, que transmitem impulsos neuronais aferentes para o sistema nervoso central, onde são integrados, transmitindo respostas eferentes através dos ramos parassimpático e simpático. Regulam a PA, batimento a batimento do coração, de forma que, em resposta ao aumento da PA, a atividade parassimpática aumenta e a simpática diminui, reduzindo o cronotropismo e inotropismo cardíaco e a resistência vascular periférica (RVP). O contrário se dá quando há a redução dos níveis pressóricos (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008; RAVEN; FADEL; OGOH, 2006).

A hiperatividade simpática e diminuição da atividade parassimpática e, por conseguinte redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) sugerem disfunção autônoma do coração e, tem sido associadas com o aumento do risco de uma série de desfechos adversos cardíacos incluindo morte súbita, arritmias, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial (MURAD et al., 2013; VASEGHI; SHIVKUMAR, 2008), sendo observada em condições patológicas como síndrome metabólica (LIAO et al., 1998), DM2 (SACRE et al., 2012) e obesidade

(DIETRICH et al., 2008; MURAD et al., 2013). Em estudo liderado por um grupo de pesquisadores do Instituto do Coração (InCor) e da Universidade de São Paulo foi observado que a alta atividade simpática, mensurada pelo nervo fibular por microneurografia e a redução do fluxo sanguíneo do antebraço obtido por pletismografia de oclusão venosa não invasiva, foi preditora de mortalidade em 122 pacientes de meia idade com insuficiência cardíaca (NYHA, *New York Heart Association – Functional Class II–IV*) (BARRETTO et al., 2009).

A disfunção autonômica pode estar associada ao envelhecimento (JANDACKOVA et al., 2016). Ocorre redução da VFC, o que indica um aumento da atividade simpática e diminuição do tônus vagal para o coração, explicando a elevação da FC de repouso com o avanço da idade (NÓBREGA et al., 1999; STEIN et al., 2009). A neuropatia autonômica mostrou-se associada à inflamação subclínica em indivíduos idosos sem doença cardíaca aparente (SAJADIEH et al., 2004), ao pior desempenho funcional e ao maior risco de declínio funcional (MOOIJAART et al., 2015), ao comprometimento cognitivo (NICOLINI et al., 2014) e ao estado de fragilidade (PARVANEH, 2015).

Em acompanhamento de dois anos, Krieger et al. (1987) avaliaram a modulação autonômica cardíaca por holter 24 horas de 808 pacientes após infarto agudo do miocárdio e, observaram aumento do risco de mortalidade após IAM cinco vezes maior nos indivíduos com menor modulação parassimpática (KLEIGER et al., 1987). Confirmando os resultados de Kriger et al. (1987), o estudo multicêntrico *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction* conduzido por La Rovere et al. (1998), que avaliou a VFC através do holter 24 horas em 1284 pacientes com infarto agudo do miocárdio recente (< 28 dias) mostrou que a baixa VFC tem um valor prognóstico significativo, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares para a mortalidade cardíaca (LA ROVERE et al., 1998). Os achados de Cole et al. (1999) também corroboraram os estudos anteriores. Em delineamento clínico, 2428 adultos (57 ± 12 anos), sem história pregressa de insuficiência cardíaca e revascularização coronariana, foram submetidos a teste de esforço máximo e mostraram que a recuperação da FC durante o primeiro minuto após o exercício, que representa um marcador de atividade vagal, revelou-se importante preditora de risco de mortalidade, independentemente da intensidade do exercício e da existência de perfusão miocárdica durante o exercício, sendo um

marcador prognóstico potencial para a avaliação do risco de eventos cardíacos na prática clínica (COLE et al., 1999).

A disfunção autonômica em pacientes com hipertensão arterial, condição comum na terceira idade, está associada à uma série de alterações patológicas que aumentam o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Em nível vascular, ocorre vasoconstrição, rarefação capilar, hipertrofia das células musculares lisas, diminuição do lúmen e aumento da RVP. Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento da FC e arritmias ocorrem em nível cardíaco e, aumentos das catecolaminas e do hematócrito, agregação plaquetária e redução da volemia são observados no sangue. Em adição, resistência à insulina, dislipidemia e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem ser observadas (BROOK; JULIUS, 2000).

A análise da VFC tem sido utilizada como um instrumento de avaliação da modulação simpática e parassimpática em indivíduos saudáveis e naqueles com diversas condições clínicas. Este é um método não invasivo utilizado na prática profissional e nas pesquisas clínica e experimental para avaliação da função autonômica cardíaca. Ela descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) que refletem as modificações resultantes da influência do SNA sobre o nodo sinusal. Sendo assim, a VFC reflete o equilíbrio simpato-vagal (GUIDELINES, 1996).

Atualmente, existem técnicas não invasivas e de fácil aplicabilidade, como o eletrocardiograma e cardiofrequencímetros, para a obtenção dos índices que permitem a análise da VFC, o que possibilita a avaliação das respostas cardiovasculares em repouso, em exercício físico e no tratamento e prevenção de diferentes condições clínicas relacionadas a disautonomia cardíaca (GUIDELINES, 1996).

De acordo com a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Norteamericana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia (GUIDELINES, 1996) a quantificação da VFC, estudada por parâmetros no domínio do tempo e no domínio da frequência, é amplamente utilizada como instrumento de avaliação clínica do SNA. No domínio do tempo, alguns dos índices propostos para mensuração da VFC são: a *heart rate* (HR, em português, frequência cardíaca (beats/min), a *mean R-R intervals* (em português, média dos intervalos R-R normais) (ms), o *standard deviation of all normal NN interval* (SDNN, em português, desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (ms), a *root-mean of square successive NN interval difference* (RMSSD, em português, raiz quadrada da média do quadrado

das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo) (ms) e a *percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms* (pNN50, em português, porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms) (%). O índice SDNN é considerado uma estimativa da VFC global e, portanto, é um indicador da influência simpática e parassimpática. Já os índices RMSSD e pNN50 são estimativas de componentes de curto prazo da VFC e representam a influência da atividade parassimpática (CARLOS et al., 2009; MARÃES, 2010; GUIDELINES, 1996, LOPES et al., 2014; REIS et al., 1998; FARINATTI et al., 2011).

A avaliação da VFC também pode ser através das medidas no domínio de frequência, com a *high frequency band* (HF, em português, banda de alta frequência), com variação de 0,15 a 0,40 Hz, que corresponde à modulação vagal da FC, de *low frequency band* (LF, em português, banda de baixa frequência), com variação entre 0,04 e 0,15 Hz, decorrente da modulação da atividade simpática e parassimpática cardíaca e a razão LF/HF, que reflete o *sympathovagal balance* sobre o coração (LF/HF, em português, equilíbrio simpato-vagal) (CARLOS et al., 2009; MARÃES, 2010; GUIDELINES, 1996, LOPES et al., 2014; REIS et al., 1998; FARINATTI et al., 2011). Os índices HF e LF podem ser expressos em milissegundos ao quadrado (ms²) ou como *normalized units* (n.u., em português, unidades normalizadas).

1.2 Benefícios da atividade física para idosos

A inatividade física é um importante problema de saúde pública, com inúmeras evidências científicas sugerindo que é um dos mais importantes fatores de risco para várias DCNT e redução da longevidade (MORRIS et al., 1990; LEE et al., 2012).

A associação positiva entre atividade física regular e saúde cardiovascular se fez a partir da publicação dos resultados pioneiros do grupo liderado pelo Dr Jeremy Morris, demonstrando que o nível diário de atividades físicas laborais era preditor de risco de doença arterial coronariana em motoristas e cobradores dos ônibus londrinos (MORRIS; CRAWFORD, 1958; BLAIR et al., 2004; MORRIS et al., 1990). Em adendo, foi observado que carteiros exibiam menor risco de morte súbita por origem cardiovascular comparando com telefonistas, em que a atividade trabalhista envolvia

atividade física em comparação com os telefonistas cuja atividade profissional tinha um perfil mais sedentário (MORRIS; CRAWFORD, 1958). A partir dessas evidências diversos estudos observacionais, experimentais e ensaios clínicos vem mostrando os benefícios da atividade física como forma de prevenção e de tratamento das DCNT, declínios funcionais e redução das taxas de mortalidade.

No século XX, foram iniciadas pesquisas sobre a relação entre atividade física e promoção da saúde, através de estudos epidemiológicos e experimentais envolvendo treinamento físico e suas adaptações fisiológicas. O ACSM foi um dos líderes nas recomendações de exercícios específicos e, a partir de 1975, com a publicação da primeira edição do *Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription* sob a liderança científica de Karl G. Stoedefalke e John A. Faulkner, teve uma grande influência sobre os campos da ciência do exercício, da medicina clínica e da reabilitação.

Em 1995, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, em português, Centros de Controle e Prevenção de Doenças) e o ACSM, considerando a atividade física regular como um componente importante para um estilo de vida saudável e de forma a incentivar uma maior participação da população norte americana de todas as idades, emitiram uma recomendação sobre os tipos e a quantidade de atividade física necessária para a promoção da saúde e prevenção de doenças em que devem acumular 30 minutos ou mais de atividade física com intensidade moderada diariamente (PATE et al., 1995).

De acordo com o Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte (SBME) e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) (NÓBREGA et al., 1999), a prática regular de atividade física tem sido considerada uma importante alternativa para melhora da saúde e da qualidade de vida de idosos, em virtude da associação entre a redução dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares e metabólicas e dos declínios morfofuncionais sistêmicos associados ao envelhecimento (NÓBREGA et al., 1999). Nesse sentido, o ACSM e a *American Heart Association* (AHA, em português, Associação Americana do Coração) recomendam a atividade física regular para redução dos riscos de DCNT e deficiências, incluindo acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, DM2, obesidade, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva, doença renal crônica, câncer de colon e de mama, osteoporose e sarcopenia (AMERICAN COLLEGE SPORTS

MEDICINE, 2007; 2009a).

Um estilo de vida fisicamente ativo, também tem sugerido promover melhorias à saúde mental de idosos, contribuindo para a redução dos transtornos de humor, como ansiedade e depressão e, como forma de prevenção e tratamento dos declínios cognitivos associados ao envelhecimento e em doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer, promovendo melhorias das funções cognitivas, comportamentais e motoras que afetam a qualidade de vida do idoso (DESLANDES, 2013; DESLANDES et al., 2009; DISHMAN et al., 2006; LANGE-ASSCHENFELDT; KOJDA, 2008; PORTUGAL et al., 2013).

Para que os exercícios físicos possam contribuir para o envelhecimento com mais qualidade, entidades normativas como o ACSM e AHA recomendam que um programa de treinamento para idosos deve incluir exercícios de alongamento, de força, de equilíbrio e aeróbios, visto que cada tipo de exercício físico promoverá diferentes benefícios biológicos (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a).

Ainda que a prescrição de um programa de exercícios físicos para idosos seja baseada em evidências científicas e com a supervisão de profissional de Educação Física, uma avaliação clínica prévia, para identificação de doenças pregressas e atuais, avaliação do estado nutricional, utilização de medicamentos, identificação de limitações funcionais e do nível de aptidão física é importante de modo a nortear a elaboração de um treinamento individualizado, otimizando os objetivos à serem alcançados e reduzindo os riscos de intercorrências clínicas mantendo a segurança da atividade.

1.3 Treinamento de força

1.3.1 Treinamento de força: recomendações tradicionais

De acordo com o posicionamento do ACSM, *Exercise and Physical Activity for Older Adults* (2009), o exercício pode ser definido como uma atividade física planejada com movimentos estruturados para fins de melhora ou manutenção dos componentes

da aptidão física (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a). O TF é um método de condicionamento que envolve o uso progressivo de pesos para a melhora da saúde, da aptidão física e do desempenho esportivo (FAIGENBAUM et al., 2009).

O TF é uma modalidade de exercício em crescente avanço de pesquisas científicas, especialmente pela sua importância como forma de prevenção e reabilitação de diferentes condições ortopédicas, melhoria do condicionamento físico e no desempenho de diversas modalidades esportivas e em programas de reabilitação cardíaca (WILLIAMS et al., 2007). É recomendado para indivíduos de diferentes faixas etárias, de ambos os sexos, com variados níveis de aptidão física e com diferentes condições clínicas, como aqueles com doenças neurológicas, esqueléticas, musculares, metabólicas e cardiovasculares (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2007; 2009a; 2009b; KRAEMER; RATAMESS, 2004; WHO, 2010; WILLIAMS et al., 2007; NÓBREGA et al., 1999; GARBER et al., 2011).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos para promover aumentos da massa magra e da força muscular já foram esclarecidos. Para alcançar esses objetivos, o TF precisa ser realizado com sobrecargas elevadas, iguais ou superiores a 70 % de 1 RM (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009b), visto que o alto estresse mecânico imposto a musculatura estriada esquelética foi mostrado promover respostas moleculares (CHESLEY et al., 1992), metabólicas, endócrinas (KRAEMER et al., 1990, 1995, 1999) neuronais e musculares (NARICI et al., 1996).

A prescrição do treinamento envolve variáveis metodológicas como intensidade, duração e volume de treinamento, ordem dos exercícios, tempo de intervalo entre as séries, exercícios e sessões, número de séries e repetições, frequência semanal e cadência de execução do movimento, que devem ser estabelecidas de acordo com os objetivos propostos e a individualidade biológica do praticante (KRAEMER; RATAMESS, 2004). As variáveis metodológicas promoverão respostas fisiológicas agudas e crônicas, associadas aos benefícios biológicos e psicossociais e aos riscos de eventos cardiovasculares, comprometendo a segurança do exercício.

Para a elaboração de um programa tradicional de exercício de força para idosos, recomenda-se que o treinamento seja progressivo, envolvendo grandes grupamentos musculares, realizado com o volume de uma a três séries de exercícios com oito a 12 repetições, com um intervalo de dois a três minutos de descanso entre as séries, com intensidade de 70–80 % de 1 RM e frequência semanal de dois a três

dias. A utilização da escala de esforço percebida de zero a dez pode ser utilizada como forma de medida de intensidade do exercício, entre moderada (escala de cinco a seis) e vigorosa (escala de sete a oito) (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a).

Em metanálise sobre a relação dose–resposta das variáveis frequência, intensidade, número de séries e duração do treinamento sobre o aumento da força muscular de indivíduos com idade ≥ 55 anos, Silva et al. (2013), mostraram que a duração do programa de exercício resistido, independentemente das combinações das demais variáveis analisadas, estão associadas a maiores incrementos da força muscular. Sendo assim, muitas combinações de intensidade e volume de treinamento podem ser prescritas resultando em incrementos da força muscular de indivíduos com idades mais avançadas, desde que a duração do programa de treinamento seja superior a oito semanas (SILVA et al., 2013). Borde; Hortobágyi e Granacher (2015) observaram significativa relação dose–resposta entre período e intensidade de treinamento e melhora da massa magra e da força muscular em idosos (BORDE; HORTOBÁGYI; GRANACHER, 2015). Por outro lado, o *Women's Health Study*, com seguimento de 12 anos, mostrou uma associação em forma de J do tempo de TF com mortalidade por todas as causas e doenças cardiovasculares de mulheres idosas. Os autores observaram que o TF quando realizado em uma quantidade menor que 150 minutos por semana foi associado ao menor risco de mortalidade, em comparação com nenhuma atividade, sugerindo que quantidade moderada de TF pode aumentar a longevidade e que desfechos adversos à saúde podem ser observados em maiores doses (KAMADA et al., 2017).

Estudo pioneiro de autoria da Profa. Dra. Maria Fiatarone Singh, da *Faculty of Health Sciences na University of Sydney*, publicado em 1990, no *The Journal of the American Medical Association* (JAMA), mostrou que o TF com intensidade de 80 % de 1 RM, realizado em período total de intervenção de oito semanas, promoveu aumentos de $9,0 \pm 4,5$ % AST da coxa, de 174 ± 13 % da força muscular e de 48 % da velocidade da marcha de idosos frágeis nonagenários institucionalizados (FIATARONE et al., 1990). Em outro delineamento, de autoria de Fiatarone publicado no *The New England Journal of Medicine* (NEJM) em 1994, o TF com intensidade de 80 % de 1 RM, realizado três vezes por semana durante dez semanas, aumentou 113 ± 8 % a força muscular, $2,7 \pm 1,8$ % a AST muscular, $11,8 \pm 3,8$ % a velocidade da marcha e $28,4 \pm 6,6$ % a potência para subir escadas, de idosos frágeis

institucionalizados de ambos os sexos com idade de $87,1 \pm 0,6$ anos (FIATARONE, 1994). Os resultados dos estudos supra citados mostraram que o TF com cargas altas foi capaz de promover importantes adaptações musculares em idosos. No entanto, ainda sim, tornam-se necessários mais estudos que investiguem os possíveis riscos à saúde, impostos pelas altas cargas de treinamento, em amostras com número maior de indivíduos fragilizados. Já no estudo de Frontera et al. (1988), após 12 semanas de intervenção com TF (intensidade de 80 % de 1 RM para extensores e flexores do joelho), também foi observado importantes respostas musculares, incluindo aumento da AST (área total da coxa 4,8 %, área total muscular 11,4 % e área do quadríceps 9,3 %), da força muscular dos extensores (107,4 %) e dos flexores (226,7 %) em RM, do pico de torque isocinético dos extensores e flexores (aumento de 10,0 e 18,5% a 60°/s e 16,7 e 14,7 % a 240 °/s e das fibras musculares do tipo I (33,5 %) e II (27,6 %) no músculo vasto lateral em idosos (FRONTERA et al., 1988). Assim, os aumentos da força muscular foram associados a hipertrofia muscular e ao *turnover* protéico miofibrilar em idosos. Outros estudos mostraram que o TF é uma intervenção capaz de promover o aumento da síntese protéica muscular em idosos (HARTMAN et al., 2006; KOSEK et al., 2006; YARASHESKI et al., 1993; 1999). Charette et al. (1991) observaram, através de biópsias do músculo vasto lateral, que 12 semanas de exercício de força com intensidades de 65–75 % de 1 RM foi capaz de aumentar a força muscular em 28–115 % e a AST das fibras musculares do tipo II em $20,1 \pm 6,8$ %, sem nenhuma alteração significativa na AST das fibras musculares do tipo I, em mulheres idosas saudáveis com idades entre 64–86 anos (CHARETTE, 1991). Já no estudo de Kraemer et al. (1999) foram comparadas as respostas musculares de indivíduos jovens (GJ – 29 ± 5 anos) e idosos (GI – 62 ± 3 anos) que realizaram TF durante dez semanas. Os autores observaram que os grupos GJ e GI apresentaram aumentos percentuais da força de 1RM semelhantes (15 %) sendo, GJ (139 ± 22 para 163 ± 23 kg) e GI (102 ± 34 para 113 ± 37 kg), no entanto o GJ apresentou aumento da AST da coxa superior ao GI ($10,1 \pm 3,7$ e $5,9 \pm 2,9$ % respectivamente (KRAEMER et al., 1999). Os resultados encontrados são sugestivos de adaptações neurais e endócrinas que ocorrem no início do programa de exercício resistido.

Izquierdo et al. (2001), ao compararem homens de meia idade (Grupo GMI – 46 ± 2 anos) e idosos (Grupo GI – 64 ± 2 anos) submetidos ao TF de AI de forma progressiva dois dias por semana durante 16 semanas, mostraram que houve o aumento da AST no GMI (48 ± 8 – 54 ± 9 cm²) e no GI (46 ± 13 – 51 ± 16 cm²), redução

do percentual de gordura em ambos os grupos GMI ($23 \pm 1 - 21 \pm 4 \%$) e GI ($24 \pm 5 - 22 \pm 4 \%$) e aumentos relativos da força muscular e da potência máxima dos músculos dos MS e MI, sem diferenças significativas entre os grupos após 16 semanas de treinamento. No entanto, os aumentos absolutos da força muscular foram maiores no GMI quando comparado ao GI nas últimas oito semanas de treinamento em que as cargas de treino eram mais elevadas. Os achados desse estudo sugerem que o TF é capaz de melhorar a massa magra, a força muscular e reduzir o percentual de gordura corporal em indivíduos tanto de meia idade quanto em idosos. Dessa forma, pode ser uma forma efetiva de intervenção para a sarcopenia e coadjuvante no controle do peso corporal. No entanto, parece que indivíduos com idades mais avançadas são mais sensíveis à duração e/ou intensidade do TF (IZQUIERDO et al., 2001).

O TF parece ter uma relação positiva com a melhora do desempenho físico de idosos, conforme observado no estudo de Kalapotharakos et al. (2005). Nesse delineamento, com amostra de indivíduos idosos sedentários randomizados em dois grupos para realização de TF nos protocolos de AI (GAI – 80 % de 1 RM) e de moderada intensidade (GMI – 60% de 1 RM) durante 12 semanas, foi mostrado aumentos da força muscular dos membros inferiores de ambos os grupos, GAI ($43,09 \pm 10,77 - 76,75 \pm 19,16$ kg) e GMI ($40,16 \pm 12,26 - 57,95 \pm 17,02$ kg), com diferenças significativas entre eles. Já o desempenho funcional, através das medidas de *sit and reach* (GAI – 13 % e GMI – 15,5 %), *walking speed* (GAI – 30 % e GMI – 32,8 %), *chair rising* (GAI – 28,7 % e GMI – 30,7 %) e *stair climbing* (GAI – 13,5 % e GMI – 13,2 %), apresentou melhora significativa após a intervenção, mas sem diferenças entre os protocolos de treinamento GAI e GMI. Os resultados desse estudo sugerem que intensidades moderadas, cerca de 60 % de 1 RM, são capazes de promover adaptações musculares positivas e melhora da capacidade funcional de idosos, atenuando os declínios funcionais prevalentes na terceira idade (KALAPOTHARAKOS et al., 2005).

1.3.2 Treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo

1.3.2.1 Efeitos musculares

O exercício com RFS vem recebendo cada vez mais atenção da literatura científica, surgindo como uma alternativa de intervenção clínica para promover o aumento da força e hipertrofia muscular em indivíduos que sejam intolerantes aos protocolos tradicionais, os quais preconizam AI para os mesmos fins (TAKARADA et al, 2000a; 2000b).

Nesse grupo podem ser incluídos idosos com sarcopenia (LOENNEKE; PUJOL, 2011; KARABULUT et al., 2010); indivíduos em reabilitação de lesão e/ou pós-cirurgia com consequente atrofia muscular por desuso (SATA, 2005; LOENNEKE et al., 2013; OHTA et al., 2003; COOK et al., 2011), pacientes neurológicos, que demonstram incapacidade de contração muscular voluntária, indivíduos com desgaste articular e aqueles que apresentam doenças autoimunes que implicam em redução da massa magra e da força muscular (SANTOS et al., 2014).

Esse método de treinamento é caracterizado pelo exercício físico com intensidade de 20–50 % de 1RM, associado a níveis variados restritivos ou totais ao fluxo de sangue (50–250 mmHg) (YASUDA et al., 2014). O manguito de pressão é colocado no terço proximal dos MS e/ou MI, e insuflado de modo a alcançar a RFS, a partir da PAS de repouso, promovendo um bloqueio do fluxo sanguíneo venoso e redução (ou bloqueio) do influxo sanguíneo arterial (MANINI; CLARK, 2009).

A literatura exhibe vários tipos diferentes de exercícios resistidos combinados com RFS, com mínima complexidade de movimentos, como a extensão e flexão do cotovelo e do joelho, o supino, o *leg press*, flexão plantar, e a maioria observou aumentos significativos na massa magra (ABE et al., 2006, 2010a, MADARAME et al. 2008; TAKARADA et al. 2000a, 2000b; YASUDA et al. 2010; 2014) e na força muscular (ABE et al. 2006, 2010a, b; MADARAME et al. 2008; TAKARADA et al. 2000a, 2000b; YASUDA et al. 2010; 2014). Embora essas adaptações musculares não ocorram tipicamente a partir de exercícios aeróbios, estudos mostraram esses efeitos através da caminhada (ABE et al., 2006) e do ciclismo associados a restrição mecânica vascular (ABE et al., 2010a).

Ainda que os mecanismos fisiológicos envolvidos nas adaptações morfofuncionais não estejam totalmente esclarecidos e até mesmo apresentem resultados divergentes, a literatura disponibiliza em seu corpo de evidências, alguns mecanismos já elucidados como: o aumento da síntese protéica pela sinalização da mTORC1 (FUJITA et al., 2007; FRY et al. 2010); redução na expressão de genes relacionados à proteólise (MANINI et al., 2011; LAURENTINO et al., 2012); redução da miostatina (KAWADA e ISHII, 2005); aumento das *heat shock protein* (HSP, em português, proteínas de choque térmico) (LOENNEKE et al., 2010; LAURENTINO et al., 2012; KAWADA e ISHII, 2005); recrutamento adicional de unidades motoras (TAKARADA et al., 2000b; SUGA et al., 2012; YASUDA et al., 2006, 2008); aumento da síntese de vários hormônios, como GH, IGF-1 e catecolaminas (TAKARADA et al., 2000a, 2000b; OZAKI et al., 2015; ABE et al., 2005; TAKANO et al., 2005; MANINI et al., 2012); aumento da nNOS (LOENNEKE et al., 2010; LAURENTINO et al., 2012; KAWADA e ISHII, 2005); aumento do estresse metabólico, manifestado em redução da adenosina trifosfato (ATP), depleção da fosfocreatina (PCr), aumento do fosfato inorgânico (Pi), diminuição do pH intramuscular (H^+) e acúmulo de lactato (TAKANO et al., 2005; TANIMOTO et al., 2005; Suga et al., 2009; 2012; TAKARADA et al., 2000b; MANINI et al., 2012; FUJITA et al., 2007; OZAKI et al., 2015; TAKADA et al., 2012; POPE et al., 2013) e ativação de células embrionárias miogênicas com subsequente fusão com fibras musculares maduras (NIELSEN et al., 2012).

Este corpo de evidências científicas sugere, portanto, que o treinamento com RFS revela-se uma estratégia de intervenção eficaz, capaz de potencializar as respostas musculares (TAKARADA et al., 2000a; 2000b). Shinobara et al. (1998) mostraram que o exercício de extensão do joelho com intensidade de 40% da contração voluntária máxima (CVM) associado a RFS de 250 mmHg promoveram ganhos significativos de força muscular, chegando a 9 e 26 % da CVM após a segunda e a quarta semana de treinamento respectivamente e, aumento significativo da taxa máxima de desenvolvimento de torque após a quarta semana de treino (SHINOHARA et al., 1998). Nielsen et al. (2012) examinaram os efeitos da extensão do joelho com intensidade de 20 % de 1 RM associada a RFS de 100 mmHg sobre as *myogenic stem cells* (MSCs, em português, células embrionárias miogênicas) e o número de mionúcleos do músculo esquelético de indivíduos jovens. Após 23 sessões de treinamento (três semanas), observaram aumentos da força muscular isocinética, da AST das fibras musculares do tipo I e II e dos MSCs no grupo RFS.

O delineamento de Takarada et al. (2000b) mostrou que o exercício de força de extensão dos joelhos com intensidade extremamente baixa combinado com RFS (20 % de 1 RM; RFS = $214 \pm 7,7$ mmHg) promoveu aumentos do lactato, do GH e da noradrenalina (NA) em comparação ao controle de mesma intensidade de exercício sem RFS. Os autores registraram um aumento de 290 vezes na concentração plasmática do GH após o exercício com RFS. O pico de lactato encontrado por Takarada et al. (2000b) foi duas vezes maior no exercício com RFS em comparação com o controle de BI, possivelmente associado com a hipóxia local e consequente metabolismo energético anaeróbico. Estudos mostraram que a acidose intramuscular estimula o metaborreflexo promovendo impulsos neurais aferentes através das vias III e IV, aumentando a atividade nervosa simpática (VICTOR, SELS et al., 1989). Essas fibras neuronais aferentes parecem regular a adenohipófise na síntese de GH (GOSSELINK et al., 1998; GORDON et al., 1994). A relação lactato e GH foi mostrada em outros estudos em exercício com RFS (MANINI et al., 2012; FUJITA et al., 2007; OZAKI et al., 2015). Takarada et al. (2000b) não observara alterações em biomarcadores de dano muscular, a *creatine phosphokinase* (CPK, em português, creatina fosfoquinase) e de EO, o *lipid peroxide* (LP, em português, peróxido lipídico) em ambas as condições de exercício. Dessa forma, os resultados sugerem que o treinamento com baixa carga associado a RFS promove potenciais respostas anabólicas sem danos musculares e oxidativos.

Manini et al. (2012), em delineamento contrabalanceado, compararam respostas agudas de lactato, GH e IGF-1 de jovens vs. idosos, com protocolos de BI com RFS e AI (protocolo experimental: extensão dos joelhos, nas condições 80 % de 1 RM vs. 20 % de 1 RM; RFS = 1,5 vezes a PAS de repouso; ~ 135–186 mmHg). Os resultados desse delineamento mostraram que o GH aumentou em jovens e idosos após sessões de TF, tanto com intensidade de 80 % de 1RM como em 20 % de 1 RM com RFS. No entanto, foram observadas respostas superiores do GH em jovens e, em especial na condição com RFS do que para AI. Observou-se também, que os níveis de IGF-1 não alteraram após os protocolos de intervenção em ambos os grupos etários (MANINI et al., 2012). Takano et al. (2005) mostraram que o exercício de força de extensão do joelho com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS (160–180 mmHg) aumentou as concentrações de IGF-1, GH, lactato e NA em adultos saudáveis (26–45 anos), sem alterações no grupo controle sem RFS (TAKANO et al., 2005). Ozaki et al. (2015) encontraram incrementos do lactato, GH, NA e insulina após exercício de

caminhada a 45% da frequência cardíaca de reserva (FCR) com RFS de 200 mmHg em idosos (OZAKI et al., 2015). Fujita et al. (2007) mostraram que, as respostas agudas do TF de extensão dos joelhos (20 % de 1 RM) em jovens sobre o lactato, o GH e o cortisol, foram maiores após o exercício com RFS (200 mmHg) do que naquele realizado com a mesma intensidade sem RFS. Embora não tenham sido observadas mudanças significativas no IGF-1 e na concentração sérica de testosterona total nos grupos do estudo após o exercício, a ativação da via de sinalização do mTOR e o aumento da síntese proteica foram observados na RFS (FUJITA et al., 2007). Fry et al. (2010) também mostraram que, agudamente, o exercício com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS de 200 mmHg, promoveu aumentos das concentrações séricas de GH e cortisol em idosos (FRY et al., 2010). Já Patterson et al. (2013) encontraram aumento agudo do GH em idosos após exercício com intensidade de 20 % de 1 RM com nível de RFS inferior (110 mmHg) ao utilizado por Fry et al. (2010). Os resultados dos estudos indicam que o exercício com cargas mecânicas baixas associado à restrição sanguínea, produz aumentos das respostas anabólicas, pelo incremento do GH, e de estresse metabólico, mensurado pelos níveis elevados de cortisol, semelhantes ao exercício de força de AI, em indivíduos jovens e naqueles com idades mais avançadas.

Abe et al. (2005) relataram uma resposta aumentada de IGF-1 ao exercício com intensidade de 20% de 1RM com RFS (240 mmHg). O grupo controle neste estudo realizou um protocolo com a mesma intensidade e volume, mas não demonstrou uma resposta semelhante. Esta resposta aumentada de IGF-1 à RFS também foi observada por Takano et al. (2005). Esses resultados incrementais de IGF-1 em resposta ao estímulo oclusivo divergem dos encontrados nos delineamentos de Manini et al. (2012) e Fujita et al. (2007) que não observaram alterações desse biomarcador. Em adendo, Reeves et al. (2006) compararam os efeitos de três condições de exercício de força, 30 % de 1 RM com RFS (BI com RFS), 70 % de 1 RM (AI) e apenas RFS (RFS) em jovens e observaram que o lactato aumentou nos grupos BI com RFS e AI. O GH aumentou quatro vezes após BI com RFS, sem alteração significativa em AI e em RFS ($8.3 \pm 2.3 \mu\text{g/l}$ vs. $2.1 \pm 1.2 \mu\text{g/l}$ e $2.6 \pm 0.94 \mu\text{g/l}$; $P < 0,05$), com diferença significativa de BI com RFS para a condição de somente RFS. A testosterona total, a testosterona livre e o cortisol não alteraram após a intervenção (REEVES et al., 2006). Os resultados desse estudo indicaram que o exercício com baixas cargas combinado com restrição sanguínea tem potencial efeito

de promover maior resposta de GH que o exercício realizado com intensidade de 70 % de 1 RM, mas não altera a testosterona total, a testosterona livre e o cortisol. Já nos estudos conduzidos por Fujita et al. (2007) e Fry et al. (2010) o cortisol apresentou incremento após o exercício com estímulo oclusivo.

Com relação as adaptações crônicas, Jensen et al. (2016) mostraram que, o exercício aeróbio com RFS (60–80 mmHg) realizado durante 20 dias, aumentou a acidose plasmática (aumento do lactato) e a força muscular em 1 RM (5,0 % e 3,9 % no supino e no agachamento, respectivamente), sem alterações significativas nas concentrações de IGF-1 em jovens treinados (JENSEN et al., 2016). Os resultados sugerem que, possivelmente o aumento da força muscular encontrado nesse estudo seja decorrente da adaptação neural do treinamento, visto que não foi observado alteração do IGF-1. Talvez, também, possa estar associado ao incremento do GH, visto que estudos mostraram respostas incrementais de GH, sem alteração do IGF-1, e correlacionadas positivamente com a concentração de lactato (MANINI et al., 2012).

O GH é secretado pela glândula hipófise, em especial, pela adeno hipófise, sendo associada a liberação de IGF-1 a partir do músculo estriado esquelético e fígado (HARRIDGE, 2003). As respostas hormonais agudas, em especial, no GH, podem fornecer algumas explicações mecanicistas sobre as respostas musculares incrementais encontradas em exercícios com intensidades de esforço baixas associadas a RFS. Podemos observar que Takarada et al. (2000a) relataram um aumento de 290 vezes no GH após extensão bilateral do joelho com RFS à intensidade de 20 % de 1 RM em jovens, valor bem superior aos observados nos estudos de Manini et al. (2012), Patterson et al. (2013), Ozaki et al. (2015), Fujita et al. (2007) e Fry et al. (2010) em idosos. As diferenças entre as respostas hormonais podem ser devido à menor secreção de GH em idosos após exercício agudo, quando comparados com jovens (KRAEMER et al., 1998), como também, pelo nível pressórico restritivo aplicado durante os protocolos experimentais com exercício, como $214 \pm 7,7$ mmHg (TAKARADA et al., 2000a), 135–186 mmHg (MANINI et al., 2012), 110 mmHg (PATTERSON et al., 2013) e 200 mmHg (OZAKI et al., 2015; FUJITA et al., 2007; FRY et al., 2010). Como a relação lactato e GH foi mostrada em estudos com RFS (MANINI et al., 2012; FUJITA et al., 2007; OZAKI et al., 2015; TAKARADA et al., 2000b), possivelmente, a hipóxia local e, conseqüente a acidose intramuscular podem explicar a ativação das vias neuronais aferentes tipo III e IV, que

por sua vez, parecem regular a adeno hipófise na síntese de GH (GOSSELINK et al., 1998; GORDON et al., 1994).

Um dos mecanismos potenciais para obtenção de adaptações hipertróficas ao TF é o aumento do recrutamento das fibras musculares de contração rápida. Nesse sentido, vários estudos que mediram a ativação muscular através de eletromiografia (EMG) durante o exercício demonstraram respostas significativamente maiores com a aplicação de RFS (TAKARADA et al., 2000b; SUGA et al., 2012; YASUDA et al., 2006, 2008). Takarada et al. (2000b) mostraram que o nível de ativação dos músculos motores primários no exercício com RFS foi quase o dobro (1,8 vezes maior) do controle de mesma intensidade (20 % de 1 RM) sem RFS (TAKARADA et al., 2000b). Suga et al. (2012) mostraram que o recrutamento das fibras musculares de contração rápida foi semelhante nos protocolos de exercício de flexão plantar de AI (65% de 1RM) e de BI (20 % de 1 RM) com RFS contínuo (durante as séries de exercício incluindo período de recuperação de um minuto entre as séries; RFS = 130% da PAS de repouso, aproximadamente 144 ± 21 mmHg) e, significativamente superiores ao exercício de BI sem RFS (20 % de 1 RM) e BI com RFS intermitente (RFS apenas durante o exercício) (SUGA et al., 2012). Yasuda et al. (2008) mostraram que contrações musculares de BI com moderada restrição (20 % de 1 RM; 160 mmHg) resultam em modificações neurais semelhantes ao protocolo de mesma intensidade de esforço com completa oclusão (20 % de 1 RM; OV = 300 mmHg), mas sem o comprometimento contrátil observado com a OV completa onde o declínio na contração isométrica máxima foi maior (39–48 %) do que na moderada restrição (16–19 %) (YASUDA et al., 2008).

O estresse metabólico, manifestado pela redução do ATP, depleção da PCr, aumento do Pi, diminuição do pH intramuscular e acúmulo de lactato, foi mostrado ser um potente estimulador das respostas fisiológicas ao treinamento (GOTO et al., 2005; KRAEMER et al., 1990). Evidências exibem que o exercício com RFS promove o aumento do estresse metabólico intramuscular incluindo, aumento da hidrólise de ATP, depleção de PCr, redução do pH e aumento do lactato (TAKANO et al., 2005; TANIMOTO et al., 2005; SUGA et al., 2009; 2012; TAKANO et al., 2005; TAKARADA et al., 2000b; MANINI et al., 2012; FUJITA et al., 2007; OZAKI et al., 2015). Na tentativa de elucidar algumas das possíveis adaptações metabólicas ao estímulo restritivo, Burgomaster et al. (2003) compararam dois protocolos de TF, com intensidade moderada (50 % de 1 RM) com RFS de 100 mmHg (RFS) e com mesma

intensidade de esforço sem RFS (CON), realizados duas vezes por semana com volume de 3–6 séries com 8–10 repetições para o exercício de flexão do cotovelo em tempo total de oito semanas. As biópsias obtidas antes e 72 horas após a última sessão de exercício mostraram que a concentração intramuscular de repouso do glicogênio aumentou em ambas as condições, mas foi significativamente superior na RFS, quando comparado ao CON (169 ± 26 vs. 127 ± 29 mmol.kg⁻¹, $P \leq 0,05$); o ATP reduziu após o treinamento em ambos os protocolos, na RFS e no CON, mas a redução foi maior na RFS comparado ao CON ($4,9 \pm 0,5$ vs. $2,3 \pm 0,5$ mmol.kg⁻¹, $P \leq 0,05$); a PCr e a creatina não alteraram significativamente após a intervenção; a força isocinética dos flexores aumentou em 9,6 % e 10,5 %, no CON e no RFS e a força isotônica aumentou em 23 e 22 % no CON e no RFS, respectivamente ($P \leq 0,05$). Suga et al. (2009) observaram que a depleção de PCr, o aumento de ácido fosfórico (H₂PO₄) e a diminuição do pH intramuscular foram maiores em resposta ao TF a 20% de 1RM com RFS ($150 \pm 16,7$ mmHg) do que na mesma intensidade sem a restrição sanguínea associada e, menores na condição RFS quando comparada ao protocolo de TF com intensidade de 65% de 1RM (SUGA et al., 2009). Takada et al. (2012) mostraram que o TF de BI com RFS (20 % de 1 RM; 1,3 vezes a PAS) promoveu aumento da AST e da força muscular (em 1RM) e que os mesmos foram correlacionados com o aumento do estresse metabólico muscular (aumentos de Pi, H₂PO₄, adenosina difosfato (ADP) e redução do pH) (TAKADA et al., 2012). Os resultados dos estudos citados, com exercício de força muscular associado a RFS, mostraram aumento do estresse metabólico muscular e, que este é um mecanismo fundamental para promover adaptações musculares positivas.

Estudos tem evidenciado os mecanismos intracelulares de síntese e degradação proteica envolvidos na hipertrofia muscular nos protocolos tradicionais de AI (KRAEMER et al., 2002). Cada vez mais, os estudos avançam no sentido a elucidar os mecanismos celulares subjacentes ao crescimento muscular associados ao exercício com RFS. Delineamentos conduzidos com exercício de força associados à restrição sanguínea têm demonstrado importantes resultados sobre o aumento da síntese proteica muscular advindo da ativação das vias de sinalização Akt/mTOR e *mitogen activated protein kinase* (MAPK, em português, proteínas quinases ativadas por mitógenos (FRY et al., 2010).

Os mecanismos regulatórios anabólicos (Akt/mTOR) e catabólicos (sistema proteolítico ubiquitina proteassoma) integrados, representam um potencial avanço

para esclarecer os processos envolvidos no crescimento e atrofia do músculo estriado esquelético (SCHIAFFINO et al., 2013; BODINE, 2006; GLASS et al., 2003).

Na tentativa de identificar os mecanismos que levam à hipertrofia muscular, Fujita et al. (2007) mostraram que, agudamente, o exercício de força de extensão dos joelhos com RFS (20 % de 1 RM; 200 mmHg) promoveu aumento da fosforilação da *ribosomal S6 kinase 1* (S6K1, em português, proteína ribossomal S6 quinase 1) e da síntese proteica muscular (46 %) em jovens, sem alteração após a condição de mesma intensidade sem RFS (FUJITA et al., 2007), sugerindo que a ativação da via de sinalização mTOR parece ser um mecanismo celular importante que pode elucidar a síntese proteica muscular no exercício com RFS. Em idosos, Fry et al. (2010) observaram que, agudamente, o TF de extensão dos joelhos com RFS (20 % de 1 RM; 200 mmHg) aumentou a sinalização das vias mTOR e a síntese proteica muscular (56 %), sem alterações no controle de BI sem RFS (FRY et al., 2010).

