

PUCRS

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Instituto de Geriatria e Gerontologia Biomédica
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica

ANDRÉ LUIZ ESTRELA

**RESPOSTA AGUDA MÁXIMA EM ATLETAS IDOSOS TREINADOS PARA PROVAS DE
ALTO VOLUME: MARCADORES IMUNES, ENDÓCRINOS E REDOX**

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**RESPOSTA AGUDA MÁXIMA EM ATLETAS IDOSOS TREINADOS PARA PROVAS
DE ALTO VOLUME: MARCADORES IMUNES, ENDÓCRINOS E REDOX**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Gerontologia Biomédica do
Instituto de Geriatria e Gerontologia da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Gerontologia
Biomédica.

Orientador: Prof^o. Dr. Moisés Evandro Bauer

Porto Alegre
2017

Ficha Catalográfica

E82r Estrela, André Luiz

Resposta aguda máxima em atletas idosos treinados para provas de alto volume marcadores imunes, endócrinos e redox / André Luiz

Estrela . – 2017.

88 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Moisés Evandro Bauer.

1. Envelhecimento. 2. Treinamento físico. 3. Citocinas. 4. Cortisol.
5. Redox. I. Bauer, Moisés Evandro. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável: Marcelo Votto Texeira CRB-10/1974

ANDRÉ LUIZ ESTRELA

RESPOSTA AGUDA MÁXIMA EM ATLETAS IDOSOS TREINADOS PARA PROVAS
DE ALTO VOLUME: MARCADORES IMUNES, ENDÓCRINOS E REDOX

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: 21 de fevereiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rafael Zanin - UNILASALLE

Prof. Dr. Giovani dos Santos Cunha – UFRGS

Prof. Dr. Régis Gemerasca Mestriner - PUCRS

Prof. Dr. Moisés Evandro Bauer - PUCRS

Porto Alegre 2017

RESUMO

INTRODUÇÃO: Conhecemos muito pouco sobre os efeitos fisiológicos do treinamento pesado em atletas idosos. Nesse estudo, verificamos se há diferenças nos limiares hormonais, imunológicos, redox, cronotrópicos e de desempenho físico entre dois níveis de treinamento de idosos ativos induzidos a duas sessões máximas e consecutivas em curto prazo. **MÉTODOS:** Quarenta maratonistas foram divididos com base na carga de treinamento: um grupo de maior volume (n = 19, treinamento ~ 480 min / semana) e um grupo menor volume (n = 21, treinamento ~ 240 min / semana). Proteínas inflamatórias [proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-6] e biomarcadores de stress oxidativo plasmáticos (carbonilos proteicos, tióis totais), a atividade da enzima antioxidante plasmática (superóxido dismutase, SOD; glutatona peroxidase, GPx) e testosterona e cortisol salivar, foram avaliados em repouso (linha de base) e em resposta ao efeito acumulado dos dois testes máximos de exercício, separados por quatro horas de descanso. **RESULTADOS:** A maioria dos parâmetros eram semelhantes entre os grupos no início do estudo, exceto o grupo de menor volume exibiu maior PCR (+ 60%, p <0,05), carbonilos de proteínas maiores (+ 23%, p = 0,07) e menor atividade SOD (-4%, p = 0,06) em comparação com o grupo de maior volume. O TNF- α diminuiu em resposta ao efeito acumulado de exercício agudo de maneira semelhante nos dois grupos (ou seja, linha de base vs. uma amostra coletada após a segunda sessão de exercício), enquanto PCR aumentou diferencialmente (+ 60% menor volume; + 24% maior volume grupo, efeito de interação p <0,05). A citocina IL-6 não se alterou em qualquer dos grupos. Os carbonilos de proteínas diminuíram e os tióis totais aumentaram de maneira similar em ambos os grupos em resposta ao exercício (p<0,05), mas a atividade da SOD declinou diferencialmente (-14% menor volume; -20% do grupo de maior volume, efeito de interação p <0,05). A GPx não se alterou em nenhum dos grupos. A testosterona salivar diminuída em resposta ao exercício foi semelhante em ambos os grupos (p <0,05), ao passo que o cortisol não se alterou. **CONCLUSÃO:** Indivíduos idosos envolvidos em treinamento de maior volume apresentam uma resposta inflamatória menor induzida pelo exercício, e um declínio maior na atividade de algumas enzimas

antioxidantes no plasma pós-exercício, em comparação com os idosos envolvidos em exercícios de baixo volume.

Palavras-chave: envelhecimento; treinamento físico; citocinas; cortisol; testosterona; redox.

ABSTRACT

INTRODUCTION: To verify if there are differences in the hormonal, immunological, redox, chronotropic and physical performance thresholds between two levels of active elderly training induced at two maximum and consecutive sessions in the short term. **METHODS:** Forty marathon runners were divided based on training load: a higher volume group (n = 19, training ~ 480 min / week) and a smaller group volume (n = 21, training ~ 240 min / week). Inflammatory proteins (PRC, TNF- α , IL-6) and plasma oxidative stress biomarkers (protein carbonyls, total thiols), plasma antioxidant enzyme activity (superoxide dismutase, SOD, glutathione peroxidase, GPx) and testosterone and salivary cortisol, Were evaluated at rest (baseline) and in response to the cumulative effect of the two maximal exercise tests, separated by four hours of rest. **RESULTS:** Most of the parameters were similar between the groups at the beginning of the study, except the lower volume group exhibited higher CRP (+ 60%, p <0.05), higher protein carbonyls (+ 23%, p = 0, 07) and lower SOD activity (-4%, p = 0.06) compared to the higher volume group. TNF- α decreased in response to the cumulative effect of similar acute exercise in both groups (ie, baseline vs. one sample collected after the second exercise session), whereas CRP increased differently (+ 60% % Higher group volume, interaction effect p <0.05). IL-6 did not change in any of the groups. Protein carbonyls decreased and total thiols increased similarly in both groups in response to exercise (p<0.05), but SOD activity differentially declined (-14% lower volume, -20% of the higher volume group, Interaction effect p <0.05). GPx did not change in either group. Salivary testosterone decreased in response to exercise was similar in both groups (p <0.05), whereas cortisol did not change. **CONCLUSION:** Individuals involved in higher volume training have a lower inflammatory response induced by exercise, and a greater decline in the activity of some antioxidant enzymes in post-exercise plasma, compared with individuals engaging in low volume exercise.

Keywords: aging; physical training; Cytokines; Cortisol; Testosterone; Redox

SUMÁRIO

1	Introdução	04
2	Referencial Teórico	06
	2.1 Teorias e hipóteses do treinamento excessivo	06
	2.2 Marcadores imunológicos	08
	2.3 Marcadores hormonais	09
	2.4 Taxa testosterona/cortisol	11
	2.5 Marcadores de estresse oxidativo	12
	2.6 Andropausa	12
3	Objetivos	13
	3.1 Geral	13
	3.2 Específico	13
	3.3 Hipóteses	13
4	Procedimentos metodológicos	14
	4.1 Delineamento da pesquisa	14
	4.2 População e amostra	14
	4.3 Cálculo tamanho amostral	14
	4.4 Critérios de inclusão	14
	4.4.1 Experimental	14
	4.4.2 Controle	15
	4.5 Critérios de exclusão	15
	4.5.1 Experimental	15
	4.5.2 Controle	15
	4.6 Logística	15
	4.7 Instrumentos de medida	16
	4.7.1 Aspectos psicológicos	16
	4.7.2 Balança	16
	4.7.3 Compasso de dobras cutâneas	16
	4.7.4 Estadiometro	16
	4.7.5 Ergoespiometro	16
	4.7.6 Esteira rolante	16
	4.7.7 Eletrocardiograma	17
	4.7.8 Rotina de coleta	17
	4.8 Protocolo de teste máximo	17
	4.9 Coleta de sangue e saliva	17
	4.10 Análise das citocinas	18
	4.11 Análise hormonal	18
	4.12 Atividade enzimas anti-oxidantes	18
	4.13 Biomarcadores estresse oxidativo	18
	4.14 Análise estatística	19
	4.15 Riscos e benefícios	19
	4.15.1 Riscos	19
	4.15.2 Benefícios	19
5	Artigo <i>Journal of aging and physical activity</i>	20

6	Artigo <i>Scientia Medica</i>	50
7	Considerações finais	77
8	Conclusão	79
9	Referencias bibliográficas	80
10	Anexos e Apêndices	89

1 INTRODUÇÃO

O objetivo do treinamento esportivo é o aumento e a melhora da *performance*. Quando intensidade, duração e a carga de trabalho diária dos exercícios são apropriadas, adaptações fisiológicas positivas ocorrem nos músculos e em outros tecidos levando a um aumento da capacidade de desempenho físico. Quando um treinamento excessivo e prolongado é aplicado simultaneamente a uma inadequada recuperação, muitas das alterações fisiológicas positivas associadas com treinamento físico são revertidas (Armstrong and VanHeest 2002). O treinamento ideal apresenta uma linha muito tênue entre uma ótima capacidade e uma diminuição no desempenho devido a determinados níveis de fatores específicos (Fry and Kraemer 1997). Estes fatores apresentam consequências diferenciadas em cada etapa do desenvolvimento humano representando clinicamente alterações nas variáveis endócrinas, imunológicas e cronotrópicas.

Com o controle e tratamento mais eficaz das doenças crônicas degenerativas houve aumento significativo da expectativa de vida do homem moderno. Este processo de envelhecimento é contínuo durante o qual ocorre declínio progressivo de todos os processos fisiológicos. O envelhecimento apresenta alterações no aparelho cardiovascular e no sistema musculoesquelético. Atualmente a comunidade científica apresenta certa dificuldade em demonstrar o limite entre o envelhecimento normal e as alterações patológicas que causam a diminuição funcional do organismo. Desta forma durante o processo de envelhecimento o treinamento deve manter um ajuste individualizado caso contrário o quadro apresentado pode ser definido como de incapacidade na recuperação referente ao volume ou a intensidade do treinamento, resultando num longo período de diminuição no desempenho (Fry and Kraemer 1997) ou ainda caracterizado pela diminuição das capacidades físicas e técnicas específicas de cada esporte associadas com o desempenho psicológico através dos distúrbios de humor (Urhausen, Gabriel et al. 1998). Em algumas situações as alterações no volume ou na intensidade do treinamento não são de grande magnitude, ocorrendo diminuições do desempenho a curto prazo, mas que é acompanhado dentro de poucos dias por uma recuperação completa ou mesmo um aumento da *performance* (supercompensação) (Gleeson 2002). Assim muitos treinadores afirmam que é necessário induzir o estado de desequilíbrio temporário durante o processo de treinamento (Urhausen, Gabriel et al. 1998). Este procedimento do treinamento requer um controle do risco contínuo no desequilíbrio entre o treinamento e a recuperação, então este é um problema comum aos atletas e treinadores, e dentro dos valores indicados para os padrões de treinamento individuais, sempre será positivo (Smith 2000).

As consequências do aumento exagerado do volume e/ou da intensidade de treinamento, quando ocorrem continuamente, desenvolvem sintomas que abrangem desde as alterações musculares até os aspectos motivacionais. A patofisiologia deste quadro pode incluir lesão e fraqueza muscular, ativação das citocinas, mudanças hormonais e hematológicas, alterações no humor, depressão psicológica e problemas nutricionais que podem causar diminuição do apetite e diarreia (Gleeson 2002).

Entretanto, existem poucos marcadores confiáveis que possam impedir o desenvolvimento deste quadro (Armstrong and VanHeest 2002, Gleeson 2002, Petibois, Cazorla et al. 2002, Lac and Maso 2004). Os marcadores são definidos como as alterações físicas, fisiológicas ou das características psicológicas associadas e os estímulos que precedem ou acompanham o aparecimento deste estado debilitado e sua consequente recuperação, completa ou não (Stewart, Flynn et al. 2007). Consequentemente algumas dessas alterações são associadas ao treinamento exaustivo e algumas são propostas como potenciais marcadores no processo de prevenção e entre elas podemos citar o cortisol e a taxa testosterona/cortisol salivar ou plasmático e o lactato sanguíneo em resposta ao incremento ou alta intensidade do exercício, as citocinas, a ureia ou a glutamina plasmáticas, os esteróides ou as catecolaminas na urina, e as respostas dos leucócitos aos antígenos (Dato, De Rango et al. 2015).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A revisão de literatura aborda as hipóteses mais aceitas do treinamento exaustivo as formas de seu diagnóstico a partir de sintomas e marcadores específicos. Para esta revisão bibliográfica, o diagnóstico apresenta alguns marcadores específicos já identificados na literatura, como as variáveis hormonais, redox (estresse oxidativo) e imunes.

2.1 Teorias e Hipóteses do Treinamento Excessivo

Uma variedade de hipóteses tem sido proposta para o treinamento excessivo. Algumas dessas hipóteses permanecem viáveis, entretanto outras não têm o mínimo suporte. Assim, muitas investigações têm mantido o foco sobre o hipotálamo, que resulta na ativação do sistema nervoso autônomo e também sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), bem como no envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), este resulta em alterações dos glicocorticoides, das catecolaminas e nos níveis de testosterona sanguíneos. Sem dúvida existe um envolvimento destes sistemas no treinamento excessivo, desde que este treinamento represente um estresse físico e psicológico extremo (Smith 2000).

Baseado na premissa de que o treinamento excessivo é um desequilíbrio entre o treinamento e recuperação, têm se hipotetizado que um desequilíbrio neuroendócrino seja uma das principais razões do treinamento excessivo. Durante períodos de adaptação ao treinamento ou durante um intenso treinamento de *endurance*, evidências sugerem um incremento da secreção do ACTH pela hipófise, gerando um incremento dos níveis de cortisol, o que é geralmente verificado no processo de adaptação fisiológica inicial ao treinamento. Posteriormente em um estágio de limiar, imediatamente anterior ao treinamento excessivo, apesar de um incremento do ACTH, ocorre uma diminuição da responsabilidade adrenal, o que resulta numa diminuição dos níveis de cortisol. Depois disso, em um estágio mais avançado do treinamento excessivo, a pituitária também diminui a liberação de ACTH, neste estágio existem evidências adicionais da diminuição da atividade simpática intrínseca e da sensibilidade dos marcadores orgânicos das catecolaminas. Este sistema apresenta os mecanismos de *feed back* hormonal curto e longo aqui representado pela diminuição da excreção das catecolaminas durante a noite e em repouso, diminuindo a densidade e as respostas mediadas pelos β -adrenoreceptores e a adrenalina plasmática apresenta incremento em repouso e durante os diferentes níveis na execução das sessões de exercício (Hug, Mullis et al. 2003).