Os resultados de Fujita et al. (2007) e de Fry et al. (2010) sugerem que a ativação da via mTOR pode ser o mecanismo celular que pode explicar, em parte, a hipertrofia muscular pelo exercício com estímulo oclusivo e, que esse método de treinamento pode ser uma alternativa de intervenção para melhorar a massa magra de idosos atenuando a sarcopenia associada ao processo de envelhecimento.

No entanto, possíveis mudanças na expressão de RNAm associados à regulação de respostas hipertróficas também poderiam estar envolvidos e foram estudados por Drummond et al. (2008). Drummond et al. (2008) compararam as respostas moleculares e a expressão de RNAm de genes anabólicos e catabólicos que ocorrem três horas após a sessão de exercício de BI com e sem RFS (protocolo experimental: quatro séries de 30, 15, 15 e 15 repetições de extensão do joelho com 30 segundos de intervalo; intensidade de 20 % de 1 RM; RFS = 200 mmHg). Os autores não observaram diferenças entre BI e RFS para qualquer um dos genes associados ao crescimento, como a *regulated in development and DNA damage responses 1* (REDD1), o *hypoxia inducible factor α* (HIF-1 α) e os fatores miogênicos, como o *myogenic differentiation* (MyoD) e de proteólise muscular, como o *muscle ring finger 1* (MuRF1) e a miostatina, três horas após o exercício; ambas as condições aumentaram a expressão de RNAm do HIF-1 α , MyoD e MuRF1 e diminuíram a expressão de RNAm de REDD1 e de miostatina. Não houve diferenças nos genes induzíveis à hipóxia, mas o RNAm do HIF-1 α aumentou e o RNAm de REDD1 reduziu três horas após o exercício em ambos os grupos. A expressão de RNAm de IGF-1 e

os genes envolvidos na regulação da tradução de RNAm e síntese de proteínas musculares (mTOR e S6K1) não alteraram três horas após o exercício. Dessa forma, pode-se concluir que, agudamente, a expressão dos genes anabolizantes, catabólicos e hipóxicos pós-exercício foi atribuída à baixa carga de esforço e não à RFS.

Os resultados de Drummond et al. (2008), que não indicaram diferenças na expressão do gene da miostatina entre os protocolos de 20 % de 1 RM com e sem RFS três horas após o exercício, corroboram com os achados de Manini et al. (2011). Manini et al. (2011) investigaram a expressão de RNAm miogênico e proteolítico mensurados oito horas após uma sessão de extensão de joelho (20 % de 1 RM; RFS = 135–186 mmHg). Os autores não observaram alterações nos genes associados ao controle de células progenitoras miogênicas, incluindo aqueles de ativação (IGF-1, MyoD e miogenina) e os de inibição (miostatina) da proliferação. Tais genes mostraram-se elevados, a partir de duas horas, atingindo o pico às oito horas, após o exercício de força de AI, nos delineamentos de Kim et al. (2005) e Yang et al. (2005). No entanto, o exercício com RFS reduziu a expressão de RNAm em transcrições de vias proteolíticas relacionadas ao processo de atrofia muscular (FOXO3A, Atrogin-1 e MuRF-1), sem alteração na condição de exercício controle. Especificamente, diminuíram a expressão de RNAm de *forkhead box O 3A* (FOXO3A) em 1,92 vezes, de *Atrogin-1* em 2,10 vezes e MuRF-1 em 2,44 vezes. A partir dos achados desse estudo, pode-se concluir que, agudamente, o exercício com RFS promove redução da expressão gênica relacionada à proteólise muscular, sem alteração daquelas envolvidas com a miogênese.

Ao comparar as respostas agudas vs. adaptações crônicas os resultados parecem ser diferentes. Laurentino et al. (2012) observaram que oito semanas de exercício de força de BI com RFS (20 % de 1 RM; 80 % da pressão oclusiva de repouso; $94,8 \pm 10,3$ mmHg), promoveu ganhos de força de extensão do joelho e da AST muscular semelhantes ao treinamento de AI (80 % de 1 RM) e superiores ao grupo BI sem RFS (20 % de 1 RM). Esses resultados podem ser atribuídos ao decréscimo da expressão do RNAm da miostatina, um regulador negativo do crescimento muscular, no RFS (45 %) e AI (41 %) comparados ao BI (16 %) e ao aumento na expressão do RNAm dos genes antagônicos à atividade biológica da miostatina –*follicle-stimulating protein-3* (FLST-3), *growth and differentiation factor-associated serum protein 1* (GASP-1) e *mothers against decapentaplegic homolog 7* (SMAD-7) (LAURENTINO et al., 2012). Esses achados sugerem que tanto a AI como a RFS

resultaram em uma taxa de proteólise diminuída, o que pode explicar parcialmente o aumento significativo da massa muscular observado nos grupos. A redução da expressão do gene da miostatina após o TF pode estar relacionada ao crescimento muscular induzido pelo treinamento a longo prazo. Roth et al. (2003) observaram a diminuição da expressão do gene do RNAm da miostatina após nove semanas de TF com intensidade de 75–85 % de 1 RM, com aumento concomitante na massa magra e na força muscular (ROTH et al., 2003). Dessa forma, a avaliação da miostatina e dos seus genes reguladores é essencial para compreensão das respostas celulares agudas e adaptações crônicas ao treinamento físico.

Sugere-se que as HSP – proteínas de estresse celular – podem ser induzidas por uma variedade de fatores incluindo ERO, hipóxia, acidose, depleção de glicogênio e isquemia-reperfusão (KREGEL, 2002). Essa proteína foi mostrada aumentar os músculos esqueléticos isquêmicos de pacientes com doença arterial periférica oclusiva (LIU et al., 2002). Em único delineamento experimental, disponível até o momento, foi mostrado que após 14 dias de restrição sanguínea venosa em ratos wistar, houve um aumento de 23 % da proteína miofibrilar, de 93 % do glicogênio e de 23 % do lactato no músculo plantar e, esses dois últimos sugerem que o fluxo sanguíneo muscular foi suprimido durante o estudo. A AST média da fibra muscular foi maior 34 % no grupo experimental do que no controle; a *heat shock protein 72* (HSP-72) aumentou, enquanto a proteína da miostatina diminuiu. A expressão de RNAm de nNOS aumentou, enquanto que o RNAm de IGF-1 não apresentou alteração significativa. A partir desses resultados, os autores sugerem que as adaptações musculares podem estar associadas à HSP-72, miostatina e nNOS (KAWADA e ISHII, 2005). Fry et al. (2010) não encontraram diferenças na concentração total de HSP-70 após única sessão de exercício de força com intensidade de 20 % de 1 RM com e sem RFS de 200 mmHg em idosos.

O treinamento com RFS mostrou ser uma intervenção eficaz para melhorar a massa magra, a força muscular e a capacidade funcional de idosos, minimizando a sarcopenia associada ao envelhecimento. Yasuda et al. (2014) mostraram que três meses de TF com RFS (20–30 % de 1 RM; RFS = 120–270 mmHg) aumentou a AST do quadríceps (8 %), dos adutores (6,5 %) e do glúteo máximo (4,4 %), a força dinâmica máxima da extensão do joelho e *leg press* (26,1 e 33,4 %) e o desempenho funcional (*chair-stand test*) (18,3 %) de idosos saudáveis (YASUDA et al., 2014). Fry et al. (2010) observaram aumentos da ativação da via mTORC 1 e da síntese protéica

muscular (56 %) em idosos após uma única sessão de treinamento com RFS (FRY et al., 2010). Takarada et al. (2000a) compararam os efeitos do exercício de força com intensidade de 50 % de 1RM com RFS de 110 mmHg e sem RFS e com intensidade de 80 % de 1 RM sem RFS, em mulheres idosas saudáveis pós-menopáusicas, praticado duas vezes por semana durante 16 semanas (32 sessões) e, observaram o aumento da força isocinética e da AST muscular nos grupos RFS e AI, sem alterações do BI sem RFS (TAKARADA et al., 2000a). Nesse estudo, os autores também investigaram os efeitos de curto prazo em homens treinados com 25–40 anos de idade e observaram aumentos do lactato e do recrutamento de unidades motoras das fibras musculares de contração rápida no grupo RFS, sugerindo estar associados ao aumento da hipóxia muscular pela OV. Vechin et al. (2015) estudaram os efeitos do treinamento (20–30 % de 1 RM) com RFS (RFS = 50 % da PA tibial) em idosos, só que a duração total do treinamento foi menor (12 semanas) que no delineamento de Takarada et al. (2000) e, encontraram aumentos da força e da AST muscular (VECHIN et al., 2015).

Em outro estudo desenvolvido por Ozaki et al. (2011a), o exercício de caminhada com intensidade de 45 % da FCR com RFS (160–200 mmHg) realizado durante dez semanas, promoveu aumento da AST e da força muscular e do consumo de O₂ de pico em idosos (OZAKI et al., 2011a). Abe et al. (2010) observaram que idosos fisicamente ativos, de ambos os sexos, com idade entre 60–78 anos, após realizarem exercício de caminhada durante 20 minutos, cinco vezes por semana, durante seis semanas, em velocidade de 67 m/min, aumentaram os torques isométrico (11 %) e isocinético (7–16 %) da extensão e flexão do joelho, AST da coxa (5,8 %) e perna (5,1 %), a massa muscular total (6,0 %) e da coxa (10,7 %) respectivamente, e a capacidade funcional no grupo RFS, mas não no controle (ABE et al., 2010b). Os achados desses estudos foram bastante interessantes, visto que a caminhada é uma modalidade que maximiza adaptações fisiológicas associadas ao aprimoramento da aptidão cardiorrespiratória e, quando associada a RFS, mostrou-se efetiva também para melhoria da aptidão muscular.

Araújo et al. (2015) verificaram que o exercício na água com RFS (80 % da PAS), realizado durante oito semanas (24 sessões), aumentou a capacidade funcional, através do *chair stand test*, *dynamic balance*, TGUG, GS e a força muscular dos MI de mulheres na pós-menopausa (ARAÚJO et al., 2015). Gualano et al. (2010) estudaram um indivíduo de 65 anos de idade com miosite por corpo de inclusão que

realizou um programa de TF com RFS (65 mmHg) por 12 semanas. Cabe ressaltar que o indivíduo apresentava, há oito anos, atrofia e fraqueza muscular, episódios recorrentes de quedas e incapacidade de caminhar sem auxílio de bengala. Após a intervenção, foi observado aumento do equilíbrio (15 %), da capacidade funcional (60 %), da AST muscular da coxa (4 %) e da força muscular (15 %), sendo o paciente capaz de andar na esteira a uma velocidade de cinco km/h sem bengala com redução dos episódios de queda (GUALANO et al., 2010). Esses resultados podem estar associados tanto ao aumento de 3,97 vezes na expressão de RNAm de MGF, estimulando a síntese proteica e levando às respostas hipertróficas musculares, como à redução em 0,62 vezes na expressão de RNAm de *atrogen-1* – um marcador de atrofia muscular através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma – sugerindo um declínio na proteólise muscular, efeito desejável nessa condição clínica marcada pela atrofia muscular. Já os níveis de RNAm de *muscle RING finger-1* (MuRF-1) – outro marcador de atrofia muscular através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma – e mTOR foram ligeiramente alterados, 1,18 e 1,28 vezes, respectivamente, não seguindo os mesmos padrões de atrogen-1 e MGF (GUALANO et al., 2010).

Em outro estudo de caso com idoso de 74 anos, também com miosite por corpo de inclusão, o exercício de força de BI com RFS (110 mmHg) mostrou aumento de 19 % da velocidade da marcha e importantes melhorias na função muscular, sugerindo ser um método de treinamento efetivo e bem tolerável para indivíduos com essa condição clínica (JORGENSEN et al., 2015).

Recente revisão sistemática sobre exercício físico com RFS, mostrou que o exercício de força com intensidade de 20–30 % de 1 RM e de caminhada com velocidade inferior a 70 m/min, combinados com RFS de 150 mmHg, com período de intervenção superior a oito semanas, foram associados a importantes adaptações hipertróficas e aumento da força muscular, encontradas em protocolos tradicionais (SLYSZ et al., 2015).

Com base nas evidências científicas, podemos concluir que a efetividade do treinamento com RFS sobre a hipertrofia e o aumento da força muscular pode ser alcançado a partir do equilíbrio entre o nível restritivo imposto mecanicamente ao fluxo sanguíneo e ao aumento da ativação neuromuscular, endócrina, molecular e metabólica. Embora as pesquisas que avaliaram os efeitos dos exercícios com RFS tenham apresentado importantes resultados sobre a aptidão muscular e desempenho

físico de idosos e, assim, de relevante aplicabilidade clínica para indivíduos com dificuldade em seguir as recomendações tradicionais, as questões associadas à padronização metodológica e a segurança dessa intervenção, comparando com o treinamento em condições normais de fluxo sanguíneo em indivíduos com diferentes condições clínicas e em idosos frágeis, devem ser foco de estudos futuros.

1.3.2.2 Efeitos ósseos

Até o presente momento, dois delineamentos estudaram os efeitos crônicos do TF com RFS sobre biomarcadores metabólicos ósseos. Karabulut et al. (2011) compararam o efeito de seis semanas de exercício de força com intensidade de 20% de 1RM com RFS (70–240 mmHg) (BI), com de 80 % de 1 RM (AI) e controle em idosos. Os grupos BI e AI realizaram TF para membros superiores (pulley alto, desenvolvimento e flexão do cotovelo), ambos com alta carga de esforço e sem RFS (80 % de 1 RM) e TF para membros inferiores (*leg press* e extensão do joelho), sendo AI com intensidade de 80 % de 1 RM e BI com 20 % de 1 RM com RFS. Os autores observaram aumento percentual na concentração do biomarcador de formação óssea (fosfatase alcalina óssea) em 23 % no AI e 21 % para RFS, comparados a 4,7 % no controle. Não houve diferenças significativas da absorção óssea (telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) nos três protocolos experimentais após a intervenção (-7,7 % em BI com RFS, - 4,1 % em AI e 3,3 % no controle) (KARABULUT et al., 2011).

No estudo de três semanas com jovens, Kim et al. (2012) compararam três condições experimentais, treinamento com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS (BI), 80 % de 1RM (AI) e controle (somente RFS durante dez minutos). Após a intervenção a fosfatase alcalina óssea aumentou somente em AI (50,91 ± 12,77 %) e com percentual superior ao comparado em BI com RFS (6,73 ± 6,66 %) e no controle (- 6,00 ± 6,86 %). Não foram observadas alterações do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I em nenhuma das condições após a intervenção (KIM et al., 2012). A partir dos resultados encontrados nos estudos de Karabulut et al. (2011) e Kim et al. (2012), podemos especular que o volume de treinamento no protocolo com RFS é um estímulo potencial para promover respostas metabólicas ósseas.

1.3.2.3 Efeitos microvasculares

Na medida em que os exercícios realizados com RFS alteram a dinâmica do fluxo em seu curso natural, em função da restrição mecânica imposta, estudos vêm levantando questionamentos sobre a segurança deste tipo de intervenção na saúde vascular. Apesar de cada vez mais difundida na prática profissional, ainda são poucos os estudos que avaliaram os possíveis efeitos deletérios desse tipo de intervenção com exercício sobre a vasculatura, especialmente em idosos.

Um aspecto importante em estudos recentes, diz respeito ao fluxo retrógrado consequente da restrição mecânica. Diversas evidências suportam o conceito que leitos vasculares morfologicamente irregulares, como nas dicotomizações e anastomoses, são caracterizadas por redução do *shear stress* e aumento de fluxo retrógrado (CHATZIZISIS et al., 2007). Quando comparadas a regiões expostas ao fluxo sanguíneo laminar e consequente força de cisalhamento, as regiões com fluxo retrógrado parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de aterosclerose, por ativar a expressão de genes pró-aterogênicos (ZARINS et al., 1983; HARRISON et al., 2006).

A tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio é um dos mais importantes moduladores fisiológicos da função vascular, exercendo efeitos ateroprotetores (DAVIES et al., 2002), adaptação funcional e remodelamento vascular (LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008; POHL, 1986; TUTTLE et al., 2001). A elevação dessa tensão, derivada do exercício é um estímulo chave para expressar genes anti-aterogênicos e diminuir a expressão de genes pró-aterogênicos (LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008). Estudos desenvolvidos *in vitro* e em modelos experimentais sugerem que mudanças no fluxo de cisalhamento induz a diferentes eventos celulares, como o aumento das moléculas de adesão sICAM-1 e sVCAM-1 (CHAPPELL et al., 1998; HIMBURG; DOWD; FRIEDMAN, 2007), da expressão da ET-1 (ZIEGLER et al., 1998), de enzimas produtoras de ERO (DE KEULENAER et al., 1998; HWANG et al., 2003), liberação de superóxido (MCNALLY et al., 2003) e diminuição da expressão da eNOS (DE KEULENAER et al., 1998; HWANG et al., 2003), mostrando, assim, uma relação entre alterações do fluxo sanguíneo e suscetibilidade a desfechos vasculares adversos. Esses achados

fornece a visão sobre a importância dos padrões anterógrados vs. retrógrados do fluxo sanguíneo para as adaptações vasculares

O estudo de Tinken et al. (2009) mostraram a importância dos padrões anterógrados vs. retrógrados do fluxo sanguíneo para a vasculatura. Através de medidas vasculares, antes e após intervenção com exercício físico durante 30 minutos, sem e com manguito de pressão inflado a 60 mmHg, os autores observaram aumento da DFM da artéria braquial somente na condição em que o fluxo anterógrado estava preservado (TINKEN et al., 2009).

Estudos clínicos mostraram a associação entre as alterações do fluxo sanguíneo e a morfologia e funcionalidade vascular. Thijssen et al. (2009) verificaram que níveis crescentes de fluxo retrógrado, produzidos pela RFS, reduziram a DFM da artéria braquial, um índice bem estabelecido de disfunção endotelial. Nesse estudo, pôde ser observado que 30 minutos de RFS a 50 e 75 mmHg induziu a disfunção endotelial, o que não aconteceu a 25 mmHg, indicando que existe uma relação de dose-resposta entre nível crescente de RFS e a disfunção endotelial (THIJESSEN et al., 2009). Os autores sugeriram que o mecanismo de isquemia-reperfusão não seria apropriado para explicar a disfunção endotelial encontrada nesse estudo, por não ter ocorrido a condição de isquemia durante o experimento. O fluxo sanguíneo retrógrado foi aumentado, de forma dependente da dose, sem afetar o fluxo anterógrado. Cabe lembrar que o nível mais alto de inflação do manguito foi de 75 mmHg e a PA mais baixa observada na amostra foi 102 mmHg. Jenkins et al. (2013) demonstraram que o aumento do fluxo retrógrado induzido pela OV de 220 mmHg é associado ao aumento de marcadores de apoptose de células endoteliais, produzindo um fenótipo endotelial pró-aterogênico (JENKINS et al., 2013). Nesse delineamento agudo, os autores observaram aumento de biomarcadores de ativação (CD62E+) e apoptose de células endoteliais (CD31+/CD42b-), fornecendo uma evidência para compreensão de fenômenos celulares e moleculares de lesão endotelial induzida por alterações do fluxo sanguíneo. Podemos especular que a disfunção microvascular encontrada nesse estudo pode ser atribuída à lesão isquêmica por reperfusão, visto que a OV de 220 mmHg pode ter promovido uma condição isquêmica. A disfunção microvascular mostrou-se associada ao reestabelecimento do fluxo sanguíneo após período de isquemia, a lesão de isquemia-reperfusão, pelo aumento da produção de ERO, de biomarcadores inflamatórios e de moléculas de adesão celular (SEAL e GEWERTZ, 2005). Paiva et al. (2016) examinaram os efeitos agudos do exercício de preensão

manual com e sem RFS (20 minutos com 60 % da contração voluntária máxima; RFS = 80 mmHg) e os principais achados observados foram os seguintes: a DFM aumentou 15 minutos após o exercício na condição sem RFS (~ 64,09 %, P = 0,001), sem alteração da condição RFS (~ -12,48 %, P = 0,252); os valores da DFM foram maiores para o controle em comparação com o RFS aos 15 minutos após o exercício (P = 0,004) e a DFM retornou aos valores basais 60 minutos após o exercício, sem diferença significativa entre as condições (PAIVA et al., 2016). Portanto, existe um corpo de evidências que mostram que a RFS e/ou a OV, associadas ou não com exercício físico, prejudicam agudamente a função endotelial em jovens saudáveis ativos. Em adição, Renzi, Tanaka e Sugawara (2010) examinaram o efeito agudo do exercício aeróbio de baixa intensidade com RFS (cinco séries de dois minutos de caminhada com intensidade de duas milhas por hora; RFS = 160 mmHg) e observaram redução da DFM da artéria poplítea após a condição com RFS, mas não após a sessão controle sem RFS (RENZI, TANAKA, SUGAWARA, 2010).

Divergindo dos estudos agudos com amostras de jovens, Fahs et al. (2011) compararam as respostas agudas do exercício de força em jovens, incluindo AI (70 % de 1 RM), BI (20 % de 1 RM) e RFS (20 % de 1 RM; RFS = 200 mmHg) e mostraram que as três condições de exercício causaram aumentos pós exercício (após 15 minutos) similares na complacência arterial (FAHS et al., 2011). Em adendo, o exercício com OV (~ 214 mmHg) não promoveu aumento do perfil oxidativo (TAKARADA et al., 2000b).

Por outro lado, parece que agudamente o fluxo retrógrado, promovido pela RFS e/ou OV, não afeta a função endotelial de idosos. Schreuder et al. (2015) examinaram a DFM da artéria braquial antes e após 30 minutos com RFS de 30 e 60 mmHg e não observaram relação de dose–resposta entre o aumento do fluxo retrógrado e redução da função endotelial (SCHREUDER et al., 2015). Fry et al. (2010) não observaram alterações da concentração plasmática de dímero D, usado para diagnosticar trombose, 15 minutos após única sessão de TF de extensão dos joelhos com RFS (20 % de 1 RM; RFS = 200 mmHg) em idosos (FRY et al., 2010). Podemos especular que indivíduos com disfunção endotelial já estabelecida são menos sensíveis as alterações do padrão de fluxo sanguíneo.

Os resultados dos estudos crônicos em jovens sobre as adaptações vasculares mostraram-se contraditórias, até mesmo em função dos diferentes aspectos metodológicos utilizados. Credeur et al. (2011) compararam o efeito crônico (um mês)

do TF (60 % da CVM) com *handgrip* sem e com RFS de 80 mmHg (20 minutos, três vezes por semana) e, verificaram que a DFM da artéria braquial diminuiu ~ 30 % no protocolo com RFS e aumentou ~ 24 % na condição sem RFS (CREDEUR et al., 2011). Bond et al. (2017) estudaram o efeito de três semanas de TF de extensão do joelho com RFS (30 % de 1RM; RFS = 2/3 da PAS) e observaram que o fluxo sanguíneo da hiperemia reativa pós-oclusiva reduziu na RFS, o que não ocorreu no membro contralateral não treinado (BOND et al., 2017). Em divergência com os resultados dos estudos anteriores, Patterson e Ferguson (2010) observaram aumento do pico do fluxo sanguíneo da hiperemia reativa pós-oclusiva no membro que realizou TF com RFS de 110 mmHg após um mês de intervenção, sem alteração no membro contralateral sem RFS. Por outro lado, os autores não observaram aumento no fluxo sanguíneo basal em nenhuma das condições de exercício (PATTERSON e FERGUSON, 2010). Fahs et al. (2012) observaram aumento da CV e do fluxo sanguíneo, após seis semanas, nos protocolos de TF com RFS (RFS = 200 mmHg), AI (70 % de 1 RM) e de moderada intensidade (45 % de 1 RM), ambas sem estímulo oclusivo. Esses resultados não foram observados no grupo que não realizou exercício físico (FAHS et al., 2012). Esses resultados mostram que o treinamento com RFS é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo de forma similar ao TF tradicional, com alta e moderada intensidades de esforço. Kim et al. (2009) compararam três protocolos, BI com RFS (20% de 1RM; RFS = 178,00 ± 19,89 mmHg), AI (80 % de 1 RM) e RFS sem exercício (RFS = 172,00 ± 13,98 mmHg) em jovens saudáveis. Durante três semanas, os grupos BI com RFS e AI realizaram TF (aquecimento em cicloergômetro durante cinco–dez minutos, seguidos de exercícios de força muscular – *leg press* e extensão e flexão dos joelhos – duas séries com dez repetições, três vezes por semana) e o grupo “RFS sem exercício” realizou apenas a restrição sanguínea. Após a intervenção, os grupos BI com RFS e AI não apresentaram alterações na CV de grandes e pequenos vasos. Esses resultados sugerem que a capacidade de expansão e retração arterial se mantiveram preservadas, diminuindo assim, as flutuações pressóricas durante as variações do ciclo cardíaco (sístole e diástole). Ozaki et al., (2013) observaram que seis semanas de TF com AI (75 % de 1 RM) reduziu em 21 % a complacência arterial carotídea de jovens, sem alterações na condição BI com RFS (30 % de 1 RM; RFS = 160 mmHg). Os autores não observaram mudanças nas dosagens de ET-1 e na relação nitrito / nitrato em ambos os grupos. A redução da complacência vascular foi correlacionada com a elevação da PAS durante as sessões

de treinamento no AI (OZAKI et al., 2013). Portanto, os resultados desse estudo sugerem que as elevações agudas intermitentes da PAS durante o exercício de força podem influenciar negativamente a distensibilidade arterial. A redução na complacência arterial carotídea ou o aumento da rigidez arterial contribuem para a elevação da PAS, hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença arterial coronária e redução da sensibilidade barorreflexa arterial (TANAKA et al., 1998; O'ROURKE, 1990; MONAHAN et al., 2001).

Clark et al. (2011) estudaram os efeitos agudos e crônicos do TF de BI com RFS (30 % de 1 RM; RFS = 30 % acima da PAS) e AI (80 % de 1 RM). A velocidade da onda de pulso – uma medida indireta de rigidez arterial periférica, o índice tornozelo-braquial – medida comumente usada para detectar doença vascular periférica, o tempo de protrombina – medida da integridade pró coagulante e a velocidade de condução nervosa foram medidos antes e após quatro semanas de treinamento. Os marcadores de coagulação fibrinogênio e dímero D, de fibrinólise o ativador do plasminogênio tecidual e de inflamação a hsCRP foram medidos agudamente. Não foram observadas alterações na velocidade da onda de pulso, no índice tornozelo-braquial, no tempo de protrombina e na velocidade de condução nervosa após o treinamento em ambos os grupos. O ativador do plasminogênio tecidual aumentou 30–40 % imediatamente após RFS e AI. Não foram observadas alterações no fibrinogênio, dímero D e CRP. Esses achados indicam que ambos os protocolos não alteram negativamente as funções nervosa e vascular.

Por outro lado, os delineamentos crônicos com idosos mostraram que o aumento do fluxo retrógrado não foi deletério em nível vascular. Shimizu et al. (2016) observaram que um mês de TF com RFS (PAS femoral do indivíduo) melhorou a função endotelial e a circulação sanguínea periférica em idosos (SHIMIZU et al., 2016). Yasuda et al. (2014) mostraram que três meses de TF com RFS (20–30 % de 1 RM; RFS = 120–270 mmHg) aumentou a massa, a força muscular e o desempenho funcional de idosos saudáveis, sem mudanças na DFM, no sistema de coagulação sanguínea (produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio e o dímero D), no índice tornozelo-braquial, e na CK (YASUDA et al., 2014). Lida et al. (2011) verificaram que o exercício de caminhada com RFS (140–200 mmHg), realizado durante seis semanas, melhorou a complacência venosa em idosas sedentárias. Tais achados podem funcionar como intervenção clínica importante nessa faixa etária visto que foi

mostrada uma redução da complacência venosa com a concomitante redução da sua capacitância (OLSEN et al., 1998).

A angiogênese no músculo esquelético está associada à estímulos como hipóxia (baixo PO₂), aumento do *shear stress*, com consequente produção de NO (HUDLICKA; BROWN, 2009). Nesse sentido, alguns delineamentos, em jovens e em idosos, mostraram importantes resultados da RFS sobre o aumento do leito microvascular muscular (capilaridade), o que, até então, tinha sido documentado somente em exercícios aeróbios (PRIOR et al., 2003) e resistidos com protocolos de AI (GAVIN et al., 2007). Em jovens, Larkin et al. (2013) estudaram os níveis séricos do RNAm do *vascular endothelial growth factor* (VEGF, em português, fator de crescimento do endotélio vascular), o receptor de VEGF – *kinase insert domain containing region* (VEGF-R2/KDR), o *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1 α , em português, fator induzido por hipóxia 1 alfa) e as isoformas da NOS, incluindo a nNOS e iNOS após a sessão de exercício de força (40 % de 1 RM; RFS = 220 mmHg). Os autores observaram que a RFS aumentou as concentrações de hemoglobina muscular durante o exercício e, de hemoglobina desoxigenada, sendo este último indicador de hipóxia muscular. A restrição sanguínea também aumentou a expressão dos RNAm relacionados à adaptações vasculares incluindo o VEGF, VEGF-R2/KDR, HIF-1 α , iNOS e nNOS, contribuidores potentes para o crescimento microvascular. A expressão de eNOS não diferiu entre as condições com e sem RFS (LARKIN et al., 2013). Cabe ressaltar que a expressão de RNAm do VEGF apresentou aumento superior a quatro vezes à condição sem RFS quatro horas após o exercício com RFS, ($4,1 \pm 0,6$ vs. $0,6 \pm 0,2$ vezes, $P = 0,02$). Evans et al. (2010) observaram aumento de 26% da capacidade de filtração microvascular do tríceps sural após um mês de TF (exercício de flexão plantar) com RFS (150 mmHg) em jovens, sem alterações significativas no MI controle que realizou o mesmo exercício sem RFS. Não foram observadas alterações do fluxo sanguíneo de repouso após as duas condições de exercício. Os autores sugerem que o aumento da capacidade de filtração microvascular pode ter ocorrido pela possível expansão da rede capilar após a intervenção, o que facilita o fornecimento de O₂ tecidual. Em idosos, Patterson et al. (2013) observaram aumentos das concentrações plasmáticas de GH, do VEGF e de IL-6 após o exercício de extensão do joelho (20 % de 1 RM) com RFS (110 mmHg) em idosos (PETTERSON et al., 2013). Shimizu et al. (2016) observaram que quatro semanas de TF com RFS (20 % de 1 RM; RFS = ~ PAS de repouso) promoveu

aumento da função endotelial, com aumento das concentrações plasmáticas de VEGF e do índice de hiperemia reativa e redução do fator de *von Willebrand* – glicoproteína sintetizada pelas células endoteliais com função de mediar a adesão plaquetária nos locais de lesão vascular, e melhorou a circulação sanguínea periférica de idosos saudáveis (SHIMIZU et al., 2016).

O exercício com RFS ou OV mostrou não ativar o sistema de coagulação sanguínea, através de biomarcadores medidos clinicamente para detectar trombose vascular, em indivíduos jovens (MADARME et al., 2010; CLARK et al., 2011) e idosos (FRY et al., 2010; YASUDA et al., 2014). Madarame et al. (2010) estudaram os efeitos agudos do treinamento de BI sem e com RFS (30 % de 1 RM; RFS = 150–160 mmHg) no sistema de coagulação sanguínea de jovens, através das amostras de sangue, coletadas antes e após os protocolos experimentais e, observaram que não houve aumento dos marcadores da geração de trombina (fragmentos de *prothrombin 1+2* e complexo *thrombin-antithrombin III*) e dos marcadores de formação de coágulos intravasculares (produtos de degradação fibrina/fibrinogênio e dímero D) em ambas as condições de exercício. Conforme já citado anteriormente, os efeitos em jovens foram estudados por Clark et al. (2011). Os autores não observaram alterações no fibrinogênio e dímero D em jovens após os protocolos de TF com RFS e AI. A fibrinólise, medida através ativador do plasminogênio tecidual, aumentou 30–40 % imediatamente após RFS e AI (CLARK et al., 2011). Em idosos, Fry et al. (2010) e Yasuda et al. (2014) não encontraram mudanças negativas nos fatores de coagulação como os produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio e dímero D após o exercício com RFS (FRY et al., 2010; YASUDA et al., 2014).

Por fim, em indivíduos com doença cardíaca isquêmica, Maradame et al. (2013) mostraram que agudamente, o exercício de extensão do joelho com RFS (20 % de 1 RM; RFS = 200 mmHg) aumenta a NA, especialmente após a condição com RFS, sem alterações da hsCRP, do dímero D e do produto da degradação fibrina/fibrinogênio, em ambas as condições, sem alteração. Esses resultados sugerem que a RFS não afeta as respostas hemostáticas e inflamatórias induzidas pelo exercício em pacientes com doença cardíaca estável (MADARAME et al., 2013).

A grande variabilidade metodológica, particularmente sobre o nível de restrição mecânica do fluxo sanguíneo imposto ao vaso, dificulta a comparação dos resultados entre os estudos. Parece não ser claro, até o presente momento, qual o nível adequado de restrição do fluxo capaz de potencializar as vias de sinalização

metabólicas que levam ao aumento da massa muscular, ao passo em que a saúde vascular, expressa por sua reatividade, seja preservada em jovens e idosos. Em adendo, muito embora a literatura demonstre que o treinamento de resistência de BI com RFS apresente potenciais resultados musculares em diferentes faixas etárias e com diferentes níveis de RFS, a relação dose resposta entre as adaptações hipertróficas, nível de RFS e disfunção endotelial ainda são controversos e carecem de investigação mais detalhada nesses grupos.

1.3.2.4 Efeitos cardiovasculares

Durante o exercício físico, ocorrem ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos para atender a demanda metabólica dos músculos envolvidos na atividade. Como efeitos fisiológicos, observa-se o aumento da PA, para suprir a exigência da musculatura estriada esquelética e cardíaca e promover a perfusão sanguínea adequada, mesmo com a redução da RVP que, por sua vez, ocorre devido a vasodilatação local promovida pelo metabolismo muscular, que produz vasodilatadores como potássio, íons hidrogênio, dióxido de carbono, adenosina e fosfato. Em adição, observa-se, o aumento do débito cardíaco (DC), através do aumento da FC e do volume sistólico (VS), promovendo o incremento do fluxo sanguíneo sistêmico para compensar a redução da RVP (NÓBREGA et al., 2014; LAUGHLIN, 1999). Essas respostas fisiológicas são moduladas pelo sistema nervoso central durante o exercício através da integração de sinais eferentes originados do cérebro (córtex motor) e sinais aferentes oriundos da periferia (barorreflexo, quimiorreceptores e reflexo pressórico do exercício), resultando em redução da atividade parassimpática e aumento do tônus simpático (NÓBREGA et al., 2014, WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006; FADEL, 2013). Em resposta à redução da atividade vagal, ocorre aumento imediato da FC e, em resposta ao aumento da atividade simpática, ocorre aumento da FC para aumentar o DC, da contratilidade do miocárdio para aumentar o VS, da venoconstricção para aumentar o retorno venoso, a pré carga cardíaca e o VS, da vasoconstricção arterial dos órgãos esplâncnos e musculares inativos e do DC para aumentar a PA e a perfusão dos músculos ativos (NÓBREGA et al., 2014).

No exercício de força realizado com AI, seguindo as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (70–100 % de 1 RM), em sua fase concêntrica, é observada uma completa oclusão da vasculatura devido a compressão mecânica muscular e elevação da pressão intratorácica. Em um importante estudo, realizado por MacDougall et al. (1985) (MACDOUGALL et al., 1985), foram observadas, pela primeira vez, as respostas hemodinâmicas agudas da PA, através de medidas diretas realizadas com transdutor conectado a um cateter na artéria braquial, durante o TF convencional com altas cargas (80 % de 1 RM), em jovens saudáveis. Os valores de PA, observados quando os exercícios foram realizados simultaneamente com ambos os membros inferiores, excederam valores de 480 e 350 mmHg para a PAS e PAD, respectivamente. Quando realizados com apenas um dos membros superiores, os valores médios observados foram de 255 e 199 mmHg para a PAS e PAD, respectivamente. Em adendo, a FC atingiu valores de 170 bpm e os volumes diastólicos e sistólicos finais foram reduzidos em 30 e 50 %, respectivamente. Destaca-se, portanto, que o comportamento hemodinâmico central ao TF convencional de altas cargas, induz respostas agudas acentuadas, mas que, no entanto, são fisiológicas e não associadas a efeitos deletérios à saúde. Se por um lado, os estudos de MacDougall et al. (1985) demonstraram resultados em jovens saudáveis, por outro, dados da literatura também avaliaram o comportamento hemodinâmico em resposta ao TF em indivíduos de meia idade, revelando aumentos significativos da PA e FC, no entanto, com valores significativamente inferiores aos observados para uma mesma carga relativa em jovens saudáveis (KAWANO et al., 2008).

Comparando as respostas hemodinâmicas obtidas com o exercício de força de baixa carga com RFS (20 % de 1 RM; 200 mmHg), com o exercício de mesma intensidade sem RFS em jovens fisicamente ativos, Poton e Polito (2014) mostraram diferenças significativas para a PAS ($195,1 \pm 21,3$ mmHg vs. $150,5 \pm 14,1$ mmHg), PAD ($126,7 \pm 18,6$ mmHg vs. $94,9 \pm 10,3$ mmHg) e FC ($132,0 \pm 23,7$ bpm vs. $97,0 \pm 9,7$ bpm) somente na terceira série (POTON; POLITO, 2014). No estudo de Vieira et al. (2013), o exercício de força de BI com RFS (120 mmHg) também induziu a maiores respostas hemodinâmicas agudas de FC, PAS, PAD e RVP em comparação com o exercício de mesma intensidade sem RFS em jovens e idosos (VIEIRA et al., 2013). A partir desses achados, pudemos observar que comparando os protocolos de BI, a

RFS associada promove respostas fisiológicas incrementais independentemente da idade e da condição física.

Segundo Spranger et al. (2015), o exercício com restrição mecânica imposta ao vaso sanguíneo parece induzir ao aumento do reflexo pressor e consequente hiperativação simpática, potencializando as respostas hemodinâmicas (SPRANGER et al., 2015). Tal fato torna-se uma preocupação para indivíduos que já apresentam hiperatividade simpática e, nesse grupo, pode-se incluir aqueles com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica. Assim, novos estudos, no entanto, deverão ser realizados para que possamos avaliar os riscos associados do TF cm RFS em pacientes de maior risco de eventos cardiovasculares.

Uma vez que as respostas agudas associadas à baixa carga somadas a RFS demonstraram-se maiores que aquelas observadas durante o treinamento de mesma intensidade mas sem a RFS, a atenção se volta a comparar as respostas hemodinâmicas do treinamento com e sem RFS com aquele tradicional que utiliza cargas elevadas de esforço. Nesse contexto, Takano et al. (2005), demonstraram que, quando aplicada a restrição de fluxo através de pressões que variaram entre 160–180 mmHg, valores 1,3 vezes superiores aos valores de repouso da PAS, as respostas da FC, PAS, PAD e PAM foram apenas ligeiramente superiores as observadas nos exercícios de baixa carga sem restrição de fluxo, respectivamente (FC – 109 bpm vs. 96 bpm; PAS – 182 mmHg vs. 155 mmHg; PAD – 105 mmHg vs. 99 mmHg; PAM – 127 mmHg vs. 113 mmHg) (TAKANO et al., 2005). Poton e Polito, (2014) observaram que o exercício de AI (80 % de 1 RM) apresentou valores significativamente maiores em todas as séries para PAD, FC e duplo produto (DP) ao comparar com BI (20 % de 1 RM) com e sem RFS (167,9 ± 16,6 mmHg). Já o grupo RFS mostrou valores significativamente maiores que BI somente na terceira série para PAS, FC e DP (POTON; POLITO, 2014). Libardi et al. (2016) compararam as respostas hemodinâmicas de jovens saudáveis randomizados em protocolos experimentais *cross over* no leg press com 45 % de inclinação sendo, RFS (30 % de 1 RM; quatro séries de 15 repetições com um minuto de intervalo entre as séries; RFS = 50 % da OV da artéria tibial, ~ 75,8 ± 7,4 mmHg), AI (80 % de 1 RM; quatro séries até a fadiga voluntária com um minuto de intervalo entre as séries) e BI (30 % de 1 RM sem RFS; quatro séries até a fadiga voluntária com um minuto de intervalo entre as séries) e, observaram que o exercício com RFS promoveu menores respostas hemodinâmicas da PAS, da PAD e da FC que o exercício de AI (LIBARDI et al., 2016). Já Downs et

al. (2014) mostraram que as respostas pressóricas diastólica e sistólica foram maiores nas sessões de exercício de força com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS a 1,3 vezes a PAD de repouso ($\sim 95 \pm 2$ mmHg) e a 1,3 vezes a PAS de repouso ($\sim 146 \pm 4$ mmHg) do que na condição de BI (20 % de 1 RM sem RFS) e AI (80 % de 1 RM) e, a FC foi mais alta na condição AI. (DOWNS et al., 2014). Neto et al. (2016) verificaram que protocolos de AI e BI com RFS promoveram aumentos significativos do DP e da FC pós-exercício e, redução da saturação de O₂ após o exercício com RFS (NETO et al., 2016). Assim, de acordo com os estudos apresentados, observamos que os resultados são divergentes mesmo comparando amostras de indivíduos jovens saudáveis. Isso pode ser, em parte, explicado pela variedade de delineamentos metodológicos aplicados em especial, devido aos diferentes níveis de RFS impostos.

Alguns delineamentos que compararam os protocolos de exercício contaram com amostras envolvendo populações especiais. Araújo et al. (2014) analisaram as respostas agudas da PA e FC comparando o treinamento com intensidade moderada sem RFS (IM – 50 % de 1RM) e BI com RFS (30 % de 1 RM; RFS = 80 % da PAS) em indivíduos hipertensos e, observaram que os valores de PA e de FC durante o exercício foram maiores no grupo RFS em comparação com o grupo IM. No entanto, houve a redução significativa da PAS em até 60 minutos pós-exercício no grupo RFS (ARAÚJO et al., 2014).