A proposta da teoria da glutamina apresenta uma redução nos níveis sanguíneos em resposta a frequente diminuição dos marcadores imunes e em associação a uma aumentada taxa de infecções determinam o quadro do treinamento excessivo (Budgett 1998, Smith 2000). Já que a glutamina é o primeiro combustível utilizado pelos linfócitos e macrófagos para sua proliferação (Smith 2000), um intenso exercício de *endurance* induz uma resposta bifásica na concentração da glutamina sanguínea, primeiramente ela aumenta durante o exercício e depois ela diminui significativamente no período de

repouso por várias horas antes de alcançar os valores basais (Petibois, Cazorla et al. 2002) criando assim uma janela oportunista para infecções.

Outras investigações têm focado na redução nos níveis circulantes do aminoácido triptofano. A redução dos níveis plasmáticos de triptofano tem sido interpretada como reflexo de um aumento da utilização deste aminoácido pelo cérebro. O triptofano é um precursor da síntese do neurotransmissor serotonina no cérebro. Acredita-se que um aumento dos níveis de serotonina no cérebro resulta em mudanças no humor, no comportamento, no sono, na diminuição da excitabilidade do neurônio motor, na diminuição do apetite e na inibição da liberação de hormônios pelo hipotálamo sendo estas respostas evidentes no quadro do treinamento excessivo (Smith 2000, Petibois, Cazorla et al. 2002).

Também existe a hipótese do glicogênio para o treinamento excessivo, sugerida em resposta a um dramático aumento das cargas do treinamento, sendo que certos atletas são incapazes de manter a ingestão suficiente de calorias, em particular o carboidrato, e isto poderia resultar numa diminuição do glicogênio muscular, podendo responder em parte pela fadiga e redução do desempenho físico, o que tem sido frequentemente observado no treinamento excessivo (Smith 2000).

Tem sido sugerida a teoria da monotonia do treinamento excessivo, que representa uma mesmice do treinamento diário, esta monotonia psicológica do treinamento poderia causar um impacto no desempenho psicológico (Smith 2000).

Por último, tem sido sugerido que o treinamento excessivo ocorre como resposta ao estresse excessivo musculoesquelético associado com insuficientes períodos de repouso e recuperação, que podem induzir uma inflamação local aguda que pode evoluir para uma inflamação sistêmica. Boa parte dessa inflamação sistêmica é oriunda do dano muscular induzido pelo exercício (EIMD, *exercise-induced muscle damage*), que induz recrutamento de leucócitos infiltrantes no tecido muscular e ativação dos músculos esqueléticos que sintetizam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e a TNF- α) (Fatouros and Jamurtas 2016, Sakelliou, Fatouros et al. 2016). Essas citocinas pró-inflamatórias ajudam a regeneração do dano muscular e sinalizam para vários tecidos no corpo. Por exemplo, as citocinas atuam no SNC induzindo um somatório de comportamentos, entre eles a diminuição do apetite e depressão (Petibois, Cazorla et al. 2002). Estas citocinas também atuam no sistema nervoso simpático e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), aumentando a sua atividade, o que causa alterações nos níveis sanguíneos das catecolaminas, glicocorticoides e hormônios gonadais. As citocinas pró-inflamatórias também aumentam na regulação da função hepática para manter a glicemia (gliconeogênese) e provocam a inflamação associada à fase aguda das proteínas. Além disso, as alterações imunes podem ser relacionadas a um quadro de imunossupressão, possivelmente devida a fatores anti-inflamatórios que acompanham a resposta pró-inflamatória, que ocorre devido ao trauma muscular (Smith 2000).

2.2 Marcadores Imunes

O passar da última década decretou um aumento no interesse da relação existente entre os efeitos do treinamento intenso e a função imune durante e após as sessões (Beshgetoor, Arrues et al. 2004). O sistema imune é extremamente sensível ao estresse fisiológico e/ou psicológico resultando assim num conjunto de marcadores imunes utilizados como indicativo do estresse relacionado ao treinamento (Blain, Jausse et al. 2012). Os dados publicados até o momento sugerem que os atletas envolvidos em treinamentos intensos e que possuem as maiores experiências em termos competitivos apresentam maior susceptibilidade a infecções e ao desenvolvimento de doenças (Beshgetoor, Arrues et al. 2004). A maioria dos atletas em treinamento excessivo tem apresentado baixos níveis sanguíneos de leucócitos e sua monitoração poderia indicar quando o exercício torna-se um estresse excessivo (Blain, Jausse et al. 2012). Os marcadores imunes que apresentam as resposta mais positivas são apresentados pelos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e a TNF- α (Gokhale, Chandrashekara et al. 2007). Então ocorrendo aumento da intensidade em períodos consecutivos do treinamento, o corpo desenvolve uma resposta ao ativar os mecanismos adaptativos visando o controle, para ativar rápida e efetivada reação apropriada quando exposto novamente ao mesmo tipo de estímulo (Gokhale, Chandrashekara et al. 2007).

O exercício com intensidade regular oferece um conjunto de benefícios potencializando as melhoras no sistema cardiovascular, aumentando a tolerância imunológica do trato aéreo superior e diminuindo os riscos de desenvolvimento de diabetes, síndrome metabólica, hipertensão, câncer e doenças infecciosas (Gokhale, Chandrashekara et al. 2007, Simpson, Lowder et al. 2012).

O desempenho atlético apresenta a Proteína C Reativa e os outros marcadores já citados, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , exhaustivamente relacionados com indivíduos que apresentam condições de doenças específicas. Em homens adultos sedentários, baixos níveis de aptidão física foram associados com altos níveis de marcadores inflamatórios circulantes, e esta relação é atribuída em parte a presença pré-clínica de aterosclerose. Em mulheres adultas com aparência de boa saúde esta relação é controversa (Reid, Shoji et al. 1992). Porém a relação entre exercício físico e efeitos anti-inflamatórios é complexa e pode depender de gênero, de grau de obesidade e da saúde geral do sujeito. Os idosos fisicamente ativos possuem baixos níveis de linfócitos T senescentes e seus subtipos, mas não é sabido se o exercício físico somente previne o acúmulo destes linfócitos durante a vida ou se é um mecanismo utilizado para remover as células que perderam suas funções básicas (Simpson, Lowder et al. 2012). O exercício paradoxalmente inicia uma resposta inflamatória aguda em curto prazo, porém diminui os níveis das variáveis inflamatórias em longo prazo. Estas alterações dependem do tipo do exercício, da intensidade e da duração (Andersson, Jansson et al. 2010).

Os mecanismos que suportam fisicamente os efeitos benéficos do exercício físico na imunidade dos idosos não estão completamente esclarecidos, e apresentam relações com o consumo máximo de oxigênio, com a sarcopenia, com os efeitos cardíacos e circulatórios em sessões agudas e em

treinamentos longitudinais, mas existem hipóteses não elucidadas sobre a execução de duas sessões de exercício agudas máximas com intervalo de 04 horas.

2.3 Marcadores Hormonais: Testosterona e Cortisol

Com respeito aos marcadores hormonais, a maioria dos trabalhos desta última década tem sido referente às repostas da testosterona e cortisol ao exercício.

O cortisol é conhecido como o hormônio do estresse e induz uma positiva adaptação do organismo como uma estimulação no sistema nervoso, euforia, analgesia, efeito anti-inflamatório, efeitos ergogênicos e também hiperglicemia devido a neoglicogênese. Esta utiliza aminoácidos protéicos e isto explica o importante efeito catabólico deste hormônio (Lac and Maso 2004).

Os resultados do cortisol no exercício físico são contraditórios, mas geralmente dependem da intensidade e duração das sessões de exercício físico. Um aumento significativo nos níveis sanguíneos de cortisol geralmente requerem uma duração superior a 20 minutos numa intensidade de 60% do $VO_{2máx}$. No treinamento de força avaliação da reposta salivar do cortisol comparando protocolos de alta e baixa intensidade de exercício apresenta resultados do protocolo com alta intensidade (6 séries de 10 repetições à 75% de 1RM) o aumento do cortisol em 95% com relação ao repouso e 145% em relação ao protocolo de baixa intensidade (3 séries de 10 repetições à 30% de 1 RM), que não apresentou alterações significativas (McGuigan, Egan et al. 2004). Os estudos demonstram que diferentes protocolos de exercício de força produzem diferentes padrões de repostas hormonais, dependendo principalmente do número de séries representado pelo volume de cada sessão, da soma dos volumes semanais e do volume mensal utilizado (Smilios, Pilianidis et al. 2003). Durante a fase de recuperação, os níveis sanguíneos de cortisol diminuem rapidamente e dentro de poucas horas retornam a valores basais (Urhausen, Gabriel et al. 1998). O cortisol pode ser cronicamente elevado em atletas submetidos a altas cargas de treinamento que representa uma adaptação positiva. Após certo limiar, os efeitos negativos, como hiperventilação e catabolismo proteico, poderão ocorrer sendo capazes de anular os efeitos positivos, como a resposta metabólica e a resposta cardiovascular ao estímulo (Lac and Maso 2004).

Em algumas situações de estresse máximo como a fadiga crônica pode ocorrer em alguns atletas e representa o mais sério estágio do treinamento excessivo com níveis de cortisol relativamente baixos. Por isso ocorre uma dificuldade de fazer qualquer interpretação com apenas uma mensuração do cortisol, já que seus níveis variam durante o dia por ação do ritmo circadiano. Por outro lado, é interessante acompanhar as variações do seu comportamento á longo prazo no mesmo atleta em diferentes situações de treinamento e competição. Este acompanhamento á longo prazo agora é possível devido aos ensaios em saliva, ou seja, cortisol salivar é um processo não invasivo e que permite repetir um grande número de amostras (Lac and Maso 2004).

A testosterona é um hormônio esteroide responsável por muitos efeitos anabólicos e androgênicos. Homens possuem níveis circulantes maiores do que as mulheres, principalmente devido à secreção de testosterona pelas células Leydig dos testículos, sendo também associada ao desenvolvimento das características masculinas como crescimento de pelos, voz grave e massa muscular (Fry and Kraemer 1997). Os níveis de testosterona são negativamente relacionados em condições de estresse mental, depressão, em atletas de endurance, aumento da idade, em homens homossexuais, durante a recuperação de lesões, com uso abusivo de álcool e cocaína. Por outro lado, positivamente relacionados com o treinamento de força, com comportamento agressivo, com boas habilidades cognitivas e com comportamento heterossexual. Os níveis de testosterona também influenciam no status social, na habilidade musical, na sexualidade e na voz. Seus níveis são influenciados pela altitude, pela dieta, pelos medicamentos e também por diferenças étnicas (Zitzmann and Nieschlag 2001).

Os níveis de testosterona podem ser afetados pela prática do esporte de alto nível. Este hormônio têm efeitos específicos sobre aparelho genital, exerce um efeito positivo sobre reposição dos estoques de glicogênio muscular e sobre a síntese de proteínas muscular após exercício de longa duração, por esses efeitos a testosterona é conhecida como um hormônio anabólico (Lac and Maso 2004).

No exercício os níveis séricos de testosterona apresentam um comportamento bifásico, após um exercício de curta duração os níveis de testosterona aumentam em relação à intensidade, volume e massa muscular envolvida. Em exercícios de duração de aproximadamente 3 horas os valores diminuem. Um estudo avaliou as concentrações plasmáticas de testosterona em 57 triatletas participantes do triátlon *Ironman* do *Hawaii*, antes e imediatamente após o término da prova. Como resultado foi verificado que a testosterona plasmática diminuiu 58% comparando antes e pós-prova, sendo que seus níveis permaneceram diminuídos por 18 horas (Ginsburg, O'Toole et al. 2001). Têm-se reportado que longos períodos de treinamento de *endurance* de alto nível causam o bloqueio da função sexual de mulheres atletas (amenorreia). No mesmo sentido, mais recentemente tem sido observado em homens uma diminuição dos níveis de testosterona devido ao intenso treinamento de *endurance*, mas para atletas que praticam treinamento de força este fenômeno não ocorre e pode até mesmo ser revertido (Lac and Maso 2004). Entretanto, foi reportado que o exercício de força não afeta o padrão do ritmo circadiano da secreção de testosterona salivar em 2 dias de acompanhamento (06:00 às 22:00 horas) em homens que praticam o treinamento de força de alto nível (Kraemer, Loebel et al. 2001).

Por último, um estudo acompanhou por cinco anos indivíduos com um padrão anormal da secreção de cortisol e de testosterona e verificaram que este comportamento está associado com o aumento da incidência de doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (Rosmond, Wallerius et al. 2003).

2.4 Taxa testosterona/cortisol

O equilíbrio entre a atividade anabólica e catabólica é representado pela taxa entre a testosterona e o cortisol, que é conhecida como testosterona/cortisol ou testosterona- livre/cortisol. A testosterona livre faz parte da testosterona plasmática que é avaliada nos tecidos, aproximadamente 98% da testosterona circulante é ligada a carregadores proteicos, 54% desta testosterona é ligada SHBG, enquanto 44% está ligado a albumina e a outras proteínas. A albumina tem uma afinidade com a testosterona 1000 vezes menor do que o SHBG (Hug, Mullis et al. 2003).

Baseado na premissa que a testosterona tem efeitos anabólicos e o cortisol catabólicos, a taxa testosterona/cortisol tem sido proposta como um grande marcador de treinamento excessivo (Budgett 1998). Na lógica deste argumento foi sugerido que uma diminuição desta taxa for maior que 30%, o atleta estaria em treinamento excessivo (Adlercreutz, Harkonen et al. 1986). Entretanto deve ser levado em conta o desempenho do atleta, pois não necessariamente quando a taxa for superior a 30% o atleta terá uma diminuição em sua *performance* esportiva e ainda deve ser levado em conta o princípio da individualidade de cada atleta, que poderá reagir de forma diferente a um estado anabólico ou catabólico (Urhausen and Kindermann 2002).

Baseado nestas evidências, muitas pesquisas foram realizadas com a taxa testosterona/cortisol para verificar o estado anabólico/catabólico do treinamento desportivo, mas os resultados são contraditórios e variam muito entre estes estudos.