Pinto e Polito (2015) estudaram as respostas hemodinâmicas em idosos hipertensos durante o exercício de força de BI com e sem RFS (200 mmHg) e AI realizado em *legpress*. O exercício com RFS apresentou aumento em todas as variáveis PAS, PAD, DC, FC e RVP quando comparado com a mesma intensidade sem RFS e com o protocolo tradicional de alta intensidade (65 % de 1 RM) (PINTO; POLITO, 2015). Nos dois estudos apresentados tornam-se evidentes que a adição da RFS e o reflexo pressor contribuem significativamente para respostas hemodinâmicas potencialmente exacerbadas.

O exercício aeróbio com RFS também foi estudado. Renzi et al. (2010) verificaram que, durante o exercício de caminhada em esteira (intensidade de duas milhas por hora), as variáveis PAS, PAD, PAM e FC foram maiores no grupo RFS (160 mmHg) do que o controle sem RFS, em indivíduos jovens saudáveis. Sugere-se que o aumento da PA durante a sessão de exercício com RFS tenha ocorrido devido à elevação continuada da RVP em função da RFS associada, visto que o DC aumentou

de forma semelhante nos dois grupos. O DP aumentou ~ 30 % do valor basal na sessão controle e ~ 90 % na sessão RFS (RENZI, TANAKA, SUGAWARA, 2010).

Por outro lado, as respostas crônicas do exercício aeróbio com RFS parecem bem interessantes. Ozaki et al. (2011) estudaram o exercício de caminhada (45 % da FCR) combinado com RFS de 200 mmHg em idosos e, observaram que houve aumento da AST e da força muscular e, melhora da complacência da artéria carótida (OZAKI et al., 2011). Esse achado é importante na medida que o enrijecimento arterial é descrito como uma das principais causas da redução da sensibilidade barorreflexa arterial e do aumento da PAS com o avanço da idade e em pacientes hipertensos (MONAHAN et al., 2001; O'ROURKE, 1990). Por fim, Abe et al. (2010) observaram que o exercício realizado em cicloergômetro a 40 % do consumo máximo de O₂ (VO₂máx) com RFS (160–210 mmHg) promoveu melhora da capacidade aeróbia (aumento de 6 % do VO₂máx) em jovens saudáveis, realizado durante oito semanas de treinamento, três vezes por semana e em sessões de 15 minutos de duração (ABE et al., 2010). Park et al. (2010) verificaram que a caminhada em esteira (4–6 km/h; realizada duas vezes ao dia, durante duas semanas) com RFS (160–220 mmHg) aumentou VO₂máx e ventilação minuto máxima (VMmáx), 11,6 % e 10,6 % respectivamente, sem melhorias no controle sem RFS, - 1 % de VO₂máx e - 0,1 % de VMmáx de jogadores universitários (PARK et al., 2010).

Podemos observar que os níveis de pressão promovidos mecanicamente pelo manguito no exercício com RFS, extrapolam aos valores da PAS de repouso e/ou são estabelecidos sem um critério definido, pela carência de evidências científicas no que tange ao nível de restrição sanguínea adequado, o que metodologicamente nos parecem responsáveis por potencializar as respostas cardiovasculares agudas durante o exercício. De acordo com Fahs et al. (2012) a pressão aplicada em exercício com RFS deve ser suficientemente elevada para ocluir o retorno venoso, mas baixa para manter o influxo arterial no membro (FAHS et al., 2012). De acordo com esses autores, quando as investigações ignoram as diferenças individuais pode-se tanto diminuir a eficácia da intervenção quanto tornar-se um problema de segurança. É importante ressaltar que níveis de restrição baixos foram associados a aumentos da força e hipertrofia muscular (TAKARADA et al., 2000a; GUALANO et al., 2010) e, estes possivelmente oferecerão respostas cardiovasculares mais adequadas.

Diferentemente das respostas cardiovasculares observados durante o exercício com RFS exibidas nos delineamentos supra-citados, poucos estudos

mostraram os efeitos hemodinâmicos pós-exercício, em especial, sobre a PA. Neto et al. (2015), compararam três protocolos de TF, 80 % de 1RM (AI), 20 % de 1 RM (BI) e 20 % de 1 RM com RFS (RFS = 80 % da pressão oclusiva em condições de repouso, $93,7 \pm 12,0$ mmHg nos MS e $108,7 \pm 11,5$ mm Hg nos MI), em delineamento contrabalanceado, sobre as respostas pressóricas de jovens normotensos e, observaram, respostas hipotensivas nas três condições, incluindo PAS (AI = - 3,8 %, BI = - 3,3 %, RFS = - 5,5 %), após 60 minutos do término do exercício. A condição RFS promoveu redução de 11,5 % na PAD durante os 60 minutos e AI e RFS resultaram em diminuições de 7,0 e 7,7 % na PAM em 30 minutos e de 3,6 e 8,8 % em 60 minutos, respectivamente (NETO et al., 2015). Assim os autores mostraram resposta hipotensiva pós-exercício nas três condições, AI, BI e RFS, com maiores reduções na PAS após AI e RFS, em PAD após RFS e em PAM após protocolos AI e RFS. Moriggi et al. (2015) compararam os efeitos hipotensivos de dois protocolos de TF, 70 % de 1 RM (três séries com dez repetições com um minuto de intervalo entre as séries) e 20% de 1RM com RFS (três séries com 15 repetições com um minuto de intervalo entre as séries; RFS = 50 % da pressão de interrupção do pulso auscultatório da artéria braquial; $\sim 61 \pm 5$ mmHg) em estudo contrabalanceado em jovens e observaram redução da PAS em ambas as condições de exercício, sem alterações na PAD (MORIGGI et al., 2015). Rossow et al. (2011) compararam os efeitos pressóricos das condições AI (três séries de dez repetições com intensidade de 70 % de 1RM com um minuto de descanso), BI (uma série de 30 repetições, seguido de três séries de 15 repetições com intensidade de 20 % de 1 RM com 30 segundos de descanso) e RFS (idem BI com RFS de 200 mmHg) em delineamento contrabalanceado em jovens e, observaram reduções significativas pós-exercício na PAS a 60 minutos pós-exercício somente na condição AI (ROSSOW et al., 2011).

Os resultados dos estudos supra-citados sugerem que o exercício de força com RFS pode reduzir a PA de repouso. No entanto, os dados ainda são escassos e os efeitos dos TF com RFS foram evidenciados em delineamentos agudos, metodologicamente diferentes e em indivíduos jovens normotensos e saudáveis. Os mecanismos fisiológicos responsáveis pela resposta da PA após uma única sessão de treinamento resistido com RFS não foram investigados e permanecem desconhecidos.

A grande variabilidade metodológica, particularmente sobre o nível de restrição mecânica do fluxo sanguíneo imposto ao vaso, dificulta a comparação das respostas

hemodinâmicas entre os estudos. Os níveis restritivos supra sistólicos e/ou estabelecidos sem um critério definido, parecem responsáveis por potencializar as respostas cardiovasculares durante o exercício, devendo ser prescritos com cautela para populações com risco cardiovascular aumentado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar o efeito crônico de um programa de exercícios de força de baixa intensidade, realizados com e sem restrição do fluxo sanguíneo e de alta intensidade sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica em idosos.

2.2 Objetivos específicos:

- a) comparar os efeitos do TF de BI com e sem RFS e de AI sobre:
 - massas musculares apendicular e total e seus índices por DEXA;
 - FPM por dinamômetro manual e o pico de torque por Biodex;
 - vasodilatação endotélio dependente e independente por pletismografia de oclusão venosa;
 - morfologia e a função microvascular por videocapilaroscopia do leito periungueal;
 - biomarcadores sanguíneos de inflamação (CRP, TNF- α , IL-6, sVCAM-1, sICAM-1 e ET-1), de estresse oxidativo (oxLDL) e de hipertrofia muscular (IGF-1);
 - variabilidade da frequência cardíaca por cardiofrequencímetro.
- b) estudar as possíveis correlações lineares entre os valores pós-intervenção com treinamento de força de baixa intensidade com e sem restrição do fluxo sanguíneo e com alta intensidade da massa muscular apendicular, da força de preensão manual e da vasodilatação endotélio dependente de idosos.

3 HIPÓTESES

A hipótese do estudo é que o programa de treinamento de força de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo, de curto prazo, é capaz de promover efeitos crônicos benéficos na composição corporal, na força muscular, no perfil inflamatório e oxidativo e no balanço autonômico, sem prejuízo do endotélio vascular.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo se caracterizou como um ensaio clínico controlado e randomizado (publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos/REBEC número de identificação RBR-5c5wsc e no Thai Clinical Trials Registry/TCTR número de identificação TCTR20170131001) realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), nos seguintes locais: Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU), Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC), Laboratório de Lípidos (LABLIP), Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LIAN) e na Policlínica Piquet Carneiro/UERJ.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra indivíduos de ambos os sexos com idade ≥ 65 anos sem praticar atividade física por pelo menos seis meses. Todos os voluntários, antes de serem incluídos na pesquisa, foram avaliados clinicamente no serviço de geriatria da Policlínica Piquet Carneiro. Os sujeitos foram submetidos à avaliação clínica minuciosa incluindo teste ergométrico, doppler vascular venoso e arterial, e outros exames para diagnosticar qualquer doença que pudesse trazer risco durante à execução dos exercícios físicos além de atender aos critérios de elegibilidade.

4.3 Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão, limitações osteomioarticulares, doenças neurológicas, hepáticas, renais, autoimunes, câncer, limitações visuais e auditivas severas, anemia grave, mini-exame do estado mental (MEEM) ≤ 13 pontos

(LOURENÇO; VERAS, 2006); índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, índice tornozelo-braquial $< 0,95$, hipertensão arterial não controlada, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, doença arterial coronária incluindo IAM com menos do que seis meses, doença valvular cardíaca, insuficiência cardíaca, tabagismo e etilismo.

4.4 Grupos do estudo e randomização

Os sujeitos do estudo foram randomizados para realização do protocolo experimental em três grupos, a saber: CON (Controle) – exercício com intensidade de 30 % de 1 RM sem RFS, AI (Alta Intensidade) – exercício com intensidade de 70 % de 1 RM sem RFS e RFS (Restrição do fluxo sanguíneo) – exercício com intensidade de 30 % de 1 RM com RFS realizado através de manguito de pressão inflado ao valor de 50 % da PAS de repouso.

4.5 Ética da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HPE CAAE: 17782513.0.0000.5282) e atendeu às normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de dez de outubro de 1996. Antes do estudo todos os voluntários foram devidamente informados quanto ao propósito, procedimentos, possíveis desconfortos, riscos e benefícios da pesquisa. Ao concordarem, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para a participação no estudo, contendo o objetivo da pesquisa, os procedimentos de avaliação e o caráter de voluntariedade.

4.6 Suporte financeiro

O presente trabalho teve o suporte financeiro da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) sob o número 261117922013 – Edital número 31/2013 – Apoio às universidades estaduais.

4.7 Delineamento experimental

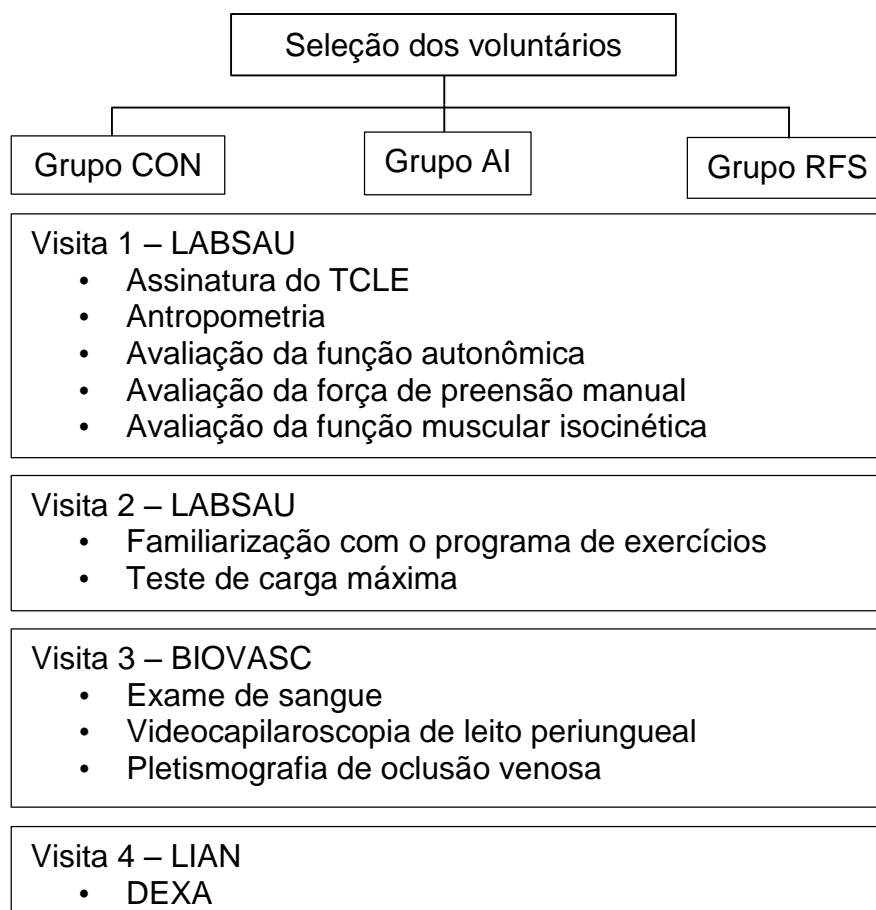
Todos os sujeitos da pesquisa passaram por avaliação clínica minuciosa no serviço de geriatria da Policlínica Piquet Carneiro/UERJ incluindo realização de teste ergométrico e outros exames para diagnosticar qualquer doença que pudesse trazer risco durante a realização dos exercícios físicos além de atender aos critérios de exclusão (como por exemplo, o doppler vascular venoso e arterial e o monitoramento ambulatorial da PA).

Todos os voluntários realizaram avaliação cognitiva para rastreamento de quadros demenciais através do MEEM (FOLSTEIN et al., 1975). Foi utilizada a tradução do MEEM modificada proposta por Almeida (1998) e Bertolucci et al. (1994) para melhor se ajustar às especificidades da cultura brasileira. O instrumento foi aplicado por um único avaliador devidamente treinado e adotou-se como corte pontuação ≤ 13 (LOURENÇO; VERAS, 2006).

Os voluntários elegíveis foram encaminhados ao LABSAU para realização das avaliações pré-intervenção, que ocorreram em quatro visitas. Na primeira visita, os voluntários assinaram o TCLE e foram submetidos às avaliações antropométrica, da função autonômica, da força de preensão manual e da função muscular isocinética. Na segunda visita, os participantes retornaram ao LABSAU para sessão de familiarização com os exercícios do protocolo de treinamento e realização do teste de carga máxima. Na terceira visita os voluntários foram encaminhados para o BIOVASC para realização, nessa ordem, dos exames de sangue, de videocapilaroscopia do leito periungueal e de pletismografia de oclusão venosa. Na quarta visita, as participantes realizaram o DEXA no LIAN. Todas as visitas foram realizadas no período de até duas semanas. Após concluírem todas as avaliações os idosos iniciaram o

programa de TF no centro de treinamento do LABSAU. A Figura 1 exibe o delineamento experimental do estudo.

Figura 1 – Delineamento experimental do estudo



Legenda: CON – controle; AI – alta intensidade; RFS – restrição do fluxo sanguíneo; LABSAU – Laboratório de atividade física e promoção da saúde; TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido; BIOVASC – Laboratório de pesquisas clínicas e experimentais em biologia vascular; LIAN – Laboratório de interdisciplinar de avaliação nutricional; DEXA – Densitometria com emissão de raios-x de dupla energia.

Fonte: A autora, 2018.

4.8 Programa de treinamento de força

O programa de exercícios foi composto por aquecimento em esteira com intensidade de 30 % da FCR, seguido de exercícios de força para membros superiores (flexão dos cotovelos com halter e extensão dos cotovelos no pulley) e inferiores (*leg press* e cadeira extensora) com e sem RFS e com ação muscular

concêntrica/excêntrica. Cada indivíduo realizou três séries com dez repetições cada uma delas com intervalo de descanso de um minuto entre as séries. A cadência estabelecida para cada exercício foi de dois segundos para cada fase de contração (concêntrica e excêntrica), totalizando quatro segundos em cada repetição. Todos os grupos realizaram exercícios de alongamentos específicos ao final das sessões. A escolha da carga utilizada nos exercícios foi estabelecida através do teste de 1 RM. A duração total de cada sessão foi de 50 minutos. O programa de exercícios foi realizado três vezes por semana em dias alternados e em um tempo total de três meses, totalizando 36 sessões. Foi realizado o controle de frequência do treinamento e foram excluídos do estudo aqueles voluntários com ausência superior a 25 % durante os três meses de intervenção (aproximadamente quatro sessões).

Todos os voluntários realizaram o treinamento supervisionado por profissionais de educação física. Caso houvessem intercorrências clínicas o paciente seria acompanhado por médicos do Programa Cuidado Integral à Pessoa Idosa da Policlínica Piquet Carneiro para as devidas providências.

4.9 Teste de uma repetição máxima

A escolha da carga utilizada nos exercícios foi estabelecida através do teste de 1 RM. Visando reduzir a margem de erro no teste, os voluntários receberam as instruções sobre toda a rotina que envolve a coleta de dados. Antes do protocolo de 1 RM foi realizado aquecimento específico com carga subjetivamente leve (≤ 50 % da carga máxima estimada) e sessões de familiarização com os exercícios a fim de desenvolver uma boa execução, visando aumentar a validade do teste e reduzir o risco de lesões. Para determinação de 1 RM, os indivíduos tiveram cinco tentativas, com intervalos de descanso de cinco minutos. Todos os testes foram acompanhados pelo mesmo avaliador. A ordem de execução dos exercícios foi flexão do cotovelo com halter, *leg press*, extensão do cotovelo no pulley e cadeira extensora (BROWN; WEIR, 2001; DIAS et al., 2015; LEVINGER et al., 2009).

4.10 Restrição do fluxo sanguíneo

Para a RFS foi utilizado um manguito de pressão Hokanson TD312 cuff inflator (D. E. Hokanson, Inc, Bellevue, WA USA) colocado no terço proximal dos membros superiores e inferiores. O equipamento foi inflado à 50% da PAS de repouso medida no dia (GUALANO et al., 2010), antes do início de cada exercício e mantida ao longo de toda à série incluindo intervalos. Esse nível de RFS mostrou melhorar a massa magra, a força muscular, a capacidade funcional e a qualidade de vida de um indivíduo de 65 anos com miopatia inflamatória associada a progressivos declínios morfofuncionais musculares (GUALANO et al., 2010).

4.11 Suplementação proteica

Todos os voluntários receberam suplementação protéica com o Whey Protein Isofort Ultra Isolado e Hidrolizado (Vida Forte Nutrientes Ind. e Com. de Produtos Naturais Ltda/SP/Brasil – Número de Registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) MS nº 6.05426-4 RDC 27/2010) com 92 % de proteína, 7 g de L-glutamina e 7 g de *branch chain amino acids* (BCAA), isento de lactose e gorduras. O suplemento protéico (15 g) foi dissolvido em 150 ml de água filtrada e dado a todos os voluntários logo após as sessões de treinamento para fornecer subsídios diários nutricionais, sem efeitos aditivos sobre os resultados encontrados. O whey protein isolado e hidrolisado é um alimento proteico à base de proteína isolada e hidrolisada do soro do leite que fornece alta concentração de proteína 92 % e zero grama de gordura. O suplemento apresenta um perfil elevado de proteínas ultra-puras, mantendo um amplo espectro de frações bioativas como os BCAA Leucina, L-isoleucina e L-valina, betalactoglobulina, alfa-lactalbumina, glicomacropéptídeos, imunoglobulinas, albumina de soro bovino, lactoferrina, lactoperoxidase e L-glutamina. Isofort ultra é formulado com Aminogen®, um sistema patenteado de enzimas digestivas proteolíticas que auxilia o processo pelo qual o corpo degrada proteína, elevando assim a absorção de aminoácidos.

4.12 Continuidade em programa de exercício físico

Após o término do programa de exercícios e a realização de todas as avaliações pós intervenção, todos os sujeitos envolvidos no projeto, foram convidados para continuarem seus exercícios com a supervisão de profissional de educação física na Rio ao Ar Livre, unidade da UERJ. Os resultados dos exames realizados na pesquisa foram entregues aos voluntários, juntamente com orientações sobre a importância de se manterem fisicamente ativos para promoção de benefícios à saúde.

4.13 Procedimentos metodológicos de avaliação

Todos os voluntários do estudo foram avaliados antes da intervenção (período pré-intervenção) e ao final de três meses (período pós-intervenção) quanto aos parâmetros que seguem.

4.13.1 Antropometria

A massa corporal (em kg) foi obtida em balança eletrônica Filizola (São Paulo, Brasil) e a estatura (em cm) foi mensurada com o estadiômetro Sanny (São Paulo, Brasil). As medidas antropométricas foram realizadas com os voluntários vestindo blusas leves e shorts e descalços. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela razão entre massa corporal e a estatura ao quadrado, em kg/m^2 .

4.13.2 Composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada através da densitometria com emissão de raios-x de dupla energia (DEXA) (DPX-IQ, Lunar Radiation Corporation,

EUA). O equipamento foi calibrado e as análises dos dados foram realizadas por um técnico do laboratório com experiência nesse tipo de avaliação. As análises do DEXA foram descritas de acordo com *DXA body composition: Theory and practice* (KELLY; BERGER; RICHARDSON, 1998).

Através do DEXA foram obtidas as seguintes medidas: (1) composição corporal total – percentual de gordura (%), massa gorda (kg), massa magra (kg), massa livre de gordura (kg) e densidade mineral óssea (kg), (2) distribuição de gordura – regiões andróide (%) e ginóide (%) e razão andróide/ginóide, (3) densidade mineral óssea – da coluna lombar L1 (g/cm²), L2 (g/cm²), L3 (g/cm²), L4 (g/cm²) e L2–L4 (g/cm²) e do fêmur – colo do fêmur (g/cm²), trocanter (g/cm²), triângulo de ward (g/cm²) e quadril total (g/cm²) e (4) massa magra – massa magra dos braços (kg) e das pernas (kg), massa muscular apendicular (MMA) (kg), massa muscular total (MMT) (kg), índice de massa muscular apendicular (IMMA) (kg/m²) e índice de massa muscular total (IMMT) (kg/m²).

As massas magras dos braços e das pernas foram usadas para calcular a MMA. Para verificar a presença de sarcopenia, foi calculado o IMMA, através da razão da MMA pela estatura ao quadrado (kg/m²). O valor proposto para o diagnóstico de sarcopenia por Baumgartner et al. (1998), foi a redução do IMMA dois DP abaixo da média de controles jovens com idades entre 18 e 40 anos, com pontos de corte sendo 7,26 kg/m² para homens e 5,45 kg/m² para mulheres (BAUMGARTNER et al., 1998).

A MMT foi calculada pela equação de Kim et al. (2002, 2004). O IMMT foi obtido através da razão da MMT pela estatura ao quadrado (kg/m²) (JANSSEN et al., 2004). Janssen et al. (2004) propôs valores para o IMMT e a associação com o risco moderado e alto de incapacidades, sendo: entre 5,76–6,75 kg/m² em mulheres e 8,51–10,75 kg/m² em homens e ≤ 5,75 kg/m² em mulheres e ≤ 8,50 kg/m² em homens respectivamente.

4.13.4 Força de preensão manual

A FPM foi medida através do dinamômetro manual (Model PC – 5030J1, Fred Sammons, Inc., Burr Ridge, IL, USA), de acordo com o protocolo recomendado pela *American Association of Hand Therapists* (RICHARDS; OLSON; PALMITER-

THOMAS, 1996). Os sujeitos sentaram em uma cadeira sem apoio para os membros superiores, com os ombros em posição neutra, uma das mãos apoiadas na coxa e o cotovelo do membro mensurado flexionado a 90 °, com o antebraço em rotação neutra e os dois pés apoiados no chão. O teste foi realizado em três tentativas para cada uma das mãos, de forma rotacional, com dois minutos de recuperação entre as medidas. O maior valor das três tentativas, para cada mão, foi adotado como medida.

4.13.5 Força isocinética muscular

Os voluntários foram submetidos a um protocolo de avaliação isocinética muscular (Biodex System 4 Pro, Biodex Medical Systems Inc., Shirley, USA). Antes de iniciar o teste, os participantes realizaram aquecimento específico no próprio aparelho, que consistiu em uma série de quinze repetições com velocidade angular de 120 °/s. O protocolo de força máxima isocinética envolveu os extensores do joelho, em ação muscular concêntrica, realizada pelo membro dominante, com ângulo de execução de 0–90 ° e velocidade angular de 60 °/s. Os voluntários foram estimulados verbalmente para a performance máxima durante três séries de dez repetições, com intervalo de 120 segundos entre as séries. O protocolo e os procedimentos de teste utilizados foram de acordo com estudos prévios para avaliação isocinética em idosos (BOTTARO et al., 2010; BOTTARO; RUSSO; DE OLIVEIRA, 2005). Foram mensurados o pico de torque (nm), o trabalho total (j) e a potência média (w). Os testes foram considerados válidos somente quando o coeficiente de variação foi inferior a 15 % (PINCIVERO; LEPHART; KARUNAKARA, 1997). A calibração do biodex seguiu as recomendações do manual de padronização fornecido pelo fabricante do equipamento.

4.13.6 Pletismografia por oclusão venosa não-invasiva

O exame foi realizado em uma sala com ambiente climatizado com temperatura entre 20–22 °C e paciente em jejum de seis horas. O voluntário foi acomodado em

decúbito dorsal em uma cama e permaneceu em descanso durante dez minutos antes do início do exame para a estabilização pressórica e para a adaptação com a temperatura ambiente. Foram colocados três eletrodos do eletrocardiograma (Hokanson RT2000 – ECG R- trigger, Bellevue, Washington) na região precordial para o registro da FC. Foi instalado um manguito de tamanho 25 x 35 cm no braço direito para a monitorização não invasiva da PAS, PAD e PAM, com o aparelho Life Window (Digicare Biomedical Technology Inc., West Palm Beach, FL, USA).

O membro superior esquerdo foi posicionado ao lado do tronco no nível do coração e apoiado confortavelmente em uma plataforma; foram colocados dois manguitos, um no terço proximal do braço (Hokanson Bellevue, WA 98005 USA – SC12D) e outro no punho (Hokanson Bellevue, WA 98005 USA – TMC7). Durante a análise de fluxo, o manguito do braço, foi inflado a 40 mmHg para o bloqueio do retorno venoso e, um minuto antes do início das medidas o manguito do punho foi inflado a 200 mmHg para evitar a interferência dos *shunts* arterio-venosos. Um sensor de mercúrio para detecção de alteração do volume do antebraço foi colocado no maior diâmetro do antebraço com terminal conectado ao Pletismógrafo (Hokanson AI6, Inc, Bellevue, Washington). Sabe-se que a variação de volume do antebraço tem uma relação linear com a variação do fluxo sanguíneo do antebraço (FSA).

O exame consistiu de quatro fases: 1) fluxo sanguíneo basal 1 (FSA basal 1), 2) fluxo sanguíneo durante a hiperemia reativa (FSA hiperemia) (vasodilatação endotélio-dependente parcialmente), realizada após liberação da oclusão arterial do membro por cinco minutos com pressão 50 mmHg acima da PAS, 3) fluxo sanguíneo basal 2 (FSA basal 2) e 4) fluxo sanguíneo após administração da nitroglicerina sublingual (FSA nitroglicerina) (vasodilatação endotélio-independente). O FSA foi medido durante dois minutos em cada fase com intervalo de três minutos entre elas. Realizou-se um intervalo de 15 minutos entre a hiperemia reativa e o fluxo basal 2. Foi utilizado spray sublingual de nitroglicerina 0,4 mg (Nitrolingual BurnsAdler Pharmaceuticals Inc, Charlotte, North Carolina) e depois de cinco minutos, onde a atividade máxima da droga é obtida, iniciaram as medidas de fluxo sanguíneo. Foram analisadas quatro curvas de fluxo nas fases basal 1, basal 2 e nitroglicerina exceto na hiperemia, onde foi anotado o fluxo máximo. As variáveis hemodinâmicas FC, PAS, PAD e PAM foram registradas antes do início do exame (*baseline*) e de cada fase executada (FSA basal 1, FSA hiperemia, FSA basal 2 e FSA nitroglicerina). O FSA foi dado em ml/min/100ml de tecido (JOYNER et al., 2001; WILKINSON; WEBB, 2001)

e a condutância vascular do antebraço (CVA) foi calculada dividindo o FSA (ml/min/100ml) pela PAM (mmHg), multiplicando o resultado por 100 (NOBRE et al., 2016).

4.13.7 Videocapilaroscopia do leito periungueal

O estudo morfológico e funcional da microcirculação foi realizado através da videocapilaroscopia do leito periungueal. Para a realização do exame, os pacientes em jejum de seis horas, foram aclimatados em uma sala com temperatura a 24 ± 1 °C, sendo confortavelmente sentados em uma cadeira, onde o membro superior esquerdo estava posicionado na altura do coração, com o antebraço pronado, cotovelo flexionado e o dorso da mão voltado superiormente para a observação. A palma da mão estava apoiada em uma base de acrílico x-y, com o quarto dedo posicionado sob um microscópio óptico triocular Leica DM/LM (Wetzlar, Alemanha), equipado com lentes objetivas com aumentos de quatro e dez vezes e epi-iluminação vertical, dotado de luz polarizada e lâmpada de vapor de xenônio com 100 w de potência. Acoplados a este havia uma câmera de vídeo modelo Leica DFC365 FX e um computador HP Z420 Workstation (Intel Xeon CPU E5-1620 3.60 GHz, 8.0 GB RAM, 500 GB disco rígido) com monitor NEC de 30". Para a visualização adequada dos capilares, foi aplicada uma gota de óleo mineral no local para melhorar a qualidade de imagem diminuindo a divergência de luz refletida e um manguito de pressão (Hokanson, WA 98005 DC 1.9 USA) foi acoplado ao redor da falange proximal do quarto dedo para a realização de uma oclusão vascular.

Foram realizadas análises de três campos do mesmo leito periungueal: medial, central e lateral, determinando a média deles, aumentando a confiabilidade do exame por diminuir a variabilidade das medidas. As seguintes variáveis basais foram avaliadas: a densidade capilar funcional (DCF) (n/mm²), que consiste no número de capilares/mm² com fluxo sanguíneo, usando uma ampliação final de 250X em uma área de três milímetros da linha distal dos vasos capilares; os diâmetros dos capilares aferente (DAF) (µm), apical (DAP) (µm) e eferente (DEF) (µm) e a velocidade de deslocamento de hemácias basal (VDHbas) (mm/s) usando uma ampliação final de 680X. Para a realização da isquemia vascular, o manguito foi insuflado a 20 mmHg

acima da PAS durante um minuto. Após a liberação do manguito, foram obtidas as seguintes variáveis na hiperemia reativa pós-oclusão vascular: velocidade de deslocamento das hemácias máxima (VDH_{máx}) (mm/s) e o tempo de reperfusão para alcançar a VDH_{máx} (TVDH_{máx}) (s). Os valores de VDH_{bas} e VDH_{máx} foram obtidos para o cálculo do incremento da VDH comparado com a condição basal, dividindo a VDH_{máx} pela VDH_{bas} (VDH_{máx}/VDH_{bas}) (mm/s). As imagens da microcirculação foram armazenadas no computador e a leitura dos dados foi realizada através do programa LAS 4.4 (Leica Application Suite, Leica Microsystems, Suíça). Para a melhor visualização dos capilares os pacientes foram orientados a não retirar a cutícula por no mínimo 15 dias antes da realização do exame e não utilizar produtos químicos sem luvas (AGUIAR et al., 2006; DANCOUR et al., 2006).

4.13.8 Análise dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular

As amostras de sangue foram coletadas no BIOVASC, no período da manhã e com os pacientes em jejum de 12 horas.

4.13.8.1 Análise de biomarcadores por *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

As avaliações dos níveis sanguíneos de *tumoral necrosis factor alpha* (TNF- α) (pg/ml), *interleukin-6* (IL-6) (pg/ml), *soluble vascular cell adhesion molecules* (sVCAM-1) (ng/ml), *soluble intercellular adhesion molecules* (sICAM-1) (ng/ml) e *endothelin-1* (ET-1) (pg/ml) (R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA) e *oxidized low density lipoprotein* (oxLDL) (u/l) (Mercodia, Uppsala, Suécia) foram realizadas por meio de kits de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) comercialmente disponíveis. Todos os kits utilizados foram do formato sanduíche. Nesse formato, os padrões de concentração e das amostras (diluídas conforme recomendação do protocolo do kit) são adicionados à placa do ensaio e durante o período de incubação as moléculas do biomarcador de interesse se ligam à anticorpos monoclonais específicos presentes no

fundo das cavidades da microplaca. Em seguida, realiza-se um ciclo de lavagem para remoção de ligações inespecíficas e, ao final dessa etapa, anticorpos policlonais conjugados as enzimas peroxidase ou fosfatase alcalina são adicionados à placa e se ligam às moléculas do biomarcador de interesse aprisionadas no fundo da placa. Posteriormente, realiza-se um novo ciclo de lavagem para remover ligações inespecíficas, e em seguida os substratos das enzimas e seus respectivos cromógenos são adicionados à placa. Nessa etapa, as enzimas conjugadas presentes nas amostras ou nos padrões de concentração reagem com seus substratos e no produto da reação, por sua vez combina-se com cromógeno promovendo o aparecimento de uma coloração cuja intensidade é diretamente proporcional a concentração da enzima conjugada e conseqüentemente do biomarcador de interesse. Ao final do ensaio a reação enzimática é inibida com a adição de uma solução ácida e, é então realizada a mensuração da densidade óptica de cada uma das 96 cavidades da microplaca através de um leitor universal de microplacas (Bio Tek modelo ELX 800, Winooski, VT, EUA).

A concentração do biomarcador de interesse é determinada fazendo a correlação do valor de densidade óptica das amostras com os valores de densidade óptica da curva-padrão gerada através do ajuste logístico de quatro parâmetros com auxílio de um programa de análise de dados adequado (KC Junior, Bio Tek, Winooski, VT, EUA).

4.13.8.2 Metodologia para análise simultânea de múltiplos analitos

A metodologia multiplexing foi utilizada para avaliação da concentração plasmática de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) (ng/ml). Nesse método, as *beads* ou microesferas magnéticas revestidas por anticorpos anti-IGF-1 foram transferidas para o *mixing bottle* onde foram diluídas no reagente apropriado para posterior aplicação no ensaio. Em seguida os controles de qualidade do ensaio e o padrão de calibração do ensaio foram reconstituídos apropriadamente. Após total dissolução do padrão de calibração foi realizada uma diluição em série para construção da curva-padrão. Após o preparo, os padrões de calibração, controles de qualidade, amostras de plasma e microesferas foram aplicados na placa de 96 cavidades. Ao fim dessa etapa, a placa

foi incubada à 4 °C sob agitação (500 rpm), no agitador orbital de microplacas (Orbit P4, Labnet International, Inc., Woodbridge, NJ, EUA) *overnight* por 16–18 horas. Ao término dessa etapa realizou-se um ciclo de lavagem para remoção das ligações inespecíficas. Em seguida adicionou-se o anticorpo de detecção e realizou-se uma nova incubação por uma hora à temperatura ambiente sob agitação (500 rpm). Ao término dessa incubação, aplicou-se a estreptavidina-ficoeritrina, incubou-se 30 minutos sob agitação (500 rpm), realizou-se um novo ciclo de lavagem. Finalmente adicionou-se o fluido isotônico em todos os poços para leitura no equipamento Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, TX, EUA).

A concentração de IGF-1 foi determinada fazendo a correlação do valor de fluorescência das amostras com os valores de fluorescência da curva-padrão gerada através do ajuste logístico de cinco parâmetros com auxílio de um programa de análise de dados adequado (Milliplex Analyst Software, Vigene Tech, EMD Millipore, Billerica, MA, EUA).

4.13.8.3 Metodologia para análise da *ultra sensitive c-reactive protein*

As amostras de sangue coletadas no BIOVASC, foram centrifugadas a 3000 rpm por dez minutos (Centrífuga Eppendorf modelo 5804R, Hamburg, Alemanha) e o soro foi armazenado a – 80 °C. As amostras foram enviadas ao LABLIP para análise da *ultra sensitive c-reactive protein* (usCRP, em português, proteína c-reativa ultra sensível) (mg/dl) pelo método turbidimetria/látex de alta sensibilidade. Nesse método a CRP sérica provoca uma aglutinação das partículas de látex cobertas com anticorpo anti- CRP humana. A aglutinação das partículas de látex é proporcional à concentração de CRP e pode ser quantificada por turbidimetria. Foi utilizado o analisador automático A25 BioSystems e o kit BioSystems.

4.13.8.4 Processamento das amostras de sangue

O processamento das amostras de sangue para as análises de usCRP, TNF- α , IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, ET-1, oxLDL e IGF-1 e foi realizado com segue:

- a) análise de CRP – o tubo de sangue foi deixado na bancada a temperatura ambiente por 30 minutos para ocorrer a formação do coágulo. Em seguida, o tubo de sangue foi centrifugado a 3000 rpm por dez minutos. Foram feitas as alíquotas de soro e armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ até análise no LABLIP;
- b) análise de TNF- α , IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, e ET-1 por ELISA – o tubo para plasma EDTA foi centrifugado a 1000 g por dez minutos a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Centrífuga Eppendorf modelo 5804R, Hamburg, Alemanha) até 30 minutos após coleta. As alíquotas de plasma foram armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- c) análise de oxLDL – o tubo de sangue foi deixado na bancada a temperatura ambiente por 30 minutos para ocorrer a formação do coágulo. Em seguida, o tubo de sangue foi centrifugado a 3000 rpm por dez minutos. Foram feitas as alíquotas de soro e armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- d) análise de IGF-1 por multiplexing – o tubo para plasma EDTA a 1000g foi centrifugado por dez minutos a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Centrífuga Eppendorf modelo 5804R, Hamburg, Alemanha) até 30 minutos após coleta. As alíquotas de plasma foram armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.13.9 Variabilidade da frequência cardíaca

Os voluntários se abstiveram de cafeína e exercício físico 24 horas antes da avaliação. Os indivíduos foram avaliados em uma sala silenciosa e com temperatura controlada a $22\text{--}24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os sinais da frequência cardíaca foram coletados por um período de 30 minutos de repouso, na posição supina, através de um cardiofrequencímetro (Polar RS800CX, PolarTM Kempele, Finland). Os idosos foram

orientados a não falar e a manter o ritmo respiratório espontâneo durante a medida. Os sinais foram transferidos para o software Polar Precision Performance (versão 7.0, Polar Eletro™, Kempele, Finland). A transformada rápida de Fourier e o periodograma de Welch foram usados para estimar a densidade do espectro da potência da variabilidade dos intervalos RR através do software Kubios™ HRV (Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland), considerando os valores obtidos nos cinco minutos finais de gravação. A frequência da amostragem foi de 1000 Hz, e os sinais de artefatos foram filtrados excluindo os valores de intervalos RR inferiores a 375 ms ou superiores a 1200 ms (VASCONCELLOS et al., 2015).

A análise da VFC no domínio do tempo e da frequência foi realizada de acordo com as diretrizes (GUIDELINES, 1996). No domínio do tempo foi obtida HR (beats/min), a mean RR intervals (ms), o SDNN (ms), o RMSSD (ms) e o pNN50 (%). O índice SDNN é considerado uma estimativa da VFC global e, assim, um indicador da influência simpática e parassimpática. O RMSSD e o pNN50 são estimativas de componentes de curto prazo da VFC e representam a influência da atividade parassimpática. No domínio da frequência foram considerados para fins de cálculo o total power (ms^2) e os componentes LF (n.u.) e HF (n.u.) e o LF/HF ratio. O HF foi utilizado como índice de modulação vagal do coração, enquanto o LF foi considerado principalmente como marcador da atividade do sistema nervoso simpático. A relação LF/HF foi adotada como um índice de equilíbrio simpato-vagal.

4.14 Análise estatística

Inicialmente foram realizados os testes de normalidade, Shapiro Wilk test, para verificar se havia distribuição gaussiana das variáveis. Os dados com distribuição normal foram apresentados em média \pm desvio padrão (DP) ou percentual, quando apropriado. Os dados que não apresentaram normalidade foram expostos como mediana [percentis 25–75] ou em média \pm DP após a transformação logarítmica. Para a comparação entre as proporções das variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-quadrado, sendo os resultados apresentados em percentual. A Análise de Variância foi utilizada para a comparação entre os grupos. O Teste-t de

Student Pareado foi utilizado para comparação intragrupos pós e pré intervenção das variáveis paramétricas e o teste não paramétrico Wilcoxon foi utilizado para aquelas sem distribuição normal, sem transformação logarítmica antecedente. O Post Hoc Bonferroni foi utilizado para detectar as diferenças quando o F da Anova foi significativo. Correlações lineares (momento-produto de Pearson e Spearman-Rank) foram realizadas entre os valores pós-intervenção com exercício físico de algumas de nossas variáveis, quando apropriadas. Todos os dados foram analisados através do pacote estatístico NCSS Statistical Software (Kaysville, UT, USA). O valor de $P < 0,05$ foi adotado como nível de significância em todas as análises.