Um estudo examinou as respostas hormonais em um protocolo de alta intensidade e baixo volume de treinamento de força (protocolo para induzir um estado de treinamento excessivo), participaram do estudo 2 grupos, treinamento excessivo (n=11) e controle (n=6), o grupo treinamento excessivo treinava diariamente por 2 semanas a 100% de 1RM, enquanto o grupo controle treinava a 50% de 1RM 1 vez por semana durante o mesmo período. Foi verificado que a testosterona, o cortisol, a taxa testosterona/cortisol e testosterona-livre/cortisol não são induzidos por este protocolo, no entanto uma diminuição da *performance* foi verificada (Fry, Kraemer et al. 1998). Em outro estudo foi verificada a influencia do treinamento de força de séries múltiplas em 5 mulheres antes e depois de 8 semanas de treinamento na taxa testosterona/cortisol. Como resultado foi verificado após o treinamento um aumento de 20% na taxa testosterona/cortisol de repouso e uma diminuição de 35% pós-exercício (Struder, Hollmann et al. 1998).

Outro estudo examinou a influencia de 24 horas de pilotagem intermitente (1 hora pilotando e 1 hora de descanso) nas repostas hormonais de testosterona, cortisol e a taxa testosterona/cortisol em 7 pilotos. As mensurações foram realizadas antes e imediatamente após o término das 24 horas de prova. Foi verificada uma diminuição não significativa na testosterona, o cortisol diminuiu significativamente e ocorreu um aumento não significativo na taxa testosterona/cortisol (Tsopanakis and Tsopanakis 1998).

2.5 Marcadores de estresse oxidativo

O interesse acerca dos mecanismos de geração e adaptação de radicais livres de oxigênio (RLO) (Church, Barlow et al.) ao exercício aumentou significativamente a partir da demonstração de sua

relação com o consumo de oxigênio. Os RLO são formados pela redução incompleta do oxigênio, gerando espécies que apresentam alta reatividade para outras biomoléculas, principalmente lipídios e proteínas das membranas celulares e, até mesmo, o DNA. As injúrias provocadas por estresse oxidativo apresentam efeitos cumulativos e estão relacionadas a uma série de doenças, como o câncer, a aterosclerose e o diabetes. O exercício físico agudo, em função do incremento do consumo de oxigênio, promove o aumento da formação de RLO. No entanto, o treinamento físico é capaz de gerar adaptações capazes de mitigar os efeitos deletérios provocados pelos RLO. Estas adaptações estão relacionadas a uma série de sistemas, dos quais os mais importantes são os sistemas enzimáticos, compostos pela superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase, e o não enzimático, composto por ceruloplasmina, hormônios sexuais, coenzima Q, ácido úrico, proteínas de choque térmico e outros (Closa and Folch-Puy 2004, Hideg 2004).

2.6 Andropausa

Estudos mostram que o declínio de testosterona pode acarretar riscos para saúde, como doenças cardíacas e fragilidade óssea. Com isto, tudo ocorre em uma época da vida em que muitos homens começam a questionar seus valores, realizações e objetivos de vida. Neste momento ocorre o início do processo de andropausa (Guarner-Lans, Rubio-Ruiz et al. 2011) É difícil perceber que as mudanças são ligadas mais a problemas hormonais do que só as condições externas.

Diferente da menopausa, que geralmente ocorre em mulheres entre 45 e 55 anos, a “transição” dos homens pode ser bem mais gradual e se estende por décadas. Atitudes, estresse psicológico, álcool, acidentes, cirurgias, medicação, obesidade e infecções podem desencadeá-la (Cadore, Izquierdo et al. 2013, Chilibeck, Vatanparast et al. 2013). Com a idade, o declínio nos níveis de testosterona vai ocorrer praticamente em todos os homens. Não há maneira de prever qual indivíduo apresentará os sintomas de andropausa com intensidade suficiente para procurar ajuda médica. Também não é previsível em que idade os sintomas vão ocorrer num determinado indivíduo. Os sintomas de cada homem podem ser também diferentes.

Além disso, as disfunções hormonais experimentadas por homens na Andropausa e por mulheres na Menopausa contribuem para o surgimento ou exacerbação de outras doenças no envelhecimento, como o Câncer e a Doença de Alzheimer (Finch 2010, Rolland, Abellan van Kan et al. 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Comparar os limiares hormonais, imunológicos, redox, cronotrópicos e de desempenho físico entre dois níveis de treinamento de idosos ativos induzidos a duas sessões máximas e consecutivas em curto prazo.

3.2 Objetivos Específicos

Verificar os níveis de testosterona livre e cortisol salivares como marcadores de treinamento exaustivo de curto prazo.

Verificar os níveis de citocinas plasmáticas (IL-6, TNF- α) e Proteína C Reativa (PCR) como marcadores de treinamento exaustivo de curto prazo.

Verificar parâmetros da velocidade máxima alcançada (VEL_{máx}), do tempo de exaustão (ESF_{máx}) e da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) como marcadores de treinamento exaustivo de curto prazo.

Verificar biomarcadores plasmáticos de estresse oxidativo (Proteína carbonil, Tióis totais) e a atividade das enzimas antioxidantes plasmáticas (Superoxido dismutase, SOD; Glutaciona peroxidase, GPx).

3.3 Hipóteses

Os níveis de marcadores endocrinológicos (testosterona livre e cortisol) sofrem aumento com treinamento exaustivo de curto prazo.

Os efeitos cronotrópicos (Vel_{max}, ESF_{max} e FC_{max}) sofrem aumento após treinamento exaustivo de curto prazo.

Os níveis de marcadores imunológicos e inflamatórios (PCR, IL-6 e TNF- α) sofrem aumento após treinamento exaustivo de curto prazo.

Os marcadores de estresse oxidativo (Proteína carbonil e tióis totais) e de enzimas anti-oxidantes (SOD e GPx) sofrem aumento com treinamento exaustivo de curto prazo.

Os marcadores psicológicos e de humor (Escala de BRUMS) sofrem aumento com treinamento exaustivo de curto prazo.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Delineamento da pesquisa

O delineamento apresenta o estudo de coorte, descritivo e observacional com idosos atletas que têm em comum o treinamento aeróbio e que foram avaliados agudamente.

4.2 População e Amostra

A população é composta de idosos ativos inscritos na Maratona de Porto Alegre em 2011, 2012, 2013 e/ou 2014 em qualquer modalidade disponível (Maratona, duplas, quartetos e/ou octetos). A amostra é intencional, com critérios de inclusão e exclusão, e o grupo experimental (n=21) foi selecionado entre os participantes de grupos de corrida inscritos nas categorias acima dos 60 anos de idade (> 60 anos), da Maratona de Porto Alegre nas edições de 2011, 2012, 2013 e/ou 2014 com volume mensal de treinamento maior que 24 horas/mês. O grupo controle (n=21) foi selecionado da população de atletas, incluídos nos critérios de inclusão e exclusão, que não apresentem as 24 horas mensais dedicadas ao treinamento. Os idosos apresentaram IMC abaixo de 30 e condições socioeconômicas pareadas. A participação dos atletas na pesquisa esta de acordo com a conduta ética da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (*Ministério da Saúde, 2012*) e foi submetido a Comissão de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e aprovado sob parecer numero 293.035.

4.3 Cálculo tamanho amostral

O tamanho da amostra necessária para o presente estudo foi calculado utilizando o software G * Power (versão 3.1.9), com base em estudos anteriores que analisaram os efeitos do volume de treinamento em indivíduos mais velhos (Cannon & Marino, 2010). Os resultados indicaram que 11 indivíduos em cada grupo forneceriam uma potência estatística superior a 0,85 para todas as variáveis.

4.4 Critérios de Inclusão

4.4.1 Experimental

Possuir 60 anos de idade ou mais e estar ativo e ter realizado no mínimo 02 competições nos anos de 2011 e 2012 e estar inscrito em competições em 2013 e/ou 2014 e dedicar pelo menos 24 horas mensais ao treinamento. Os e avaliação médica e clinica da interferência do uso de medicamentos.

4.4.2 Controle

Possuir 60 anos de idade ou mais, estar ativo ao treinamento e realizar avaliação médica e clínica

4.5 Critérios de Exclusão

4.5.1 Experimental

Auto relatar não ter participado de no mínimo 02 competições por ano nos últimos 02 anos.

Auto relato no dia dos testes alguma das alterações a seguir: Artrose, Artropatias, Alterações Cardíacas, Infecções presentes nas últimas duas semanas, alterações ortopédicas ou pulmonares graves ou a utilização de beta bloqueador.

Não possuir doença prévia que impossibilite a participação na coleta.

Impossibilidade de qualquer natureza para a coleta de amostras (sangue e saliva)

4.5.2 Controle

Auto relatar não ter participado de no mínimo 02 competições por ano nos últimos 02 anos.

Auto relato no dia dos testes alguma das alterações a seguir: Artrose, Artropatias, Alterações Cardíacas, Infecções presentes nas últimas duas semanas, alterações ortopédicas ou pulmonares graves ou a utilização de beta bloqueador.

Não possuir doença prévia que impossibilite a participação na coleta.

Impossibilidade de qualquer natureza para a coleta de amostras (sangue e saliva)

Não receber aprovação nas avaliações médica e clínica.

4.6 Logística

A avaliação inicial ocorreu com a primeira coleta de sangue e saliva para análise dos dados em um período não maior do que 10 minutos antes do início da avaliação ergoespirométrica (Teste 01 – Pré-teste), visando determinar os limiares ventilatórios e investigar a presença de isquemia miocárdica. Após ocorrem as coletas dos dados antropométricos e a avaliação qualitativa da condição de cada atleta em relação ao seu treinamento (Questionário de BRUMS). A segunda avaliação ergoespirométrica (Teste 02 – Pós-teste) ocorreu após intervalo de 04 horas e caso o atleta participante tenha obtido liberação do Médico Cardiologista do Esporte responsável pelos testes, Dr. Fábio Alves Torres. A segunda coleta de sangue e saliva para a análise dos dados ocorreu em período não maior do que 10 minutos após o final do teste.

4.7 Instrumentos de Medida

4.7.1 Aspectos psicológicos

Foi utilizado o questionário da Escala de Humor de Brunel (Brums): Instrumento para Detecção Precoce da Síndrome do Excesso de Treinamento. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 14, No 3 – Mai/Jun, 2008.*

4.7.2 Balança

Para determinação da massa corporal foi utilizada uma balança eletrônica modelo PS – 180 da marca URANO. RS/Brasil. Com carga máxima de 180 Kg e resolução de 100 gramas

4.7.3 Compasso de Dobras Cutâneas

Para a mensuração das dobras cutâneas foi utilizado o compasso *slim guide* com resolução de 1mm. (Langer Skinfold Caliper, Beta Technology, Santa Cruz - Califórnia). Valores em mm.

4.7.4 Estadiômetro

Para medir a estatura foi utilizado um estadiômetro com escala métrica, na qual desliza um cursor que mede a estatura do indivíduo na posição de pé, com uma resolução de 1mm.

4.7.5 Ergoespirômetro

Foi utilizado um analisador de gases modelo VO2000 *Medical Graphics, St. Paul, Minnesota, USA.*

4.7.6 Esteira rolante

Os testes foram realizados em esteira rolante *Inbramed Master, Inbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil.*

4.7.7 Eletrocardiograma de exercício

Para a avaliação foi utilizado o eletrocardiograma *Ergo PC Elite, Micromed Biotecnologia Ltda*, Porto Alegre, RS, Brasil.

4.7.8 Rotina de coleta

O desenho desenvolvido para o estudo visa investigar as variáveis preservando a integridade dos indivíduos. Os atletas irão seguir o seguinte procedimento:

- Chegada ao laboratório;
- Identificação dos sujeitos;
- Coleta dos dados clínicos;
- Antropometria;
- Preparação para TESTE 01;
- Coleta Pré TESTE 01;
- TESTE 01;
- Intervalo – Hidratação, alongamento e verificação dos sinais vitais;
- Preparação Pré TESTE 02;
- TESTE 02;
- Coleta Pós TESTE 02;
- Finalização – Hidratação, alongamento e verificação dos sinais vitais.

4.8 Protocolo do Teste Máximo

Foram realizados até 2 testes máximos até a exaustão com 4 horas de intervalo entre os mesmos. O protocolo inicia com um aquecimento de 5 minutos com a carga inicial de 3,4 km.h⁻¹ e logo após a carga será aumentada em 0,1 km.h⁻¹ a cada estágio de 04 segundos seguindo até a exaustão do indivíduo. A duração do teste será apresentada em segundos. Os sujeitos estarão utilizando um monitor de eletrocardiograma em exercício (*Ergo PC Elite, Micromed Biotecnologia Ltda*) para a determinação da Frequência Cardíaca Máxima (FC_{máx}) durante os testes físicos e avaliação cardiorrespiratória para investigar a possibilidade dos indivíduos apresentarem isquemia miocárdica.

4.9 Coleta de sangue e saliva

As coletas de sangue (05 mL) e saliva foram feitas 10 minutos antes do 1º e até 10 minutos ao final do 2º teste máximo. Amostras de 05 ml de sangue periférico foram coletadas em tubos com anticoagulante (EDTA). As coletas de sangue foram realizadas antes das coletas de saliva. O plasma

será separado por centrifugação (3000 RPM, 10 min) e congelado a -80°C até serem realizadas as análises. As amostras de saliva (1 mL) foram coletadas por meio de algodão sublingual, e transferida para um tubo sem conservantes com kit específico *Salivit*, *LabVirus*, *Porto Alegre, Brasil*. Todas as amostras foram armazenadas a -80°C até à análise.

4.10 Análise das citocinas

As citocinas (IL-6, TNF- α e PCR) foram quantificadas no plasma por um imunoabsorvente ligado a enzima, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de acordo com os procedimentos sugeridos pelos produtores do Kit (*R&D*, *Quantikine*). As amostras foram avaliadas em duplicata. Os limites de detecção foram definidos em 10 pg/mL para PCR e 5 pg/mL para IL-6 e TNF- α . Todas as concentrações foram expressas em pg/mL.

4.11 Análise hormonal

A testosterona livre e o cortisol foram analisados por kits de radioimunoensaio pelo Labvitrus (Porto Alegre). As amostras foram analisadas em duplicado por radioimunoensaios (*Coat-A-Count*[®] *Cortisol Kit - Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA*). A sensibilidade deste ensaio foi estimado em 0,1 nm. Os coeficientes intra-ensaio e entre de variação foram inferiores a 10%. Os resultados de cada um dos tempos de amostragem foram expressos em nmol / L.

4.12 Atividade das enzimas antioxidantes

A superóxido-dismutase (SOD) e a actividade da enzima glutathiona peroxidase (GPx) foi medida no plasma. A actividade de SOD foi avaliada quantificando-se a inibição da auto-oxidação da adrenalina dependente de superóxido com a absorvância a 480 nm, medido utilizando um espectrofotómetro. Todas as amostras foram ensaiadas em duplicado, e os valores foram expressos como unidades de actividade de SOD por miligrama de proteína. A actividade da GPx foi avaliada utilizando hidropéroxido de t-butilo e de GSH como substratos com a absorvância medida a 340 nm num espectrofotómetro uisng. Todas as amostras foram ensaiadas em duplicado, e os valores foram expressos como unidades de actividade da GPx por miligrama de proteína. Os coeficientes intra-ensaio e entre de variação foram inferiores a 10%.

4.13 Biomarcadores de estresse oxidativo

A carbonilação de proteínas no plasma foi medido com base na reação com dinitrofenilidrazina (DNPH). Resumidamente, as proteínas foram precipitadas por adição de ácido tricloroacético a 20% e solubilizadas em DNPH. Todas as amostras foram ensaiadas em duplicado, com asorbance medida a 37 nm utilizando um espectrofotómetro e os valores expressos como nmol de carbonilos por miligrama de

proteína. plasmática total reduzida tiol (-SH) a concentração foi medida por diluição de plasma de 1: 1 em PBS seguido por incubação durante 60 minutos a 25 ° C com 10 mM de ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB ou reagente de Ellman) em etanol. Todas as amostras foram ensaiadas em duplicado, a absorvância foi medida a 412 nm usando um espectrofotômetro, e os valores expressos como mmoles de SH por miligrama de proteína. Os coeficientes intra-ensaio e entre de variação foram inferiores a 10%

4.14 Análise estatística

Todas as variáveis foram testadas para normalidade de distribuição através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre as variáveis hormonais e imunológicas entre pré e pós-exercício foram calculadas através do teste *T pareado* e ANOVA *two-way*. As relações entre as variáveis foram analisadas pelo teste de Pearson ou Spearman, quando a distribuição dos dados não apresentar normalidade. As diferenças de proporções entre os grupos foram analisadas pelo teste de contingência (χ^2). O nível de significância será de $\alpha = 95\%$. Os resultados foram apresentados por média e desvio padrão e dados foram analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences, SPSS Statistics 17 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*.

4.15 Benefício e riscos dos testes

4.15.1 Riscos

Aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento da temperatura corporal e consequentemente o aumento da sudorese e a sensação de fadiga corporal e mental.

4.15.2 Benefícios

Apresentação dos limites de treinamento (aeróbio e anaeróbio) representado pelos valores de frequência cardíaca, pressão arterial e concentração de lactato.

Apresentação dos limites de esforço individual visando a progressão no treinamento (relação testosterona:cortisol).

Apresentação da capacidade de recuperação a partir da demanda do exercício e da resposta imunológica.

VOLUME EXERCISE IN OLDER ATHLETES INFLUENCES INFLAMMATORY AND REDOX RESPONSES TO ACUTE EXERCISE

André L. Estrela ^a, Aline Zaparte ^a, Jeferson Delgado da Silva Júnior ^b,
José Cláudio Moreira ^b, James E. Turner ^c and Moisés E. Bauer ^{a,*}

^a Laboratory of Immunosenescence, Institute of Biomedical Research, Pontifical Catholic University of the Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil;

^b Centro de Estudos em estresse Oxidativo, Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^c Department for Health, University of Bath, UK.

Running title: High volume training in older athletes

Abstract

To examine whether the volume of previous exercise training in older athletes influences inflammatory, redox and hormonal profiles, forty trained marathon runners were divided into higher-volume (HVG, ~480 min/week) and lower-volume groups (LVG, ~240 min/week). Plasma inflammatory proteins, redox biomarkers and salivary testosterone and cortisol, were assessed at rest and following two maximal acute exercise bouts. At rest, the LVG exhibited higher CRP, higher protein carbonyls and lower SOD activity compared to the HVG (p 's<0.05). In response to exercise, TNF- α declined similarly in both groups whereas CRP increased differentially (+60% LVG; +24% HVG; p 's<0.05). Protein carbonyls decreased and thiols increased similarly in both groups, but SOD declined differentially between groups (-14% LVG; -20% HVG; p 's<0.05). Salivary testosterone decreased similarly in both groups, whereas cortisol did not change. Higher-volume of training is associated with favorable inflammatory and redox profiles at rest, perhaps mediated by small inflammatory responses to acute exercise.

Keywords: aging; exercise training; cytokines; cortisol; testosterone; redox.

Introduction

The aim of sports training is to improve performance, but sometimes this goal is not reached if training intensity, duration, and length of recovery is not appropriate, leading to maladaptive changes in physiology (Gleeson 2002, Kellmann 2010, Meeusen, Duclos et al. 2013). This process includes changes in immunological, inflammatory and hormonal parameters that can be measured at rest, over the course of a day, or in response to acute exercise (Gleeson 2002, Kellmann 2010, Meeusen, Duclos et al. 2013). Although the effects of high volume of training have been well described in young adults, there is limited data for elderly athletes, and it is conceivable that these processes might occur differentially across the life course, perhaps even modulating aging processes.

Aging is associated with a progressive change in most aspects of physiology, including impairments to the cardiovascular, musculoskeletal, immune and endocrine systems (Lopez-Otin, Blasco et al. 2013). Although many processes implicated in aging and disease are improved, or at least limited, by moderate to high volumes of exercise, evidence is beginning to show that some aging processes might be accelerated by very high volume exercise (Turner, Bennett et al. 2014, Simpson, Bigley et al. 2016, Turner 2016). For example, it is possible that the prolonged inflammatory profile seen during periods of very high volume training or following extreme exercise (Turner, Bennett et al. 2014), which in middle-aged or elderly individuals, would be superimposed on the age-associated increase in inflammation, could exacerbate the decline in immune function known as “immunosenescence” (Simpson, Bigley et al. 2016, Turner 2016). In addition, lymphocyte apoptosis was correlated with exercise intensity in untrained adults subjected to incremental treadmill test to exhaustion, indicating that threshold for inducing apoptosis occurs between 40-60% of VO_2max (Navalta, Sedlock et al. 2007).

Thus, optimizing training loads, and establishing methods to assess the effects of inappropriate volumes of exercise, might be even more important for middle-aged or elderly athletes compared to their younger counterparts. Increased inflammatory and endocrine parameters, measured during periods of heavy training, and in particular, in response to acute bouts of exercise, have been reported in adult athletes who were engaged in very heavy training loads. These measurements include the magnitude of the exercise-induced change in cortisol and testosterone levels, as well as plasma inflammatory markers

(e.g. IL-6) (Urhausen, Gabriel et al. 1998, Meeusen, Duclos et al. 2013). It is thus hypothesized that high-volume training would exacerbate both inflammatory and endocrine responses to acute bouts of exercise during aging.

One factor implicated in aging, which is also influenced by high volumes of exercise, is altered redox balance: an increase in the levels of reactive oxygen species (ROS) that can sometimes overwhelm our antioxidant defenses leading to oxidative stress (Halliwell 1996, Gutteridge and Halliwell 2000, Gutteridge and Halliwell 2010). The antioxidant system is divided into non-enzymatic defenses (e.g., ascorbic acid) and enzymatic defenses, including superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) that are present within cells but also in extracellular fluids, such as plasma (Halliwell 1996, Gutteridge and Halliwell 2000). SOD has an important role of catalyzing the dismutation of superoxide into oxygen and hydrogen peroxide, which is further converted to water by the enzyme catalase (Halliwell 1996, Gutteridge and Halliwell 2000). GPx reduces peroxides and hydroxyl radicals into non-toxic forms by concomitant oxidation of reduced glutathione (GSH) into an oxidized form, glutathione disulfide (GSSG) (Halliwell 1996, Gutteridge and Halliwell 2000). Measuring the functional capacity of these antioxidant molecules might indicate the ability to cope with large productions of ROS, which in turn can be estimated by assessing the characteristics of plasma proteins. These measurements include plasma protein carbonyls, formed by the oxidation of protein carboxyl groups or by oxidative cleavage of proteins (Berlett and Stadtman 1997), or the levels of protein thiol groups, which have antioxidant properties (Griffiths, Moller et al. 2002). Aging has been associated with the cumulative effects of ROS in most tissues, potentially caused by, or leading to, an impaired antioxidant defense system, resulting in an accumulation of oxidized proteins, lipids and DNA (Finkel and Holbrook 2000, Jacob, Noren Hooten et al. 2013). Like aging, prolonged and intense exercise can result in oxidative stress, possibly from the overproduction of ROS by contraction of skeletal muscles, excessive inflammatory activity, and periods of ischemia and reperfusion (Alessio, Goldfarb et al. 1988, Sjodin, Hellsten Westing et al. 1990, Reid, Shoji et al. 1992, Vina, Gimeno et al. 2000, Powers and Jackson 2008, Radak, Zhao et al. 2013). It is thought that because endurance exercise can increase ROS production by skeletal muscles, habitual exercise training may upregulate muscle's antioxidant defense system (Powers, Radak et al. 2016). It has been shown that 6-mo resistance training was capable to

attenuate exercise-induced lipid peroxidation in the elderly (Vincent, Vincent et al. 2002). Furthermore, a 16-wk progressive endurance training program in inactive older men lowered lipid peroxidation (MDA) and 3-nitrotyrosine (3-NT), while increased the antioxidant defenses (GPx and total antioxidant capacity) in response to treadmill test to exhaustion (Fatouros, Jamurtas et al. 2004).

The present study investigated whether the volume of habitual exercise training, in athletes over 60 years of age, influences inflammatory, redox and hormonal profiles at rest and in response to the accumulated effect of two maximal exercise bouts separated by four hours of rest. We hypothesize that high-volume trained athletes (480 min/week) would report larger inflammatory, oxidative stress, and neuroendocrine responses to acute exercise as compared to low-volume trained athletes (240 min/week).

Methods

Subjects

The sample size required for the present study was calculated utilizing G*Power software (version 3.1.9), based on previous studies that analyzed the effects of training volume in older subjects (Cannon and Marino 2010). Results indicated that 11 subjects in each group would provide a statistical power greater than 0.85 for all variables. Forty-two physically active male and female marathon runners were recruited for this study (Table 1). Recruitment criteria consisted of being at least 60 years of age, and if female, being in the post-menopausal period. All subjects had normal dietary habits. Exclusion criteria were the presence of osteoarthritis, joint diseases, heart disease, gastrointestinal disease, liver disease, autoimmune diseases, infections during the last two weeks, presence or history of neoplasias, neurodegenerative diseases, mood disorders, severe orthopedic or lung disorders, medication use (beta blockers, glucocorticoids, antidepressants, etc.), and supplementation with proteins, vitamins, minerals or antioxidants.

Participants were divided into two groups. A higher-volume training group (n=21) consisted of individuals who had both taken part in Porto Alegre marathons in previous years (2011, 2012, 2013 or 2014) and who undertook more than 24 h of training per month. A lower-volume training group (n = 21) consisted of individuals who self-reported to undertake less than 24 h per month of training using a questionnaire (Prompt Questions for Physical Activity; developed at Anhembi Morumbi University, School of Medicine).

From the forty-two individuals enrolled in the study, two had signs of myocardial ischemia in response to the first bout of exercise, and were excluded from the study and all analyses. Thus the higher-volume group consisted of 19 individuals and the lower-volume group consisted of 21 individuals. All participants were fully informed about the procedures and possible risks involved before providing written and informed consent. The study was approved by an Institutional Review Board (reference: 293-035). All experimental procedures were in accordance with the declaration of Helsinki regarding human experimentation.

Pre-experimental procedures

Prior to arriving at the laboratory, participants were instructed to refrain from consuming alcohol and caffeine for 48 hours, refrain from undertaking exercise for 24 hours, and to eat their habitual diet. All participants were regular caffeine drinkers and consumption was not restricted prior to this study. Participants arrived at the laboratory at midday, in a fed state, having eating their habitual breakfast at least two hours before. Participants rested for 10 min before anthropometric data were collected, including weight, height and body composition using skinfold calipers. Percentage body fat was calculated with the Petroski (1996) formula for men (Benedetti, Borges et al. 2008, Vasconcelos Fde, Cordeiro et al. 2010, Pereira, da Silva et al. 2013) and the Tran & Weltman (1989) formula for women (Tran and Weltman 1989). The short version of POMS (Profile of Mood States, the Brunel Mood Scale) was used to assess psychological state (Table 1) (Shacham 1983, Kellmann 2010, Purvis, Gonsalves et al. 2010).

Experimental protocol

Participants were observed in a controlled laboratory setting over approximately 4.5 hours whereby inflammatory, redox and hormonal profiles were characterized at rest, and after undertaking two maximal bouts of exercise, separated by four hours. The rationale for this design was to cause a disturbance to allostasis by the accumulated effect of two maximal physiological stressors, interspersed with a short and controlled recovery period, that may be insufficient for individuals already exhibiting disruptions to allostasis (e.g., perhaps due to regular very high-volume exercise training).

After undertaking anthropometric measurements, a resting blood sample was collected and participants provided a saliva sample (see: blood and saliva collection). Participants then undertook the first of two standardized maximal exercise tests on a treadmill. Each exercise test consisted of walking at 3.4 km h⁻¹ 0% incline as a warm-up for five minutes, followed by an intensive ramp protocol, whereby the treadmill speed increased by 0.1 km h⁻¹ every 4 sec (i.e., a 1.5 km h⁻¹ increase each minute) until exhaustion. Throughout exercise, heart rate was monitored by electrocardiography and ratings of perceived exertion were recorded using the Borg scale.

After the first exercise test, participants rested for 4 h in the laboratory whereby only light stretching or seated rest was allowed. Participants did not consume any food during this period, but were asked to drink 500 mL of water. Following this recovery period, a second exercise test, identical to the first, was undertaken. Upon exhaustion, participants returned to a seated position, and after a 5 min period of rest, a venous blood sample was collected and participants provided an un-stimulated saliva sample (see blood and saliva collection). The test-rest reliability for the maximal test was not determined with days apart.