5 RESULTADOS

Os voluntários concluíram a intervenção com treinamento de força no LABSAU com 85 % de frequência. Não foram observadas intercorrências clínicas durante as sessões de exercícios ou qualquer outra alteração que pudesse comprometer os resultados do estudo. Os resultados da composição corporal, da força muscular, da reatividade vascular, da morfologia e função microvascular, dos biomarcadores sanguíneos e da modulação autonômica são descritos a seguir nessa sessão.

5.1 Características da amostra

A amostra foi composta por 32 idosos de ambos os sexos, com idade média = 72 ± 7 anos, estatura = $158,8 \pm 9,6$ cm, massa corporal = $64,0 \pm 10,6$ kg e IMC = $25,4 \pm 2,7$ kg/m². A Tabela 1 exhibe as características demográficas, medicamentos e histórico clínico dos grupos do estudo. Não houve diferenças significativas entre os grupos do estudo.

Tabela 1 – Características demográficas, medicamentos e histórico clínico dos grupos do estudo (média \pm DP e %)

	Controle (n = 10)	Alta Intensidade (n = 10)	Restrição do Fluxo Sanguíneo (n = 12)	Valor P
Características demográficas				
Idade (anos)	72 \pm 8	73 \pm 7	71 \pm 6	0,70
Massa (kg)	60,9 \pm 9,6	64,8 \pm 11,9	65,9 \pm 10,5	0,54
Estatura (cm)	160,3 \pm 9,2	157,9 \pm 9,7	158,2 \pm 10,5	0,84
IMC (kg/m ²)	23,8 \pm 2,4	25,8 \pm 2,9	26,3 \pm 2,4	0,08
Medicamentos – n (%)				
Diurético	1 (10)	2 (20)	2 (16,7)	0,82
Beta bloqueador	2 (20)	0 (0)	1 (8,3)	0,30
Inibidor da ECA	4 (40)	4 (40)	4 (33,3)	0,93
Anticoagulante	1 (10)	1 (10)	1 (8,3)	0,98
Antiarritmico	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0,32
Metformina	2 (20)	2 (20)	2 (16,7)	0,97
Estatina	2 (20)	2 (20)	1 (8,3)	0,67
História médica – n (%)				
Diabetes mellitus	2 (20)	2 (20)	2 (16,7)	0,97
Hipertensão arterial	5 (50)	5 (50)	6 (50)	1
Dislipidemia	2 (20)	2 (20)	2 (16,7)	0,97
Insuficiência venosa	1 (10)	1 (10)	1 (8,3)	0,98

Legenda: IMC – Índice de massa muscular; ECA – Enzima conversora da angiotensina.

Fonte: A autora, 2018.

Dos 32 voluntários que participaram do estudo, 21 não são sarcopênicos e 11 foram diagnosticados como sarcopênicos de acordo com os critérios de Baumgartner et al. (1998), de redução do IMMA dois desvios-padrões abaixo da média de controles jovens, com pontos de corte sendo 7,26 kg/m² para homens e 5,45 kg/m² para mulheres (BAUMGARTNER et al., 1998). A distribuição de indivíduos sarcopênicos nos grupos CON, AI e RFS foi 5, 3 e 3, respectivamente e, todos os que realizaram TF com intensidade de 70 e 30 % de 1RM com RFS deixaram de ser sarcopênicos. O mesmo não ocorreu com os indivíduos que treinaram com intensidade de 30 % de 1 RM sem RFS.

A Tabela 2 exibe os valores de *baseline* do IMMA, do IMMT e da FPM dos grupos do estudo. Não foram observadas diferenças significativas de *baseline* do IMMA, IMMT e FPM entre os grupos CON (n = 10), AI (n = 10) e RFS (n = 12), respectivamente (P > 0,05).

Tabela 2 – Valores de *baseline* do IMMA, do IMMT e da FPM dos grupos do estudo (média ± DP)

	Controle (n = 10)	Alta Intensidade (n = 10)	Restrição do Fluxo Sanguíneo (n = 12)	Valor P Anova
IMMA (kg/m ²)	6,40±1,20	6,70±0,93	6,98±1,21	0,50
IMMT (kg/m ²)	7,13±1,42	7,41±1,12	7,77±1,47	0,56
FPM (kgf)	22,4±7,9	21,5±6,4	27,2±9,0	0,26

Legenda: IMMA – Índice de massa muscular apendicular; IMMT – Índice de massa muscular total; FPM – Força de preensão manual; Valor P Anova – Anova dos valores de *baseline* dos grupos controle, alta intensidade e restrição do fluxo sanguíneo.

Fonte: A autora, 2018.

5.2 Recrutamento e seleção dos sujeitos

O recrutamento dos voluntários da pesquisa foi realizado através do Projeto Fragilidade em Idosos Brasileiros (FIBRA-RJ) e ambulatório do Cuidado Integral à Pessoa Idosa (CIPI), ambos situados na Policlínica Piquet Carneiro e pelo LABSAU, por divulgação através de meios de comunicação e redes sociais.

Inicialmente os objetivos deste trabalho estavam centrados no TF de baixa intensidade com RFS como intervenção para idosos com sarcopenia. Para obtenção

dos pacientes com sarcopenia utilizamos a base de dados do Estudo Fragilidade em Idosos Brasileiros/Rio de Janeiro (FIBRA-RJ), liderado pelo Laboratório de Pesquisas em Envelhecimento Humano da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (GERONLAB/UERJ), que contou com 847 indivíduos com 65 anos ou mais, residentes em bairros da zona norte do município do Rio de Janeiro, pertencentes ao cadastro de clientes de uma operadora de saúde. Este estudo no Brasil foi iniciado em 2009 e, na terceira fase (2012–2013), cujo enfoque foi a estimativa da prevalência e incidência de sarcopenia e obesidade sarcopênica e seus fatores associados, a presente tese contou com o restante de apenas 284 pacientes que aceitaram continuar com a pesquisa (LOURENÇO et al., 2015). A prevalência de sarcopenia encontrada foi de 17,2 % (49 pacientes), usando o exame DEXA para avaliação da massa muscular, com sarcopenia definida de acordo com os critérios de Baumgartner et al. (1998) como redução do índice de massa muscular esquelética apendicular dois desvios-padrão abaixo da média de controles jovens com idades entre 18 e 40 anos (BAUMGARTNER et al., 1998).

Dos 284 pacientes do estudo FIBRA-RJ, após a realização do DEXA, 49 voluntários apresentaram sarcopenia. Entretanto 39 idosos foram excluídos a partir da avaliação clínica com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e/ou por recusarem a participar do estudo, restando dez voluntários do projeto FIBRA-RJ que participaram do estudo. A Figura 2 exibe o recrutamento dos voluntários do estudo através do projeto FIBRA-RJ.

Do ambulatório do CIPI foram selecionados 71 idosos que realizaram DEXA e 11 apresentaram sarcopenia. Dos 11 voluntários, dez foram excluídos a partir da avaliação clínica com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e/ou por desistência e um voluntário participou do estudo. A Figura 3 exibe o recrutamento dos voluntários do estudo através do ambulatório do CIPI.

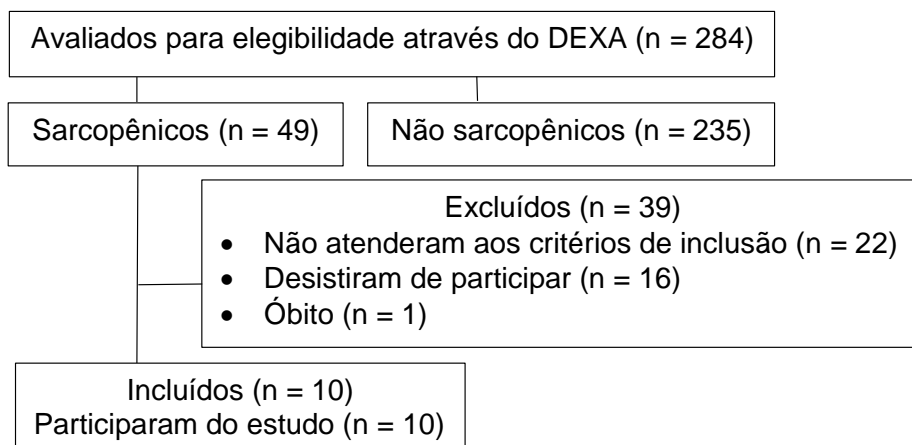
A partir da raridade da obtenção de pacientes com sarcopenia que pudessem atender os critérios de inclusão, decidimos ampliar o estudo para terceira idade apenas aceitando os pacientes com sarcopenia e retirando os pacientes de acordo com os critérios de exclusão e exame clínico prévio. Assim, o foco passou a ser a avaliação dos efeitos do TF de BI com RFS após três meses como consta nos objetivos.

A captação de pacientes também se fez pelo LABSAU, por divulgação através de meios de comunicação e redes sociais. Dos 73 voluntários recrutados, 52 idosos

foram excluídos a partir da avaliação clínica com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e/ou desistência de participar e 26 indivíduos foram elegíveis. Dos 26 indivíduos, cinco tiveram perda de segmento por comprometimento osteomioarticular durante a intervenção com AI (~ 19,2 %) e 21 concluíram a intervenção. A Figura 4 exibe o recrutamento dos voluntários do estudo através do LABSAU.

Como resultado final, 32 indivíduos participaram de todas as avaliações e completaram a intervenção com exercício físico, sendo dez sujeitos provenientes do Projeto FIBRA-RJ, um do ambulatório do CIPI e 21 do LABSAU.

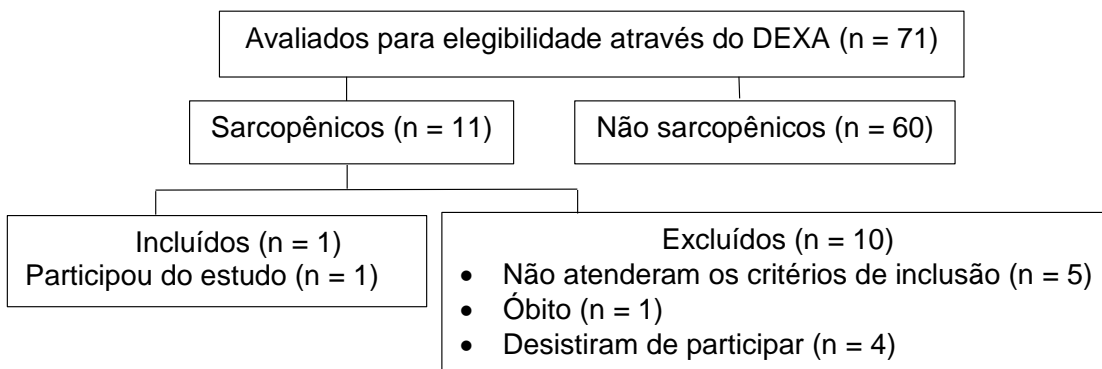
Figura 2 – Recrutamento dos voluntários do estudo através do projeto FIBRA-RJ



Legenda: DEXA – Densitometria com emissão de raios-x de dupla energia. FIBRA-RJ – Fragilidade em Idosos Brasileiros.

Fonte: A autora, 2018.

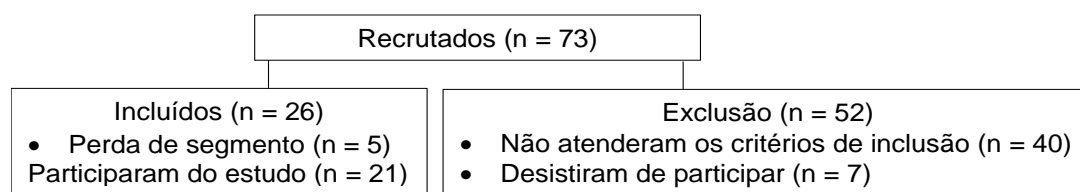
Figura 3 – Recrutamento dos voluntários do estudo através do ambulatório do CIPI



Legenda: DEXA – Densitometria com emissão de raios-x de dupla energia. CIPI – Cuidado Integral à Pessoa Idosa.

Fonte: A autora, 2018.

Figura 4 – Recrutamento dos voluntários do estudo através do LABSAU



Legenda: LABSAU – Laboratório de atividade física e promoção da saúde.

Fonte: A autora, 2018.

5.3 Composição corporal

Na Tabela 3 são apresentados os resultados da composição corporal, dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico. O percentual de gordura na região ginóide reduziu após o treinamento no grupo RFS, sem alterações no CON e no AI. Houve aumento na DMO da coluna lombar, em L3 no grupo AI e em L4 no grupo RFS. Foram observados aumentos significativos da MMA, do IMMA, da MMT e do IMMT nos grupos AI e RFS, sem alteração no CON.

Tabela 3 – Resultados da composição corporal dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média ± DP)

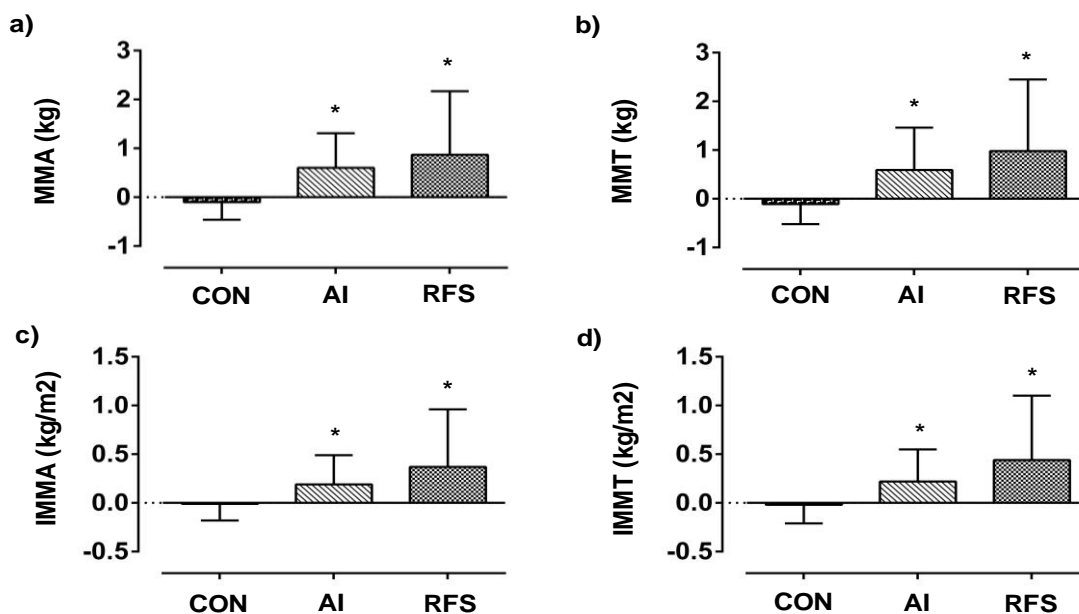
	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			
	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 12)	Pós (n = 12)	Valor P Test-t	Valor P Anova Δ
Composição total										
Percentual de gordura (%)	35,4±8,5	35,2±8,4	0,31	37,8±6,2	37,2±6,2	0,06	38,4±6,8	37,5±6,7	0,07	0,57
Massa gorda (kg)	20,69±5,61	20,69±5,85	0,49	24,19±6,95	24,13±6,87	0,39	24,75±6,57	24,19±6,23	0,06	0,42
Massa magra (kg)	38,08±81,90	38,26±80,50	0,25	39,41±7,42	40,15±7,91	0,04	38,82±6,85	40,19±7,51	0,07	0,40
Massa livre de gordura (kg)	40,23±86,4	40,47±85,2	0,18	41,40±7,87	42,04±8,66	0,10	41,97±8,65	41,68±8,58	0,27	0,29
Densidade mineral óssea (kg)	2,15±0,46	2,15±4,64	0,33	1,99±0,46	1,98±0,46	0,12	2,29±0,68	2,33±0,68	0,14	0,30
Distribuição da gordura										
Região andróide (%)	37,5±10,3	37,4±11,1	0,43	40,6±9,7	40,0±9,5	0,18	42,8±7,8	41,1±9,0	0,09	0,47
Região ginóide (%)	38,6±9,1	37,9±9,1	0,06	40,4±6,6	39,8±6,3	0,17	40,5±7,8	39,5±6,9	0,006	0,71
Razão andróide/ginóide	0,9±0,1	1,0±0,2	0,23	0,9±0,2	1,0±0,2	0,31	1,0±0,1	0,9±0,1	0,18	0,50
Densidade mineral óssea										
Coluna lombar										
L1 (g/cm2)	0,93±0,12	0,94±0,11	0,30	0,93±0,18	0,94±0,18	0,36	1,11±0,28	1,10±0,30	0,21	0,61
L2 (g/cm2)	1,03±0,13	1,04±0,13	0,33	1,01±0,19	1,04±0,24	0,27	1,16±0,29	1,16±0,30	0,47	0,79
L3 (g/cm2)	1,07±0,15	1,10±0,17	0,07	1,10±0,23	1,13±0,24	0,01	1,24±0,32	1,24±0,30	0,43	0,28
L4 (g/cm2)	1,13±0,20	1,15±0,21	0,09	1,13±0,29	1,09±0,22	0,23	1,23±0,36	1,27±0,38	0,03	0,20
Lombar L2-L4 (g/cm2)	1,08±0,16	1,09±1,16	0,31	1,08±0,23	1,09±0,23	0,11	1,21±0,32	1,22±0,32	0,11	0,98
Fêmur										
Colo do fêmur (g/cm2)	0,85±0,13	0,84±0,11	0,48	0,77±0,16	0,77±0,07	0,10	0,91±0,16	0,91±0,16	0,47	0,73
Trocânter (g/cm2)	0,77±0,11	0,77±0,11	0,35	0,71±0,10	0,71±0,10	0,24	0,78±0,17	0,78±0,17	0,28	0,71
Triângulo de ward (g/cm2)	0,62±0,13	0,62±0,13	0,24	0,58±0,13	0,59±0,06	0,26	0,70±0,18	0,71±0,15	0,33	0,98
Femur total (g/cm2)	0,93±0,11	0,93±0,11	0,31	0,86±0,13	0,86±0,08	0,11	0,96±0,18	0,98±0,19	0,19	0,68
Massa magra										
MMA (kg)	16,67±4,37	16,57±4,47	0,40	16,9±3,7	17,4±4,0	0,02	17,75±4,97	18,62±4,40	0,02	0,06
IMMA (kg/m2)	6,40±1,20	6,38±1,25	0,32	6,70±0,93	6,89±0,99	0,03	6,98±1,21	7,36±1,05	0,01	0,06
MMT (kg)	18,60±5,13	18,48±5,24	0,20	18,75±4,44	19,35±4,72	0,03	19,81±5,87	20,79±5,23	0,02	0,06
IMMT (kg/m2)	7,13±1,42	7,10±1,48	0,33	7,41±1,12	7,64±1,18	0,02	7,77±1,47	8,22±1,28	0,02	0,07

Legenda: L – Região lombar; MMA - Massa muscular apendicular; IMMA – Índice de massa muscular apendicular; MMT – Massa muscular total; IMMT – Índice de massa muscular total; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção dos grupos do estudo.

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 5 exibe os deltas absolutos pós-pré intervenção da massa magra (MMA, IMMA, MMT e IMMT) dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 5 – Delta pós-pré intervenção da massa magra dos grupos do estudo



Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo; MMA – Massa muscular apendicular; MMT – Massa muscular total; IMMA – Índice de massa muscular apendicular; IMMT – Índice de massa muscular total.

Nota: Resultados da massa magra dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b, c, d – Δ pós-pré intervenção da MMA, da MMT, do IMMA e do IMMT dos grupos do estudo. Diferenças intragrupos da MMA em AI e RFS (* $P = 0,02$), da MMT em AI (* $P = 0,03$) e RFS (* $P = 0,02$), do IMMA em AI (* $P = 0,03$) e em RFS (* $P = 0,01$) e do IMMT em AI e RFS (* $P = 0,02$).

Fonte: A autora, 2018.

A análise de correlação de Pearson mostra correlações diretamente proporcionais significativas entre os valores pós-intervenção da FPM e a MMA nos grupos CON, AI e RFS ($r = 0,8015$, $r = 0,7928$ e $r = 0,8379$; $P < 0,001$) e do FSA na hiperemia reativa pós-oclusiva e a MMA nos grupos CON ($r = 0,3274$; $P = 0,0343$), AI ($r = 0,3531$; $P = 0,0218$) e RFS ($r = 0,3555$; $P = 0,0179$).

5.4 Força muscular

Na Tabela 4 são apresentados os resultados da força muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico.

Não foram observadas diferenças significativas na força muscular do grupo CON em função do treinamento. Diferentemente, os grupos AI e RFS apresentaram aumentos da FPM e do pico de torque da extensão do joelho, respectivamente. O trabalho total não alterou após a intervenção nos grupos AI e RFS e a potência média aumentou no grupo AI, sem alterações nos grupos RFS.

Na comparação intergrupo, foram observadas diferenças somente da FPM em AI–CON e RFS–CON ($P < 0,001$).

Tabela 4 – Resultados da força muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP)

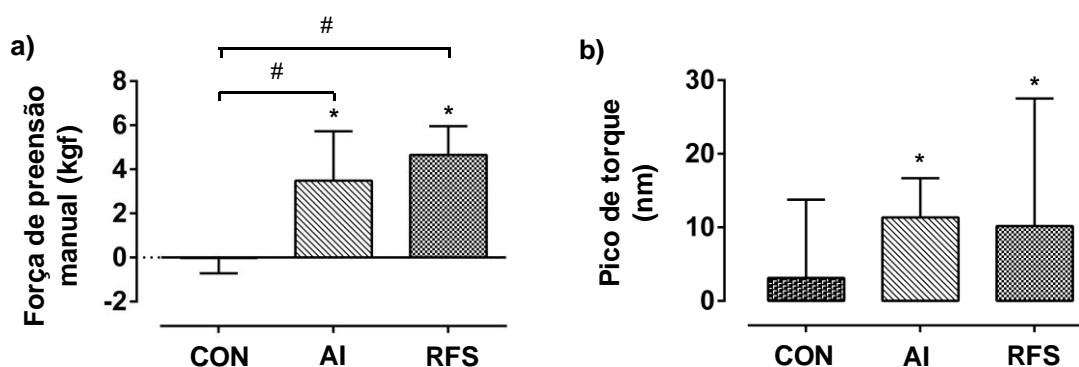
	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			
	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 12)	Pós (n = 12)	Valor P Test-t	Valor P Anova Δ
FPM (kgf)	22,4 \pm 7,9	22,4 \pm 7,6	0,46	21,5 \pm 6,4	24,9 \pm 6,2	< 0,001	27,2 \pm 9,0	31,9 \pm 8,9	< 0,001	< 0,001
Pico de torque (nm)	81,1 \pm 18,3	84,3 \pm 24,5	0,19	86,6 \pm 22,9	97,9 \pm 22,8	< 0,001	105,0 \pm 37,5	119,1 \pm 38,9	0,04	0,34
Trabalho total (j)	699,6 \pm 109,9	721,3 \pm 164,0	0,22	863,8 \pm 287,1	923,1 \pm 256,4	0,09	874,6 \pm 312,2	900,8 \pm 318,2	0,30	0,81
Potência média (w)	48,5 \pm 11,8	48,2 \pm 11,7	0,14	59,2 \pm 21,2	64,7 \pm 21,1	0,01	63,0 \pm 19,3	69,7 \pm 20,7	0,14	0,71

Legenda: FPM - Força de prensão manual; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção dos grupos do estudo.

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 6 exhibe os deltas absolutos pós-pré intervenção da força muscular (FPM e pico de torque) dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 6 – Delta pós-pré intervenção da força muscular dos grupos do estudo



Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo.

Nota: Resultados da força muscular dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b – Δ pós-pré intervenção da força de prensão manual (FPM) e do pico de torque dos grupos do estudo. Diferenças intragrupos da FPM em AI ($*P < 0,001$) e RFS ($*P < 0,001$) e do pico de torque em AI ($*P < 0,001$) e RFS ($*P = 0,04$). Diferença intergrupo da FPM em AI–CON e AI–RFS ($\#P < 0,001$).

Fonte: A autora, 2018.

A análise de correlação de Pearson mostra correlações diretamente proporcionais entre os valores pós-intervenção da MMA e a FPM nos grupos CON, AI

e RFS ($r = 0,8015$; $r = 0,7928$; $r = 0,8379$; $P < 0,001$) e do aumento do FSA na hiperemia reativa pós-oclusiva e FPM nos grupos CON ($r = 0,4001$; $P = 0,0087$), AI ($r = 0,4452$; $P = 0,0031$) e RFS ($r = 0,3888$; $P = 0,0091$).

5.5 Reatividade vascular

A Tabela 5 são apresentados os resultados da reatividade vascular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico.

O FSA na hiperemia reativa pós-oclusiva aumentou nos grupos CON, AI e RFS após o programa de exercícios, sem alterações no FSA pós-nitroglicerina sublingual.

A CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva aumentou no CON e RFS, sem alterações no AI e, a CVA pós-nitroglicerina sublingual não alterou nos grupos CON, AI e RFS após o treinamento físico.

As variáveis hemodinâmicas FC, PAS, PAD e PAM na hiperemia reativa pós-oclusiva não apresentaram alterações após a intervenção nos grupos CON e AI. No entanto, o grupo RFS apresentou redução da PAS, PAD e PAM após a intervenção, na hiperemia reativa pós-oclusiva, sem alterações na FC.

Tabela 5 – Resultados da reatividade vascular e das variáveis hemodinâmicas dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentis 25-75])

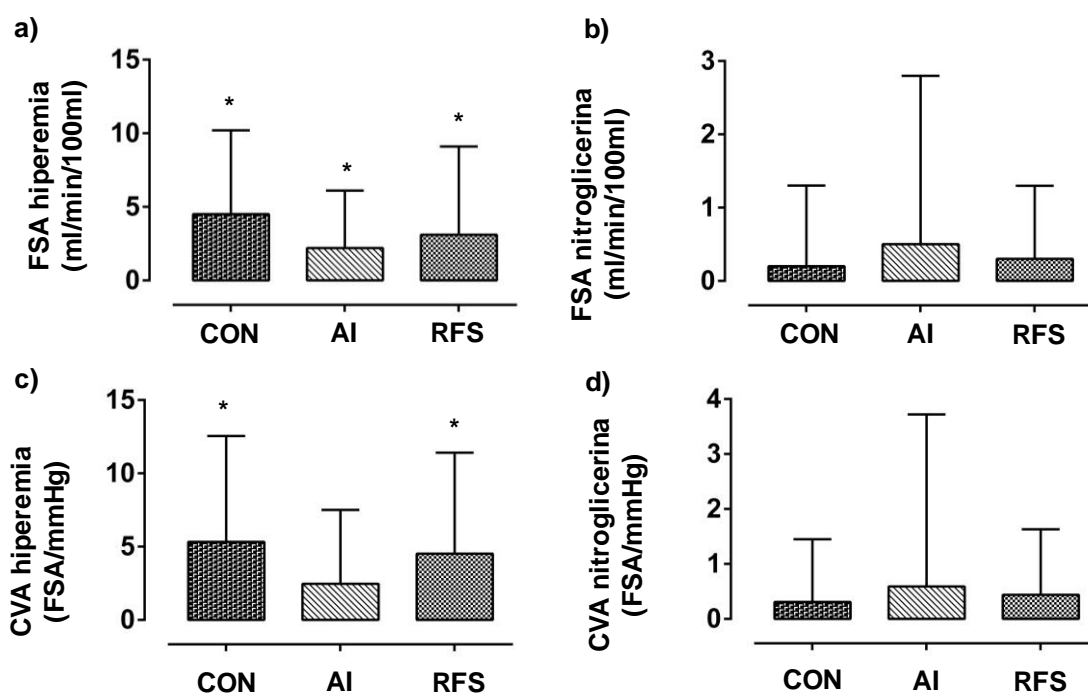
	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			
	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 12)	Pós (n = 12)	Valor P Test-t	Valor P Anova Δ
Fluxo sanguíneo										
FSA basal 1 (ml/min/100ml)	1,48 \pm 0,74	1,76 \pm 0,74	0,19	2,25 \pm 1,06	2,07 \pm 0,82	0,16	2,16 \pm 1,18	2,30 \pm 0,84	0,34	0,57
FSA hiperemia (ml/min/100ml)	9,91 \pm 3,51	14,50 \pm 7,23	0,01	10,47 \pm 4,07	12,73 \pm 3,70	0,05	13,51 \pm 5,44	16,68 \pm 7,29	0,04	0,62
FSA basal 2 (ml/min/100ml)	1,23 \pm 0,55	1,62 \pm 0,82	0,10	1,88 \pm 0,79	1,99 \pm 0,83	0,35	1,68 \pm 0,91	2,30 \pm 0,91	0,01	0,38
FSA nitroglicerina (ml/min/100ml)	1,92 \pm 0,73	2,20 \pm 1,01	0,22	2,69 \pm 1,53	3,21 \pm 1,76	0,25	1,93 \pm 0,61	2,32 \pm 0,88	0,10	0,94
Condutância vascular										
CVA basal 1 (FSA/mmHg)	1,69 \pm 0,89	1,97 \pm 0,87	0,21	2,55 \pm 1,17	2,31 \pm 0,79	0,13	2,31 \pm 1,25	2,51 \pm 0,88	0,30	0,50
CVA hiperemia (FSA/mmHg)	10,96 \pm 4,00	16,27 \pm 9,15	0,02	11,79 \pm 5,26	14,26 \pm 3,80	0,08	13,71 \pm 5,18	18,23 \pm 8,19	0,02	0,60
CVA basal 2 (FSA/mmHg)	1,43 \pm 0,71	1,79 \pm 0,90	0,14	2,14 \pm 1,03	2,28 \pm 0,94	0,34	1,79 \pm 0,98	2,57 \pm 1,01	0,006	0,32
CVA nitroglicerina (FSA/mmHg)	2,35 \pm 0,97	2,67 \pm 1,20	0,20	3,29 \pm 1,86	3,13 [2,33-4,94]	0,28	2,25 \pm 0,82	2,69 \pm 0,89	0,11	0,95
Variáveis hemodinâmicas										
Frequência cardíaca (bpm)	58 \pm 6	57 \pm 7	0,41	62 \pm 7	65 \pm 6	0,25	61 \pm 7	60 \pm 7	0,24	0,75
Pressão arterial sistólica (mmHg)	131 \pm 11	130 \pm 20	0,39	128 \pm 13	127 \pm 13	0,43	138 \pm 14	130 \pm 11	0,002	0,28
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70 \pm 4	70 \pm 8	1,00	72 \pm 7	70 \pm 7	0,16	79 \pm 8	74 \pm 7	0,007	0,30
Pressão arterial média (mmHg)	91 \pm 5	91 \pm 8	0,25	90 \pm 8	89 \pm 8	0,32	99 \pm 9	93 \pm 7	0,003	0,09

Legenda: FSA - Fluxo sanguíneo do antebraço; CVA- Condutância vascular do antebraço; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção dos grupos do estudo.

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 7 exibe os deltas absolutos pós-pré intervenção da reatividade vascular (FSA e CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva e FSA e CVA pós-nitroglicerina sublingual) dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 7 – Delta pós-pré intervenção da reatividade vascular dos grupos do estudo



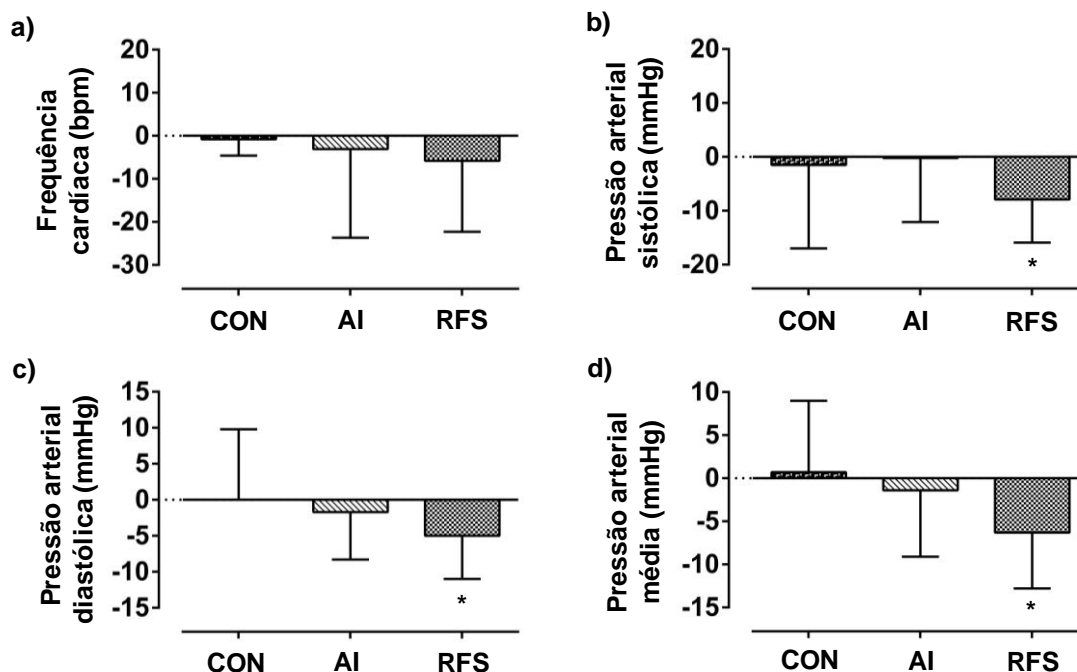
Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo; FSA – Fluxo sanguíneo do antebraço; CVA – Condutância vascular do antebraço.

Nota: Resultados da reatividade vascular dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b – Δ pós-pré intervenção do FSA e da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva e do FSA e da CVA pós-nitroglicerina sublingual dos grupos do estudo. Diferenças intragrupos do FSA em CON (* $P = 0,01$), AI (* $P = 0,05$) e RFS (* $P = 0,04$) e da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva em CON e RFS (* $P = 0,02$).

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 8 exibe os deltas absolutos pós-pré intervenção das variáveis hemodinâmicas (FC, PAS, PAD e PAM) dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 8 – Delta pós-pré intervenção das variáveis hemodinâmicas dos grupos do estudo



Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo.

Nota: Resultados das variáveis hemodinâmicas dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b, c, d – Δ pós-pré intervenção da FC, da PAS, da PAD e da PAM. Diferenças intragrupos da PAS em RFS (*P = 0,002), da PAD em RFS (*P = 0,007) e da PAM em RFS (*P = 0,003).

Fonte: A autora, 2018.

5.6 Morfologia e função microvascular

Na Tabela 6 são apresentados os resultados da morfologia e função microvascular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico.

Não foram observadas diferenças na morfologia microvascular (DAF, DAP e DEF) após o treinamento físico nos grupos do estudo. Quanto a função microvascular, a DCF não alterou após a intervenção em nenhuma das condições de exercício. O VDH_{máx}/VDH_{bas} aumentou nos grupos AI e RFS, sem alterações no CON. O TVDH_{máx} reduziu no grupo RFS, sem alteração nos grupos CON e AI.

Tabela 6 – Resultados da morfologia e função microvascular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP)

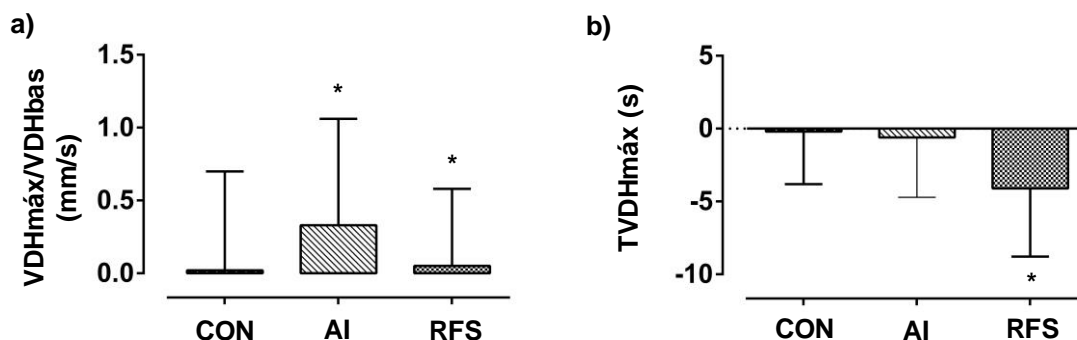
	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			Valor P Anova Δ
	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	
Morfologia microvascular										
DAF (μ m)	8,7 \pm 1,3	8,8 \pm 1,7	0,34	10,5 \pm 6,2	9,2 \pm 1,9	0,40	10,0 \pm 3,4	11,5 \pm 3,2	0,28	0,78
DAP (μ m)	14,8 \pm 3,2	14,5 \pm 3,1	0,31	19,0 \pm 11,3	13,5 \pm 2,1	0,14	15,3 \pm 4,2	18,2 \pm 3,8	0,09	0,91
DEF (μ m)	13,9 \pm 2,0	15,5 \pm 5,5	0,46	16,5 \pm 5,0	14,3 \pm 2,0	0,44	15,2 \pm 3,6	17,5 \pm 4,3	0,20	0,78
Função microvascular										
DCF (n/mm ²)	22,8 \pm 10,0	30,3 \pm 13,0	0,10	29,9 \pm 16,2	26,0 \pm 17,3	0,38	22,9 \pm 17,0	26,7 \pm 5,6	0,42	0,66
VDHmáx/VDHbas (mm/s)	1,26 \pm 0,12	1,25 \pm 0,15	0,38	1,09 \pm 0,07	1,22 \pm 0,16	0,01	1,18 \pm 0,11	1,34 \pm 0,19	0,02	0,18
TVDHmáx (s)	5,00 \pm 1,87	4,78 \pm 2,04	0,38	5,57 \pm 1,67	4,44 \pm 1,33	0,12	7,40 \pm 3,71	4,12 \pm 1,24	0,01	0,08

Legenda: DAF – Diâmetro capilar aferente; DAP – Diâmetro capilar apical; DEF – Diâmetro capilar eferente; DCF – Densidade capilar funcional; VDHmáx/VDHbas – Incremento da VDH comparada com a condição basal; TVDHmáx – Tempo de reperusão para alcançar a VDHmáx; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção dos grupos do estudo.

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 9 exibe os deltas absolutos pós-pré intervenção da função microvascular dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 9 – Delta pós-pré intervenção da função microvascular dos grupos do estudo



Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo; VDHmáx/VDHbas – Incremento da VDH comparada com a condição basal; TVDHmáx – Tempo de reperusão para alcançar a VDHmáx.

Nota: Resultados da função microvascular dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b – Δ pós-pré intervenção da VDHmáx/VDHbas e do TVDHmáx dos grupos do estudo. Diferenças intragrupos da VDHmáx/VDHbas em AI (*P = 0,01) e RFS (*P = 0,02) e do TVDHmáx em RFS (*P = 0,01).

Fonte: A autora, 2018.

5.7 Biomarcadores sanguíneos

Na Tabela 7 são apresentados os resultados dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico.

A CPR aumentou no grupo AI e o sICAM-1 reduziu no grupo RFS, sem alterações nos demais grupos avaliados. O IGF-1 reduziu no grupo CON, não se alterou no grupo AI e aumentou no grupo RFS. O IGF-1 apresentou significância estatística entre os grupos RFS-CON e RFS-AI ($P = 0,001$). Não foram observadas alterações dos biomarcadores inflamatórios e oxidativos entre os grupos estudados.

Tabela 7 – Resultados dos biomarcadores sanguíneos de inflamação, estresse oxidativo e de hipertrofia muscular dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentis 25-75])

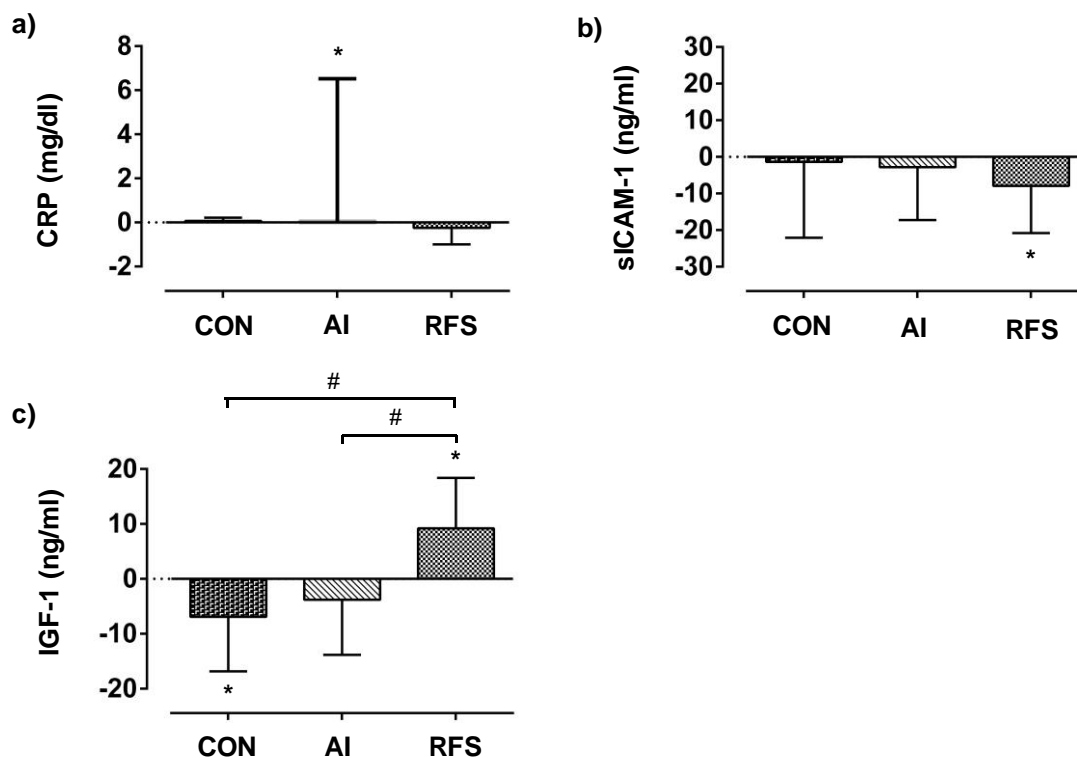
	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			
	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n = 10)	Valor P Test-t	Pré (n = 12)	Pós (n = 12)	Valor P Test-t	Valor P Anova Δ
CRP (mg/dl)	0,08 [0,03-0,15]	0,12 [0,08-0,24]	0,07	0,15 \pm 0,11	0,20 \pm 0,12	0,01	0,24 [0,08-0,68]	0,10 [0,08-0,17]	0,08	0,19
TNF- α (pg/ml)	1,18 [0,99-1,36]	1,19 [1,03-1,44]	0,09	1,26 [1,21-1,39]	1,16 [0,96-1,46]	0,06	1,27 \pm 0,25	1,25 \pm 0,34	0,39	0,29
IL-6 (pg/ml)	1,59 \pm 0,60	1,93 \pm 0,89	0,11	1,82 \pm 0,86	2,18 \pm 1,41	0,25	3,61 \pm 3,00	2,48 \pm 2,12	0,14	0,25
sVCAM-1 (ng/ml)	913,2 \pm 174,3	906,7 \pm 200,7	0,39	897,6 \pm 195,8	871,3 \pm 187,5	0,16	796,7 \pm 143,4	807,8 \pm 118,0	0,27	0,50
sICAM-1 (ng/ml)	202,2 \pm 80,2	200,8 \pm 86,1	0,42	209,8 \pm 79,5	207,0 \pm 74,2	0,27	183,3 \pm 37,3	175,4 \pm 36,8	0,02	0,60
ET-1 (pg/ml)	1,50 \pm 0,52	1,53 \pm 0,41	0,43	1,63 \pm 0,48	1,58 \pm 0,45	0,38	1,43 \pm 0,31	1,46 \pm 0,31	0,33	0,88
oxLDL (u/l)	57,03 \pm 20,19	57,88 \pm 21,44	0,42	60,17 \pm 18,95	58,21 \pm 15,78	0,30	64,60 \pm 10,52	64,97 \pm 14,24	0,23	0,86
IGF-1 (ng/ml)	46,19 \pm 13,13	39,27 \pm 10,41	0,02	40,60 \pm 19,91	36,80 \pm 17,50	0,13	39,67 \pm 23,16	48,87 \pm 28,27	0,002	0,001

Legenda: CRP – C-reactive protein; TNF- α – Tumoral necrosis factor alpha; IL-6 – Interleukin-6; sVCAM-1 – Soluble vascular cell adhesion molecules; sICAM-1 – Soluble intercelular adhesion molecules; ET-1 – Endothelin-1; oxLDL – Oxidized low densitylipoprotein; IGF-1 – Insulin-like growth factor 1; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção.

Fonte: A autora, 2018.

A Figura 10 exibe os deltas absolutos pós-pré intervenção dos biomarcadores sanguíneos CRP, sICAM-1 e IGF-1 dos grupos CON, AI e RFS.

Figura 10 – Delta pós-pré intervenção dos biomarcadores sanguíneos CRP, sICAM-1 e IGF-1 dos grupos do estudo



Legenda: CON – Controle; AI – Alta intensidade; RFS – Restrição do fluxo sanguíneo; CRP – C-reactive protein; sICAM-1 – Soluble intercelular adhesion molecules; IGF-1 – Insulin-like growth factor 1.

Nota: Resultados dos biomarcadores sanguíneos CRP, sICAM-1 e IGF-1 dos grupos CON, AI e RFS. Painéis a, b, c – Δ pós-pré intervenção da CRP, sICAM-1 e IGF-1 dos grupos do estudo. Diferenças intragrupos da CRP em AI (* $P = 0,01$), do sICAM-1 em RFS (* $P = 0,02$) e do IGF-1 em CON (* $P = 0,02$) e AI (* $P = 0,002$). Diferença intergrupo do IGF-1 em RFS-CON e RFS-AI (# $P = 0,001$).

Fonte: A autora, 2018.

5.8 Modulação autonômica

A Tabela 8 são apresentados os resultados da VFC dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico.

Não houve alteração dos índices da VFC no domínio do tempo (HR, mean RR intervals, SDNN, RMSSD e pNN50) e do domínio da frequência (total power, LF, HF, LF/HF) após a intervenção nos grupos CON, AI e RFS.

Tabela 8 – Resultados da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos do estudo, antes e após a intervenção com exercício físico (média \pm DP; mediana [percentis 25-75])

	Controle			Alta Intensidade			Restrição do Fluxo Sanguíneo			
	Pré (n = 10)	Pós (n=10)	Valor P Test-t	Pré (n = 10)	Pós (n =10)	Valor P Test-t	Pré (n = 12)	Pós (n =12)	Valor P Test-t	Valor P Anova Δ
Time domain										
HR (beats/min)	62 \pm 10	63 \pm 8	0,40	71 \pm 11	68 \pm 14	0,28	65 \pm 10	65 \pm 10	0,47	0,76
Mean RR intervals (ms)	987,5 \pm 160,8	964,7 \pm 130,4	0,28	861,3 \pm 141,5	907,7 \pm 163,4	0,23	938,8 \pm 142,4	933,8 \pm 138,7	0,45	0,61
SDNN (ms)	23,1 [15,7-50,5]	18,3 [11,0-40,6]	0,08	23,1 [14,4-33,3]	19,5 [14,0-23,2]	0,28	18,7 [15,5-25,9]	21,9 [13,5-28,1]	0,41	0,36
RMSSD (ms)	25,2 [14,9-35,8]	23,7 [10,3-48,1]	0,19	23,7 [13,3-40,0]	23,1 [13,0-28,8]	0,43	20,9 [13,0-33,8]	22,7 [14,2-32,0]	0,47	0,95
pNN50 (%)	4,1 [0-14,3]	3,5 [0-22,0]	0,26	5,6 [0,3-19,8]	2,1 [0,2-5,5]	0,30	0,8 [0,1-9,3]	1,5 [0,1-10,6]	0,25	0,63
Frequency domain										
Total power (ms ²)	802,0 \pm 869,7	751,8 \pm 811,5	0,28	682,5 \pm 714,2	675,5 \pm 1223,1	0,25	570,3 \pm 718,4	514,8 \pm 415,8	0,78	0,78
LF (n.u.)	51,6 \pm 24,3	49,2 \pm 29,4	0,35	58,5 \pm 22,5	43,9 \pm 22,5	0,07	50,3 \pm 18,9	49,0 \pm 18,6	0,37	0,29
HF (n.u.)	48,3 \pm 24,3	50,7 \pm 29,4	0,35	41,5 \pm 22,5	56,1 \pm 22,4	0,07	49,6 \pm 18,8	50,9 \pm 18,5	0,38	0,29
LF/HF	0,77 [0,46-3,42]	0,88 [0,28-3,54]	0,25	1,63 [0,99-3,31]	0,59 [0,35-2,33]	0,12	1,24 [0,56-1,87]	0,91 [0,61-1,71]	0,43	0,30

Legenda: HR – Heart rate; SDNN – Standard deviation of all normal NN interval; RMSSD – Root-mean of square successive NN interval difference; pNN50 – Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms; LF – Low frequency band; HF – High frequency band; LF/HF – Sympathovagal balance; Valor P test-t – Diferenças intragrupos; Valor P Anova Δ – Anova dos deltas absolutos pós-pré intervenção dos grupos do estudo.

Fonte: A autora, 2018.

6 RESUMO DOS ACHADOS

O programa de exercícios de força de BI sem RFS (Controle) não alterou a massa magra (MMA e MMT), os índices musculares (IMMA e IMMT) e a força muscular dos membros superiores (FPM) e inferiores (pico de torque) dos idosos. O biomarcador sanguíneo de hipertrofia muscular IGF-1 reduziu após a intervenção. Houve melhora da função endotelial (vasodilatação endotélio dependente), expressa pelo aumento do FSA e da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva. A vasodilatação endotélio independente, medida pelo FSA e CVA após nitroglicerina sublingual, mostrou-se preservada. Não foram observadas alterações dos parâmetros hemodinâmicos PAS, PAD, PAM e FC em função do treinamento físico. A morfologia microvascular, medida pelos diâmetros dos capilares do leito periungueal (DAF, DAP e DEF) e a função microvascular, medida pela DCF, pela VDHmáx/VDHbas e pelo TVDHmáx nos capilares do leito periungueal não apresentaram modificações significativas após a intervenção. O perfil inflamatório, medido por usCRP, TNF- α , IL-6, sVCAM-1, sICAM-1 e ET-1 e oxidativo, medido pela oxLDL, mostrou-se preservado. A modulação autonômica cardíaca, através da VFC, incluindo os índices do domínio do tempo (HR, mean RR intervals, SDNN, RMSSD e pNN50) e do domínio da frequência (total power, LF, HF, LF/HF) não alteraram após a intervenção com exercício.

O programa de exercícios de força de AI sem RFS (Alta Intensidade) aumentou a massa magra (MMA e MMT), os índices musculares (IMMA e IMMT) e a força muscular dos membros superiores (FPM) e inferiores (pico de torque). Entretanto, o biomarcador sanguíneo de hipertrofia muscular IGF-1 não apresentou alteração. Houve melhora da função endotelial (vasodilatação endotélio dependente), expressa pelo aumento do FSA na hiperemia reativa pós-oclusiva. A musculatura lisa vascular (vasodilatação endotélio independente), medida pelo FSA e CVA após nitroglicerina sublingual, foi preservada. Os parâmetros hemodinâmicos PAS, PAD, PAM e FC não alteraram em função do treinamento físico. A morfologia microvascular, medida pelos diâmetros dos capilares do leito periungueal (DAF, DAP e DEF) e a função microvascular, medida pela DCF e pelo TVDHmáx não alteraram. Foi observada melhora da função microvascular, com o aumento da VDHmáx/VDHbas nos capilares do leito periungueal. Houve um aumento do risco cardiovascular medido pela usCRP.

O perfil inflamatório, medido por TNF- α , IL-6, sVCAM-1, sICAM-1 e ET-1 e oxidativo, medido pela oxLDL foi preservado. A modulação autonômica cardíaca, através da VFC, incluindo os índices do domínio do tempo (HR, mean RR intervals, SDNN, RMSSD e pNN50) e do domínio da frequência (total power, LF, HF, LF/HF) não foi alterada.

O programa de exercícios de força de BI com RFS (Restrição do Fluxo Sanguíneo) aumentou a massa magra (MMA e MMT), os índices musculares (IMMA e IMMT) e a força muscular dos membros superiores (FPM) e inferiores (pico de torque). O biomarcador sanguíneo de hipertrofia muscular IGF-1 aumentou após a intervenção. Houve melhora da função endotelial (vasodilatação endotélio dependente), expressa pelo aumento do FSA e da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva. A vasodilatação endotélio independente, medida pelo FSA e CVA após nitroglicerina sublingual, foi preservada. A redução dos níveis pressóricos (PAS, PAD e PAM), sem alteração da FC, mostrou que os parâmetros hemodinâmicos melhoraram em função do exercício físico. A morfologia microvascular medida pelos diâmetros dos capilares do leito periungueal (DAF, DAP e DEF) e a função microvascular, medida pela DCF, foi preservada. Houve melhora da função microvascular, medida pelo aumento da VDHmáx/VDHbas e redução do TVDHmáx nos capilares do leito periungueal. O perfil inflamatório, medido pela usCRP, TNF- α , IL-6, sVCAM-1, e ET-1 e oxidativo, medido pela oxLDL, foi preservado. Entretanto, houve redução do sICAM-1. A modulação autonômica cardíaca, através da VFC, incluindo os índices do domínio do tempo (HR, mean RR intervals, SDNN, RMSSD e pNN50) e do domínio da frequência (total power, LF, HF, LF/HF), foi mantida.

7 DISCUSSÕES

A presente tese de doutorado estudou o efeito de três meses (36 sessões) de um programa de exercícios de força de BI, realizados com e sem RFS e de AI sem RFS sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos saudáveis.

A hipótese desse trabalho foi que o exercício de força com intensidade de 30 % de 1 RM associado a uma restrição sanguínea imposta ao leito vascular de forma mecânica, de 50 % da PAS de repouso, seria capaz de promover adaptações crônicas positivas como o aumento da massa magra e da força muscular preservando a saúde vascular de idosos. Nesse sentido, os achados evidenciaram efeitos benéficos sobre vários aspectos avaliados neste trabalho de pesquisa.

Há um consenso na literatura especializada que o TF é recomendado como forma de prevenção e tratamento, não farmacológico, para promover adaptações musculares positivas ao longo do processo de envelhecimento (MARCK et al., 2011; BORDE et al., 2015). As atuais recomendações voltadas aos aumentos da massa magra e da força muscular em idosos, centram-se em programas de exercícios resistidos com intensidades elevadas, entre 70–80 % da carga máxima de esforço (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a). No entanto, para muitos indivíduos com idade superior a 65 anos, em especial aqueles vulneráveis, a utilização de AI sobre o aparelho osteomioarticular pode ser limitante ou até mesmo contraindicada. Deste modo, estudos avançaram no sentido de buscar intervenções com exercício físico capazes de promover potenciais efeitos musculares através da aplicação de baixas cargas de esforço. Neste sentido, o TF, realizado com intensidades que variam de 20–50 % de 1 RM associado ao estímulo restritivo para o fluxo sanguíneo, vem demonstrando ser uma alternativa eficaz para o aumento dos níveis de força e massa musculares em sujeitos intolerantes a cargas elevadas (LOENNEKE; PUJOL, 2011; KARABULUT et al., 2010). Assim, a proposta do TF realizado com RFS é a obtenção de resultados similares ou até mesmo superiores aos protocolos tradicionais de AI, no que tange aos incrementos da massa magra e da força muscular, através da utilização de cargas baixas, que por vezes, podem ser equivalentes àquelas utilizadas em atividades diárias do cotidiano.

Em nosso estudo, comparando os grupos CON, AI e RFS, os resultados da massa magra observados estão em concordância com os disponíveis na literatura sobre exercício de força. Como era esperado, não foram observadas modificações da massa magra no grupo que realizou exercício de força com intensidade de 30 % de 1 RM sem RFS (grupo CON). Em contraste, o grupo que realizou TF com intensidade de 70 % de 1 RM (grupo AI) e aquele que realizou exercício com intensidade de 30 % de 1RM com restrição sanguínea associada (grupo RFS) apresentaram aumentos na MMA, no IMMA, na MMT e no IMMT (Tabela 3).

Além disso, constatou-se que o grupo CON não apresentou diferença da força muscular após a intervenção. Diferentemente, os grupos AI e RFS apresentaram aumentos significativos da FPM e do pico de torque após o treinamento físico. Na comparação intergrupo, foram observadas diferenças da FPM entre AI-CON e RFS-CON ($P < 0,001$). O trabalho total não alterou significativamente em AI e RFS. A potência média aumentou significativamente somente no AI (Tabela 4).

A não responsividade ao exercício de BI provavelmente ocorreu pela falta de resposta muscular às cargas baixas de esforço. De acordo com o ACSM, o treinamento de BI não fornece estímulo adequado para produzir aumentos substanciais de força e/ou hipertrofia muscular. Para esses fins, são recomendados exercícios de força com intensidades superiores a 60–70 % de 1 RM (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009). Contudo, quando esse mesmo exercício de baixa carga é combinado com a RFS, os aumentos significativos são comparáveis a AI (SUGA et al., 2012; LAURENTINO et al., 2012; SLYSZ et al., 2015), comprovando que o estímulo oclusivo tem potencial efeito para promoção de desfechos musculares positivos mesmo que as cargas de esforço sejam baixas.

Os achados do nosso estudo estão em consonância com a literatura, que demonstra a eficácia de utilizar a restrição sanguínea em adição ao treinamento com baixa carga de esforço para potencializar as respostas musculares (TAKARADA et al., 2000a; 2000b; SHINOHARA et al., 1998; NIELSEN et al., 2012; FUJITA et al., 2007), atenuando as perdas da massa magra e da força muscular em idosos (FRY et al., 2010; TAKARADA et al., 2000a; VECHIN et al., 2015; GUALANO et al., 2010). Notadamente, nossos resultados reforçam os exibidos no delineamento crônico conduzido por Takarada et al. (2000a). Os autores confrontaram os efeitos dos exercícios com intensidade de 50 % de 1 RM com e sem RFS de 110 mmHg com aqueles com AI sem RFS (80 % de 1 RM) em mulheres idosas saudáveis pós-

menopáusicas, e constataram aumentos percentuais da AST muscular e da força isocinética similares nos grupos RFS e AI, mas não no grupo com intensidade de 50% de 1RM sem RFS (TAKARADA et al., 2000a).

Em nosso estudo, após o treinamento físico, observamos que a força isocinética de MI apresentou aumento de 3,9 %, 13,0 % e 13,4 % e a MMA alterou em - 0,6 %, 3,0 % e 4,9 % nos grupos CON, AI e RFS respectivamente. Já Takarada et al. (2000a) observaram incrementos médios da força isocinética dos MS de $1,04 \pm 1,2$ %, $22,6 \pm 2,0$ % e $18,4 \pm 1,5$ % e da AST do bíceps braquial e do braquial de 6,9 e 3,8 %, 18,4 e 11,8 % e 20,3 e 17,8 % nos grupos sem RFS, AI e RFS respectivamente.

Comparando a magnitude das diferenças encontradas em nosso estudo e no de Takarada et al. (2000a), podemos especular sobre o nível de RFS, intensidade do exercício e as adaptações musculares. É importante acentuar que, em nosso estudo, as respostas musculares foram verificadas com quase a metade do nível de RFS (110 vs. ~ 65 mmHg) e intensidade de esforço de 20 % de 1 RM a menos (50 vs. 30 %) e apenas quatro sessões a mais (32 vs. 36 sessões) que o delineamento de Takarada et al. (2000a). As evidências científicas disponíveis apresentam, na sua maioria, níveis restritivos sanguíneos supra sistólicos (SHINOHARA et al., 1998; TAKARADA et al., 2000b; OZAKI et al., 2015; FUJITA et al., 2007; FRY et al., 2010; ABE et al., 2005), que, podem exacerbar respostas fisiológicas cardiovasculares agudas (POTON; POLITO, 2014, PINTO; POLITO, 2015; VIEIRA et al., 2013; SPRANGER et al., 2015) e promover efeitos deletérios vasculares (JENKINS et al., 2013; RENZI, TANAKA, SUGAWARA, 2010). Até a presente data, somente um delineamento nessa temática, sendo um “estudo de caso com idoso” (GUALANO et al., 2010) avaliou o efeito de um programa de exercícios de força com baixo nível de restrição sanguínea (50 % da pressão de oclusão vascular total, ~ 65 mmHg) sobre as adaptações musculares. Por conseguinte, nossos resultados indicaram que, mesmo níveis restritivos vasculares abaixo dos valores pressóricos sistólicos, são capazes de potencializar as vias de sinalização metabólicas que levam à importantes respostas adaptativas morfofuncionais musculares em idosos.

Nossos achados mostraram que as adaptações musculares positivas promovidas pelo TF realizado com 70 % de 1 RM em idosos, estão em concordância com a literatura, incluindo o aumento da potência muscular. Estudo de Frontera et al. (1988) exibiu aumento da AST total muscular e da força muscular em idosos através do TF de AI em apenas três meses de intervenção (FRONTERA et al., 1988).

Fiatarone et al. (1990; 1994) mostraram importantes resultados do TF em idosos, com intensidade de 80 % de 1 RM, em curto período de tempo (~ 5–10 semanas), sobre o aumento da AST e da força muscular (FIATARONE et al., 1990; 1994) e a potência muscular de idosos (FIATARONE et al., 1994) como observado no nosso estudo no grupo AI mas não no RFS. Outras pesquisas também pontuaram semelhantes respostas adaptativas musculares em idosos através do TF, incluindo com análises em biópsias musculares, revelando aumento da AST das fibras do tipo II (CHARETTE et al., 1991) e incrementos da massa magra, da força e da potência muscular (IZQUIERDO et al., 2001). Ainda que os estudos revelem o potencial efeito das recomendações tradicionais de TF sobre a musculatura em idosos, nosso estudo apresentou uma perda de *follow up* de 19,2 % (cinco voluntários) no grupo AI, em função de comprometimentos osteomioarticulares ao longo das sessões de exercício com intensidade de 70 % de 1 RM, o que não aconteceu no grupo que realizou exercício com 30 % de 1 RM com RFS.

Em nosso estudo, o IMMA, que de acordo com Baumgartner et al. (1998) funciona como um dos critérios de corte para diagnosticar a sarcopenia em idosos, aumentou no grupo RFS de $6,98 \pm 1,21$ para $7,36 \pm 1,05$ kg/m² (Tabela 3) (Δ pós-pré intervenção = $0,37 \pm 0,59$ kgf) (Figura 5), superando o ponto de corte para diagnóstico de sarcopenia de 5,45 kg/m² em mulheres e 7,26 kg/m² em homens. Já o IMMT aumentou de $7,77 \pm 1,47$ kg/m² para $8,22 \pm 1,28$ kg/m² no grupo RFS (Tabela 3), se aproximando do maior valor de corte para alto risco de incapacidades proposto por Janssen et al. (2004), de $\leq 5,75$ kg/m² em mulheres e se aproximam de $\leq 8,50$ kg/m² em homens. Esses resultados sugerem que o treinamento com RFS pode ser uma forma de intervenção para atenuar ou melhorar a sarcopenia e reduzir o risco de incapacidades associadas a senilidade, através dos aumentos nos índices musculares.

A força muscular dos MS, avaliada pela FPM apresentou um aumento (Δ pós-pré intervenção) de $4,65 \pm 1,31$ kgf após a intervenção no grupo RFS, superior (~1 kgf) ao Δ pós-pré intervenção de $3,49 \pm 2,24$ kgf encontrado no grupo AI após o treinamento (Figura 6). Nesse sentido, é importante ressaltar que a FPM foi mostrada ser uma boa preditora de desempenho funcional de tarefas diárias de idosos frágeis com idades entre 62–99 anos de idade no estudo de Geraldes et al. (2008) (GERALDES et al, 2008). Dessa forma, nossos resultados sugerem que o exercício

com RFS possa melhorar a funcionalidade para as atividades da vida diária em idosos, através do incremento da FPM.

Em nosso estudo, a FPM no grupo RFS chegou ao valor médio de $31,9 \pm 8,9$ kgf vs. $24,9 \pm 6,2$ kgf no grupo AI (Tabela 4), superando os critérios de corte de FPM de Lauretani et al. (2003), identificados como menor que 20 e 30 kg para mulheres e homens, respectivamente. No estudo epidemiológico *The Inchianti Study*, Lauretani et al., (2003) investigaram os fatores de risco associados a incapacidades, em uma amostra representativa de 1030 indivíduos, de ambos os sexos e com idades entre 20–102 anos. Os autores mostraram que o valor preditivo da FPM para o rastreamento de pessoas com limitações de mobilidade (aquelas que apresentam velocidade da marcha inferior a 0,8 m/s) é menor que 20 kg e 30 kg em mulheres e em homens, respectivamente (LAURETANI et al., 2013).

A força muscular de MI, avaliada pelo aumento do pico de torque da extensão do joelho, aumentou após a intervenção nos grupos AI e RFS, respectivamente (Δ pós-pré intervenção = $11,36 \pm 5,32$; $P < 0,001$ nm e $\Delta = 10,17 \pm 17,35$ nm; $P = 0,04$) (Figura 6). Goodpaster et al. (2006), observaram o declínio importante da força dos MI com o avanço da idade, chegando a valores três vezes maiores que aqueles encontrados para as reduções da massa magra ao ano. A força dos músculos extensores do joelho tem importantes implicações clínicas visto que foi mostrada preditora de incapacidades funcionais em idosos (RANTANEN et al., 1999; SCHROLL; AVLUND; DAVIDSEN, 1997). Em adição, os aumentos observados na força muscular de MI representam potencial benefício na redução dos riscos de quedas em idosos. As evidências científicas mostraram que as quedas são altamente prevalentes em idosos e estão associadas à incapacidades, morbidades e mortalidade (CUNHA; LOURENÇO, 2014; FULLER, 2000).

Com o intuito de explicar alguns possíveis fatores que poderiam estar relacionados com os valores pós-intervenção da MMA e da FPM, realizamos análises de regressões lineares que, embora fracas, identificaram associações entre os valores pós-intervenção do FSA na hiperemia reativa pós-oclusiva e os da MMA nos grupos CON ($r = 0,3274$; $P = 0,0343$), AI ($r = 0,3531$; $P = 0,0218$) e RFS ($r = 0,3555$; $P = 0,0179$) (página 99) e os da FPM nos grupos CON ($r = 0,4001$; $P = 0,0087$), AI ($r = 0,4452$; $P = 0,0031$) e RFS ($r = 0,3888$; $P=0,0091$) (Página 100). Estudos mostraram a importância do aumento do fluxo sanguíneo mediado pelo endotélio e da perfusão sanguínea muscular à insulina, à nutrientes e à aminoácidos, para promoção de

respostas anabólicas fisiológicas e aumento da síntese proteica através da sinalização da mTORC1 em jovens e idosos (TIMMERMAN et al., 2010; 2010). A fraca correlação observada em nossos resultados pode ser justificada, também, pelos achados de Dillon et al. (2011). A combinação entre o aumento do fluxo sanguíneo microvascular e a disponibilidade de aminoácidos fornecem estímulos anabólicos para o músculo esquelético em indivíduos jovens e idosos (DILLON et al., 2011).

Já a FPM e a MMA foram altamente correlacionadas entre si nos grupos CON, AI e RFS ($r = 0,8015$, $r = 0,7928$ e $r = 0,8379$; $P < 0,001$) (Páginas 99 e 100). Com base nos resultados observados, podemos concluir que há uma forte associação entre a massa magra e a força muscular em idosos em todas as formas de intervenção, incluindo 30 e 70 % de 1 RM e 30 % de 1 RM com RFS. Aumentos da força muscular foram associados à hipertrofia muscular em idosos em resposta a programas de TF no estudo de Frontera et al. (1988). Nossos resultados estão em consonância com vários autores que demonstraram adaptações musculares positivas em idosos, através de protocolos tradicionais com altas cargas de esforço (FRONTERA et al., 1988; FIATARONE et al., 1990; 1994; CHARETTE et al., 1991; IZQUIERDO et al., 2001; SILVA et al., 2013; BORDE; HORTOBÁGYL; GRANACHER, 2015) e aqueles com RFS (KARABULUT et al., 2010; TAKARADA et al., 2000a; 2000b; FUJITA et al., 2007; FRY et al., 2010; VECHIN et al., 2015; LAURENTINO et al., 2012) e que essas respostas musculares não são observadas através de exercícios com intensidades baixas de esforço (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009a, 2009b).

Em suma, a melhora dos parâmetros musculares observados em nosso estudo representam grande relevância clínica, uma vez que os baixos valores da massa apendicular (BUNOUT et al., 2011) e da força muscular (METTER et al., 2002) foram mostrados preditores de mortalidade em idosos, reforçando a importância das medidas preventivas e formas de intervenção para a sarcopenia associada ao avanço da idade.

Os IGFs são polipeptídicos produzidos pelo fígado, que podem ser estimulados pelo GH. Nossos resultados mostraram que as concentrações plasmáticas de IGF-1 reduziram no grupo CON, não se alteraram no grupo AI e aumentaram no grupo RFS (Tabela 7). Takarada et al. (2000b) foram um dos pioneiros a evidenciar que o exercício de força muscular combinado com restrição sanguínea, mesmo realizado com BI (20 % de 1 RM), é capaz de promover incremento das respostas endócrinas. Posteriormente, outros estudos confirmaram os achados de Takarada et al., (2000b),

mostrando que o exercício com RFS promove incremento agudo do GH em adultos jovens (PIERCE et al., 2006; REEVES et al., 2006; TAKANO et al. 2005) e em idosos (PATTERSON et al., 2013).

O aumento da concentração plasmática de IGF-1 observado no grupo com RFS (Tabela 7), apoia-se nos achados de Abe et al. (2005), que relataram um aumento de 24 % no IGF-1 em jovens, após 24 sessões de exercício, com cargas mecânicas baixas associado à restrição sanguínea (20 % de 1 RM; 240 mmHg), o que não foi observado no controle que realizou o exercício com a mesma intensidade e volume (ABE et al., 2005). Diferentemente, Jansen et al. (2016) não constataram aumento do IGF-1 após o exercício com RFS. No entanto, as diferenças metodológicas entre o nosso estudo e o de Jansen et al. (2016) dificultam as comparações entre os resultados. Janssen et al. (2016) realizaram exercício aeróbio, por período de 20 dias em jovens treinados, diferentemente do nosso estudo, onde foi realizado exercício de força, em período superior (total de 36 dias), em idosos sedentários. Embora os autores tenham observado aumento da força muscular, é possível que esta tenha sido decorrente de uma adaptação neural ao treinamento.

Observou-se que os estudos com RFS também mostram respostas agudas frente à síntese de IGF-1 controversas. Takano et al. (2005) mostraram aumento do IGF-1 após o TF com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS (160–180 mmHg), sem alterações no controle. No entanto, outros estudos que avaliaram as respostas agudas do treinamento com RFS (20 % de 1 RM; RFS = 200 mmHg; 135–186 mmHg e 110 mmHg, respectivamente), não observaram aumentos do IGF-1 em jovens ativos (FUJITA et al., 2007), em jovens e idosos sedentários (MANINI et al., 2012) e em idosos (PATTERSON et al., 2013), até mesmo após o exercício de AI (80 % de 1 RM) (MANINI et al., 2012).

Após três meses, o grupo CON, apresentou redução do IGF-1 (Tabela 7). Em condições fisiológicas, o IGF-1 mostrou-se menor em idosos comparando com indivíduos jovens (MANINI et al., 2012), como observado em duas medidas de baseline de jovens e idosos, respectivamente ($273,2 \pm 34,8$ ng/ml e $269,0 \pm 22,6$ ng/ml vs. $116,9 \pm 10,2$ ng/ml e $125,8 \pm 10,0$ ng/ml) e, três meses de exercício com intensidade tão baixa (20 % de 1 RM), não foi capaz de conter os declínios hormonais associados ao envelhecimento.

Em nosso estudo o IGF-1 não alterou no grupo AI após a intervenção (Tabela 7). Resultado similar, mas em estudo que avaliou os efeitos agudos do exercício com

jovens, foi observado por Kraemer et al. (1985). Os autores não encontraram alterações do IGF-1 após o protocolo de exercícios de força de AI (70–85 % de 1 RM, oito exercícios; três séries com dez repetições com um minuto de intervalo de descanso), somente foram observados aumentos do La, GH, CK ($P < 0,05$), indicando que as concentrações séricas de IGF-1 independem dos mecanismos estimuladores de GH (de aumentos nas concentrações de GH) (KRAEMER et al., 1985).

Em nosso estudo o treinamento do grupo AI foi realizado com alta carga de esforço, seguindo as recomendações do ACSM (2009a) para aumento da ativação das fibras musculares de contração rápida e, conseguinte incrementos da massa magra e da força muscular em idosos. No entanto, podemos especular, que os resultados de IGF-1 encontrados nesse grupo podem ser explicados, em parte, pelo volume de treinamento utilizado, corroborando com os achados de West et al. (2009). West et al. (2009) compararam duas condições de TF de AI, com mesmas intensidades de esforço (90–95 % de 1 RM), mas com volumes diferentes e mostraram que agudamente, o exercício de força com alto volume, aumentou significativamente as concentrações de GH, IGF-1 e testosterona, sem alterações na condição de exercício de menor volume de treinamento ($P > 0,05$).

Já Wilborn et al. (2009) mostraram a importância tanto da intensidade como do volume do exercício de força às respostas musculares. Em delineamento agudo *cross over*, compararam dois protocolos de TF com intensidades diferentes, sendo o protocolo 1 (P1) exercício com intensidade de 60–65 % de 1 RM (quatro séries com 18–20 repetições) e o protocolo 2 (P2) exercício com intensidade de 80–85 % de 1 RM (quatro séries com oito a dez repetições). O volume de exercícios em P1 foi maior que em P2 ($P = 0,001$). Os autores observaram que o IGF-1 aumentou de forma similar em ambas as condições, duas horas após o treinamento. Foram observados, também, aumentos similares em ambos os protocolos para a expressão de genes envolvidos nas respostas hipertróficas e miogênicas. Comparando com os achados do grupo AI da nossa pesquisa, que realizou o exercício de força com intensidade de 70 % de 1 RM, sendo três séries com dez repetições, podemos observar que, embora tenhamos utilizado intensidade de exercício similar ao protocolo P1 do estudo de Wilborn et al. (2009) (60–65 % de 1 RM), este último foi realizado com um volume de exercícios superior (quatro séries com 18–20 repetições) ao nosso, podendo ser uma possível justificativa a não modificação do IGF-1 no grupo AI do nosso estudo.

É de conhecimento da comunidade científica, que o TF potencializa respostas

hormonais agudas, à exemplo da testosterona, do GH e do IGF-1 e, a magnitude desse incremento depende da manipulação das variáveis da prescrição de um programa de exercícios, ou seja, da intensidade, do volume (GOTSHALK et al., 1997), do intervalo de descanso (KRAEMER et al., 1987) e da massa muscular envolvida no movimento (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Assim, o exercício de força com intensidade moderada à alta (KRAEMER et al., 1992; KRAEMER; RATAMESS, 2005) com intervalos de descanso curtos (BURESH; BERG; FRENCH, 2009;) envolvendo grandes grupamentos musculares (HANSEN et al., 2001; KRAEMER; RATAMESS, 2005) e alto volume (WILBORN et al., 2009) parecem maximizar o aumento pós-exercício de GH, IGF-1, testosterona e cortisol, em comparação com protocolos de baixo volume e intensidade e longos períodos de descanso.

Em nosso estudo, embora o IGF-1 não tenha se alterado após a intervenção de AI (Tabela 7), as adaptações musculares foram positivas, com aumentos significativos na MMA, MMT, IMMA e IMMT (Tabela 3), assim como na FPM, no pico de torque e na potência média (Tabela 4). Essas respostas podem ser explicadas também, em parte, por achados de West et al. (2010). Os autores investigaram se os aumentos da força e a hipertrofia muscular, adaptações crônicas do TF, eram promovidos pelo incremento das respostas hormonais. Assim, treinaram jovens durante 15 semanas sob duas condições de exercício, uma com baixo volume de treinamento (BV) e outra com alto volume de treinamento (AV), de forma a evocar respostas hormonais agudas menores ou maiores nessas condições, respectivamente. Na condição de BV, os indivíduos treinaram três a quatro séries de oito a doze repetições de flexão do cotovelo com intensidade de aproximadamente 95 % de 10 RM, até a falha mecânica e, na condição AV, os indivíduos treinaram o mesmo protocolo de BV mais adicionaram cinco séries de dez repetições de extensão e flexão dos joelhos – *super sets*, uma série para cada exercício sem intervalo entre elas, com intensidade de aproximadamente 90 % de 10 RM. Os intervalos de descanso entre os exercícios de membros superiores e inferiores foram 120 e 60 segundos, respectivamente. Os autores observaram que houve um aumento significativo do GH, IGF-1 e da testosterona imediatamente após AV, atingindo o pico em 15 minutos após AV, sem alterações no BV. A AST e a força muscular aumentaram em BV e AV, sem diferença entre essas condições. Os resultados mostraram aumentos da força e hipertrofia dos músculos exercitados sem melhorias adicionais na condição AV após 15 semanas de TF, apesar das diferenças na disponibilidade de

hormônios anabólicos no período imediato de pós-exercício.

Nossos resultados sugerem que os mecanismos locais são de relevância também na regulação da síntese proteica muscular que ocorre com o TF e que as alterações agudas de IGF-1 não refletem exclusivamente nas adaptações musculares com o treinamento de resistência. Mesmo que o IGF-1 tenha mostrado desempenhar importante papel na miogênese, estimulando a proliferação e a diferenciação de células satélites (FLORINI; EWTON; COOLICAN, 1996), estudos demonstram que o aumento da síntese proteica e/ou da ativação de células satélites (HAWKE; GARRY, 2001), em função do TF, pode ser estimulado por vários mecanismos biológicos, incluindo endócrinos e os fatores de regulação miogênica (KIM; CROSS; BAMMAN, 2005).

Diante das especulações sobre o baixo volume ter explicado não aumentar o IGF-1 no grupo AI do nosso estudo (70 % de 1 RM e baixo volume = sem resultado de IGF-1), nossa atenção centrou-se em buscar evidências científicas que mostrem o por quê do IGF-1 ter aumentado no grupo RFS (30 % de 1 RM com RFS e baixo volume = aumento do IGF-1), já que o volume foi o mesmo do grupo AI. Embora nossos resultados estejam em consonância com o estudo de Abe et al. (2005), que também observaram aumento do IGF-1, os autores não apresentaram explicações fisiológicas sobre esse biomarcador. Ainda assim, os achados de Abe et al. (2005) foram observados com amostras de jovens, que realizaram TF (*leg press* e cadeira extensora, sendo três séries com 15 repetições) com intensidade de 20 % de 1 RM com RFS de 240 mmHg, duas vezes por dia, durante 12 dias, o que difere, em alguns aspectos metodológicos do nosso estudo. Mais estudos de TF com RFS são necessários de forma a investigar as respostas do IGF-1 após o treinamento.

O endotélio desempenha papel importante na regulação do tônus vascular e na manutenção da homeostase vascular (RUBANYI, 1993; GLASSER; SELWYN; GANZ, 1996). A disfunção endotelial é considerada o primeiro estágio da doença aterosclerótica, caracterizando-se por um estado vasoconstritor, pró-coagulativo, pró-proliferativo e pró-inflamatório (VITA; KEANEY et al., 2002; BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003; WIDLANSKY et al., 2003; SZMITKO, 2003). A disfunção endotelial está relacionada a vários fatores de risco para a aterosclerose, incluindo obesidade (WEI et al., 1999), diabetes mellitus (JOHNSTONE et al., 1993), hipertensão arterial (TADDEI et al., 1995), dislipidemia (CREAGER et al., 1990), tabagismo (OCKENE; MILLER, 1997) e envelhecimento (TADDEI et al., 1995; CELERMAJER et al., 1994).

Se por um lado, a baixa aptidão cardiorrespiratória tem sido demonstrada como um importante preditor independente de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (WEI et al., 1999), por outro, evidências demonstram que o treinamento físico é capaz de promover melhora estrutural e/ou funcional dos vasos sanguíneos de indivíduos saudáveis (GALETTA et al., 2006; DINENNO et al., 2001; BOUSQUET-SANTOS; SOARES; NÓBREGA et al., 2005), idosos (GALETTA et al., 2006; DE SOUZA et al., 2000; DOBROSIELSKI et al., 2009; EGANA et al., 2010; ANTON et al., 2006) e naqueles com doenças cardiovasculares e metabólicas já diagnosticadas (NOBRE, et al., 2016; NAOKI et al., 2012; LEE; BLAIR, 2002; MAIORANA et al., 2000; 2001; VONA et al., 2009).

Em nossos resultados, observamos que o exercício de força com RFS promoveu melhora da vasodilatação endotélio dependente, medida pelos aumentos do FSA e da CVA, na hiperemia reativa pós-oclusiva através da pletismografia de oclusão venosa, técnica descrita há mais de 100 anos por Hewlett e Van Zwaluwenburg (HEWLETT; VAN ZWALUWENBURG, 1909) e utilizada amplamente no estudo da fisiologia vascular (JOYNER; DIETZ; SHEPHERD, 2001). O aumento do FSA, na hiperemia reativa pós-oclusiva também foi observado nos grupos que realizaram exercícios de força com intensidades de 30 e 70% de 1RM, ambos sem restrição sanguínea. Entretanto, o aumento da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva foi observado no grupo BI, sem alterações no grupo AI (Tabela 5).

Evidências científicas exibem um progressivo declínio do fluxo sanguíneo e da CV, em resposta a acetilcolina, com o avanço da idade, chegando à redução de 25 % da vasodilatação mediada pelo endotélio em indivíduos sedentários. Entretanto, as respostas do fluxo sanguíneo e da CV à acetilcolina em adultos jovens (22–35 anos) e idosos (50–76 anos) treinados são maiores do que seus pares sedentários (DE SOUZA et al., 2000). Assim como foi observado em nosso estudo, De Souza et al. (2000) mostraram que três meses de exercício regular promoveu aumento da vasodilatação endotélio dependente (fluxo sanguíneo e CV periféricas em resposta à acetilcolina) em indivíduos adultos jovens e idosos, ambos previamente sedentários (DE SOUZA et al., 2000). Dessa forma, indivíduos de diferentes faixas etárias e sem praticarem atividade física regular, podem ter benefícios no âmbito vascular através de programas de exercício físico supervisionado em apenas três meses.

Resultados clinicamente relevantes sobre saúde vascular e aptidão funcional de idosos foram exibidos por Wesch et al. (2008). Os autores mostraram associação

significativa entre função vascular, medida pelo aumento da DFM da artéria braquial, e maiores scores de funcionalidade física em idosos, pelo *Physical Functional Performance Test* (PFP-10, baseada no desempenho de dez atividades da vida diária) (CRESS et al., 1996; CRESS et al., 2005). A partir dos resultados deste estudo, podemos especular que intervenções com exercício físico, incluindo os protocolos de exercício de força do nosso estudo, destinadas a preservar ou melhorar a função vascular periférica, podem reduzir as limitações funcionais e as dependências associadas ao processo fisiológico do envelhecimento, melhorando a qualidade de vida de idosos.

Existe um corpo de evidências que mostraram que a RFS, associada ou não com exercício físico, prejudicou agudamente a função endotelial em jovens saudáveis (TINKEN et al., 2009; THIJESSEN et al., 2009; JENKINS et al., 2013; RENZI, TANAKA, SUGAWARA, 2010; PAIVA et al., 2016), mas pareceu não afetar a saúde vascular de idosos (SCHREUDER et al., 2015; FRY et al., 2010).