Blood and saliva collection

Blood samples were collected by venepuncture of an antecubital vein and five milliliters of blood was drawn into an EDTA tube. Immediately after collection, blood samples were centrifuged at 400g for 5 minutes to aliquot plasma. Un-stimulated saliva samples were collected using sublingual cotton (3 minute collection), and transferred into a tube without preservatives. Saliva was centrifuged at 400g for 5 minutes for separation from the cotton, and the supernatant was aliquoted. All samples were stored at -80°C until analysis.

Total plasma protein determination

Plasma protein concentration was determined with the Bradford assay (Bio-Rad, Hercules, CA) and used to normalize enzymatic and oxidative damage determinations. Data were expressed as $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

Plasma inflammatory proteins

Plasma levels of C-reactive protein (CRP, Cat.# KHA0031), Interleukin (IL)-6 (Cat.# KHC0061) and Tumour Necrosis Factor (TNF)- α (Cat.# KHC3011) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to manufacturer instructions (Invitrogen, CA, USA). All samples were assayed in duplicate. Detection limits were 10 pg/mL (CRP), 2 pg/mL (IL-6) and 1.7 pg/mL (TNF- α). The intra- and inter-assay coefficients of variation were less than 10%.

Activity of antioxidant enzymes

Superoxide dismutase (SOD) and Glutathione Peroxidase (GPx) enzyme activity was measured in plasma. The activity of SOD was assessed by quantifying the inhibition of superoxide-dependent adrenaline auto-oxidation with the absorbance at 480 nm measured using a spectrophotometer. All samples were assayed in duplicate and values were expressed as units of SOD activity per milligram of protein. The activity of GPx was assessed using t-butyl hydroperoxide and GSH as substrates with the absorbance measured at 340 nm using a spectrophotometer. All samples were assayed in duplicate and values were expressed as units of GPx activity per milligram of protein (Wendel 1981). The intra- and inter-assay coefficients of variation were less than 10%.

Oxidative stress biomarkers

Plasma protein carbonylation was measured based on the reaction with dinitrophenylhydrazine (DNPH) (Levine, Garland et al. 1990). Briefly, proteins were precipitated by the addition of 20 % trichloroacetic acid (Wajswelner, Metcalf et al.) and solubilized in DNPH. All samples were assayed in duplicate, with absorbance measured at 370 nm using a spectrophotometer and the values expressed as nmol of carbonyls per milligram of protein. Total plasma reduced thiol (-SH) concentration was measured by diluting plasma 1:1 in PBS followed by incubation for 60 minutes at 25 °C with 10 mM 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB or Ellman's reagent) in ethanol. All samples were assayed in duplicate, absorbance was measured at 412 nm using a spectrophotometer, and values expressed as

mmols of SH per milligram of protein (Ellman 1959). The intra- and inter-assay coefficients of variation were less than 10%.

Salivary cortisol and testosterone

Samples were analyzed in duplicate by radioimmunoassays (Coat-A-Count® Cortisol Kit - Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) according to manufacturer instructions. The sensitivity of these assays was 0.1 nM. All samples were assayed in duplicate and values were expressed as nmol/L. The intra- and inter-assay coefficients of variation were less than 10%.

Statistical analysis

All variables tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. For continuous variables, the differences between groups were analyzed by two-way ANOVA for determining both Group (higher-volume vs. lower-volume) and Time (baseline vs. post-exercise) effects. At baseline, differences between groups were assessed by independent t tests. Effect sizes are reported as eta-squared (η^2). Conventionally, η^2 values of 0.01, 0.06 and 0.14 are considered small, medium and large effect sizes, respectively. Non-normally distributed variables were log transformed. Correlations were determined using Spearman's rank correlation coefficient (r_s). Statistical significance was accepted as $p < 0.05$. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Participant characteristics at baseline

The characteristics of the participants at baseline are presented in Table 1. The higher-volume group self-reported significantly more exercise training per month ($p < 0.0001$), longer distance run per week (< 0.0001), with better time ($p < 0.001$) than the lower-volume training group, but there were no significant differences in terms of age, number of males/females, body mass index, and % body fat. Both groups exhibited favorable psychological profiles, as shown by high values of the vigor construct and the low values of the confusion and tension constructs.

At baseline, plasma IL-6 and TNF- α were similar between groups, however, the lower-volume training group exhibited higher CRP levels (+17.85%, $p < 0.0001$) compared to the higher-volume group (Table 1 and Figure 1). At baseline, both groups exhibited similar plasma total thiol levels and glutathione peroxidase activity, but plasma protein carbonyl concentration was greater (+23%, $p = 0.07$), and SOD activity was less (-4%, $p = 0.06$) in the lower-volume group compared to the higher-volume training group. Both groups exhibited similar salivary levels of stress-related hormones (cortisol and testosterone) at baseline (Table 1). Total plasma protein concentration did not differ between groups at baseline: lower-volume ($8.31 \pm 1.23 \mu\text{g}/\mu\text{L}$) vs. high-volume ($8.13 \pm 1.33 \mu\text{g}/\mu\text{L}$; $F = 0.17$, $p = 0.68$).

Exercise test characteristics

The higher-volume training group maintained a higher top speed compared to the lower-volume group during the first and second exercise tests (Group effect; $p < 0.0001$) (Table 2). There were no Time or Group \times Time interaction effects for running speed. No differences in exercise duration, heart rate or ratings of perceived exertion were found in the response to each test in either group (Table 2).

Inflammatory response to exercise

Plasma TNF- α levels decreased over time from baseline to the sample collected after the second exercise test in both groups (Time effect: $F = 6.15$, $p = 0.01$, $\eta^2 = 0.08$; Figure 1A). Plasma IL-6 did not change over time in either of the groups (Figure 1B). There were neither Group nor Group \times Time effects for these cytokines. CRP levels increased significantly over time in both groups (Time effect: $F = 83.82$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.53$). The magnitude of this change in CRP was greater in the lower-volume group (+60% increase) compared to higher-volume group (+24% increase) (Group \times Time interaction: $F = 20.62$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.22$; Figure 1C).

Oxidative stress biomarkers and antioxidant enzyme activity

In both groups, plasma protein carbonyl concentration decreased over time from baseline to the sample collected after the second exercise test (Time effect; $F = 8.10$, $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.11$; Figure 2A), whereas plasma total thiol levels increased (Time effect; $F = 6.34$, $p = 0.01$, $\eta^2 = 0.09$; Figure 2B). There were no group effects for protein carbonyl or total thiol levels. A Group \times Time interaction was

identified for carbonyl levels, although this only approached statistical significance ($F=3.37$, $p=0.06$, $\eta^2 = 0.05$). Plasma SOD activity decreased over time in both groups (Time effect; $F=91.24$, $p<0.0001$, $\eta^2 = 0.66$; Figure 2C) and there was a Group \times Time interaction ($F=4.34$, $p<0.05$, $\eta^2 = 0.09$), indicating a larger magnitude change for SOD activity in the higher-volume training group (-20%) as compared lower-volume training group (-14%). No Group effects were observed for SOD levels. No differences were observed in GPx activity (Figure 2D). Total plasma protein concentration increased significantly following exercise (Time effect: $F=117.19$, $p<0.0001$, $\eta^2 = 0.62$), however with similar magnitude in both groups (Group \times Time interaction: $F=0.002$, $p=0.97$): low-volume (13.32 ± 2.70 $\mu\text{g/mL}$) vs. high-volume (13.11 ± 2.54 $\mu\text{g/mL}$). However, analysis of protein carbonyls, thiols, SOD and GPx are expressed relative to protein concentration.

Salivary hormonal responses to exercise

Salivary testosterone decreased (-55%) from baseline to the sample collected after the second exercise test in both groups (Time effect: $F=25.95$, $p<0.0001$), and consequently, as cortisol levels did not change, there was an increased cortisol/testosterone ratio ($+90\%$) after the second exercise test for both groups (Time effect: $F=8.16$, $p=0.005$; Table 3). There were no Group or Group \times Time effects for salivary measurements.

Relationships between variables

We next sought to investigate bivariate correlations between previous training volume and dependent variables studied. As expected, training volume was positively correlated with total distance ran per week ($r_s = 0.61$, $p<0.0001$), top speed ($r_s = 0.42$, $p<0.006$), and negatively correlated with average time spent per km ($r_s = -0.42$, $p<0.006$). Although training volume was negatively correlated with PCR levels ($r_s = -0.42$, $p<0.006$), no associations were observed for the remaining inflammatory, endocrine and redox variables.

Discussion

The present study shows that the volume of exercise training undertaken by older athletes appears to influence the inflammatory and redox response to the accumulated effect of two maximal bouts of acute exercise. Adults engaged in lower-volume training (approximately four hours per week) exhibited a larger exercise-induced inflammatory response, whereby CRP increased by 60% following exercise, compared to a 24% increase in adults engaged in higher-volume training (approximately eight hours per week). In addition, the activity of the antioxidant enzyme SOD declined post-exercise in both training groups, but to a different magnitude based on training history: a -14% decline in the lower-volume group, but a -20% decline in the higher-volume group. All other responses to exercise (e.g., plasma TNF- α , IL-6, protein carbonyl and protein thiol levels, GPx activity, and salivary testosterone and cortisol) were similar between groups.

This investigation also confirmed that older athletes engaged in regular higher-volume exercise, exhibited lower levels of systemic inflammation (e.g., as shown by plasma CRP) at baseline compared to the lower-volume training group. This finding is consistent with previous studies that reported an inverse relationship between cardiorespiratory fitness and CRP in adults (Church, Barlow et al. 2002, Stewart, Flynn et al. 2007). In addition, CRP has been associated with endothelial injury and increased risk for developing coronary heart disease (Pai, Pischon et al. 2004, Joshi, Tong et al. 2012). Resting plasma CRP values of <1.0 mg/L, 1.0-3.0 mg/L and >3.0 mg/L are typically considered to represent low, average and increased risk for cardiovascular disease respectively (Ridker 2003). The CRP levels of approximately 0.24 – 0.64 mg/L in the present study indicate that the individuals examined are very healthy, which might be expected considering the study population undertook 2-4 times the recommended volume of exercise per week (World-Health-Organisation 2010). Thus, it might be concluded by measuring CRP in plasma at rest, that even very high volumes of exercise (i.e., approximately eight hours per week in the higher-volume group) does not exacerbate the age-associated increase in inflammatory activity, but instead might prevent “inflammaging” which has been associated with frailty, cardiovascular disease, and overall mortality in older adults (Koenig, Sund et al. 1999, Franceschi, Bonafe et al. 2000). The plasma TNF- α and IL-6 baseline levels in this study are in similar range to those previously reported in healthy older adults at rest (Toft, Jensen et al. 2002, Forsey,

Thompson et al. 2003, Bruunsgaard, Bjerregaard et al. 2004, Lima, Bonardi et al. 2015): TNF (1,5 – 50 pg/mL) and IL-6 (2 – 50 pg/mL). Considering that biomarkers of inflammation have been negatively associated with cardiorespiratory fitness, muscle mass, and muscle function (Beyer, Mets et al. 2012, Della Gatta, Garnham et al. 2014), then high-volume exercise interventions would reduce morbidity and mortality from diseases with an inflammatory etiology (Koenig and Wanner 1999, Beyer, Mets et al. 2012).

Other investigations have shown that a single session of acute vigorous exercise increases the systemic levels of TNF- α , IL-6 and acute phase reactants such as CRP in untrained adults (Brown, Davison et al. 2015). For instance, it has been shown that plasma IL-6 levels increase up to more than 100-fold following concentric or eccentric exercise in young adults (Pedersen and Bruunsgaard 2003). Muscle contractions induce production and release of IL-6, but not TNF- α , into the circulation, in both young and older adults. In the present study, exercise did not change the levels of IL-6 and there was a small decrease in TNF- α in the higher-volume training group. This could also be interpreted as reflecting an impaired inflammatory response to a stressor. It has been shown that IL-6 rise in response to eccentric exercise was less pronounced in older adults compared with young subjects (Toft, Jensen et al. 2002). IL-6 was not correlated to muscle damage in the elderly, supporting the hypothesis that aging is associated with impaired repair mechanisms including cell migration (Toft, Jensen et al. 2002). In addition, previous study suggested that the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to customary exercise is attenuated by previous exercise training (Croft, Bartlett et al. 2009).

In the present study, the lower-volume training group exhibited at baseline higher levels of protein carbonyls (+23%) and lower SOD activity (-4%) compared to the higher-volume group. This finding might indicate that the individuals undertaking approximately four hours of exercise per week (i.e., the lower-volume group) were less adapted to their training, or at least exhibited more exercise-induced muscle damage (EIMD), than the individuals undertaking approximately eight hours of exercise per week. The EIMD is associated with prolonged deterioration of muscle strength, edema, oxidative stress, recruitment of inflammatory cells with increased secretion of pro-inflammatory cytokines, and leakage of muscle proteins into circulation (Fatouros and Jamurtas 2016). The EIMD is accompanied by increased circulatory levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. TNF- α and IL-1 β), indicating that

muscle damage may cause cytokine secretion by cells other than muscle (Suzuki, Nakaji et al. 2002, Toft, Jensen et al. 2002). In line with EIMD-related systemic low-grade inflammation, the older athletes engaged in lower-volume training exhibited a *larger* increase in plasma CRP at rest and following acute bouts of exercise than those engaged in higher-volume training. Data presented here highlight two key points: (i) regular high-volume exercise appears to decrease systemic inflammation measured at rest, and (ii) lower volumes of exercise in older adults may result in higher stressor-induced increases in certain inflammatory markers, as shown by measuring acute phase reactants such as CRP.