Em jovens, Tinken et al. (2009) evidenciaram que 30 minutos de exercício físico sem e com RFS de 60 mmHg aumentou a DFM da artéria braquial somente na condição em que o fluxo anterógrado estava preservado (TINKEN et al., 2009). Thijssen et al. (2009) mostraram que 30 minutos de RFS a 50 e 75 mmHg induziu a disfunção endotelial, o que não aconteceu a 25 mmHg, indicando que existe uma relação de dose-resposta entre nível crescente de RFS e a disfunção endotelial (THIJESSEN et al., 2009). Jenkins et al. (2013) observaram que o aumento do fluxo retrógrado induzido pela OV de 220 mmHg foi associado ao aumento de marcadores de apoptose de células endoteliais, produzindo um fenótipo endotelial pró-aterogênico (JENKINS et al., 2013). Paiva et al. (2016) observaram que 20 minutos de exercício de *handgrip* com e sem RFS (60 % da CVM; RFS = 80 mmHg) aumentou a DFM 15 minutos após o exercício sem RFS (~ 64,09 %, $P = 0,001$), sem alteração da condição RFS (~ -12,48 %, $P = 0,252$), retornando aos valores basais 60 minutos após o exercício, sem diferença significativa entre as condições de exercício (PAIVA et al., 2016).

Em contraste aos efeitos negativos agudos sobre o endotélio de jovens, Schreuder et al. (2015) evidenciaram, em idosos, que 30 minutos com RFS de 30 e 60 mmHg não alteraram a DFM da artéria braquial (SCHREUDER et al., 2015) e Fry et al. (2010) não observaram alterações de marcadores associados a trombose 15

minutos após o exercício de extensão dos joelhos com RFS (20% de 1RM; 200 mmHg) (FRY et al., 2010).

No entanto, cronicamente, exercícios realizados com restrição mecânica imposta ao leito vascular, que por sua vez, aumentam o fluxo sanguíneo retrógrado, mostraram melhorar a função endotelial, observada através do aumento do fluxo sanguíneo na hiperemia reativa pós-oclusiva de jovens (PATTERSON; FERGUSON, 2010) e de idosos (SHIMIZU et al., 2016) e da CV de jovens (FAHS et al., 2012), estando de acordo com os resultados encontrados no nosso estudo, ainda que somente Shimizu et al. (2016) tenham estudado esse método de treinamento com idosos.

Resultados divergentes foram encontrados por Kim et al. (2017). Os autores mostraram que quatro semanas de exercício com intensidade de 20 % da CVM com RFS (30 % acima da PAS; ~ 150 mmHg em jovens e ~ 160 mmHg em idosos) aumentou o FSA e a CVA na hiperemia pós-oclusiva em jovens mais não em idosos (KIM et al., 2017), diferentemente dos resultados observados no nosso estudo. É possível que as diferenças metodológicas, que incluíram tempo de treinamento, tipo de exercício, volume de exercício e nível de RFS, expliquem, em parte, as respostas vasculares contraditórias encontradas no nosso estudo e no de Kim et al. (2017).

Já Credeur et al. (2011) e Bond et al. (2017) observaram resultados negativos sobre a saúde vascular de jovens através do exercício com RFS, divergindo dos achados de Kim et al. (2017). Credeur et al. (2011) mostraram que um mês de exercício com *handgrip* com RFS de 80 mmHg (20 minutos, três vezes por semana) diminuiu a DFM da artéria braquial em ~ 30 % e, na condição sem RFS, observaram um aumento de ~ 24 % (CREDEUR et al., 2011). Em adição, Bond et al. (2017) observaram que três semanas de TF de extensão do joelho com RFS (30 % de 1 RM; RFS = 2/3 da PAS) reduziu o fluxo sanguíneo da hiperemia reativa pós-oclusiva, sem alteração vascular no membro contralateral não treinado (BOND et al., 2017).

Outros estudos mostraram que o exercício com RFS não alterou uma série de parâmetros indicadores de saúde vascular e ao prognóstico de doenças cardiovasculares em jovens e idosos (YASUDA et al., 2014; CLARK et al., 2011; OZAKI et al., 2013; FRY et al., 2010; MADARAME et al., 2010). Embora não tenham sido medidos em nosso estudo, o índice vascular tornozelo-braquial, medida padrão ouro usada para detectar doença vascular periférica (YASUDA et al., 2014; CLARK et al., 2011), a dilatação mediada pelo fluxo sanguíneo, indicador de função endotelial

(YASUDA et al., 2014), a velocidade da onda de pulso, medida de rigidez arterial periférica (CLARK et al., 2011), a complacência arterial carotídea (OZAKI et al., 2013) e o sistema de coagulação sanguínea, através da análise de biomarcadores sanguíneos medidos clinicamente para detectar trombose vascular (FRY et al., 2010; YASUDA et al., 2014; MADARAME et al., 2010; CLARK et al., 2011) não alteraram em estudos envolvendo exercício com RFS, ampliando a possibilidade de discussões sobre o potencial dessa intervenção na preservação da saúde.

Ainda que o método de treinamento esteja em curso há aproximadamente 40 anos, poucos foram os delineamentos que mostraram resultados robustos sobre a reatividade vascular de idosos. Alguns autores demonstraram ser o treinamento com RFS benéfico à saúde cardiovascular (SHIMIZU et al., 2016; PATTERSON; FERGUSON, 2010; FAHS et al., 2012) e não causar prejuízo ao endotélio vascular (YASUDA et al., 2014; CLARK et al., 2011; OZAKI et al., 2013; KIM et al., 2017). Por outro lado, a falta de padronização metodológica encontrada nos diversos trabalhos de pesquisa disponíveis dificulta a comparação com os nossos resultados (SCHREUDER et al., 2015; YASUDA et al., 2013; SHIMIZU et al., 2016).

Com relação ao exercício de força tradicional, evidências com intervenção de curto prazo (~ quatro semanas), mostraram melhorias na função endotelial de indivíduos jovens (ALLEN et al., 2003; ALOMARI; WELSCH, 2007; HEFFERNAN et al., 2009; TANIMOTO et al., 2009), idosos (DOBROSIELSKI et al., 2009) e com doença cardiovascular (VONA et al., 2009; WILLIAMS et al., 2007). Nossos achados, estão de acordo com o estudo de Dobrosielski et al. (2009), que observaram aumento do fluxo sanguíneo na hiperemia reativa pós-oclusiva em idosos (DOBROSIELSKI et al., 2009).

Por outro lado, as evidências científicas exibem aumento da CV de idosos através de programas de exercício de força (ANTON et al., 2006; EGANA et al., 2010) ou não alteração da mesma (KIM et al., 2017).

Miyachi et al. (2005) mostraram que a CV periférica é maior em treinados de meia idade que seus pares sedentários (MIYACHI et al., 2005). Anton et al. (2006) mostraram programas de exercício de força para idosos que podem melhorar a CV periférica (ANTON et al., 2006) e, esses resultados benéficos podem ser observados em mulheres idosas pós-menopáusicas (EGANA et al., 2010).

Nossos achados coincidem com os exibidos por Kim et al. (2017) que não observaram aumento da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva em idosos após quatro semanas de TF com intensidade de 75 % da CVM (KIM et al., 2017).

Em nosso estudo, a CVA na hiperemia reativa pós-oclusão apresentou um delta pós-pré intervenção de $2,47 \pm 5,03$ FSA/mmHg no grupo AI (P = 0,08) (Figura 7). Embora, a alteração não tenha sido significativa, o fato de não ter ocorrido redução da mesma, evidencia um resultado clinicamente relevante frente as evidências de Miyachi et al. (2005) e Dineno et al. (1999) em idosos. Miyachi et al. (2005) observaram reduções da CV em indivíduos de meia idade (35–65 anos) comparados com adultos jovens (20–34 anos), ambos sedentários e, Dineno et al. (1999) mostram que essas reduções vasculares parecem contribuir para os declínios da perfusão sanguínea muscular e da capacidade funcional (DINENNO et al., 1999). Dessa forma, podemos especular o exercício de AI, que por sua vez foi capaz de preservar a CV, possa contribuir para a manutenção da funcionalidade com o avanço da idade.

A melhora da reatividade vascular encontrada em nosso estudo pode ser explicada por algumas adaptações benéficas nos vasos sanguíneos, promovidas pelo exercício físico. A força de cisalhamento do fluxo sanguíneo é um dos mais importantes moduladores fisiológicos das adaptações arteriais estruturais e funcionais em resposta ao exercício. As células endoteliais são responsivas à força de cisalhamento do fluxo sanguíneo modulando a sinalização intracelular, levando à expressão de genes reguladores em células endoteliais para suprimir a proliferação muscular, a inflamação e a aterogênese, mantendo a homeostasia vascular (ZHOU; LI; CHIEN, 2014).

Um mecanismo potencial para o aumento induzido pelo exercício na vasodilatação dependente do endotélio é o aumento da produção e/ou liberação de NO. O NO é um vasodilatador produzido em condições fisiológicas normais pelo endotélio vascular. O estímulo primário para a produção de NO pela eNOS, encontrada nos vasos sanguíneos é o *shear stress* (POHL et al., 1986; NIEBAUER; COOKE, 1996; LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008; TINKEN et al., 2010; VONA et al., 2009).

Durante o exercício físico, ocorrem ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos, modulados pelo sistema nervoso através da integração de sinais originados do córtex cerebral motor e dos receptores sensoriais periféricos, como os barorreceptores,

quimiorreceptores e mecanorreceptores, para atender a demanda metabólica da musculatura em atividade e manter a perfusão tecidual adequada (NÓBREGA et al., 2014, WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006; FADEL, 2013).

Durante o exercício físico ocorre redução do tônus vagal e ativação simpática, resultando em incremento da FC, da contratilidade do miocárdio, do VS, do DC e da PA. Ocorre venoconstrição, aumentando o retorno venoso e a pré-carga cardíaca que, por sua vez, aumentam o VS. Em adição, a vasoconstrição do leito visceral e dos músculos inativos, aumentam a RVP e a PA, preservando o DC disponível para a perfusão dos músculos ativos (NÓBREGA et al., 2014; LAUGHLIN, 1999).

O aumento da pressão de pulso, durante o exercício físico, leva ao incremento da força de cisalhamento do fluxo sanguíneo que, por sua vez, exerce um importante papel na regulação da função endotelial, promovendo vasodilatação mediada pela liberação do NO (OLIVEIRA; MYERS; ARAÚJO, 2011; NÓBREGA et al., 2014).

O aumento da velocidade do fluxo sanguíneo promove incremento do cisalhamento endotelial, resultando em maior expressão da eNOS e, conseqüente síntese e liberação de NO (NIEBAUER; COOKE, 1996; GREEN et al., 2004). Estudo realizado *in vitro*, mostrou que o estresse de cisalhamento laminar aumentou o RNAm da eNOS e a liberação do NO pelas células endoteliais (NORIS et al., 1995). No entanto, o papel essencial do endotélio na vasodilatação mediada pelo fluxo induzida pelo exercício físico foi confirmado de modelo experimental de cães (SESSA et al., 1994). O exercício crônico (dez dias), aumentou a produção de NO nas artérias coronárias e no leito microvascular (produção aumentada de nitrito, um derivado da L-arginina, em resposta à acetilcolina) e a expressão de genes da eNOS em células endoteliais da artéria aorta de cães (SESSA et al., 1994).

Além do NO, outros potenciais mediadores vasculares como a PGI₂ e o EDHF estão envolvidos nessa resposta (WIDLANSKY et al., 2003; POHL et al., 1986; NIEBAUER; COOKE, 1996; LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008; TINKEN et al., 2010; VONA et al., 2009). Isso porque o NO é responsável por 20–30% da resposta vasodilatadora na hiperemia reativa. Esse achado foi observado, através da infusão intra-arterial de *N^g-monomethyl-L-arginine* (L-NMMA, em português, N^g-monometil-L-arginina) – um inibidor da eNOS que, portanto, bloqueia a formação endotelial do NO – que resultou em diminuição do fluxo sanguíneo e aumento da RVP em repouso (TAGAWA et al., 1994).

A PGI₂ é sintetizada nas células endoteliais pela ação da enzima ciclo-oxigenase sobre o ácido araquidônico, após sintetizada, a PGI₂ atravessa a membrana da célula endotelial e se liga a receptores específicos na membrana plasmática das células musculares lisas, ativando a via de sinalização *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) *protein kinase A* (PKA), fazendo a fosforilação protéica no músculo liso vascular ocorrendo vasodilatação. Já o EDHF causa a hiperpolarização da célula muscular lisa do vaso sanguíneo, através da abertura de canais de K⁺ presentes na sua membrana, causando o efluxo deste íon do meio intracelular. A alteração no potencial de membrana promove redução do influxo de Ca²⁺ resultando em relaxamento da musculatura vascular (LUKSHA et al., 2009).

O aumento da força de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio e a diminuição da oferta de O₂ aos tecidos (hipóxia tecidual) são os principais estímulos para induzir a angiogênese segundo alguns estudos (HUDLICKA; BROWN, 2009). A redução de PO₂ tecidual leva à expressão de VEGF, uma proteína de sinalização endotelial envolvida na regulação da angiogênese, promovendo remodelação vascular, neovascularização (SHWEIKI et al., 1992; LARKIN et al., 2013; PETERSON et al., 2013; SHIMIZU et al., 2016; TAKANO et al., 2005; HOOD et al., 1998), proliferação de células endoteliais e aumento da permeabilidade da parede vascular (LEUNG et al., 1989). Estudo realizado *in vitro* mostrou que o NO é um poderoso indutor da liberação de VEGF (DULAK et al., 2000) e, os efeitos fisiológicos do VEGF parecem ser mediados, em parte, pelo NO (MORBIDELLI et al., 1996; ZICHE et al., 1997).

O VEGF induz à angiogênese atuando diretamente nas células endoteliais ao se ligar e ativar receptores de membrana pertencentes à família de receptores tirosina quinase, a exemplo de um dos receptores de VEGF, o VEGF-R2/KDR (GAVIN et al., 2007). Os níveis de RNAm do VEGF, regulados pelo HIF-1 α , são aumentados dentro de algumas horas em células expostas à hipóxia (BREEN et al., 1996; MINCHENKO et al., 1994; STEIN et al., 1995; SEMENZA et al., 1999). Durante o exercício físico, a PO₂ reduz consideravelmente regulando a expressão do RNAm do VEGF (BREEN et al., 1996; GUTE et al. 1996; GUSTAFSSON et al. 2002; GAVIN et al., 2007).

O exercício com RFS provoca menor estresse de cisalhamento vascular devido a diminuição do fluxo anterógrado causado pela inflação do torniquete em comparação com o fluxo sanguíneo em seu curso normal no exercício sem RFS (TAKANO et al., 2005). Por outro lado, o treinamento com RFS pode provocar hipóxia

tecidual devido à redução do aporte de O₂ pelo baixo fluxo sanguíneo (redução da PO₂) (LARKIN et al., 2013; DOWNS et al., 2014). Dessa forma, podemos especular que, houve redução do cisalhamento anterógrado em nosso delineamento e, conseqüente redução da PO₂, visto que o grupo RFS, realizou o programa de exercícios de força com restrição sanguínea de ~ 65 mmHg, mantida por aproximadamente quatro minutos, tempo total para as três séries de cada exercício (120 segundos de exercício mais dois intervalos de um minuto cada).

Estudos realizados com exercício físico associado ao estímulo restritivo, observaram aumento da expressão de fatores de crescimento vascular (LARKIN et al., 2013; PETTERSON et al., 2013; SHIMIZU et al., 2016), que podem explicar a melhora da função endotelial observada através do aumento do FSA e da CVA na hiperemia reativa pós-oclusiva, em resposta ao exercício no nosso estudo.

Larkin et al. (2013) mostraram que a hipóxia muscular promovida pelo TF com RFS (40 % de 1 RM; 220 mmHg) aumentou, agudamente, a expressão dos RNAm relacionados à adaptações vasculares incluindo o VEGF, VEGF-R2, HIF-1 α , iNOS e nNOS em adultos jovens saudáveis (18–30 anos), aumentando a angiogênese - formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes em um processo envolvendo migração e proliferação de células endoteliais já existentes. Os autores observaram um aumento de quatro vezes na expressão do RNAm do VEGF após o exercício com RFS (LARKIN et al., 2013). Takano et al. (2005) mostraram que, agudamente, o exercício de força com RFS (20 % de 1 RM; 160–180 mmHg) aumentou as concentrações de VEGF em adultos saudáveis (26–45 anos) (TAKANO et al., 2005). Já Patterson et al. (2013) observaram aumento das concentrações plasmáticas do VEGF após o exercício de força com RFS (20 % de 1 RM; 110 mmHg) em idosos (PETTERSON et al., 2013). Similarmente, Shimizu et al. (2016) observaram que quatro semanas de TF com RFS promoveu aumento das concentrações plasmáticas de VEGF de idosos saudáveis (SHIMIZU et al., 2016).

Em nosso estudo, observamos que as variáveis hemodinâmicas PAS, PAD e PAM reduziram após a intervenção no grupo RFS, sem alterações no CON e AI. Já a FC não alterou após o treinamento físico em nenhum dos grupos estudados (tabela 5). O efeito hipotensor encontrado no grupo RFS, foi observado na hiperemia reativa pós-oclusiva do antebraço através da pletismografia de oclusão venosa. A hiperemia reativa é um mecanismo metabólico de controle do fluxo sanguíneo local que ocorre quando o suprimento sanguíneo é bloqueado por determinado período (durante

segundos, minutos e horas) e, em seguida é liberado, aumentando o fluxo sanguíneo em relação ao normal para suprir o déficit tecidual de O₂ que ocorre durante o período de oclusão vascular. Podemos especular que no efeito hipotensor pode ser explicado, por uma positiva adaptação vascular local, pelo aumento da vasodilatação mediada pelo endotélio, através da liberação de metabólitos como o NO, a PGI₂ e o EDHF, decorrentes da isquemia e do aumento do *shear stress* por um endotélio funcional (WIDLANSKY et al., 2003; POHL et al., 1986; NIEBAUER; COOKE, 1996; LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008; TINKEN et al., 2010; VONA et al., 2009), onde o perfil inflamatório e oxidativo foi mostrado estar preservado em nosso estudo.

Em adição, é possível se especular que o programa de exercício de força com RFS poderia ter induzido a uma atenuação das respostas hemodinâmicas (redução da PA observada no grupo RFS), por uma melhora da atividade metaborreflexa. O treinamento físico tem demonstrado ser capaz de melhorar o controle da atividade metaborreflexa exacerbada em pacientes com insuficiência cardíaca coronariana (WANG et al., 2010).

Em nosso estudo medimos a vasodilatação endotélio independente, através do FSA e da CVA após administração da nitroglicerina sublingual e, observamos não haver alteração nos grupos do estudo após a intervenção (Tabela 5), indicando que o treinamento físico não modificou o músculo liso vascular na nossa amostra. Estudos anteriores comprovaram que o FSA em resposta ao nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina sublingual não modificaram com o avanço da idade (DONATO et al., 2008; DE SOUZA et al., 2000; GERHARD et al., 1996; BOTTINO et al., 2015).

Em estudo transversal, De Souza et al. (2000) não observaram diferenças na resposta vasodilatadora independente do endotélio (FSA em resposta ao nitroprussiato de sódio) entre indivíduos adultos jovens (22–35 anos) e idosos (50–76), treinados e sedentários. Em pacientes pós infarto agudo do miocárdio recente, Vona et al. (2009) também não observaram alteração no diâmetro vascular mediado pela nitroglicerina após um mês de treinamento físico, em diferentes condições de exercício, incluindo exercício de força, aeróbio e combinado (exercícios aeróbio e força) permanecendo inalterada mesmo após um mês de destreino (VONA et al., 2009). Os resultados dos estudos sugerem que o músculo liso vascular parece não modificar em jovens, idosos e em função do treinamento físico.

No presente estudo avaliamos a morfologia e os aspectos funcionais microvasculares através da Videocapilaroscopia do Leito Periungueal, técnica que

tem sido utilizada para avaliação da microcirculação do leito peirungueal (AGUIAR et al., 2006). Estudos que avaliaram a rede microvascular circulatória cutânea mostraram associação com risco de doenças cardiovasculares (ANTONIOS et al., 2001; IJZERMAN et al., 2003; SERNÉ et al., 2001) e metabólicas (MARANHÃO et al., 2016; KRAEMER-AGUIAR et al., 2008; 2010). Observamos que o treinamento físico com exercícios de força nas condições BI, AI e RFS, não alterou os diâmetros capilares, nas suas porções aferente, apical e eferente e a densidade capilar funcional (tabela 6), mostrando manutenção da integridade do lúmen vascular e da microperfusão sanguínea tecidual na nossa amostra. Houve aumento do $VDH_{m\acute{a}x}/VDH_{bas}$ nas condições AI e RFS e redução do $TVDH_{m\acute{a}x}$ nos grupos RFS (Tabela 6), sugerindo melhora da vasodilatação endotélio dependente e da velocidade de deslocamento das hemácias no leito microvascular. Esses resultados podem ser explicados pelo aumento do *shear stress*, promovido pelo exercício físico regular que, por sua vez foi descrito como estímulo potencial para a preservação e/ou melhora da função endotelial (LAUGHLIN; NEWCOMER; BENDER, 2008; GREEN et al., 2004; NIEBAUER; COOKE; FACC, 1996).

A inflamação tem papel importante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e metabólicas (WANG et al., 2011; 2014; VALEN; YAN; HANSSON, 2001; THIJSSSEN et al., 2007; VAN GUILDER et al., 2007; BAHIA, et al., 2006) e está associada ao processo biológico do envelhecimento (WANG et al., 2011; 2014; VALEN; YAN; HANSSON, 2001; THIJSSSEN et al., 2007; VAN GUILDER et al., 2007). Dessa forma, a mensuração de biomarcadores inflamatórios sistêmicos e vasculares podem prever riscos de eventos cardiovasculares e, também, verificar as adaptações crônicas promovidas por diferentes tipos de intervenções, como a realizada em nosso delineamento com exercício de força.

Em nosso estudo, observamos que a CRP não alterou nos grupos CON e RFS, mas aumentou no AI após a intervenção, indicando um aumento da inflamação no grupo que treinou a 70 % de 1 RM (Tabela 7). A CRP é considerada um marcador sensível da resposta inflamatória aguda e, um importante fator de risco para a aterosclerose e doença arterial coronária (SHAH et al., 2000; RIDKER; CUSHMAN, 1997; RIDKER et al., 2000a) e, com valor prognóstico estabelecido em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ANAND et al., 2005; CHIRINOS et al., 2005). Em estudo prospectivo de três anos com mulheres pós-menopáusicas saudáveis, Ridker et al. (2000a) observaram que a CRP foi o preditor mais forte de risco de eventos

cardiovasculares (RIDKER et al., 2000a).

Os resultados da CRP encontrados nos grupos CON e RFS são similares a outros estudos sobre exercício físico de BI com e sem restrição sanguínea (CLARK et al., 2011; MADARAME et al., 2013). Clark et al. (2011) não observaram alterações da CRP após a realização de exercícios físicos com intensidade de esforço de 30 % de 1 RM com RFS (30 % acima da PAS) (CLARK et al., 2011). Madarame et al. (2013) também não mostraram alteração da CRP após exercício com intensidade de 20 % de 1 RM com e sem RFS (200 mmHg) em indivíduos com doença cardíaca isquêmica (MADARAME et al., 2013).

Por outro lado, os estudos com exercício de força mostraram resultados divergentes sobre a concentração plasmática de CRP, como não alteração (LIBARDI, et al, 2012), redução (STEWART et al., 2007) e aumento (MARGELI et al., 2005; WEIGHT; ALEXANDER; JACOBS, 1991) e, que os aumentos da CRP podem estar associados à elevadas intensidades de exercício (MARGELI et al., 2005; WEIGHT; ALEXANDER; JACOBS, 1991). Os resultados da CRP no grupo AI estão de acordo com os achados de Fatouros et al. (2006) e Mendham et al. (2011). Fatouros et al. (2006) mostraram incremento da CRP após 12 semanas de TF em indivíduos saudáveis, que treinaram de duas à seis vezes por semana com intensidade superior a 70 % de 1 RM (FATOUROS et al, 2006). Mendham et al. (2011) observaram aumento da CRP após o exercício de força com intensidade de 80 % de 1 RM em indivíduos sedentários de meia idade (MENDHAM et al., 2011). Dessa forma, é possível que o aumento da inflamação, via CRP, no grupo que treinou a 70% de 1RM possa estar associada à intensidade do exercício.

Mostramos que a IL-6 não alterou após a intervenção com exercício físico em nenhum dos grupos estudados (tabela 7). A IL-6 é uma citocina inflamatória induzida pela IL-1 e pelo TNF- α e, foi mostrada estimular a síntese de CRP (SHAH, 2000). Níveis elevados de IL-6 foram associados ao aumento do risco de infarto do miocárdio em indivíduos aparentemente saudáveis (RIDKER et al., 2000b), sustentando o papel na inflamação mediada por citoquinas nos estágios iniciais da aterogênese. Em adição, níveis elevados de CRP e IL-6 foram associados ao aumento da mortalidade em idosos saudáveis (HARRIS et al., 1999).

Takarada et al. (2000b) mostraram aumento da concentração plasmática de IL-6 após exercício de força a 20 % de 1 RM com RFS (214 ± 7 mmHg), sem alteração no controle que realizou o exercício na mesma intensidade sem RFS (TAKARADA et

al., 2000b). Petterson et al. (2013) observaram resultados similares de IL-6 após os exercícios de extensão do joelho com e sem RFS (20 % de 1 RM; 110 mmHg) em idosos (PETTERSON et al., 2013), estando de acordo com os resultados encontrados em nosso grupo que treinou com intensidade de 30% de 1RM sem RFS, mas não com o encontrado no grupo de TF com RFS. É possível que as diferenças metodológicas, incluindo duração do treinamento, volume de exercício e nível de RFS, possam ter refletido na resposta da IL-6 no exercício com RFS, divergindo dos resultados encontrados no nosso estudo.

Prestes et al. (2009) mostraram que o TF promoveu redução da IL-6 em mulheres pós-menopausa (PRESTES et al., 2009). Outros estudos observaram que o TF não alterou os níveis plasmáticos de IL-6 em indivíduos de meia idade (LIBARDI, et al, 2012) e em idosos (BRUUNSGAARD; BJERREGAARD; SCHROLL, 2004; BELTRAN VALLS et al., 2014), resultados similares foram observados no grupo AI do nosso estudo.

O TNF- α não alterou após a intervenção em nenhuma das condições de exercício (Tabela 7). O TNF- α é uma citocina derivada dos macrófagos associados a placa ateromatosa das células endoteliais (BARATH et al., 1990) e, seus níveis circulantes mostraram-se elevados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (LEVINE et al., 1990) e naqueles pós-isquemia miocárdica com risco aumentado de eventos coronários recorrentes (RIDKER et al., 2000c).

Greiwe et al. (2001) e Prestes et al. (2009) mostraram reduções do TNF- α em idosos em função do exercício de força. Outros delineamentos não observaram alterações dos níveis plasmáticos de TNF- α com o TF (WHITE; CASTELLANO; MCCOY, 2006; LIBARDI, et al, 2012; BRUUNSGAARD; BJERREGAARD; SCHROLL, 2004; BELTRAN VALLS et al., 2014), resultados similares foram observados nos grupos do nosso estudo.

Embora a prática regular de atividade física promova efeitos protetores cardiovasculares e metabólicos, associadas à inflamação sistêmica crônica de baixo grau (PETERSEN; PEDERSEN, 2005), reduzindo as concentrações plasmáticas de CRP, IL-6 e TNF- α (PANAGIOTAKOS et al., 2005), resultados de alguns estudos ainda são conflitantes, não mostrando reduções de alguns deles (BRUUNSGAARD; BJERREGAARD; SCHROLL, 2004; DONGES; DUFFIELD; DRINKWATER, 2010).

Por outro lado, ainda que pesem os potenciais efeitos dos níveis aumentados dos biomarcadores CRP, IL-6 e TNF- α ao risco cardiovascular, a elevação dos

mesmos também mostraram relação com a diminuição da capacidade funcional e da força muscular, podendo ser utilizados como indicadores de incapacidades em idosos (PENNINX et al., 2004).

Revisando a literatura sobre exercício com RFS, pudemos encontrar poucos estudos que mostraram resultados sobre biomarcadores inflamatórios (CLARK et al., 2011; MADARAME et al., 2013; TAKARADA et al., 2000b; PETTERSON et al., 2013). Se, por um lado, poucas evidências disponíveis dificultam especular possíveis explicações mecanicistas dos nossos resultados, por outro mostra o caráter inédito e importância do nosso estudo em áreas do conhecimento onde novas formas de intervenção em populações com risco cardiovascular e declínios funcionais aumentados despertam grande interesse da comunidade científica.

Mostramos que não houve alteração do VCAM-1 após a intervenção nos três protocolos de treinamento, mas o ICAM-1 reduziu após a RFS, sem alteração no CON e A, indicando redução do perfil inflamatório no grupo RFS (Tabela 7).

As moléculas de adesão são proteínas de superfície celular expressas fisiologicamente pelas células endoteliais e medeiam a resposta leucocitária à inflamação (GEARING, A. J. H.; NEWMAN, 1993). Aumentos dessas moléculas foram evidenciados em cultura de células endoteliais em resposta à CRP (PASCERI et al., 2000), na doença aterosclerótica (PATEL et al., 1998) e na insuficiência cardíaca crônica (JESERICH; HORNIG, 1995).

Em nosso estudo houve redução do ICAM-1 no grupo RFS que pode ser um dos fatores explicadores da melhoria da função endotelial nesse grupo. Também nos grupos AI e CON houve aumento da vasodilatação endotélio dependente apesar de não observadas alterações nos níveis de ICAM-1 e VCAM-1. Dessa forma, a função endotelial não parece estar ligada somente ao estado inflamatório local. Outros estudos mostraram efeitos similares aos nossos como a preservação ou a redução das moléculas de adesão endotelial. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ADAMOPOULOS et al., 2001) e com doença cardíaca coronária (SCHUMACHER et al., 2006), observou-se redução de sICAM-1, sVCAM-1 após programas de exercício físico. Já em pacientes com doença vascular periférica submetidos ao treinamento físico não foram observadas reduções nas moléculas de adesão solúvel (SAXTON et al., 2008). Em jovens também não foram observadas alterações das moléculas de adesão após o treinamento físico (SMITH et al., 2000; PETRIDOU et al., 2007).

Mostramos que não houve alteração da ET-1 após a intervenção nos três protocolos de exercício de força (Tabela 7), sugerindo que nossa intervenção não promoveu aumento do tônus vascular. A ET-1 é um potente vasoconstritor mediado pelo endotélio (THIJSSSEN et al., 2007), cuja a expressão aumentada foi observada em diversas condições clínicas, incluindo a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca congestiva e a doença arterial coronária (MIYAUCHI; MASAKI, 1999; KELLY; WHITWORTH, 1999; TOUYZ; SCHIFFRIN, 2003).

Foram exibidos resultados divergentes do TF sobre a concentração plasmática de ET-1 em jovens (OZAKI et al., 2013; MAEDA et al., 2004). Ozaki et al. (2013) mostraram que o TF com intensidades de 75 % de 1 RM sem RFS e 30 % de 1 RM com RFS (160 mmHg) não alteraram as concentrações plasmáticas de ET-1 em jovens (OZAKI et al., 2013). Já Maeda et al., (2004) relataram redução da concentração plasmática de ET-1 após oito semanas de TF com intensidade de 80 % de 1 RM (MAEDA et al., 2004). Os nossos achados estão em concordância com os estudos crônicos com TF em idosos, que também não promoveram alterações das concentrações plasmáticas de ET-1 (CORTEZ-COOPER et al., 2008; MAEDA et al., 2006). Por outro lado, reduções das concentrações plasmáticas de ET-1 foram observadas com exercício aeróbio em jovens (MAELA et al., 2001) e em idosos (MAELA et al., 2003). Já em idosos, o exercício aeróbio com intensidade de 80 % do limiar ventilatório por 30 minutos, cinco dias por semana por três meses reduziu a ET-1 (MAEDA et al., 2003).

Estudos clínicos evidenciam aumento da formação de radicais livres e redução das defesas antioxidantes – o EO, na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DE WINTHER et al., 2005; GUZIK; HARRISON, 2007; DONATO et al., 2008; GRIENDLING; FITZGERALD, 2003; MOREAU; OZEMEK, 2017). O mecanismo pelo qual o EO promove disfunção endotelial é a inativação do NO pelo O₂⁻. O O₂⁻ reage com o NO inibindo sua bioatividade e gerando espécies reativas oxidantes secundárias, como o ONOO⁻, um mediador importante da peroxidação lipídica, incluindo a oxLDL, promovendo inflamação, perda da função endotelial e aterosclerose (GRIENDLING; FITZGERALD, 2003). A oxLDL induz à expressão de moléculas de adesão leucocitária e citocinas pró-inflamatórias (DE WINTHER et al., 2005; GUZIK; HARRISON, 2007; VALEN; YAN; HANSSON, 2001; BAHIA, et al., 2006).

Em nosso estudo mostramos que o programa de exercícios não alterou o perfil oxidativo, através do oxLDL, nas três condições de exercício (tabela 7). Alguns trabalhos científicos mostram o exercício físico regular como indutor de adaptações crônicas positivas, com melhora do sistema de defesa antioxidante, incluindo a superóxido dismutase (SOD), com suas três isoformas, a Mn-SOD mitocondrial, a Cu/Zn-SOD citoplasmática e a SOD extracelular, a glutathione peroxidase e catalase, e redução dos níveis de biomarcadores circulantes de EO (VICENTE et al., 2002; MCBRIDE et al., 1998; PARISE et al., 2005; DANTAS et al., 2016).

Estudos crônicos envolvendo o TF tradicional em idosos estão em consonância com nossos achados. Parise et al. (2005) mostraram melhora da atividade das enzimas antioxidantes que reagem com as EROs neutralizando-as, incluindo a catalase (82,5 %) e a Cu/Zn-SOD (75 %), sem mudanças da Mn-SOD e da proteína carbonilada (PARISE et al., 2005). Além disso, Beltran Valls et al. (2014) encontraram reduções da mieloperoxidase e tioredoxina redutase 1 (BELTRAN VALLS et al., 2014).

Por outro lado, o exercício de AI mostrou, agudamente, induzir o aumento de marcadores de EO plasmático, incluindo o aumento da proteína carbonilada, sem alteração da 8-hidroxideoxiguanosina e do malondialdeído após o exercício em jovens treinados (BLOOMER et al., 2007) e aumento da proteína carbonilada, sem alteração do hidroperóxido lipídico (HUDSON et al., 2008).

Dois estudos envolvendo exercício com RFS mostraram respostas agudas de biomarcadores oxidativos em jovens. Takarada et al. (2000b) forneceram resultado pioneiro sobre EO e exercício com RFS, mostrando que o TF com intensidade de 20% de 1RM com RFS de 214 mmHg não aumentou o peróxido lipídico, sendo esse resultado encontrado também na condição de exercício de mesma intensidade sem RFS. Similarmente, Goldfarb et al. (2008) também não observaram respostas oxidativas através das medidas da taxa de glutathione (razão da glutathione oxidada para a glutathione total) e de proteína carbonilada no sangue após o TF com intensidade de 30 % de 1 RM com RFS (20–40 mmHg abaixo da PAS, mantendo a saturação de O₂ de ~ 97 %). No entanto, essas respostas mostraram-se aumentadas no treinamento com intensidade de 70% de 1RM sem RFS (GOLDFARB et al., 2008).

Até a presente data, as explicações mecanicistas para as respostas agudas e adaptações crônicas promovidas pelo treinamento resistido tradicional e com RFS em diferentes biomarcadores inflamatórios e oxidativos ainda estão sem resposta. Evidências consistentes mostram a importância da força de cisalhamento do fluxo

sanguíneo para inibir múltiplos processos envolvidos na aterogênese, através da expressão de mediadores sintetizados pelo endotélio.

A importância clínica da hiperatividade simpática e diminuição da atividade parassimpática foi notória no final da década de 80, quando foi confirmado que a redução da VFC era um forte e independente preditor de mortalidade em pacientes após infarto agudo do miocárdio (BIGGER et al., 1992; KLEIGER et al., 1987; LA ROVERE et al., 1998). A disfunção autonômica cardíaca é comumente encontrada em condições clínicas como isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial (MURAD et al., 2013; VASEGHI; SHIVKUMAR, 2008), insuficiência cardíaca (BARRETTO et al., 2009), síndrome metabólica (LIAO et al., 1998), DM2 (SACRE et al., 2012), obesidade (DIETRICH et al., 2008; MURAD et al., 2013) e no envelhecimento (JANDACKOVA et al., 2016). De acordo com a Forçatarefa da *European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*, o estudo da VFC permite a compreensão dos efeitos agudos e das adaptações crônicas fisiológicas de intervenções e da fisiopatologia das doenças, como as cardiovasculares e metabólicas (GUIDELINES, 1996).

Em nosso estudo, observamos que a regulação autonômica cardíaca não foi influenciada pelos métodos de TF realizados, uma vez não houve alteração em nenhum dos índices da VFC, incluindo do domínio do tempo (HR, mean RR, SDNN, RMSSD e pNN50) e da frequência (total power, LF, HF e LF/HF) após o treinamento físico (Tabela 8). Embora as evidências científicas mostrem que a VFC reduz com o envelhecimento (UMETANI et al., 1998; STEIN et al., 2009), independentemente de doenças cardiovasculares e metabólicas ou uso de medicamentos relacionados à essas condições patológicas (JANDACKOVA et al., 2016), nossos achados com programa de exercício de força muscular mostraram preservar a modulação autonômica cardíaca.

A análise espectral da VFC pode fornecer um índice de comparação das atividades autonômicas simpática e parassimpática durante o exercício (YAMAMOTO; HUGHSON; PETERSON, 1991), como também no período pós exercício (HEFFERNAN et al., 2006, 2008; HENRIQUE et al., 2011; REZK et al., 2006; TREVIZANI et al., 2015). Heffernan et al. (2008) confirmaram que o TF com intensidade de 75 % de 1 RM, reduziu a potência total e o HF, sugerindo diminuição da modulação parassimpática cardíaca, e aumentou o LF e a razão LF/HF, caracterizando uma mudança no equilíbrio simpatovagal para um estado de maior

dominância simpática em jovens ativos (HEFFERNAN et al., 2008). Henrique et al. (2011) compararam diferentes intensidades de TF (controle, 50% e 70% de 1RM) sobre a VFC em jovens e observaram que o exercício de força de AI promoveu, agudamente, redução da modulação parassimpática e aumentos da modulação simpática e do balanço simpatovagal pós-exercício (HENRIQUE et al., 2011). Esses resultados sugerem que a realização de exercício de força promove alterações na modulação autonômica cardíaca, que permanecem no período de recuperação após a sessão de treinamento.

Rezk et al. (2006) verificaram alteração semelhante na modulação autonômica cardíaca após a realização do exercício de força com 80 % e 40% de 1 RM em jovens (REZK et al., 2006). Em comparação aos valores pré-exercício, o intervalo RR não mudou na sessão controle, mas diminuiu após o exercício nas condições 40 % e 80 % de 1 RM. O LF, HF e LF/HF não mudaram na sessão controle, mas o HF diminuiu, enquanto LF e LF/HF aumentaram de forma semelhante após o exercício nas sessões de 40 e 80 % de 1 RM. Nesse estudo, os protocolos diferiam tanto no volume (número de repetições) como na intensidade (sobrecarga), não sendo possível estabelecer claramente o impacto isolado da intensidade do exercício na modulação autonômica cardíaca pós-exercício. Os resultados de Henrique et al. (2011) e Rezk et al. (2006) mostraram que o aumento da modulação simpática cardíaca pós-exercício de força é dependente da intensidade do exercício, desde que seja realizado com mesmo volume (número de repetições).

Trevizani et al. (2015) observaram redução do HF e aumento do LF e LF/HF após 5–10 minutos de única sessão de TF com intensidade de 50 % de 1 RM em normotensos e hipertensos, sugerindo que o TF não promove estresse autonômico cardíaco adicional em indivíduos hipertensos controlados (TREVIZANI et al., 2015). Em consonância com os achados dos estudos anteriores, em delineamento agudo contrabalanceado, Ferreira et al. (2016) observaram que o exercício de caminhada com intensidade de 70 % do VO₂máx promoveu maior estresse autonômico e cardiovascular que as condições 40 % com VO₂máx com e sem RFS (~ 64 mmHg) (FERREIRA et al., 2016). Os resultados desses estudos sugerem que aumento do estresse autonômico parece estar associado à intensidade do exercício, independentemente da modalidade de exercício (força ou aeróbio).

Estudos agudos mostraram que uma única sessão de TF promove aumento do estresse autonômico cardíaco, caracterizado por uma redução na modulação vagal

cardíaca e um aumento da atividade simpática que persiste durante o período pós-exercício (HENRIQUE et al., 2011; REZK et al. 2006; HEFFERNAN et al., 2006; TREVIZANI et al., 2015), o que pode aumentar agudamente o risco cardiovascular, incluindo morte súbita e infarto agudo do miocárdio em indivíduos suscetíveis (THOMPSON et al., 2007).

É sabido que o envelhecimento promove adaptações deletérias sobre os sistemas cardiovascular (LAKATTA; LEVY, 2003) e autonômico (JANDACKOVA et al., 2016) e, que tais alterações, podem aumentar o risco de mortalidade cardiovascular em indivíduos idosos (MEAUME et al., 2016; TSUJI et al., 1996). A reativação parassimpática e a rápida recuperação da FC após o exercício (GOLDBERGER, 2006) mostraram-se associadas ao menor risco de eventos cardiovasculares (GLADWELL; SANDERCOCK; BIRCH, 2010; HUANG et al., 2005).