In response to acute exercise, however, SOD activity post-exercise declined to a significantly different level based on training history: a -14% decline in the lower-volume group, but a -20% decline in the higher-volume group. These findings reveal that there is variability of antioxidant profiles even in groups with a same condition. Individuals that follow a regular program of exercise have positive changes in antioxidant systems (Radak, Taylor et al. 2001), as shown here by the increased SOD and lower carbonyl levels in higher-volume training at baseline. In a similar study, a high fitness level group of older adults (66 yrs) had increased SOD and GPx both at rest and following an acute bout of acute exercise as compared to a low fitness level group (Bouzid, Hammouda et al. 2015). In addition, SOD activity in response to acute eccentric exercise was found significantly higher in young (20 yrs) compared to older adults (58 yrs) (Nordin, Done et al. 2014), suggesting that signal transduction of acute exercise may be impaired with aging. The reduced SOD levels in our study are in line with low protein carbonyls. In the present study, due to the characteristics of the exercise bouts, it is more likely that the activity of SOD declined because ROS production was low (Di Meo and Venditti 2001). It has been hypothesized that repeated bouts of oxidative stress, as seen with regular exercise, may be needed to increase resistance to oxidative stress in older individuals (Nordin, Done et al. 2014). Furthermore, it has been shown that older adults who exercise regularly had a lower oxidative profile and better ability to resist to an oxidative challenge (Traustadottir, Davies et al. 2012). The implications of these finding are unclear. Despite a decline in SOD activity post-exercise, other evidence from this study suggests that there was, by other mechanisms, an adaptive exercise-induced “antioxidant response” (Turner, Bennett et al. 2013, Wadley, Chen et al. 2015). For example, in response to exercise, plasma total thiol concentration increased in both groups to a similar magnitude. The assay employed in this study is a

non-specific measure of all thiol groups in plasma, to which both free and bound thiols, likely originating from cysteine, homocysteine, reduced glutathione, cyteinyglycine or albumin, will be detected (Biswas, Chida et al. 2006, Giustarini, Dalle-Donne et al. 2006, Rossi, Giustarini et al. 2009). However, considering only reduced thiols are detected by this assay (Ellman 1959, Griffiths, Moller et al. 2002), and that molecules such as cysteine have a strong reducing capacity, this increase in plasma thiol concentration could be interpreted as an increased capacity to buffer ROS post-exercise, as has been shown previously in rodents and humans (Alessio, Goldfarb et al. 1988, Sjodin, Hellsten Westing et al. 1990, Reid, Shoji et al. 1992, Vina, Gimeno et al. 2000, Powers and Jackson 2008, Radak, Zhao et al. 2013). A thiol-specific “antioxidant response” might negate the requirement to increase the concentration or activity of other antioxidant molecules (e.g., GPx, as shown in the present study) and consequently, this milieu might prevent oxidative damage to proteins (and other molecules, such as lipids and DNA). In line with this interpretation, the present results show that protein carbonyl concentration declined from baseline to the sample collected after the second maximal exercise test, further supporting the idea that these bouts of exercise did not elicit a substantial increase in ROS. Decreases in plasma protein carbonyl concentration are common in the literature (but often not discussed) and are likely a result of an imbalance between production and clearance of oxidized proteins, mediated in part by the plasma proteasome system, or possibly plasma protein redistribution, tissue uptake or excretion (Wadley, Chen et al. 2016).

Previous works explored the association between cardiovascular training, redox and inflammatory status. It has been shown that 16-wk progressive endurance training program in inactive older men lowered lipid peroxidation (MDA) and 3-nitrotyrosine (3-NT), while increased the antioxidant defenses (GPx and total antioxidant capacity) in response to treadmill test to exhaustion (Fatouros, Jamurtas et al. 2004). In addition, a single bout of aerobic exercise also attenuated oxidative, mitochondrial and metabolic markers in skeletal muscle of both inactive and active older adults, while regular physical activity result in a well characterized adaption to these challenges (Radak, Atalay et al. 2009, Bori, Zhao et al. 2012). 8-Oxo-7,8 dihydroguanine (8-oxoG) accumulates in the genome over time and it may lead to the development of aging characteristics of skeletal muscle and various aging-related diseases. In response to a single bout of aerobic exercise, the 8-oxoG level was lastingly elevated in

sedentary young and old subjects, but returned rapidly to pre-exercise levels in the DNA of physically active individuals independent of age (Radak, Bori et al. 2011). In support of the human data, exercise training decreased DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle (Radak, Naito et al. 2002).

Exercise training programs may also influence aspects of endocrine function either acutely or chronically. For example, it has been shown that salivary cortisol is increased transiently during a half marathon in master endurance athletes (Piacentini, Minganti et al. 2015). However, it has also been shown that regular exercise is associated with reduced hypothalamic-pituitary-adrenal activity (Heaney, Carroll et al. 2014, Vaczi, Nagy et al. 2014). In the present study there was no change (or at least a small but statistically non-significant increase) in salivary cortisol and there was a significant decrease in salivary testosterone in response to the accumulated effect of two bouts of maximal exercise. This response was similar in both the lower- and higher-volume training groups. While it is appealing to speculate that a small output from the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (particularly in the case of cortisol) is related to adaptation in response to regular exercise (Struder, Hollmann et al. 1998) (even in the low-training group who undertook approximately four hours of exercise per week), the lack of a cortisol response is likely to be governed by other factors. For example, the magnitude of cortisol release from the adrenal gland during exercise is known to correlate positively with the duration and intensity of exercise (Hansen, Wilsgard et al. 1991, Gabriel, Schwarz et al. 1992, Hill, Zack et al. 2008). Although the intensity of exercise in the present study was maximal, the duration spent at this intensity was very short. In addition, cortisol is known to exhibit a very pronounced diurnal rhythm, whereby the highest concentration is seen approximately 30 minutes after waking, and the lowest concentration before sleep at night (Heaney, Phillips et al. 2010, Stalder, Kirschbaum et al. 2016). Thus, although participants provided saliva samples between approximately 12:30-16:30, the levels of cortisol would be declining over this period, which might limit any small stressor-induced output from the adrenal gland, given the short duration of exercise employed.

When interpreting the results of this study, it should be considered that we did not assess and control for exercise-induced changes in plasma volume. Although it is possible that a decrease in plasma volume following exercise might have amplified some of our results (e.g., on average the +40% increase

in plasma CRP post-exercise) other parameters that also increased post-exercise (e.g., plasma total thiol groups) were expressed relative to total plasma protein concentration and would therefore be unaffected. Moreover, such changes in plasma volume would only have very modest effects on our results, as such exercise-induced fluid shifts are typically small (e.g., -10% change) (Zouhal, Jacob et al. 2001).

There are some limitations to this study. First, no inactive control group was recruited because of potential cardiac damage upon challenge. Indeed, two elderly athletes were excluded because of signs of myocardial ischemia in response acute exercise – as identified by a senior cardiologist. Second, we were unable to measure oxygen uptake and associated variables during exercise due to a fault with our gas analysis system that was not detected until all data had been collected. However, based on our heart rate and ratings of perceived exertion data, exercise was confirmed as being of maximal intensity. Finally, diet recalls were not investigated. It is known that inadequate nutrition affects several aspects of the immune systems and redox variables. Consuming carbohydrate during strenuous exercise attenuates rises in stress hormones as well as limits exercise-induced immune depression (Gleeson 2006). Standardized diets prior to exercise tests would have limited data variation regarding the redox and immune variables.

CONCLUSION

Comparing elderly adults engaged in lower-volume training (approximately four hours per week) to those engaged in higher-volume training (approximately eight hours per week) reveals different inflammatory and redox and profiles at rest and in response to exercise. Differences at rest included the lower-volume group exhibiting higher CRP (+60%), higher protein carbonyls (+23%) and lower SOD activity (-4%), compared to the higher-volume group. Differences in response to exercise included the lower-volume group exhibiting a larger increase in CRP (+60% higher-volume; +24% lower-volume group) and a smaller decrease in the activity of the antioxidant enzyme SOD (-20% higher-volume; -14% lower-volume group).

Acknowledgements

This work was supported by grants from CNPq, CAPES and FAPERGS.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Alessio, H. M., Goldfarb, A. H., & Cutler, R. G. (1988). MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol*, 255(6 Pt 1), C874-877.
- Benedetti, T. R., Borges, L. J., Petroski, E. L., & Goncalves, L. H. (2008). [Physical activity and mental health status among elderly people]. *Rev Saude Publica*, 42(2), 302-307.
- Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 272(33), 20313-20316.
- Beyer, I., Mets, T., & Bautmans, I. (2012). Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15(1), 12-22. doi:10.1097/MCO.0b013e32834dd297
- Biswas, S., Chida, A. S., & Rahman, I. (2006). Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*, 71(5), 551-564. doi:10.1016/j.bcp.2005.10.044
- Bori, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Douroudos, II, . . . Radak, Z. (2012). The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Exp Gerontol*, 47(6), 417-424. doi:10.1016/j.exger.2012.03.004
- Bouزيد, M. A., Hammouda, O., Matran, R., Robin, S., & Fabre, C. (2015). Influence of physical fitness on antioxidant activity and malondialdehyde level in healthy older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*, 40(6), 582-589. doi:10.1139/apnm-2014-0417
- Brown, W. M., Davison, G. W., McClean, C. M., & Murphy, M. H. (2015). A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med Open*, 1(1), 35. doi:10.1186/s40798-015-0032-x
- Bruunsgaard, H., Bjerregaard, E., Schroll, M., & Pedersen, B. K. (2004). 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*, 52(2), 237-241.
- Cannon, J., & Marino, F. E. (2010). Early-phase neuromuscular adaptations to high- and low-volume resistance training in untrained young and older women. *J Sports Sci*, 28(14), 1505-1514. doi:10.1080/02640414.2010.517544
- Church, T. S., Barlow, C. E., Earnest, C. P., Kampert, J. B., Priest, E. L., & Blair, S. N. (2002). Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(11), 1869-1876.
- Croft, L., Bartlett, J. D., MacLaren, D. P., Reilly, T., Evans, L., Matthey, D. L., . . . Morton, J. P. (2009). High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*, 34(6), 1098-1107. doi:10.1139/H09-117

- Della Gatta, P. A., Garnham, A. P., Peake, J. M., & Cameron-Smith, D. (2014). Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain Behav Immun*, *39*, 80-86. doi:10.1016/j.bbi.2014.01.006
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2001). Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept*, *10*(1-2), 125-140. doi:46880
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, *82*(1), 70-77.
- Fatouros, I. G., & Jamurtas, A. Z. (2016). Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J Inflamm Res*, *9*, 175-186. doi:10.2147/JIR.S114635
- Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Villiotou, V., Pouliopoulou, S., Fotinakis, P., Taxildaris, K., & Deliconstantinos, G. (2004). Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*, *36*(12), 2065-2072.
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, *408*(6809), 239-247. doi:10.1038/35041687
- Forsey, R. J., Thompson, J. M., Ernerudh, J., Hurst, T. L., Strindhall, J., Johansson, B., . . . Wikby, A. (2003). Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mech Ageing Dev*, *124*(4), 487-493.
- Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging - An evolutionary perspective on immunosenescence. *Molecular and Cellular Gerontology*, *908*, 244-254.
- Gabriel, H., Schwarz, L., Steffens, G., & Kindermann, W. (1992). Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int J Sports Med*, *13*(5), 359-366. doi:10.1055/s-2007-1021281
- Giustarini, D., Dalle-Donne, I., Lorenzini, S., Milzani, A., & Rossi, R. (2006). Age-related influence on thiol, disulfide, and protein-mixed disulfide levels in human plasma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *61*(10), 1030-1038.
- Gleeson, M. (2002). Biochemical and immunological markers of over-training. *J Sports Sci Med*, *1*(2), 31-41.
- Gleeson, M. (2006). Can nutrition limit exercise-induced immunodepression? *Nutr Rev*, *64*(3), 119-131.
- Griffiths, H. R., Moller, L., Bartosz, G., Bast, A., Bertoni-Freddari, C., Collins, A., . . . Astley, S. B. (2002). Biomarkers. *Mol Aspects Med*, *23*(1-3), 101-208.
- Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*, *899*, 136-147.
- Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (2010). Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun*, *393*(4), 561-564. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.071
- Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*, *16*, 33-50. doi:10.1146/annurev.nu.16.070196.000341
- Hansen, J. B., Wilsgard, L., & Osterud, B. (1991). Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *62*(3), 157-161.

- Heaney, J. L., Carroll, D., & Phillips, A. C. (2014). Physical activity, life events stress, cortisol, and DHEA: preliminary findings that physical activity may buffer against the negative effects of stress. *J Aging Phys Act*, 22(4), 465-473. doi:10.1123/japa.2012-0082
- Heaney, J. L., Phillips, A. C., & Carroll, D. (2010). Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Int J Psychophysiol*, 78(3), 201-208. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.07.009
- Hill, E. E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., & Hackney, A. C. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*, 31(7), 587-591. doi:10.1007/BF03345606
- Jacob, K. D., Noren Hooten, N., Trzeciak, A. R., & Evans, M. K. (2013). Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease. *Mech Ageing Dev*, 134(3-4), 139-157. doi:10.1016/j.mad.2013.02.008
- Joshi, M. S., Tong, L., Cook, A. C., Schanbacher, B. L., Huang, H., Han, B., . . . Bauer, J. A. (2012). Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival. *Cardiovasc Pathol*, 21(5), 428-435. doi:10.1016/j.carpath.2011.12.003
- Kellmann, M. (2010). Preventing overtraining in athletes in high-intensity sports and stress/recovery monitoring. *Scand J Med Sci Sports*, 20 Suppl 2, 95-102. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01192.x
- Koenig, W., Sund, M., Frohlich, M., Fischer, H. G., Lowel, H., Doring, A., . . . Pepys, M. B. (1999). C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 99(2), 237-242.
- Koenig, W., & Wanner, C. (1999). C-reactive protein and coronary artery disease-what is the link? *Nephrol Dial Transplant*, 14(12), 2798-2800.
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., . . . Stadtman, E. R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 186, 464-478.
- Lima, L. G., Bonardi, J. M., Campos, G. O., Bertani, R. F., Scher, L. M., Louzada-Junior, P., . . . Lima, N. K. (2015). Effect of aerobic training and aerobic and resistance training on the inflammatory status of hypertensive older adults. *Aging Clin Exp Res*, 27(4), 483-489. doi:10.1007/s40520-014-0307-y
- Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
- Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., . . . Urhausen, A. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*, 45(1), 186-205. doi:10.1249/MSS.0b013e318279a10a
- Navalta, J. W., Sedlock, D. A., & Park, K. S. (2007). Effect of exercise intensity on exercise-induced lymphocyte apoptosis. *Int J Sports Med*, 28(6), 539-542. doi:10.1055/s-2006-955898

- Nordin, T. C., Done, A. J., & Traustadottir, T. (2014). Acute exercise increases resistance to oxidative stress in young but not older adults. *Age (Dordr)*, *36*(6), 9727. doi:10.1007/s11357-014-9727-z
- Pai, J. K., Pischon, T., Ma, J., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Joshipura, K., . . . Rimm, E. B. (2004). Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*, *351*(25), 2599-2610. doi:10.1056/NEJMoa040967
- Pedersen, B. K., & Bruunsgaard, H. (2003). Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports*, *13*(1), 56-62.
- Pereira, P. M., da Silva, G. A., Santos, G. M., Petroski, E. L., & Geraldes, A. A. (2013). Development and validation of anthropometric equations to estimate appendicular muscle mass in elderly women. *Nutr J*, *12*, 92. doi:10.1186/1475-2891-12-92
- Piacentini, M. F., Minganti, C., Ferragina, A., Ammendolia, A., Capranica, L., & Cibelli, G. (2015). Stress related changes during a half marathon in master endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, *55*(4), 329-336.
- Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, *88*(4), 1243-1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007
- Powers, S. K., Radak, Z., & Ji, L. L. (2016). Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol*, *594*(18), 5081-5092. doi:10.1113/JP270646
- Purvis, D., Gonsalves, S., & Deuster, P. A. (2010). Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *PM R*, *2*(5), 442-450. doi:10.1016/j.pmrj.2010.03.025
- Radak, Z., Atalay, M., Jakus, J., Boldogh, I., Davies, K., & Goto, S. (2009). Exercise improves import of 8-oxoguanine DNA glycosylase into the mitochondrial matrix of skeletal muscle and enhances the relative activity. *Free Radic Biol Med*, *46*(2), 238-243. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.022
- Radak, Z., Bori, Z., Koltai, E., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Douroudos, II, . . . Boldogh, I. (2011). Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*, *51*(2), 417-423. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.018
- Radak, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R., . . . Goto, S. (2002). Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers Arch*, *445*(2), 273-278. doi:10.1007/s00424-002-0918-6
- Radak, Z., Taylor, A. W., Ohno, H., & Goto, S. (2001). Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev*, *7*, 90-107.
- Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., & Atalay, M. (2013). Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal*, *18*(10), 1208-1246. doi:10.1089/ars.2011.4498
- Reid, M. B., Shoji, T., Moody, M. R., & Entman, M. L. (1992). Reactive oxygen in skeletal muscle. II. Extracellular release of free radicals. *J Appl Physiol (1985)*, *73*(5), 1805-1809.

- Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, *107*(3), 363-369.
- Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., & Dalle-Donne, I. (2009). Cysteinylation and homocysteinylation of plasma protein thiols during ageing of healthy human beings. *J Cell Mol Med*, *13*(9B), 3131-3140. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00417.x
- Shacham, S. (1983). A shortened version of the Profile of Mood States. *J Pers Assess*, *47*(3), 305-306. doi:10.1207/s15327752jpa4703_14
- Simpson, R. J., Bigley, A. B., Spielmann, G., LaVoy, E. C., Kunz, H., & Bollard, C. M. (2016). Human cytomegalovirus infection and the immune response to exercise. *Exerc Immunol Rev*, *22*, 8-27.
- Sjodin, B., Hellsten Westing, Y., & Apple, F. S. (1990). Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med*, *10*(4), 236-254.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wust, S., . . . Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 414-432. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.010
- Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Timmerman, K. L., . . . Talbert, E. (2007). The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(10), 1714-1719. doi:10.1249/mss.0b013e31811ece1c
- Struder, H. K., Hollmann, W., Platen, P., Rost, R., Weicker, H., & Weber, K. (1998). Hypothalamic-pituitary-adrenal and -gonadal axis function after exercise in sedentary and endurance trained elderly males. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *77*(3), 285-288. doi:10.1007/s004210050334
- Suzuki, K., Nakaji, S., Yamada, M., Totsuka, M., Sato, K., & Sugawara, K. (2002). Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev*, *8*, 6-48.
- Toft, A. D., Jensen, L. B., Bruunsgaard, H., Ibfelt, T., Halkjaer-Kristensen, J., Febbraio, M., & Pedersen, B. K. (2002). Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol Cell Physiol*, *283*(1), C289-295. doi:10.1152/ajpcell.00583.2001
- Tran, Z. V., & Weltman, A. (1989). Generalized equation for predicting body density of women from girth measurements. *Med Sci Sports Exerc*, *21*(1), 101-104.
- Traustadottir, T., Davies, S. S., Su, Y., Choi, L., Brown-Borg, H. M., Roberts, L. J., 2nd, & Harman, S. M. (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. *Age (Dordr)*, *34*(4), 969-982. doi:10.1007/s11357-011-9277-6
- Turner, J. E. (2016). Is immunosenescence influenced by our lifetime "dose" of exercise? *Biogerontology*. doi:10.1007/s10522-016-9642-z
- Turner, J. E., Bennett, S. J., Bosch, J. A., Griffiths, H. R., & Aldred, S. (2014). Ultra-endurance exercise: unanswered questions in redox biology and immunology. *Biochem Soc Trans*, *42*(4), 989-995. doi:10.1042/BST20140120
- Turner, J. E., Bennett, S. J., Campbell, J. P., Bosch, J. A., Aldred, S., & Griffiths, H. R. (2013). The antioxidant enzyme peroxiredoxin-2 is depleted in lymphocytes seven days after ultra-endurance exercise. *Free Radic Res*, *47*(10), 821-828. doi:10.3109/10715762.2013.828836

- Urhausen, A., Gabriel, H. H., & Kindermann, W. (1998). Impaired pituitary hormonal response to exhaustive exercise in overtrained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, *30*(3), 407-414.
- Vaczi, M., Nagy, S. A., Koszegi, T., Ambrus, M., Bogner, P., Perlaki, G., . . . Hortobagyi, T. (2014). Mechanical, hormonal, and hypertrophic adaptations to 10 weeks of eccentric and stretch-shortening cycle exercise training in old males. *Exp Gerontol*, *58*, 69-77. doi:10.1016/j.exger.2014.07.013
- Vasconcelos Fde, A., Cordeiro, B. A., Rech, C. R., & Petroski, E. L. (2010). Sensitivity and specificity of the body mass index for the diagnosis of overweight/obesity in elderly. *Cad Saude Publica*, *26*(8), 1519-1527.
- Vina, J., Gimeno, A., Sastre, J., Desco, C., Asensi, M., Pallardo, F. V., . . . Repine, J. E. (2000). Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB Life*, *49*(6), 539-544. doi:10.1080/15216540050167098
- Vincent, K. R., Vincent, H. K., Braith, R. W., Lennon, S. L., & Lowenthal, D. T. (2002). Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. *Eur J Appl Physiol*, *87*(4-5), 416-423. doi:10.1007/s00421-002-0640-2
- Wadley, A. J., Chen, Y. W., Bennett, S. J., Lip, G. Y., Turner, J. E., Fisher, J. P., & Aldred, S. (2015). Monitoring changes in thioredoxin and over-oxidised peroxiredoxin in response to exercise in humans. *Free Radic Res*, *49*(3), 290-298. doi:10.3109/10715762.2014.1000890
- Wadley, A. J., Chen, Y. W., Lip, G. Y., Fisher, J. P., & Aldred, S. (2016). Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *J Sports Sci*, *34*(1), 1-9. doi:10.1080/02640414.2015.1035666
- Wajswelner, H., Metcalf, B., & Bennell, K. (2012). Clinical pilates versus general exercise for chronic low back pain: randomized trial. *Med Sci Sports Exerc*, *44*(7), 1197-1205. doi:10.1249/MSS.0b013e318248f665
- Wendel, A. (1981). Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, *77*, 325-333.
- World-Health-Organisation. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Retrieved from http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
- Zouhal, H., Jacob, C., Rannou, F., Gratas-Delamarche, A., Bentue-Ferrer, D., & Del, P. (2001). Effect of training status on the sympathoadrenal activity during a supramaximal exercise in human. *J Sports Med Phys Fitness*, *41*(3), 330-336.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Inflammatory proteins at baseline and following two bouts of maximal exercise separated by four hours of rest. Statistically significant differences are indicated: * (TNF- α : Time effect, $F=6.15$, $p=0.01$) or *** (CRP: Time effect, $F=83.82$, $p<0.0001$). ### (CRP: Group \times Time interaction, $F=20.62$, $p<0.0001$). Data were analyzed by two-way ANOVAs and are presented as mean \pm SE.

Figure 2. Redox profile at baseline and following two bouts of maximal exercise separated by four hours of rest. Statistically significant differences are indicated: * (Thiol: Time effect, $F=6.34$, $p=0.01$), ** $p<0.01$ (Carbonyl: Time effect, $F=8.10$, $p=0.006$), *** (SOD: Time effect, $F=91.24$, $p<0.0001$). Group \times Time interactions are also reported as indicated: # (Carbonyl, $F=3.37$, $p=0.06$) and ## (SOD, $F=4.34$, $p<0.05$). Data were analyzed by two-way ANOVAs and are presented as mean \pm SE.

Table 1. Anthropometric, psychological, inflammatory, redox and hormonal profiles of participants at rest (baseline) for each group.

	Lower volume Training	Higher volume Training	<i>P-value</i>	<i>Effect size (η^2)</i>
Age (yrs)	65 ± 5	66 ± 4	0.47	0.013
Gender (F/M)	11 / 10	10 / 11	0.76	0.14
Weight (Kg)	73.9 ± 15.5	70.5 ± 14.3	0.47	0.013
Height (cm)	165.9 ± 10.9	163.4 ± 7.1	0.38	0.019
BMI	26.7 ± 3.5	26.4 ± 4.6	0.81	0.001
% Fat (Kg)	33.4 ± 7.9	29.2 ± 8.6	0.11	0.06
Training Volume (h/month)	16.9 ± 4.8	32.4 ± 8.6	0.0001	0.34
Distance/week (km)	43.67 ± 9.44	81.71 ± 9.88	<0.0001	0.80
Time/km (min)	5.71 ± 0.93	4.88 ± 0.50	0.001	0.24
Tension	1.4 ± 2.6	2.0 ± 2.2	0.45	0.014
Depression	0.4 ± 1.2	0.1 ± 0.4	0.31	0.025
Anger	0.6 ± 1.5	0.7 ± 2.1	0.86	0.001
Vigor	11.8 ± 2.1	10.5 ± 3.9	0.18	0.044
Fatigue	1.2 ± 1.9	1.2 ± 1.8	1.00	0.001
Confusion	1.1 ± 1.7	0.7 ± 1.7	0.38	0.019
CRP (mg/mL)	0.33 ± 0.05	0.28 ± 0.03	<0.0001	0.48
IL-6 (pg/mL)	9.99 ± 1.70	10.44 ± 2.65	0.53	0.001
TNF- α (pg/mL)	65.02 ± 6.36	69.17 ± 10.33	0.13	0.02
Thiols (mMol/mg protein)	0.057 ± 0.0036	0.058 ± 0.0079	0.78	0.004
Carbonyl (nMol/mg protein)	2.58 ± 0.79	2.09 ± 0.79	0.07	0.001
SOD (U/mg)	3.64 ± 0.28	3.80 ± 0.13	0.06	0.004
GPx (U/mg)	3.95 ± 2.83	4.33 ± 2.85	0.69	0.005
Cortisol (nmol/L)	9.48 ± 2.89	8.70 ± 2.30	0.34	0.03
Testosterone (nmol/L)	0.27 ± 0.17	0.25 ± 0.16	0.74	0.001
Ratio	52.49 ± 40.20	52.36 ± 39.48	0.99	0.01

Legend: BMI, body mass index. CRP, C-reactive protein. GPx, Glutathione Peroxidase. IL-6, interleukin-6. SOD, superoxide dismutase. Psychological profiles were assessed by the Profile of Mood States Questionnaire. Data are shown as mean ± SD. Data were analyzed by independent samples T tests.

Table 2. Exercise test characteristics.

				GROUP			TIME		
		During Test one	During Test two	F	<i>p</i>	Effect Size (η^2)	F	<i>p</i>	Effect Size (η^2)
Top speed (km/h)	LVG	9.61 ± 2.20	9.10 ± 1.78	13.20	<0.0001	0.140	0.21	0.86	0.001
	HVG	11.69 ± 3.00	11.42 ± 3.33						
Time (min)	LVG	5.34 ± 2.09	6.06 ± 3.20	0.11	0.74	0.001	0.55	0.46	0.007
	HVG	6.29 ± 1.30	6.19 ± 1.34						
HR1 (bpm)	LVG	152 ± 20	150 ± 24	2.42	0.12	0.03	0.77	0.38	0.010
	HVG	162 ± 23	155 ± 21						
HR2 (%max)	LVG	98 ± 12	97 ± 14	5.32	0.27	0.020	0.92	0.34	0.024
	HVG	106 ± 15	101 ± 12						
RPE	LVG	16.6 ± 2.83	17.10 ± 1.99	8.99	0.004	0.163	0.06	0.81	0.054
	HVG	18.58 ± 0.94	17.87 ± 0.91						

Legend: Data are presented in mean ± SD (two-way ANOVA, df=1,78). HR: Heart Rate. RPE: Ratings of perceived exertion. LVG, Low-Volume Group. HVG, High-Volume Group. Group × Time interaction effects are discussed in the text.

Table 3. Salivary hormone responses to exercise

		GROUP					TIME			
		Before Test one	After Test two	F	<i>p</i>	Effect Size (η^2)	F	<i>p</i>	Effect Size (η^2)	
Cortisol (nmol/L)	Low-volume	9.48 ± 2.89	11.44 ± 6.23	2.79	0.09	0.035	2.36	0.13	0.029	
	High-volume	8.70 ± 2.30	9.36 ± 2.51							
Testosterone (nmol/L)	Low-volume	0.27 ± 0.16	0.12 ± 0.05	0.11	0.73	0.001	25.95	<0.0001	0.250	
	High-volume	0.25 ± 0.12	0.12 ± 0.06							
Ratio	Low-volume	52.49 ± 40.20	152.27 ± 215.02	1.11	0.30	0.002	8.16	0.005	0.180	
	High-volume	52.36 ± 39.48	98.58 ± 54.81							

Legend: Data are presented as mean ± SD (two-way ANOVA, df=1,78). Data were collected at baseline and following two-bouts of maximum exercise.