Por outro lado, cronicamente, os estudos exibem resultados conflitantes no sentido de observarem melhora e/ou não alteração da modulação autonômica cardíaca com o TF (COOKE; CARTER, 2005; CARTER et al., 2003; HU et al., 2009; KANEGUSUKU et al., 2015; MADDEN; LEVY; STRATTON, 2006). Em jovens, Cooke e Carter (2005) verificaram que oito semanas de TF (75–80 % de 1 RM) não alterou a VFC e a sensibilidade barorreflexa arterial (COOKE; CARTER, 2005). Resultados similares foram observados por Carter et al. (2003). Diferentemente, Hu et al. (2009) mostraram que dez semanas de TF melhorou o tônus vagal cardíaco em sedentários (HU et al., 2009). Em idosos, o TF com carga ajustada progressivamente ao longo dos oito meses de intervenção (50–80 % de 1 RM), não alterou a VFC (WANDERLEY et al., 2013). Por outro lado, em idosos, o TF de AI durante 16 semanas mostrou aumento da norepinefrina plasmática (PRATLEY et al., 1994) e Melo et al. (2007) encontraram aumento do LF e da razão LF/HF e redução do HF após 12 semanas de TF (75–80 % do pico de torque) (MELO et al., 2007).

Nossos resultados corroboram com os delineamentos de Wanderley et al. (2013) e de Kanegusuku et al. (2015). Em especial, Kanegusuku et al. (2015), mostraram que quatro meses de TF de AI não alteraram os índices da VFC (LF, HF e LF/HF) e a FC em idosos.

É possível que a função autonômica cardíaca nos nossos grupos de estudo seja menos sensível às respostas adaptativas promovidas pelo exercício de força durante um período de treinamento relativamente curto de três meses (SANDERCOCK; BROMLEY; BRODIE, 2005).

Por fim, o nível de RFS durante o exercício de força adotado neste trabalho, influenciou o desenvolvimento de adaptações crônicas sobre a massa magra, a força muscular, a função endotelial, os perfis inflamatório e oxidativo e a modulação autonômica cardíaca.

CONCLUSÕES

Três meses de um programa de exercícios de força realizado com carga reduzida de esforço (30 % de 1 RM) associado a restrição vascular mecânica de aproximadamente 65 mmHg foi capaz promover efeitos crônicos benéficos em idosos como o aumento da massa magra (MMA e a MMT) e dos seus respectivos índices musculares (IMMA e IMMT); o aumento da força muscular dos membros superiores e inferiores; o aumento do IGF-1; a melhora da função endotelial (vasodilatação endotélio dependente); aumento da $VDH_{m\acute{a}x}/VDH_{bas}$ e redução do $TVDH_{m\acute{a}x}$ dos capilares do leito periungueal; a redução do ICAM-1 e dos parâmetros hemodinâmicos PAS, PAD e PAM. Por outro lado, a RFS não modificou a vasodilatação endotélio independente, os diâmetros capilares do leito periungueal (DAF, DAP e DEF), a DCF, os biomarcadores sanguíneos usCRP, TNF- α , IL-6, sVCAM-1, ET-1 e oxLDL. A modulação autonômica cardíaca também não modificou, medida pela VFC, incluindo os índices do domínio do tempo (HR, mean RR intervals, SDNN, RMSSD e pNN50) e do domínio da frequência (total power, LF, HF, LF/HF).

Os resultados da presente tese de doutoramento indicam que esse método de treinamento é uma alternativa de intervenção aparentemente segura para a obtenção de adaptações musculares e microcirculatórias positivas em indivíduos idosos, principalmente para aqueles que são intolerantes às cargas altas de esforço preconizadas pelas recomendações tradicionais internacionais para obtenção de resultados similares musculares, como aumento da força e hipertrofia muscular.

Em relação as perspectivas futuras, a expressão genética de biomarcadores associados à senescência, inflamação e estresse oxidativo fazem parte desse estudo e poderão, não só, detectar a suscetibilidade às doenças cardiovasculares e metabólicas, como também esclarecer suas participações no contexto dos indivíduos estudados, antes e após os métodos de treinamento de força realizados como formas de intervenção proposto em nossa pesquisa.

A avaliação da sensibilidade barorreflexa arterial, via neural de controle de curto prazo e imediato das variações da pressão arterial, também encontra-se em fase final de análise. Os resultados podem ser de relevância clínica, visto que o exercício físico parece ser capaz de modular o declínio autonômico associado à idade, em especial do barorreflexo arterial, representando importante benefício na

redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Ainda que seja possível alcançar importantes resultados musculares beneficiando a função vascular e preservando os perfis inflamatório e oxidativo através da metodologia desenvolvida no nosso estudo, em especial com nível restritivo relativamente baixo, até o momento, não parece estar claro a relação dose-resposta entre o nível mais adequado de restrição do fluxo capaz de potencializar as vias de sinalização metabólicas que levam à potencializar a massa e a força muscular, preservando uma série de desfechos associados a saúde e em diferentes populações. Em adendo, muito embora a literatura demonstre que o treinamento de força com baixas cargas de esforço associado à restrição sanguínea apresente resultados musculares positivos em jovens e idosos e com diferentes níveis de RFS, a relação dose-resposta entre as adaptações hipertróficas, nível de RFS e disfunção endotelial ainda não foram esclarecidas nesses grupos etários.

Futuros estudos deverão investigar questões associadas à padronização metodológica e às respostas fisiológicas agudas e adaptações crônicas, os riscos cardiovasculares e a consequente segurança desse tipo de intervenção em indivíduos com diferentes condições clínicas, em especial naqueles em que o uso de alta intensidade de esforço apresenta limitação.

REFERÊNCIAS

- ABE, T. et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily kaatsu resistance training. **Int. J. Kaatsu Training Res**, v. 1, n. 1, p. 6–12, 2005.
- ABE, T. et al. Effects of low-intensity cycle training with restricted leg blood flow on thigh muscle volume and VO₂max in young men. **J Sports Sci Med**, v. 9, n. 3, p. 452–458, 2010a.
- ABE, T. et al. Effects of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in older adults. **J Geriatr Phys Ther**, v. 33, n. 1, p. 34–40, 2010b.
- ABE, T.; KEARNS, C. F.; SATO, Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. **J Appl Physiol**, v. 100, n. 5, p. 1460–1466, 2006.
- ADAMOPOULOS, S. et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 1, p. 791–797, 2001.
- AGUIAR, T.; FURTADO E.; DORIGO, D. Nailfold videocapillaroscopy in primary sjogren's syndrome. **Angiology**, v. 57, n. 5, p. 593–599, 2006.
- ALLEN, J. D. et al. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 5, p. 847–853, 2003
- ALMEIDA, O. P. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. **Arq Neuro Psiquiatr**, v. 56, n. 3, p. 605–612, 1998.
- ALOMARI, M. A.; WELSCH M. A. Regional changes in reactive hyperemic blood flow during exercise training: time-course adaptations. **Dyn Med**, p. 1–6, 2007
- AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE. Physical activity and public health. updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1094–1105, 2007.
- AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE. Exercise and physical activity for older adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 7, p. 1510–1530, 2009a.
- AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 3, p. 687–708, 2009b.
- AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE. Quantity and quality of exercise for

developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011.

ANAND, I. S. et al. C-Reactive Protein in Heart Failure Prognostic Value and the Effect of Valsartan. **Circulation**, v. 112, n. 10, p. 1428–1435, 2005.

ANTON, M. M. et al. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. **J Appl Physiol**, v. 101, p. 1351–1355, 2006.

ANTONIOS, T. F et al. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. **Eur Heart J**, v. 22, n. 13, p. 1144–1148, 2001.

ARAÚJO, J. P. et al. The acute effect of resistance exercise with blood flow restriction with hemodynamic variables on hypertensive subjects. **J Hum Kinet**, v. 43, n. 1, p. 79–85, 2014.

ARAÚJO, J. P. et al. The effects of water-based exercise in combination with blood flow restriction on strength and functional capacity in post-menopausal women. **Age**, v. 37, n. 6, p. 110, 2015.

BAHIA, L. et al. O endotélio na síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 291–303, 2006.

BARATH, P. et al. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. **Am J Cardiol**, v. 65, n. 5, p. 297–302, 1990.

BARRETTO, A. C. P. et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. **Int J Cardiol**, v. 135, n. 3, p. 302–307, 2009.

BASSEY, E. J. et al. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. **Clinical Science**, v. 82, n. 3, p. 321–327, 1992.

BASSEY, U.; HARRIES. Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. **Clinical Science**, v. 84, p. 331–337, 1993.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol**, v. 147, n. 8, p. 755–763, 1998.

BEHRENDT, DOMINIK; GANZ, P. Endothelial function : from vascular biology to clinical applications. **Am J Cardiol**, v. 9149, n. 2, p. 401–481, 2002.

BELTRAN VALLS, M. R. et al. Explosive type of moderate-resistance training induces functional, cardiovascular, and molecular adaptations in the elderly. **Age**, v. 36, n. 2, p. 759–772, 2014.

BERTOLUCCI, P. H. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1–7, 1994.

BIGGER, J. T. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 164–171, 1992.

BINKLEY, P. F. et al. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure. **Am Heart J**, v. 149, n. 2, p. 342–348, 2005.

BLAIR, S. N.; LAMONTE, M. J.; NICHAMAN, M. Z. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 5, p. 913–920, 2004.

BLOOMER, R. J. et al. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. **J Sci Med Sport**, v. 10, n. 6, p. 411–417, 2007.

BOND, V. et al. Restricted blood flow exercise in sedentary, overweight african-american females may increase muscle strength and decrease endothelial function and vascular autoregulation. **J Pharmacopuncture**, v. 20, n. 1, p. 23–28, 2017.

BODINE, S. C. mTOR signaling and the molecular adaptation to resistance exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, n. 11, p. 1950–1957, 2006.

BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 2, p. 168–175, 2003.

BORDE, R.; HORTOBÁGYI, T.; GRANACHER, U. Dose-response relationships of resistance training in healthy old adults: a systematic review and meta-analysis. **Sports Med**, v. 45, n. 12, p. 1693–1720, 2015.

BOTTARO, M. et al. Effects of age and rest intervals on strength recovery. **Int J Sports Med**, v. 31, n. 1, p. 22–25, 2010.

BOTTARO, M.; RUSSO, A. F.; DE OLIVEIRA, R. J. The effects of rest interval on quadriceps torque during na isokinetic testing protocol in elderly. **J Sports Sci Med**, v. 4, n. 3, p. 285-290, 2005.

BOTTINO, D. A. et al. Relationship between biomarkers of inflammation, oxidative stress and endothelial/microcirculatory function in successful aging versus healthy youth: a transversal study. **BCM Geriatr**, v. 15, p. 1–9, 2015.

BOUSQUET-SANTOS K. et al. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium mediated vasodilation in healthy subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 4, p. 621–627, 2005.

BRAITH, R. W. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 113, n. 22, p. 2642–2650, 2006.

BREEN, E. C. et al. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. **J Appl Physiol**, v. 81, p. 355–361, 1996.

BROOK, R.; JULIUS, S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. **Am J Hypertens**, v. 13, n. 6, p. 112–122, 2000.

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. Accurate Assessment of muscular strength and power. **J Exerc Physiol Online**, v. 4, n. 3, p. 1–21, 2001.

BRUUNSGAARD, H.; BJERREGAARD, Å. E.; SCHROLL, M. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. **J Am Geriatr Soc**, v. 52, n. 2, p. 237–241, 2004.

BUNOUT, D. et al. Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. **Australas J Ageing**, v. 30, n. 2, p. 89–92, 2011.

BURESH R., BERG K., FRENCH J. The effect of resistive exercise rest interval on hormonal response, strength, and hypertrophy with training. **J Strength Cond Res**, v. 23, n. 1, p. 62–71, 2009.

BURGOMASTER, K. A. et al. Resistance training with vascular occlusion: metabolic adaptations in human muscle. **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 35, n. 7, p. 1203–1208, 2003.

BYARD, R. W. J. Frailty syndrome - medicolegal considerations. **J Forensic Leg Med**, v. 30, p. 34–38, 2015.

CALADO, L. B. et al. Frailty syndrome in an independent urban population in Brazil (FIBRA study): a cross-sectional populational study. **São Paulo Med J**, v. 134, n. 5, p. 385–392, 2016.

CAPES, I. C. et al. Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. **Int J Sports Med**, v. 36, n. 5, p. 395–399, 2015.

CARLOS, L. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

CARTER, J. R. et al. Strength training reduces arterial blood pressure but not sympathetic neural activity in young normotensive subjects. **J Appl Physiol**, v. 94, n. 6, p. 2212–2216, 2003.

CELERMAJER, D. S. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. **Am Coll Cardiol**, v. 24, n. 2, p. 471–

476, 1994.

CHAPPELL, D. C. et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. **Circ Res**, v. 82, p. 532–539, 1998.

CHARETTE, S. L. ET AL. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. **J Appl Physiol**, v. 70, n. 5, p. 1912–1916, 1991.

CHATZIZISIS, Y. S. et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling. molecular, cellular, and vascular behavior. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 25, p. 2379–2393, 2007.

CHESLEY, A. et al. Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. **J Appl Physiol**, v. 73, n. 4, p. 1383–1388, 1992.

CHIRINOS, J. A. et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 95, n. 1, p. 88–90, 2005.

CLARK B. C. et al. Relative safety of 4 weeks of blood flow-restricted resistance exercise in young, healthy adults. **Scand J Med Sci Sports**, v. 21, p. 653–662, 2011.

COLE, C. R. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med**, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.

COOK, S. B. et al. Skeletal muscle adaptations following blood flow-restricted training during 30 days of muscular unloading. **J Appl Physiol**, v. 109, n. 2, p. 341–349, 2011.

COOKE, J. P. The endothelium: a new target for therapy. **Vasc Med**, v. 5, n. 1, p. 49–53, 2000.

COOKE, W. H.; CARTER, J. R. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. **Eur J Appl Physiol**, v. 93, n. 5–6, p. 719–725, 2005.

CORTEZ-COOPER, M. Y. et al. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 15, n. 2, p. 149–155, 2008.

CREAGER, M. A. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. **J Clin Invest**, v. 86, p. 228–234, 1990.

CREDEUR, D. P.; HOLLIS, B. C.; WELSCH, M. A. Effects of handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilatation. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 7, p. 1296–1302, 2011.

CREDEUR, D. P. et al. Brachial artery retrograde flow increases with age: relationship to physical function. **Eur J Appl Physiol**, v. 107, n. 2, p. 219–225, 2009.

CRESS, M. E et al. Continuous-scale physical functional performance in healthy older adults: a validation study. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 77, p. 1243–1250, 1996.

CRESS, M. E. Continuous-scale physical functional performance test: validity, reliability, and sensitivity of data for the short version. **Phys Ther**, v. 85, p. 323–335, 2005.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 13, n. 1, p. 1–7, 2010a.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010b.

CRUZ-JENTOFT A. J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults : a systematic review . Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age Ageing**, n. 43, n. 6, p. 748–759, 2014.

CUNHA, A.; LOURENÇO, R. Quedas em idosos: prevalência e fatores associados. **Revista Hupe**, v. 13, n. 2, p. 21–29, 2014.

DANCOUR, M. A. A. et al. Nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v. 26, n. 7, p. 633–637, 2006.

DANTAS, F. F. O. et al. Effect of strength training on oxidative stress and the correlation of the same with forearm vasodilatation and blood pressure of hypertensive elderly women: A randomized clinical trial. **PLoS one**, v. 11, n. 8, p. 1–19, 2016.

DAVIES, P. F. et al. The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis. **Biorheology**, v. 39, n. 3–4, p. 299–306, 2002.

DE KEULENAER, G. W. et al. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. **Biochem J**, v. 329, p. 653–657, 1998.

DESLANDES, A. C. et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, n. 4, p. 191–198, 2009.

DESLANDES, A. C. The biological clock keeps ticking, but exercise may turn it back. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 2, p. 113–118, 2013.

DE SOUZA, C. A. et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related

declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. **Circulation**, v. 102, n. 12, p. 1351–1357, 2000.

DIAS, C. P. et al. Effects of eccentric-focused and conventional resistance training on strength and functional capacity of older adults. **Age**, v. 37, n. 5, p. 1–8, 2015.

DIETRICH, D. F. et al. Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. **Eur J Appl Physiol**, v. 104, n. 3, p. 557–565, 2008.

DILLON E. L. et al. Muscle protein metabolism responds similarly to exogenous amino acids in healthy younger and older adults during NO-induced hyperemia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 301, n. 5, p. R1408–1417, 2011.

DINENNO, F. A. et al. Age-related decreases in basal limb blood flow in humans: time course, determinants and habitual exercise effects. **J Physiol**, v. 531, p. 573–579, 2001a.

DINENNO, F. A. et al. Reductions in basal limb blood flow and vascular conductance with human ageing: role for augmented alpha-adrenergic vasoconstriction. **J Physiol**, v. 536, p. 977–983, 2001b.

DINENNO F. A. et al. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. **Circulation**, v. 100, n. 2, p. 164–170, 1999.

DINENNO F. A. et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. **J Physiol**, v. 534, p. 287–295, 2001.

DISHMAN, R. K. et al. Neurobiology of Exercise. **J Obes**, v. 14, n. 3, p. 345–356, 2006.

DOBROSIELSKI, D. A. et al. Modification of vascular function after handgrip exercise training in 73- to 90-yr-old men. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 7, p. 1429–1435, 2009.

DONATO, A. J. et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium dependent dilation and upregulation of nuclear factor κ B. **Circ Res**, v. 100, n. 11, p. 1659–1666, 2007.

DONATO A. J. et al. Aging is associated with greater nuclear nfkb, reduced ikb α and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. **Ageing Cell**, v. 7, n. 6, p. 805–812, 2008.

DOHERTY, T. J. Invited Review : Aging and sarcopenia. **J Appl Physiol**, v. 95, n. 4, p. 1717–1727, 2003.

DOWNS, M. E. et al. Acute vascular and cardiovascular responses to blood flow restricted exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 8, p. 1489–1497, 2014.

DRUMMOND M. J. et al. Human muscle gene expression following resistance exercise and blood flow restriction. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 4, p. 691–698, 2008.

DUARTE, Y. et al. Frailty impact on older Brazilian survival: 3 years follow-up survey. **J Epidemiol**, v. 65, n. suppl 1, p. 105, 2011.

DULAK, J. et al. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, n. 3, p. 659–666, 2000.

EGANA M. et al. Effect of elasticband-based resistance training on leg blood flow in elderly women. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 35, p. 763–772, 2010.

FADEL, P. J. Reflex control of the circulation during exercise. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, p. 74–82, 2015.

FADEL, P. J. Neural control of the circulation during exercise in health and disease. **Front Physiol**, v. 4, p. 224, 2013.

FAHS, C. A. et al. Methodological considerations for blood flow restricted resistance exercise. **Journal of Trainology**, v. 1, p. 14–22, 2012.

FAHS C. A. et al. Effect of different types of resistance exercise on arterial compliance and calf blood flow. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, p. 2969–2975, 2011.

FAHS C. A. et al. Effect of different types of lower body resistance training on arterial compliance and calf blood flow. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 32, p. 45–51, 2012.

FAIGENBAUM, A. D. et al. Youth Resistance Training: Updated Position Statement Paper From the National Strength and Conditioning Association. **J Strength Cond Res**, v. 23, p. S60–S79, 2009.

FARINATTI, P. T. V. Teorias biológicas do envelhecimento : do genético ao estocástico. **Rev Bras Med Esporte**, p. 129–138, 2002.

FARINATTI, P. T. V. et al. Acute effects of stretching exercise on the heart rate variability in subjects with low flexibility levels. **J Strength Cond Res**, v. 25, n. 6, p. 1579–1585, 2011.

FERREIRA, M. L. V. et al. Cardiac autonomic and haemodynamic recovery after a single session of aerobic exercise with and without blood flow restriction in older adults. **J Sports Sci**, v. 35, n. 24, p. 2412–2420, 2016.

FIATARONE, M. A. et al. High-Intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. **JAMA**, v. 263, n. 22, p. 3029–3034, 1990.

FIATARONE, M. A. et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. **N Engl J Med**, v. 330, n. 25, p. 1769–1775, 1994.

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? **Exerc Immunol Rev**, v. 12, n. 115, p. 6–33, 2006.

FLORINI, J. R.; EWTON, D. Z.; COOLICAN, S. A. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. **Endocr Rev**, v. 17, n. 5, p. 481–517, 1996.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FORSTERMANN et al., Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning and functions. **Hypertension**, v. 23, p. 1121–1131, 1994

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. 146–156, 2001.

FRIED, L. P.; WALSTON J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander J, eds. **Principles of Geriatric Medicine and Gerontology**. 4th ed. New York: McGraw Hill, p. 1387–1402, 1998.

FRONTERA, W. R. et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. **J Appl Physiol**, v. 64, n. 3, p. 1038–1044, 1988.

FRONTERA, W. R., et al. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. **J Appl Physiol**, v. 71, p. 644–650, 1991.

FRY, C. S. et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. **J Appl Physiol**, v. 108, n. 5, p. 1199–1209, 2010.

FUJITA S. et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 903–910, 2007.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

GALLAGHER, D. et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. **J Appl Physiol**, v. 83, n. 1, p. 229–239, 1997.

GALETTA, F. et al. Endothelium dependent vasodilatation and carotid artery wall remodeling in athletes and sedentary subjects. **Atherosclerosis**, v. 186, n. 1, p. 184–192, 2006.

GAVIN, T. P. et al. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. **Acta Physiol**, v. 191, n. 2, p. 139–146, 2007.

GEARING, A. J. H.; NEWMAN, W. Circulating adhesion molecules in tuberculosis. **Clin Exp Immunol**, v. 14, n. 10, p. 506–512, 1993.

GEORGE, F. F. Falls in the elderly. **Am Fam Physician**, v. 61, p. 2159–2168, 2173–2174, 2000.

GERALDES, A. A R. et al. A força de preensão manual é boa preditora do desempenho funcional de idosos frágeis: Um estudo correlacional múltiplo. **Rev Bras Med Esporte**, v. 14, n. 1, p. 12–16, 2008.

GERHARD, M. et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. **Hypertension**, v. 27, n. 4, p. 849–853, 1996.

GLADWELL, V. F.; SANDERCOCK, G. R. H.; BIRCH, S. L. Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 30, n. 1, p. 17–22, 2010.

GLASS, D. J. Molecular mechanisms modulating muscle mass. **Trends Mol Med**, v. 9, n. 8, p. 344–350, 2003.

GLASSER, S. P.; SELWYN, A. P.; GANZ, P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. **Am Heart J**, v. 131, p. 379–384, 1996.

GOLDFARB, A. H. et al. Resistance exercise effects on blood glutathione status and plasma protein carbonyls: Influence of partial vascular occlusion. **Eur J Appl Physiol**, v. 104, n. 5, p. 813–819, 2008.

GOLDBERGER, J. J. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. **AJP: Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 6, p. H2446–H2452, 2006.

GOODPASTER, B. H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, n. 10, p. 1059–1064, 2006.

GORDON, S. E. et al. Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high-intensity cycle exercise. **J Appl Physiol**, v. 76, n. 2, p. 821–829, 1994.

GOSSELINK, K. L. et al. Skeletal muscle afferent regulation of bioassayable growth hormone in the rat pituitary. **J Appl Physiol**, v. 84, n. 4, p. 1425–1430, 1998.

GOTSHALK, L. A. et al. Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. **Can J Appl Physiol**, v. 22, n. 3, p. 244–255, 1997.

GOTO, K.; KIZUKA, T.; TAKAMATSU, K. The impact of metabolic stress on hormonal responses and muscular adaptations. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, p. 955–963, 2005.

GREEN D. J. et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. **J Physio**, v. 561, p. 1–25, 2004.

GREIWE, J. S. et al. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. **FASEB J.**, p. 475–482, 2001.

GRIENDLING, K. K.; FITZGERALD, G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. **Circulation**, v. 108, p. 1912–916, 2003.

GUALANO, B. et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: A case study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 2, p. 250–254, 2010.

GUIDELINES. Guidelines Heart rate variability. **Eur Heart J**, v. 17, p. 354–381, 1996.

GUSTAFSSON, T. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. **Pflugers Arch**, v. 444, p. 752–759, 2002.

GUTE, D. et al. Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of high-intensity endurance-trained rats. **J Appl Physiol**, v. 81, p. 619–626, 1996.

HANSEN S. et al. The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. **Scand J Med Sci Sports**, v.11, n. 6, p. 347–354, 2001.

HARRIDGE S. D. Ageing and local growth factors in muscle. **Scand J Med Sci Sports**, v. 13, p. 34–39, 2003.

HARRIS, T. B. et al. Associations of elevated interleukin-6 and c-reactive protein levels with mortality in the elderly. **Am J Med**, v. 106, n. 5, p. 506–512, 1999.

HARTMAN, J. W. et al. Resistance training reduces whole-body protein turnover and improves net protein retention in untrained young males. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 31, p. 557–564, 2006.

HARRISON, D. G. et al. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. **J Intern Med**, v. 259, n. 4, p. 351–363, 2006.

HAWKE, T. J.; GARRY, D. J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular

biology. **J Appl Physiol**, v. 91, n. 2, p. 534–551, 2001.

HAYNES, W. G.; WEBB D. J. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. **Lancet**, v. 344, p. 852–854, 1994.

HEFFERNAN, K. S. et al. Resistance exercise training reduces central blood pressure and improves microvascular function in African American and white men. **Atherosclerosis**, v. 207, p. 220–226, 2009.

HEFFERNAN, K. S. et al. Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 1, p. 80–86, 2006.

HEWLETT, A. W.; VAN ZWALUWENBURG, J. G. The rate of blood flow in the arm. **Heart**, v. 1, p. 87–97, 1909.

HEFFERNAN, K. S. et al. Acute resistance exercise reduces heart rate complexity and increases QTc interval. **Int J Sports Med**, v. 29, n. 4, p. 289–293, 2008.

HIMBURG, H. A.; DOWD, S. E.; FRIEDMAN, M. H. Frequency-dependent response of the vascular endothelium to pulsatile shear stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 645–653, 2007.

HOOD, J. D. et al. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. **Am J Physiol**, v. 274, n. 3, p. H1054–H1058, 1998.

HUANG, P.-H. et al. Heart rate recovery after exercise and endothelial function--two important factors to predict cardiovascular events. **Eur J Prev Cardiol**, v. 8, n. 3, p. 167–170; quiz 171, 2005.

HUDLICKA, O.; BROWN, M. D. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: Role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. **J Vasc Res**, v. 46, n. 5, p. 504–512, 2009.

HUDSON, M. B. et al. The effect of resistance exercise on humoral markers of oxidative stress. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 3, p. 542–548, 2008.

HU, M. et al. Effects of strength training on work capacity and parasympathetic heart rate modulation during exercise in physically inactive men. **Int J Sports Med**, v. 30, n. 10, p. 719–724, 2009.

HWANG, J. et al. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. **Circ Res**, v. 93, n. 12, p. 1225–1232, 2003.

IGNARRO, L. J. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide (endothelium-dependent relaxation/vascular

smooth muscle/cyclic GMP). **Medical Sciences**, v. 84, p. 9265–9269, 1987.

IIDA, H. et al. Effects of walking with blood flow restriction on limb venous compliance in elderly subjects. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 31, n. 5, p. 472–476, 2011.

IJZERMAN, R. G. et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. **Eur J Clin Invest**, v. 33, n. 7, p. 536–542, 2003.

INOUYE, S. K. et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. **J Am Geriatr Soc**, v. 55, n. 5, p. 780–791, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980–2050: revisão 2008. Disponível em: <[http://www. https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca/catalogo view=detalhes&id=284787](http://www.ibge.gov.br/index.php/biblioteca/catalogo/view=detalhes&id=284787). Acesso em: 16 nov. 2017.

ISHIBASHI, Y. Short duration of reactive hyperemia in the forearm of subjects with multiple cardiovascular risk factors. **Circ J**, v. 70, p. 115–123, 2006.

IZQUIERDO, M. et al. Effects of strength training on muscle power and serum hormones in middle-aged and older men. **J Appl Physiol**, v. 90, n. 4, p. 1497–1507, 2001.

JANDACKOVA, V. K. et al. Are changes in heart rate variability in middle-aged and older people normative or caused by pathological conditions? findings from a large population-based longitudinal cohort study. **J Am Heart Assoc**, v. 5, n. 2, p. 1–14, 2016.

JANSSEN, I. et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol**, v. 89, n. 2, p. 465–471, 2000a.

JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18 – 88 yr. **J Appl Physiol**, v. 89, n. 1, p. 81–88, 2000b.

JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. **Am J Epidemiol**, v. 159, n. 4, p. 413–421, 2004.

JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. **Am J Epidemiol**, v. 159, n. 4, p. 413–421, 2004.

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **J Am Geriatr Soc**, v. 50, n. 5, p. 889–896, 2002.

JENKINS, N. T. et al. Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human vascular endothelium. **Hypertension**, v. 61, n. 3, p. 615–621, 2013.

JENSEN A. E. et al. Exercise training with blood flow restriction has little effect on muscular strength and does not change IGF-1 in fit military warfighters. **Growth Horm IGF Res**, v. 27, p. 33–40, 2016.

JESERICH, M.; HORNIG, B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular function in patients with chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v. 76, n. 14, p. 13–18, 1995.

JOHNSTONE, M. T. et al. Impaired endothelium dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Circulation**, v. 88, p. 2510–2516, 1993.

JOYNER, M. J.; DIETZ, N. M.; SHEPHERD, J. T. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. **J Appl Physiol**, v. 91, p. 2431–2441, 2001.

JUBRIAS, S. A. et al. Decline in isokinetic force with age: muscle cross-sectional area and specific force. **Pflugers Arch**, v. 434, n. 3, p. 246–253, 1997.

KALAPOTHARAKOS V. I. Effects of a heavy and a moderate resistance training on functional performance in older adults. **J Strength Cond Res**, v. 19, n. 3, p. 652–657, 2005.

KAMADA, M. et al. Strength training and all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality in older women: a cohort study. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 11, p. e007677, 2017.

KANEGUSUKU, H. et al. High-intensity progressive resistance training increases strength with no change in cardiovascular function and autonomic neural regulation in older adults. **J Aging Phys Act**, v. 23, n. 3, p. 339–345, 2015.

KANG K. T. Endothelium-derived relaxing factors of small resistance arteries in hypertension. **Toxicol Res**, v. 30, n. 3, p. 141–148, 2014.

KARABULUT, M. et al. The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. **Eur J Appl Physiol**, v. 108, n. 1, p. 147–155, 2010.

KARABULUT, M. et al. Effects of high-intensity resistance training and low-intensity resistance training with vascular restriction on bone markers in older men. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 8, p. 1659–1667, 2011.

- KARABULUT M. et al. The effects of different initial restrictive pressures used to reduce blood flow and thigh composition on tissue oxygenation of the quadriceps. **J Sports Sci**, v. 29, n. 9, p. 951–958, 2011.
- KAWADA, S.; ISHII, N. Skeletal muscle hypertrophy after chronic restriction of venous blood flow in rats. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 7, p. 1144–1150, 2005.
- KAWANO, H. et al. Attenuated increases in blood pressure by dynamic resistance exercise in middle-aged men. **Hypertens Res**, v. 31, n. 5, p. 1045–1053, 2008.
- KEEVIL, V. L.; ROMERO-ORTUNO, R. Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 4, p. 337–347, 2015.
- KELLY, T. L.; BERGER, N.; RICHARDSON, T. L. DXA body composition: Theory and practice. **Appl Radiat Isot**, v. 49, n. 5–6, p. 511–513, 1998.
- KELLY J. J.; WHITWORTH J. A. Endothelin-1 as a mediator in cardiovascular disease. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 26, p. 158–161, 1999.
- KEULENAER, G. W. et al. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. **Biochem J**, v. 329, p. 653–657, 1998.
- KIM, J. et al. Total-body skeletal muscle mass : estimation by a new dual-energy. **Am J Clin Nutr**, v. 76, n. 2, p. 378–383, 2002.
- KIM, J. et al. Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. **J Appl Physiol**, v. 97, n. 2, p. 655–660, 2004.
- KIM, J. S., CROSS J. M., BAMMAN M. M. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v. 288, n. 6, p. e1110–1119, 2005.
- KIM, S. Effects of short term low intensity resistance training with blood flow restriction on bone markers and muscle cross sectional area in young men. **Int J Exerc Sci**, v. 5, n. 2, p. 136–147, 2012.
- KIM, S. J. et al. Effects of short term, low intensity resistance training with vascular restriction on arterial compliance in untrained young men. **Int J Kaatsu Training Res**, v. 5, p. 1–8, 2009.
- KIM, J et al. Effects of blood flow restricted exercise training on muscular strength and blood flow in older adults. **Exp Gerontol**, v. 99, p. 127–132, 2017.
- KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 4, n. 1, p. 256–262, 1987.

KOSEK, D. J. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. **J Appl Physiol**, v. 101, n. 2, p. 531–544, 2006.

KRAEMER-AGUIAR L. G.; LAFLORE C. M.; BOUSKELA E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 57, n. 12, p. 1740–1746, 2008.

KRAEMER-AGUIAR L. G et al. Waist circumference leads to prolonged microvascular reactive hyperemia response in young overweight/obese women. **Microvasc Res**, v. 80, n. 3, p. 427–432, 2010.

KRAEMER, W. J. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. **Eur J Appl Physiol**, v. 77, p. 206–211, 1998.

KRAEMER, W. J. et al. Physiologic responses to heavy-resistance exercise with very short rest periods. **Int J Sports Med**, v. 8, n. 4, p. 247–252, 1987.

KRAEMER, W. J. et al. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. **J Appl Physiol**, v. 69, n. 4, p. 1442–1450, 1990.

KRAEMER, W. J. Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. **Int J Sports Med**, v. 13, n. 2, p. 103–109, 1992.

KRAEMER, W. J. et al. Responses of IGF-1 to endogenous increases in growth hormone after heavy resistance exercise. **J Appl Physiol**, v. 79, n. 4, p. 1310–1315, 1995.

KRAEMER, W. J. et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. **J Appl Physiol**, v. 87, n. 3, n.3, p. 982–992, 1999.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 4, p. 674–688, 2004.

KRAEMER, W. J. et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 34, n. 2, p. 364–380, 2002.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Med**, v. 35, n. 4, p. 339–361, 2005.

KREGEL, K. C. Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. **J Appl Physiol**, v. 92, n. 5, p. 2177–2186, 2002.

LAKATTA, E. G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 490–497, 2003.

LAKATTA, E. G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. **Circulation**, v. 107, n. 1, p. 139–146, 2003.

LARKIN K. A. et al. Blood flow restriction enhances post–resistance exercise angiogenic gene expression. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 11, p. 2077–2083, 2013.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **Lancet**, v. 351, n. 9101, p. 478–484, 1998.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v. 13, n. 2, p. 191–207, 2008.

LANGE-ASSCHENFELDT, C.; KOJDA, G. Alzheimer’s disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: From vessels to neurons. **Exp Gerontol**, v. 43, n. 6, p. 499–504, 2008.

LAUGHLIN, M. H. Cardiovascular response to exercise. **Am J Physiol**, 22, n. 1, p. 244–259, 1999.

LAUGHLIN, M. H.; NEWCOMER, S. C.; BENDER, S. B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. **J Appl Physiol**, v. 104, n. 3, p. 588–600, 2008.

LAURENTINO, G. C. et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 3, p. 406–412, 2012.

LAURETANI, F. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. **J Appl Physiol**, v. 95, p. 1851–1860, 2003.

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. **Rev Bras Epidemiol**, v. 8, n. 2, p. 127–141, 2005.

LEE, C. D.; BLAIR, S. N. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. **Med Sci in Sports Exerc**, v. 34, p. 592–595, 2002.

LEE, D.; DRENOWATZ, C.; BLAIR, S. N. Physical activity and sarcopenic obesity : definition , assessment , prevalence and mechanism. **Future Sci OA**, v. 2, n. 3, p. 1–19, 2016.

LEE, R. C. et al. Total-body skeletal muscle mass : development and cross-validation of anthropometric prediction models. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n.3, p. 796–803, 2000.

LEKAKIS, J. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. **Eur J Prev Cardiol**, v. 18, n. 6, p. 775–789, 2011.

LEUNG, D. W. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. **Science**, v. 246, n. 4935, p. 1306–1309, 1989.

LEVINE, B. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. **N Engl J Med**, v. 323, n. 4, p. 236–241, 1990.

LEVINGER, I. et al. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. **J Sci Med Sport**, v. 12, n. 2, p. 310–316, 2009.

LIAO, D. et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability . **Diabetes Care**, v. 21, n. 12, p. 2116–2122, 1998.

LIBARDI, C. et al. Hemodynamic responses to blood flow restriction and resistance exercise to muscular failure. **Int J Sports Med**, v. 38, n. 2, p. 134–140, 2016.

LIBBY, P.; RIDKER, P.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135–1143, 2002.

LIMA, H. A. R. A. et al. Efeito Agudo da Intensidade do exercício de força na modulação autonômica cardíaca pós-exercício. **Arq Bras Cardiol**, acesso em <http://www.arquivosonline.com.br> 2011.

LIU, Y. et al. HSP70 expression in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 24, p. 269–273, 2002.

LOENNEKE, J. P. et al. Acute and chronic testosterone response to blood flow restricted exercise. **Horm Metab Res**, v. 43, n. 10, p. 669–673, 2011.

LOENNEKE, J. P. et al. Low intensity blood flow restriction training: a meta-analysis. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 5, p. 1849–1859, 2012.

LOENNEKE, J. P. et al. Rehabilitation of an osteochondral fracture using blood flow restricted exercise : A case review. **J Bodyw Mov Ther**, v. 17, n. 1, p. 42–45, 2013.

LOENNEKE, J. P.; PUJOL, T. J. Sarcopenia : an emphasis on occlusion training and dietary protein. **Hippokratia**, v. 15, n. 2, p. 132–137, 2011.

LOENNEKE, J. P.; WILSON, G. J.; WILSON, J. M. A mechanistic approach to blood flow occlusion. **Int J Sports Med**, v. 31, n. 1, p. 1–4, 2010.

LOPES, P. et al. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 4, p. 600–603, 2014.

LOURENÇO, R. A. Síndrome de fragilidade no idoso: marcadores clínicos e biológicos. **Revista Hupe**, v. 7, n. 1, p. 21–29, 2008.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

LUKSHA, L. et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 202, p. 330–344, 2009.

LUSCHER, T. F. et al. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. **Ann Rev Med**, v. 44, p. 395–418, 1993.

MACDOUGALL, J. D. et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **J Appl Physiol**, v. 58, n. 3, p. 785–790, 1985.

MADARAME, H. et al. Cross-transfer effects of resistance training with blood flow restriction. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 2, p. 258–263, 2008.

MADARAME, H. et al. Effects of low-intensity resistance exercise with blood flow restriction on coagulation system in healthy subjects. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 30, n. 3, p. 210–213, 2010.

MADARAME, H. et al. Haemostatic and inflammatory responses to blood flow-restricted exercise in patients with ischaemic heart disease: a pilot study. **Clinical Physiol Funct Imaging**, v. 33, n. 1, p. 11–17, 2013.

MADDEN, K. M.; LEVY, W. C.; STRATTON, J. K. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. **Clin Invest med**, n. 29, v. 1, p. 20-28, 2006.

MADSEN, O. R., U. B. et al. Muscle strength and soft tissue composition as measured by dual energy X-ray absorptiometry in women aged 18–87 years. **Eur J Appl Physiol**, v. 75, p. 239–245, 1997.

MAEDA, S. et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. **Life Sciences**, v. 69, n. 9, p. 1005–1016, 2001.

MAEDA, S. et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. **J Appl Physiol**, v. 95, n. 1, p. 336–341, 2003.

MAEDA, S. et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. **Br J Sports Med**, v. 40, n. 10, p. 867–869, 2006.

MAIORANA, A. et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279, p. H1999–H2005, 2000.

MAIORANA, A. et al. The effect of combined aerobic and resistance training on vascular function in type 2 diabetes. **J Am Coll Cardiol**, v. 38, p. 860–866, 2001.

MALTA, D. C.; MORAIS NETO, O. L. DE; SILVA JUNIOR, J. B. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. **Epidemiol Serv Saude**, v. 20, n. 4, p. 425–438, 2011.

MANINI, T. M.; CLARK, B. C. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 37, n. 2, p. 78–85, 2009.

MANINI T. M. et al. Myogenic and proteolytic mRNA expression following blood flow restricted exercise. **Acta Physiol**, v. 201, n. 2 p. 255–263, 2011.

MANINI T. M. et al. Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. **Growth Horm IGF Res**, v. 22, n. 5, p. 167–172, 2012.

MARÃES V. R. F. S. Frequência cardíaca e sua aplicabilidade: análises e aplicações. **Rev Andal Med Deporte**, v.3, n. 1, p. 33–42, 2010.

MARANHÃO, P. A. et al. dynamic nailfold videocapillaroscopy may be used for early detection of microvascular dysfunction in obesity. **Microvasc Res**, v. 103, p. 31–35, 2016.

MARGELI, A. et al. Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 7, p. 3914–3918, 2005.

MCBRIDE, J. M. et al. Effect of resistance exercise on free radical production. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 1, p. 67–72, 1998.

MCNALLY, J. S. et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, n. 6, p. H2290–2297, 2003.

MEAUME, S. et al. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects > 70 Years of Age. v. 337, p. 2046–2051, 2016.

MELO, R. C. et al. High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. **Br J of Sports Med**, v. 42, n. 1, p. 59–63, 2007.

MENDHAM, A. E. et al. Effects of mode and intensity on the acute exercise-induced IL-6 and CRP responses in a sedentary, overweight population. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 6, p. 1035–1045, 2011.

METTER, E. J. et al. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 57, n. 10, p. B359–B365, 2002.

MINCHENKO, A. et al. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. **Lab Invest**, v. 71, p. 374–379, 1994.

MIYAUCHI, T.; MASAKI T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. **Annu Rev Physiol**, v. 61, p. 391–415, 1999.

MIYACHI, M. et al. Lack of age-related decreases in basal whole leg blood flow in resistance-trained men. **J Appl Physiol**, v. 99, p. 1384–1390, 2005.

MONAHAN, K. D. et al. Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovascular baroreflex sensitivity. **Circulation**, v. 104, n. 14, p. 1627–1632, 2001.

MOOIJAART, S. P. et al. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age. **CMAJ**, v. 187, n. 15, p. E442–449, 2015.

MORBIDELLI, L. et al. Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium. **Am J Physiol**, v. 270, p. H411–H415, 1996.

MOREAU, K. L. et al. Basal leg blood flow in healthy women is related to age and hormone replacement therapy status. **J Physiol**, v. 547, p. 309–316, 2003.

MOREAU, K. L.; OZEMEK, C. Vascular adaptations to habitual exercise in older adults: time for the sex talk. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 45, n. 2, p. 116–123, 2107.

MOREIRA, V. G.; LOURENCO, R. A. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. **Clinics**, v. 68, n. 7, p. 979–985, 2013.

MORIGGI, J. R. et al. Similar hypotensive responses to resistance exercise with and without blood flow restriction. **Biol Sport**, v. 32, n. 4, p. 289–294, 2015.

MORRIS, J. N. et al. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. **Br Heart J**, v. 63, n. 6, p. 325–334, 1990.

MORRIS, J. N.; CRAWFORD, M. D. Coronary heart disease and physical activity of work. **Br Med J**, v. 2, n. 5111, p. 1485–1496, 1958.

MURAD, K. et al. Exercise Training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. **Congest Heart Fail**,

v. 18, n. 4, p. 192–197, 2013.

NAOKI, F. et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Am Heart J**, n. 146, p. 869–877, 2012.

NARICI, M. V et al. Human quadriceps cross-sectional area, torque and neural activation during 6 months strength training. **Acta Physiol Scand**, v. 157, n. 2, p. 175–186, 1996.

NETO, G. R. et al. Acute resistance exercise with blood flow restriction effects on heart rate, double product, oxygen saturation and perceived exertion. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 36, n. 1, p. 53–59, 2016.

NETO, G. R. et al. Hypotensive effects of resistance exercises with blood flow restriction. **J Strength Cond Res**, v. 29, n. 4, p. 1064–1070, 2015.

NICOLINI, P. et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: Evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. **PLoS one**, v. 9, n. 5, p. 1–15, 2014.

NIEBAUER, J.; COOKE, J. P. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 7, p. 1652–1660, 1996.

NIELSEN J. L. et al. Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to low-load resistance training with blood flow restriction. **J Physiol**, v. 590, n.17, p. 4351–4361, 2013.

NOBRE, T. et al. Post-exercise neurovascular control in chronic heart failure patients. **Int J Sports Med I**, v. 37, n. 13, p. 1073–1079, 2016.

NÓBREGA, A. C. L. et al. Posicionamento oficial da sociedade brasileira de medicina do esporte e da sociedade brasileira de geriatria e gerontologia: atividade física e saúde do idoso. **Rev Bras Med Esporte**, v. 5, n. 6, p. 207–211, 1999.

NÓBREGA, A. C. L. et al. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Role of central command and peripheral afferents. **BioMed Res Int**, v. 2014, p. 1–20, 2014.

NÓBREGA, A. C. L. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 33, n. 2, p. 84–87, 2005.

NORIS, M. et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells modulated by flow conditions. **Circ Res**, v. 76, n. 4, p. 536–543, 1995.

OCKENE, I. S.; MILLER, N. H. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association.

Circulation, v. 96, p. 3243–3247, 1997.

OHTA, H. et al. Low-load resistance muscular training with moderate restriction of blood flow after anterior cruciate ligament reconstruction. **Acta Orthop Scand**, v. 74, n. 1, p. 62–68, 2003.

OLIVEIRA, R. B.; MYERS, J.; ARAÚJO, C. G. S. D. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. **Clinics**, v. 66, n. 2, p. 203–209, 2011.

OLIVEIRA, R. J. et al. Identification of sarcopenic obesity in postmenopausal women: A cutoff proposal. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 11, p. 1171–1176, 2011.

OLSEN, H.; LANNE T. Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. **Am J Physiol**, v. 275, n. 3 pt 2, p. H878–886, 1998.

O'ROURKE, M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. **Hypertension**, v. 15, p. 339–347, 1990.

OZAKI, H. et al. Increases in thigh muscle volume and strength by walk training with leg blood flow reduction in older participants. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 66a, n. 3, p. 257–263, 2011a.

OZAKI, H. et al. Effects of 10 weeks walk training with leg blood flow reduction on carotid arterial compliance and muscle size in the elderly adults. **Angiology**, v. 62, n. 1, p. 81–86, 2011b.

OZAKI, H. et al. Effects of high-intensity and blood flow-restricted low-intensity resistance training on carotid arterial compliance: role of blood pressure during training sessions. **Eur J Appl Physiol**, v. 113, p. 167–174, 2013.

OZAKI, H.; LOENNEKE, J. P.; ABE, T. Blood flow-restricted walking in older women: does the acute hormonal response associate with muscle hypertrophy? **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, n. 4, p. 379–383, 2015.

PAIVA, F. M. et al. Effects of disturbed blood flow during exercise on endothelial function: a time course analysis. **Braz J Med Biol Res**, v. 49, n. 4, p. 1–9, 2016.

PANAGIOTAKOS, D. B. et al. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: The ATTICA Study. **Prev Med**, v. 40, n. 4, p. 432–437, 2005.

PARISE, G. et al. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. **Free Radic Biol Med**, v. 39, n. 2, p. 289–295, 2005.

PARVANEH S. et al. Regulation of cardiac autonomic nervous system control across

- frailty statu: a systematic review. **Gerontology**, v. 62, n. 1, p. 3–15, 2015.
- PARK, S.Y. et al. Low intensity resistance exercise training with blood flow restriction: insight into cardiovascular function, and skeletal muscle hypertrophy in humans. **Korean J Physiol Pharmacol**, v. 19, n. 3, p. 191–196, 2015.
- PASCERI, V. et al. Direct proinflammatory effect of c-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, p. 2165–2168, 2000.
- PATE, R. R. et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v. 273, n. 5, p. 402–407, 1995.
- PATEL, S. S. et al. Inhibition of $\alpha 4$ integrin and icam-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in apoe-deficient mice. **Circulation**, v. 97, n. 1, p. 75–81, 1998.
- PATTERSON, S. D. et al. Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. **Eur J Appl Physiol**, v. 113, n. 3, p. 713–719, 2013.
- PATTERSON, S. D.; FERGUSON, R. A. Increase in calf post-occlusive blood flow and strength following short-term resistance exercise training with blood flow restriction in young women. **Eur J Appl Physiol**, v. 108, p. 1025–1033, 2010.
- PENNINX, B. W. J. H. et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. **J Am Geriatr Soc**, p. 1105–1113, 2004.
- PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, 2005.
- PETERSON, M. D. et al. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. **Ageing Res Rev**, v. 9, n. 3, p. 226–237, 2011.
- PETRIDOU, A. et al. Resistance exercise does not affect the serum concentrations of cell adhesion molecules. **Br J Sports Med**, v. 41, n. 2, p. 76–9; discussion 79, 2007.
- PICCIRILLO, G. et al. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. **Clin Sci**, v. 100, p. 267–274, 2001.
- PIERCE J. R. Growth hormone and muscle function responses to skeletal muscle ischemia. **J Appl Physiol**, v. 101, p. 1588–1595, 2006.
- PINCIVERO, D. M.; LEPHART, S. M.; KARUNAKARA, R. A. Reliability and precision of isokinetic strength and muscular endurance for the quadriceps and hamstrings. **Int J Sports Med**, v. 18, n. 2, p. 113–117, 1997.

PINTO, R. R.; POLITO, M. D. Haemodynamic responses during resistance exercise with blood flow restriction in hypertensive subjects. **Clin Physiol Funct Imaging**, p. 1–7, 2015.

POHL, U et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. **Hypertension**, v. 8, p. 37–44, 1986.

POPE, Z. K.; WILLARDSON J. M.; SCHOENFELD B. J. Exercise and blood flow restriction. **J Strength Cond Res**, v. 27, n.10, p. 2914–2926, 2013.

PORTUGAL, E. M. M. et al. Neuroscience of exercise: From neurobiology mechanisms to mental health. **Neuropsychobiology**, v. 68, n. 1, p. 1–14, 2013.

POTON, R.; POLITO, M. D. Hemodynamics responses during lower-limb resistance exercise with blood flow restriction in healthy subjects. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 55, n. 12, p. 1571–1577, 2014.

POTON, R.; POLITO, M. D. Respostas cardiovasculares durante exercício resistido com restrição de fluxo sanguíneo. **Arq Bras Cardiol**, v. 27, n. 2, p. 600–606, 2014.

PRATLEY, R. et al. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50 to 65 yr-old men. **J Appl Physiol**, v. 76, n. 1, p. 133–137, 1994.

PRESTES, J. et al. Effects of resistance training on resistin , leptin , cytokines , and muscle force in elderly post- menopausal women. **J Sports Sci**, n. May 2013, p. 37–41, 2009.

PRIOR, B. M. et al. Exercise-induced vascular remodeling. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2003.

PRIOR, S. J. et al. Associated with lower skeletal muscle capillarization and exercise capacity in older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 71, n. 8, p. 1096–1101, 2016.

RANTANEN, T. J. M. et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: the women's health and aging study. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 80, n. 2, p. 130–135, 1999.

RAVEN, P. B.; FADEL, P. J.; OGOH, S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 37–49, 2006.

REEVES G. V. et al. Comparison of hormone responses following light resistance exercise with partial vascular occlusion and moderately difficult resistance exercise without occlusion. **J Appl Physiol**, v. 101, p.1616–1622, 2006.

REIS, A. F. et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e

estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdico. **Arq Bras Cardiol**, v. 70, n. 3, p. 1–7, 1998.

RENZI, C. P.; TANAKA, H.; SUGAWARA, J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 4, p. 726–732, 2010.

REZK, C. C. et al. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: Influence of exercise intensity. **Eur J Appl Physiol**, v. 98, n. 1, p. 105–112, 2006.

RICHARDS, L. G.; OLSON, B.; PALMITER-THOMAS, P. How forearm position affects grip strength. **Am J Occup Ther**, v. 50, n. 2, p. 133–138, 1996.

RIDKER, P. M. et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. **N Engl J Med**, v. 342, n. 12, p. 836–843, 2000a.

RIDKER, P. M. et al. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. **Circulation**, v. 101, n. 15, p. 1767–1772, 2000b.

RIDKER, P. M. et al. Elevation of tumor necrosis factor- and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, n. 18, p. 2149–2153, 2000c.

RIDKER, P. M.; CUSHMAN, M. S. M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, v. 336, n. 14, p. 973–979, 1997.

ROLLAND, Y. et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. **J Nutr**, v. 12, n. 7, p. 433–450, 2008.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **J Nutri**, v. 127, n. 5, p. 990S–991S, 1997.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **Clin Geriatr Med**, v. 27, p. 337–339, 2011.

ROSSOW, L. M. et al. The effect of acute blood-flow-restricted resistance exercise on postexercise blood pressure. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 31, n. 6, p. 429–434, 2011.

ROTH, S. M. et al. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication. **Exp BiolMed**, v. 228, n. 6, p. 706–709, 2003.

RUBANYI, G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 22, p. S1–S14, 1993.

SACRE, J. W. et al. Reliability of heart rate variability in patients with Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Med**, v. 29, n. 7, p. 33–40, 2012.

SHAH, P. K. Circulating Markers of Inflammation for Vascular Risk Prediction. Are They Ready for Prime Time. **Circulation**, v. 105, p. 1758–1759, 2000.

SAJADIEH, A. et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **Eur Heart J**, v. 25, n. 5, p. 363–370, 2004.

SANDERCOCK, G. R.; BROMLEY, P. D.; BRODIE, D. A. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 3, p. 433–439, 2005.

SANTOS, A. R. et al. Blood flow restricted resistance training attenuates myostatin gene expression in a patient with inclusion body myositis. **Clinics**, p. 121–124, 2014.

SATO, Y. Kaatsu training for patella tendinitis patient. **Int J Kaatsu Training Res**, p. 29–32, 2005b.

SAXTON, J. M. et al. Effect of upper and lower limb exercise training on circulating soluble adhesion molecules, hs-CRP and stress proteins in patients with intermittent claudication. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 35, n. 5, p. 607–613, 2008.

SAYER, A. A. et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. **Age Ageing**, v. 42, n. 2, p. 145–150, 2013.

SCHUMACHER, A. et al. Physical performance is associated with markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 3, p. 356–362, 2006.

SCHIAFFINO, S. et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. **FEBS Journal**, v. 280, p. 4294–4314, 2013.

SCHROLL, M.; AVLUND, K; DAVIDSEN, M. Predictors of five-year functional ability in a longitudinal survey of men and women aged 75 to 80. The 1914-population in Glostrup, Denmark. **Aging**, v. 8, n. 1–2, p. 143–152, 1997

SCHREUDER, T. H. A. et al. Impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in older subjects. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 1, p. 199–204, 2015.

SEAL, J. B.; GEWERTZ B. L. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. **Ann Vasc Surg**, v. 19, n. 4, p. 572–584, 2005.

SEALS D. R.; JABLONSKI, K. L.; DONATO, A. J. Aging and vascular endothelial function in humans. **Clin Sci**, v. 120, p. 357–375, 2011.

SEALS, D. R. et al. Habitual exercise and arterial aging. **J Appl Physiol**, v. 105, n. 4, p. 1323–1332, 2008.

SEMENZA, G. L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 15, p. 551–578, 1999.

SERNÉ, E. H. et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. **Hypertension**, v. 38, n. 2, p. 238–242, 2001.

SESSA, W. S. et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. **Circ Re**, v. 74, p. 349–353, 1994.

SHIMIZU, R. et al. Low intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 4, p. 749–757, 2016.

SMITH, L. L. et al. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 82, n. 1–2, p. 61–67, 2000.

SHINOHARA, M. et al. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 77, p. 189–191, 1998.

SILVA N. L. et al. Influence of strength training variables on strength gains in adults over 55 years-old: A meta-analysis of dose-response relationships. **J Sci Med Sport**, v. 17, n. 3, p. 337–44, 2013.

SLYSZ, J.; STULTZ, J.; BURR, J. F. The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. **J Sci Med Sport**, v. 19, n. 8, p. 669–675, 2015.

SPRANGER, M. D. et al. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 9, p. H1440–1452, 2015.

SRIKANTHAN, P.; KARLAMANGLA, A. S. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. **Am J Sports Med**, v. 127, n. 6, p. 547–553, 2014.

STEIN, P. K. et al. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. **Age Ageing**, v. 38, n. 2, p. 212–218, 2009.

STEIN, I. et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and co-regulation with other ischemia-induced genes. **Mol Cell Biol**, v. 15, p. 5363–5368, 1995.

STEWART, L. K. et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and c-reactive protein. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 10, p. 1714–1719, 2007.

SUGA, T. et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. **J Appl Physiol**, v. 106, n. 4, p. 1119–1124, 2009.

SUGA, T. et al. Effect of multiple sets on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, n. 11, p. 3915–3920, 2012.

SZMITKO, P. E. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part i. **Circulation**, v. 108, n. 16, p. 1917–1923, 2003.

TADDEI, S. et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. **Circulation**, v. 91, n.7, p. 1981–1987, 1995.

TAGAWA, T. et al. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. **Circulation**, v. 90, p. 2285–2290, 1994.

TANAKA, H. et al. Hemodynamic sequelae of age-related increases in arterial stiffness in healthy women. **Am J Cardiol**, v. 82, p. 1152–1155, 1998.

TANIMOTO, M., MADARAME, H., and ISHII, N. Muscle oxygenation and plasma growth hormone concentration during and after resistance exercise: Comparison between kaatsu and other types of regimen. **Int J Kaatsu Training Res**, v. 1, p. 51–56, 2005.

TAKADA, S. et al. Low-intensity exercise can increase muscle mass and strength proportionally to enhanced metabolic stress under ischemic conditions. **J Appl Physiol**, v. 113, n. 2, p. 199–205, 2012.

TAKANO, H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. **Eur J Appl Physiol**, v. 95, n. 1, p. 65–73, 2005.

TAKARADA, Y. et al. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. **J Appl Physiol**, v. 88, n. 6, p. 2097–2106, 2000a.

TAKARADA, Y. et al. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. **J Appl Physiol**, v. 88, n. 1, p. 61–65, 2000b.

TANIMOTO, M. et al. Low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation increases basal limb blood flow. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 29, p. 128–135, 2009.

THIJSSSEN, D. H. J. et al. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 852–857, 2007.

THIJSSSEN, D. H. J. et al. Retrograde Flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans. **Hypertension**, v. 53, n. 6, p. 986–992, 2009.

THOMAS, G. D. Neural control of the circulation. **Adv Physiol Educ**, v. 35, n. 1, p. 28–32, 2011.

THOMPSON, P. D. et al. Exercise and acute cardiovascular events: Placing the risks into perspective a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358–2368, 2007.

TIMMERMAN, K. L. et al. Insulin stimulates human skeletal muscle protein synthesis via an indirect mechanism involving endothelial-dependent vasodilation and mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, p. 3848–3857, 2010.

TIMMERMAN, K. L. et al. Pharmacological vasodilation improves insulin-stimulated muscle protein anabolism but not glucose utilization in older adults. **Diabetes**, v. 59, p. 2764–2771, 2010.

TINKEN, T. M. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. **Hypertension**, v. 54, n. 2, p. 278–285, 2009.

TINKEN, T. M. et al. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. **Hypertension**, v. 55, p. 312–318, 2010.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN E. L. Role of endothelin in human hypertension. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 81, p. 533–541, 2003.

TRAUB, O.; BERK, B. C. Brief review :mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 18, n. 5, p. 677–685, 1998.

TREVIZANI, G. A. et al. Cardiac autonomic responses after resistance exercise in treated hypertensive subjects. **Front Physiol**, v. 6, n. SEP, p. 1–7, 2015.

TUTTLE, J. L. et al. Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 281, p. H1380–1389, 2001.

TSUJI, H. et al. Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2850–2855, 1996.

UMETANI, K. et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate:

relations to age and gender over nine decades. **J Am Coll Cardiol**, v. 31, p. 593–601, 1998.

VALEN, G.; YAN, Z. Q.; HANSSON, G. K. Nuclear factor kappa-B and the heart. **J Am Coll Cardiol**, v. 38, n. 2, p. 307–314, 2001.

VAN GUILDER, G. P. et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. **Hypertension**, v. 50, n. 2, p. 403–409, 2007.

VASCONCELLOS, F. V. A. et al. Heart rate variability assessment with fingertip photoplethysmography and polar RS800cx as compared with electrocardiography in obese adolescents. **Blood Press Monit**, v. 20, n. 6, p. 351–360, 2015.

VASEGHI, M.; SHIVKUMAR, K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 50, n. 6, p. 404–419, 2008.

VECHIN, F. C. et al. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. **J Strength Cond Res J**, v. 29, n. 4, p. 1071–1076, 2015.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações - Population aging today: demands, challenges and innovations. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 548–554, 2009.

VERMA, S.; WANG, C.H.; LI, S.H. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, v. 106, p. 913–919, 2002.

VINCENT, K. R. et al. Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. **Eur J Appl Physiol**, v. 87, p. 416–423, 2001.

VICTOR, R. G.; SEALS D. R. Reflex stimulation of sympathetic outflow during rhythmic exercise in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 257, p. H2017–H2024, 1989.

VIEIRA, P. J. C. et al. Hemodynamic responses to resistance exercise with restricted blood flow in young and older men. **J Strength Cond Res**, v. 27, n. 8, p. 2288–2294, 2013.

VITA, J. A.; KEANEY J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? **Circulation**, v. 106, p. 640–642, 2002.

VONA, M. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. **Circulation**, v. 119, n. 12, p. 1601–1608, 2009.

WANG, H. J. et al. Exercise training prevents the exaggerated exercise pressor reflex in rats with chronic heart failure. **J Appl Physiol** (1985), v. 108, n. 5, p. 1365-75, 2010.

WEI, M. et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. **JAMA**, v. 282, n. 16, p. 1547–1553, 1999.

WEIGHT, L. M.; ALEXANDER, D.; JACOBS, P. Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? **Clin Sci**, v. 81, n. 5, p. 677–683, 1991.

WANDERLEY, F. A. C. et al. Differential responses of adiposity, inflammation and autonomic function to aerobic versus resistance training in older adults. **Exp Gerontol**, v. 48, n. 3, p. 326–333, 2013.

WATERS, D. L. et al. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. **Clin Interv Aging**, v. 5, p. 259–270, 2010.

WELSCH, M. A. et al. The association between flow-mediated dilation and physical function in older men. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7, p. 1237–1243, 2008.

WEST, D. W. D. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. **J Physiol**, v. 587, n. 21, p. 5239–5247, 2009.

WEST, D. W. et al. Elevations in ostensibly anabolic hormones with resistance exercise enhance neither training-induced muscle hypertrophy nor strength of the elbow flexors. **J Appl Physiol**, v. 108, n. 1, p. 60–67, 2010.

WHO. Global status report on noncommunicable diseases. **World Health**, p. 176, 2010.

WHITE, L. J.; CASTELLANO, V.; MCCOY, S. C. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. **J Sports Sci**, v. 24, n. 8, p. 911–914, 2006.

WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 7, p. 1149–1160, 2003.

WILBORN C. D. et al. Effects of different intensities of resistance exercise on regulators of myogenesis. **J Strength Cond Res**, v. 23, n. 8, p. 2179–2187, 2009.

WILKINSON, I. B.; WEBB, D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **Br J Clin Pharmacol**, v. 52, p. 631–646, 2001.

WILKINSON, S. B. et al. Hypertrophy with unilateral resistance exercise occurs with

out increases in endogenous anabolic hormone concentration. **Eur J Appl Physiol**, v. 98, n. 6, p. 546–555, 2006.

WILLIAMS, M. A. et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the american heart association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. **Circulation**, v. 116, n. 5, p. 572–584, 2007.

WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 51–58, 2006.

WINOGRAD, C. H. et al. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. **J Am Geriat Soc**, v. 39, n. 8, p. 778–784, 1991.

WOODHOUSE, K. W. et al. Who are the frail elderly? **Q J Med**, v. 68, n. 255, p. 505–506, 1988.

YAMAMOTO, Y.; HUGHSON, R. L.; PETERSON, J. C. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. **J Appl Physiol**, v. 71, n. 3, p. 1136–1142, 1991.

YARASHESKI, K. E. et al. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 277, p. 118–125, 1999.

YARASHESKI, K. E. et al. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 265, p. 210–214, 1993.

YASUDA, T. et al. Muscle activation during low-intensity muscle contractions with varying levels of external limb compression. **J Sports Sci Med**, v. 7, n. 4, p. 467–474, 2008.

YASUDA, T. et al. Electromyographic response of arm and chest muscle during bench press exercise with and without KAATSU. **Int J Kaatsu Train Res**, v. 2, p. 15–18, 2006.

YASUDA, T. et al. Muscle size and arterial stiffness after blood flow-restricted low-intensity resistance training in older adults. **Scand J Med Sci Sports**, v. 24, n. 5, p. 799–806, 2014.

YASUDA, T. et al. Effects of low-intensity bench press training with restricted arm muscle blood flow on chest muscle hypertrophy: a pilot study. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 30, n. 5, p. 338–343, 2010.

YANG, Y. et al. Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 5, p.

1745–1752, 2005.

ZARINS, C. K. et al. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. **Circ Res**, v. 53, n. 4, p. 502–514, 1983.

ZHOU, J.; LI, Y.; CHIEN, S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 34, n. 10, p. 2191–2198, 2014.

ZICHE, M. et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not fibroblast growth factor induced angiogenesis. **J Clin Invest**, v. 99, p. 2625–2634, 1997.

ZIEGLER, T. et al. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 18, n. 5, p. 686–692, 1998.

ANEXO A - Registro no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO - UERJ



Continuação do Parecer: 512.917

a locomoção ou realização dos exercícios e testes previstos, doenças cardiovasculares, obesidade, tabagismo, câncer, hipertensão arterial moderada e severa, diabetes mellitus, doenças autoimunes, presença de tremores, ou qualquer doença que altere a microcirculação ou cause sarcopenia diretamente e tom da pele fototipos IV, V e VI pela classificação de Fitzpatrick. Os sujeitos do estudo serão encaminhados para uma avaliação clínica preliminar, com medida da pressão arterial e frequência cardíaca, onde farão assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e realizarão DXA para diagnóstico da sarcopenia. No segundo encontro, as pacientes com sarcopenia serão submetidas nessa ordem ao teste de caminhada, dinamômetro, isocinético (função muscular) e dados hemodinâmicos realizados no Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU/UERJ). No terceiro, as pacientes deverão ser encaminhadas para o Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC) para realização dos exames de Videocapilaroscopia do Leito Periungueal e de Pletismografia de Oclusão Venosa. No quarto, será realizado exame de sangue. No quinto, as participantes deverão retornar ao LABSAU para sessão de familiarização com os exercícios de musculação e realização do teste de carga máxima (1RM). Após as avaliações as idosas poderão iniciar o programa de exercícios contra-resistidos em um centro de treinamento localizado no LABSAU. Para a realização dos exercícios, as idosas serão distribuídas em três grupos, que variam de acordo com a intensidade do exercício e a grau de restrição de fluxo sanguíneo. Os parâmetros a serem avaliados antes e após seis meses após o início das atividades serão: autonomia do indivíduo, composição Corporal, força e função Muscular, estudo da microcirculação e função endotelial, análise morfológica e funcional da microcirculação, estudo hemodinâmico / variabilidade da frequência cardíaca, avaliação bioquímica do sangue. Todos os dados serão apresentados como média±desvio padrão. Para a comparação das variáveis dependentes entre os grupos, será utilizada uma ANOVA fatorial de dupla entrada. Para todas as análises, será utilizado o software NCSS (Kayesville, UT). Será adotado um nível de significância de 0.05 para todas as comparações.

Existe uma estimativa de orçamento no valor de R\$ 30.187,50.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Estudar os efeitos de um programa de exercícios contra resistência de baixa intensidade com oclusão vascular parcial sobre a função muscular e a microcirculação de idosas com sarcopenia.

Objetivos Específicos

1. Comparar os efeitos dos exercícios contra resistência de baixa intensidade com oclusão vascular parcial e alta intensidade sem oclusão vascular sobre o ganho de massa e força muscular

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

Continuação do Parecer: 512.917

de idosas com sarcopenia;

2. Comparar os efeitos dos exercícios contra resistência de baixa intensidade com oclusão vascular parcial e alta intensidade sem oclusão vascular sobre a capacidade funcional muscular em idosas sarcopenia;
3. Comparar os efeitos dos exercícios contra resistência de baixa intensidade com oclusão vascular parcial e alta intensidade sem oclusão vascular sobre a microcirculação de idosas com sarcopenia;
4. Comparar os efeitos dos exercícios contra resistência de baixa intensidade com oclusão vascular parcial e alta intensidade sem oclusão vascular sobre a variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade baroreflexa de idosas com sarcopenia.
5. Avaliação dos marcadores sanguíneos de danos celulares (CK, LDH, GGT, TGO e TGP), hormonais (leptina, testosterona, cortisol, insulina, GH e IGF-1), de inflamação (proteína C reativa, TNF- α , interleucinas 6 e 15, moléculas de adesão VCAM, ICAM, E-Selelina) e do estresse oxidativo (LDL-oxidado).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios estão associados ao aumento da massa e força muscular, obtidos através de exercícios de força muscular de baixa intensidade, com objetivo final de reverter o quadro de sarcopenia.

Apesar de informar a não existência de riscos conhecidos, foram evidenciados riscos que são previstos e preveníveis.

Dentre os riscos incluem-se:

- 1- necessidade de jejum para a realização de alguns exames. Foram definidas as estratégias de alimentação após o jejum/ orientação para que seja trazido algum tipo de alimentação para ser ingerida após o exame.
- 2- A orientação à informação de quaisquer mudanças, como forma de conhecimento das variáveis para a pesquisa, seria mais adequada e foi inserida pelo pesquisador.
- 3- Após a realização do primeiro exame foram definidos os encaminhamentos para tratamento, considerando que existe um diagnóstico e, portanto, a necessidade do estabelecimento de condutas não somente médicas, mas de acompanhamento nutricional, entre outros, para a patologia em questão. Se existe a definição da patologia, o sujeito necessariamente passa a conviver com riscos. O pesquisador deve explicar as estratégias a serem utilizadas para encaminhar para o tratamento adequado.
- 4- Nos exames com utilização de drogas, como a nitroglicerina, devem ser informados os efeitos

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3º and. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

Continuação do Parecer: 512.917

adversos, e descrever as estratégias de minimizá-los.

5- Considerando que a patologia em questão aumenta o risco de quedas entre os idosos, forma descritas as estratégias de minimizar os riscos e as estratégias de solução durante a prática da atividade física, caso ocorra os acidentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante que trará contribuições para a qualidade de vida das pessoas idosas com sarcopenia. Foi definido o responsável pelo pagamento dos itens descritos no orçamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O cronograma do estudo foi atualizado conforme orientação.

Foi incluído, nos documentos, a autorização do Projeto de Idosos para inserção do pesquisador na seleção das pacientes.

Quanto ao TCLE, a linguagem está de fácil compreensão e bastante didático, e consta o endereço do CEP na nota de rodapé. Os outros princípios como garantia de anonimato, confiabilidade, entre outros já estavam contemplados e foram mantidos.

Recomendações:

Considero que o cliente deve ser informado dos resultados de seus exames, não como seguro, mas como uma obrigação moral, assim como o encaminhamentos médicos e a fisioterapia que se fizerem necessários ao longo do Período do estudo.

Os dados não devem ser requeridos e são entregues assim como, se for verificado algum problema, os encaminhamentos que se fizerem necessários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações foram atendidas, devendo o estudo ser aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ªand. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

UNIVERSIDADE DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO - UERJ



Continuação do Parecer: 512.917

Considerações Finais a critério do CEP:

Após o cumprimento das exigências ao parecer anterior, a COEP considerou o projeto aprovado.

Faz-se necessário apresentar Relatório Anual - previsto para janeiro de 2015. Além disso, a COEP deverá ser informada de fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador apresentar justificativa, caso o projeto venha a ser interrompido e/ou os resultados não sejam publicados

RIO DE JANEIRO, 21 de Janeiro de 2014

Assinador por:

**Patricia Fernandes Campos de Moraes
(Coordenador)**

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ªand. SI 3018
Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CÓDIGO DO PACIENTE _____

FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE

“Documento elaborado por aplicação das recomendações da Declaração de Helsinki”

Idosos com sarcopenia: efeitos de um programa de exercícios contra resistência de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo sobre a função muscular, microcirculação e biomarcadores genéticos e moleculares associados.

O Prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira me propôs participar de um estudo de pesquisa organizado pelo Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU), Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC) e Laboratório Geriatria e Gerontologia (GERONLAB) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Eu já fui devidamente informado que estou livre para concordar ou não em participar deste estudo e entendi os seguintes itens abaixo:

1. Objetivos do estudo

A sarcopenia resulta na modificação da composição corporal onde ocorre perda de massa muscular associada ao envelhecimento. A prática de exercícios físicos é recomendada como forma de intervenção para melhora da massa e da força muscular. Este projeto propõe identificar os efeitos dos exercícios de força de baixa intensidade (musculação), realizados sem e com a presença de restrição do fluxo sanguíneo, através de um manguito de pressão, e de alta intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo sobre o ganho de massa e força musculares, capacidade funcional, microcirculação, função autonômica e biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo, de hipertrofia muscular, genéticos e moleculares, antes e após treinamento físico de seis meses.

2. Procedimentos do estudo

A duração total de sua participação neste estudo será de aproximadamente sete meses.

Na primeira visita você será atendido no LABSAU no Instituto de Educação Física e Desportos da UERJ (Endereço: Pavilhão João Lira Filho, 8º andar, Rua São Francisco Xavier, 524 – Maracanã) por profissionais de educação física onde serão explicados os objetivos do presente estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão realizados os seguintes procedimentos: avaliação clínica básica e antropométrica, força muscular, variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade baroreflexa. Observações: A antropometria mede peso e estatura, o teste de preensão manual mede a força muscular, o dinamômetro isocinético avalia a função dos músculos dos membros, a variabilidade da frequência cardíaca e a sensibilidade baroreflexa são métodos para verificar o funcionamento do coração e do sistema nervoso.

Na segunda visita você será atendido por profissionais de educação física no Centro de Treinamento do LABSAU no Instituto de Educação Física e Desportos da UERJ

para realização do teste de carga máxima e familiarização com o programa de exercícios. Observações: O teste de repetição máxima é um procedimento para verificação da capacidade de força máxima do indivíduo, isto é, quanto peso a pessoa consegue levantar de uma só vez.

Na terceira visita você será atendido por uma equipe formada por médico, técnico em enfermagem e profissional de educação física no BIOVASC (Endereço: Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha, térreo. Rua São Francisco Xavier, 524 – Maracanã) para realização dos exames de sangue e da microcirculação que são: pletismografia de oclusão venosa e videocapilaroscopia do leito periungueal. Observações: No exame de sangue será retirado sangue venoso para avaliação da inflamação, após 12 horas de jejum. A pletismografia de oclusão venosa medirá o fluxo de sangue da artéria braquial do braço esquerdo com uso de manguitos de pressão e uso de nitroglicerina sublingual. A videocapilaroscopia do leito periungueal é um exame realizado com microscópio e verificará os vasos sanguíneos do quarto dedo da mão esquerda na região da cutícula.

Os pacientes receberão lanche após realização dos exames que necessitem de jejum prévio.

Será realizado um conjunto de exames antes e após o término do período de exercícios físicos de seis meses dividido em três dias: avaliação clínica, antropometria, força muscular, função muscular, variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa, teste de carga máxima, exame de sangue, pletismografia de oclusão venosa e videocapilaroscopia do leito periungueal.

Programa de exercícios: Você participará de programa de exercícios físicos durante seis meses com frequência de três vezes por semana em dias alternados em sessões de 50 minutos aproximadamente no LABSAU. Serão realizados dois exercícios para membros superiores (flexão do cotovelo com halter e extensão do cotovelo no pulley) e dois para membros inferiores (leg press e cadeira extensora) além de exercícios de alongamento no final da sessão. Os voluntários serão divididos aleatoriamente em três grupos: 1) exercício físico com intensidade de 30% de uma repetição máxima com restrição do fluxo sanguíneo; 2) exercício físico com intensidade de 30% de uma repetição máxima sem restrição do fluxo sanguíneo e 3) exercício físico com intensidade de 70% de uma repetição máxima sem restrição do fluxo sanguíneo. A restrição do fluxo de sangue será feita com manguito de pressão colocado no braço e na coxa.

3. Benefícios e riscos potenciais

Alguns efeitos adversos, embora pouco frequentes, são descritos durante a realização de alguns exames e testes:

Pletismografia de Oclusão Venosa – a colocação de nitroglicerina sublingual pode causar dores de cabeça e hipotensão arterial. Observação: Os pacientes serão acompanhados durante os exames de pletismografia por equipe composta por médico e técnico de enfermagem para atendimento de intercorrências clínicas se ocorrerem.

Testes de função muscular - O teste pode, em alguns idosos, causar desconforto muscular tardio.

Prática de exercícios físicos – as pessoas idosas farão os exercícios de musculação no LABSAU com a supervisão contínua de profissionais de educação física. Os exercícios físicos serão supervisionados por equipe composta por Profissionais de Educação Física. A presença de qualquer desconforto produzirá interrupção do exercício físico imediatamente. Caso haja presença de intercorrências clínicas o paciente será acompanhado por médicos do Programa Cuidado Integral à Pessoa Idosa (CIPI) da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ para as devidas providências.

4. Descontinuação voluntária do estudo

Você poderá recusar a participar do projeto, e mesmo que decida participar, poderá se retirar do experimento no momento que assim desejar sem ser obrigado a dar maiores explicações. O médico poderá lhe retirar do acompanhamento se for para benefício de sua saúde.

5. Proteção do paciente e ética

Este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e emendas subsequentes (2000) e de acordo com as Boas Práticas Médicas (ICH/E6). O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da UERJ.

6. Resultados dos exames e acompanhamento clínico

Os pacientes receberão acompanhamento clínico no ambulatório do CIPI da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ para suporte nutricional e outras medidas que se julguem necessárias para o tratamento da sarcopenia, onde em até dez dias úteis os resultados dos exames serão entregues.

7. Confidencialidade

A confidencialidade do estudo está garantida apenas pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irão aparecer em todos os documentos escritos do estudo. As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.

Se você tiver qualquer dúvida sobre este estudo, por favor entre em contato com o pesquisador responsável pelo estudo, Prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira, no telefone (21) 2334-0775. Os pesquisadores responsáveis pelo projeto de pesquisa são Prof. Dr. Ricardo Brandão de Oliveira (LABSAU), Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino (BIOVASC), Prof. Dr. Roberto Alves Lourenço (CIPI) e Prof. MSc. Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos (Doutoranda FISCLINEX).

SESSÃO DO INVESTIGADOR (para ser preenchida pelo investigador)

Nome:

Pessoa para Contato: Número do telefone:

Eu confirmo que tenha explicado o experimento em detalhes para o paciente. Eu informei a ele o formulário informativo e respondi todas as suas dúvidas relacionadas ao estudo.

Ass.: Data:

SESSÃO DO VOLUNTÁRIO (para ser preenchida pelo voluntário)

Nome:

Endereço:

Eu recebi, li e entendi o formulário informativo para o estudo designado acima. Eu também recebi explicações adequadas sobre o estudo clínico, seus propósitos, riscos, meus direitos como paciente e o que terei de fazer e me submeter. Foram-me dadas todas as oportunidades de perguntar qualquer coisa antes de tomar qualquer decisão. Eu poderei necessitar de informações adicionais a qualquer momento do investigador. Eu sei que minha decisão de participar deste estudo só depende de mim mesmo, e que tenho o direito de mudar de idéia a qualquer momento durante o curso do estudo sem que isso venha afetar meu tratamento no futuro. Eu entendi que o experimento ou a minha participação nele podem ser interrompidas a qualquer momento pelo investigador. Eu também entendi que o acesso a informações relevantes sobre meus dados como paciente podem ser requeridas como parte do estudo e que dados coletados durante o estudo poderão ser checados pelas autoridades de saúde e por representantes do patrocinador de acordo com a legislação vigente.

Estou ciente de que meu anonimato será preservado mesmo que o acesso aos dados coletados seja autorizado e de que todos os meus dados pessoais serão processados com a mais estrita confidencialidade. Os dados registrados durante o estudo serão processados por computador e eu entendo que terei o direito, caso queira, de acesso aos dados computadorizados. Eu recebi uma cópia deste documento e fui informado que uma cópia será mantida confidencialmente pelo patrocinador do estudo. Sendo assim, eu dou meu consentimento para fazer parte deste estudo.

Assinatura: Datado pelo paciente:

ANEXO C - Mini-exame do estado mental

ORIENTAÇÃO NO TEMPO	RESPOSTA	ESCORE
Em que ano nós estamos?		0 1
Em que estação do ano nós estamos?		0 1
Em que mês nós estamos?		0 1
Em que dia da semana nós estamos?		0 1
Em que dia do mês nós estamos?		0 1
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO	RESPOSTA	ESCORE
Onde nós estamos agora		
Em que estado nós estamos?		0 1
Em que cidade nós estamos?		0 1
Em que bairro nós estamos?		0 1
O que é esse prédio em que estamos?		0 1
Em que andar nós estamos?		0 1
REGISTRO Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o (a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas, novamente, dentro de alguns minutos. Certo? As palavras são: CARRO (pausa), VASO (pausa) e BOLA (pausa). Agora, repita as palavras para mim. [permita 5 tentativas, mas pontue apenas a primeira]		0 1 0 1 0 1
ATENÇÃO E CÁLCULO (Série de 7) Agora eu gostaria que o (a) Sr (a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? (pausa) Vamos começar: quanto é 100 menos 7? Dê 1 ponto para cada acerto. Se não atingir o escore máximo, peça: solete a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, solete a palavra MUNDO de trás para frente (O-D-N-U-M). [Dê 1 ponto para cada letra na posição correta. [Considere o maior resultado]	(93) _____ (86) _____ (79) _____ (72) _____ (65) _____ O D N U M Soma do Mundo _____	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO	RESPOSTA	ESCORE
Peça: Quais são as 3 palavras que eu pedi que o Sr (a) memorizasse? [Não forneça pistas] Vaso – Carro – Bola		0 1 0 1 0 1
LINGUAGEM: Aponte o lápis e o relógio e pergunte: O que é isto? (lápis) O que é isto? (relógio)		0 1 0 1
Agora vou pedir para o Sr (a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”		0 1
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr (a) fazer uma tarefa (pausa). Preste atenção, pois eu só vou falar uma vez (pausa). Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio (pausa) e em seguida jogue-o no chão. Pegar com a mão direita, dobrar ao meio e jogar no chão		0 1 0 1 0 1
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS		0 1
Leia: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente responder, peça: Escreva sobre o tempo. Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco, lápis e caneta.		0 1
Leia: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam]		0 1
TOTAL		

Fonte: Adaptada de Bertolucci et al., 1994.