FIGURE 1

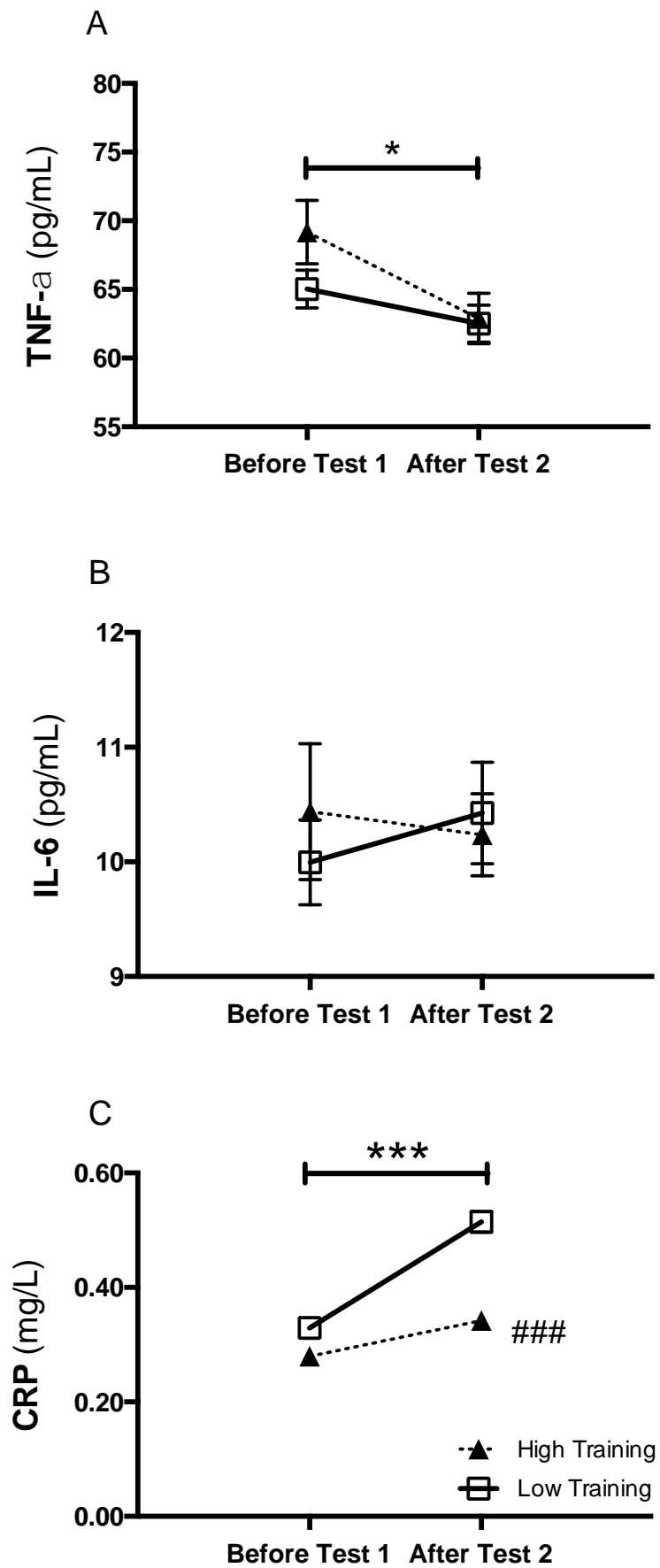
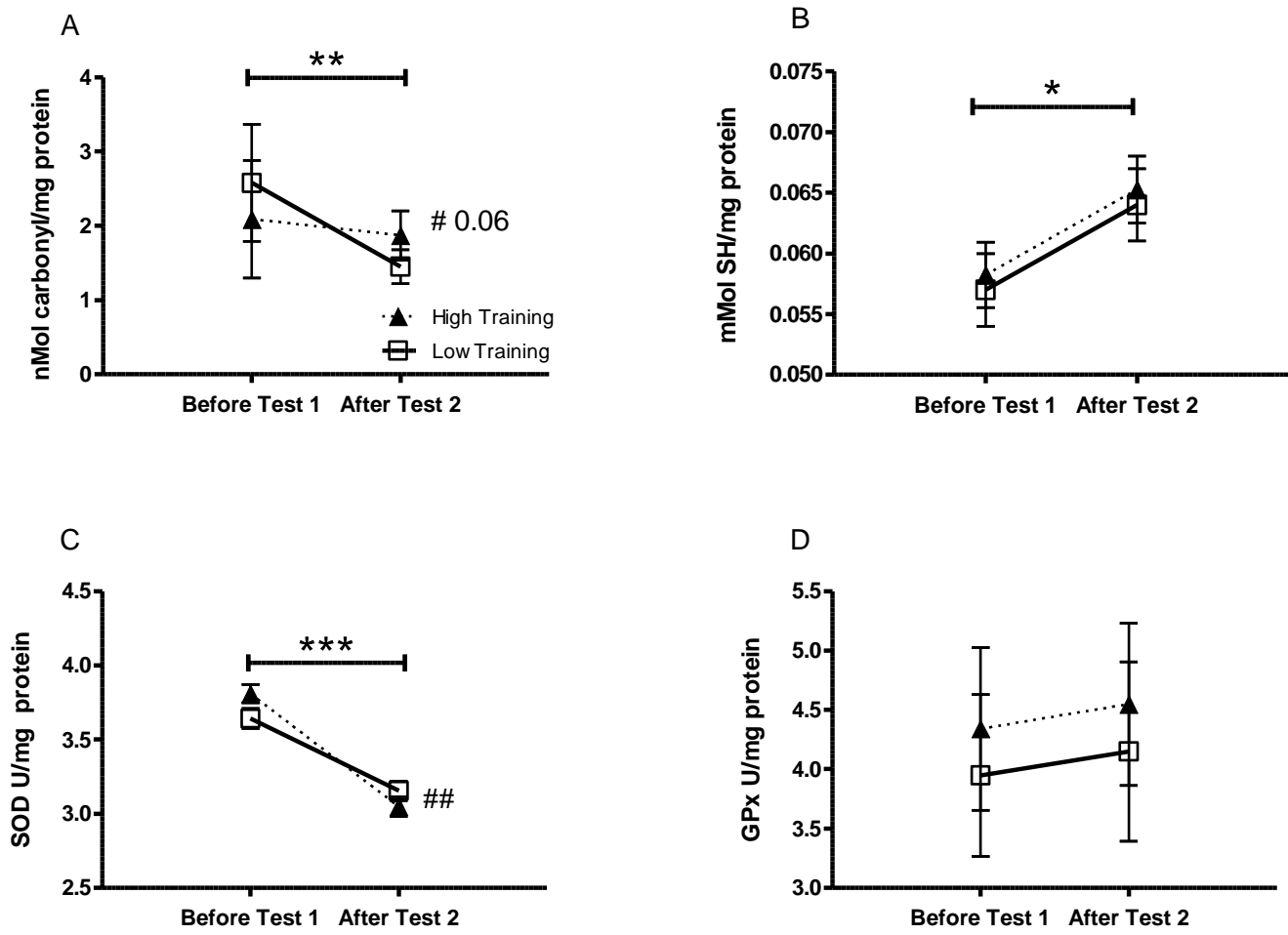


FIGURE 2



6 Artigo 02 aceito para publicação revista Scientia Medica

Envelhecimento saudável e as boas práticas em exercícios físicos: Uma revisão sistemática sobre os efeitos nas doenças cardiovasculares

Healthy aging and good practice in exercise: A systematic review on the cardiovascular disease effects

André Luiz Estrela^{1,2} e Moisés Evandro Bauer^{1,2}, ✉

¹Laboratório de Imunossenescência, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS;

²Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS, Porto Alegre, RS.

RESUMO

Objetivos: realizar uma revisão sistemática da literatura dos ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados para avaliar os benefícios do exercício físico (regular ou competitivo) para a saúde de idosos e prevenção de doenças cardiovasculares (DCV).

Métodos: os registros no *MEDLINE*, *Pubmed*, *Web of Science*, *Library of Congress*, a Central de Registros *COCHRANE* e as bases de dados com os registros dos ensaios clínicos de 2005 a 2016 juntamente com os bancos de dados das maiores conferências de DCV no envelhecimento foram investigadas usando os termos definidos de acordo com a metodologia PICR (Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado). Os ECR foram avaliados independentemente por dois avaliadores.

Resultados: um total de 3672 estudos acessados e foram eleitos os 24 que preencheram os critérios de inclusão. A maioria destes estudos descreviam amostras reduzidas e apresentavam o exercício físico como um componente para a saúde. Apenas 16 estudos apresentavam relação da aderência a prática de exercícios físicos com viés de prevenção cardiovascular. As medidas de resultados incluem fatores de qualidade de vida, capacidade física ou estado de condicionamento físico, força muscular, frequência cardíaca, variabilidade, aspectos psicológicos, marcadores inflamatórios e

nutricionais e a progressão de DCV. As evidências mais fortes apontam para os efeitos do exercício aeróbio na melhoria da capacidade física, força muscular e qualidade de vida de pacientes com DCV.

Conclusões: os benefícios do treinamento físico para pacientes com DCV estão bem estabelecidos, apoiando a prescrição de exercícios físicos nos seus tratamentos regulares. A melhor escolha entre o condicionamento da saúde e o ambiente competitivo ainda necessita ser estabelecida.

DESCRITORES: envelhecimento; doença cardiovascular; exercício; intensidade do treinamento; potência aeróbica máxima.

ABSTRACT

Aims: To perform a systematic review of the literature of randomized controlled trials (RCTs) to assess the benefits of physical exercise (regular or competitive) for the health of the elderly and prevention of cardiovascular disease (CVD).

Methods: The records in MEDLINE, PubMed, Web of Science, Library of Congress and the databases of the proceedings of major congresses on CVD in aging were investigated using the terms defined in accordance with PICR methodology (Patient, Intervention, Comparison and Outcome). RCTs were assessed independently by two reviewers.

Results: 3672 studies were assessed and 24 were elected accordingly to the inclusion criteria. Most of these studies had reduced sample sizes and showed physical exercise as a component for health. Only 16 studies reported the relationship of adherence to physical exercise with cardiovascular prevention bias. Outcome measures include quality of life, physical ability or fitness status, muscle strength, heart rate variability, psychological, nutritional and inflammatory markers and progression of CVD. The strongest evidence highlights the effects of aerobic exercise in improving physical fitness, muscular strength and quality of life of patients with CVD.

Conclusions: the benefits of exercise training for patients with CVD are well established, supporting the prescription of exercise training in their regular treatments. The best choice between the establishment of health and the competitive setting still needs to be addressed.

KEY WORDS: aging; cardiovascular disease; exercise; intensity of training; maximal aerobic power.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional do Brasil apresenta uma estimativa de crescimento de 5,54% até o ano de 2030 (em torno de 11 milhões de pessoas a mais dos idosos acima de 60 anos), de acordo com os dados do crescimento populacional do IBGE (2008). Nos últimos 150 anos o envelhecimento foi considerado como um processo complexo decorrente do acúmulo de múltiplas de formas de danos e patologias em diferentes tecidos como consequência da falha na manutenção celular (Partridge 2010).

As perdas das funções celulares e o aumento a vulnerabilidade às doenças levam, em última análise, à morte (Fontana, Partridge et al. 2010). Muitos mecanismos estão envolvidos no envelhecimento. Alguns mecanismos são degenerações naturais ao processo de envelhecimento, tendo como principais exemplos a sarcopenia, a imunossenescência, a diminuição de densidade mineral óssea e o aumento da incidência de doenças neurodegenerativas, câncer e cardiovasculares (Flicker 2010, Huffman 2010, Ji, Dickman et al. 2010). Várias intervenções conseguem intervir positivamente no processo de envelhecimento, incluindo a diminuição do tabagismo, as dietas balanceadas, os processos de hidratação e principalmente a prática regular de exercícios físicos (Muscari, Giannoni et al. 2010, Rolland, Abellan van Kan et al. 2010, Davis, Chung et al. 2011, Partridge 2012, Santos-Parker, LaRocca et al. 2014, van Empel, Kaye et al. 2014).

As doenças cardiovasculares permanecem liderando as causas de morbidade e mortalidade nas sociedades modernas em todas as faixas etárias, embora a idade torna-se um fator de risco primário (Lesniewski, Zigler et al. 2013). Ademais, a dieta oriunda do ocidente, rica em gordura e glicose (Partridge 2012, Willcox, Scapagnini et al. 2014), está diretamente associada às doenças cardíacas (Flicker 2010, Santos-Parker, LaRocca et al. 2014). Principalmente as alterações vasculares relacionadas à dilatação dependente do endotélio (Bolduc, Thorin-Trescases et al. 2013, Lesniewski, Zigler et al. 2013) são os principais fatores que interferem na qualidade do envelhecimento da população (Joyner 2014). Por outro lado, um ponto cada vez mais importante é que tanto a disfunção endotelial como a dieta associada ao envelhecimento pode ser parcialmente ou completamente revertidas com a inclusão

da população em programas de exercício e a adesão de um estilo de vida saudável (Ji, Dickman et al. 2010, Wister 2011, Joyner 2014). Diversos autores apresentam as capacidades aeróbias intrínsecas decorrentes do estilo de vida com boa condição física como fatores determinantes na atenuação dos riscos para aterosclerose, redução da obesidade abdominal. Por outro lado, o tabagismo, a dieta não balanceada e o sedentarismo são associados ao aumento de duas a quatro vezes o risco de acidente vascular encefálico (AVE), isquêmico ou hemorrágico (Davis, Chung et al. 2011, Wister 2011, Bolduc, Thorin-Trescases et al. 2013), alterando diretamente o processo de envelhecimento (Santos-Parker, LaRocca et al. 2014).

A prática de atividade física regular, principalmente aeróbia, tornou-se um dos elementos chave na prevenção de doenças crônicas. A atividade física reduz o risco de doenças crônicas complexas, particularmente doença cardiovascular isquêmica, contribui para o controle da pressão arterial e do controle da glicemia e apresenta melhoras relacionadas com a saúde e qualidade de vida. A prescrição de exercícios para estes pacientes é bastante usual e, considerando que os níveis de atividade física entre os pacientes com DCV é significativamente menor que entre seus pares saudáveis, a baixa capacidade aeróbia pode ser melhorada com a prática regular de exercícios físicos (Bori, Zhao et al. 2012). A condição cardiorrespiratória é um potente preditor da mortalidade em pacientes com DCV (Muscarelli, Giannoni et al. 2010, North and Sinclair 2012, Santos-Parker, LaRocca et al. 2014). Assumindo que a cada dia mais pacientes buscam os benefícios da prática regular de atividades físicas e aderem a um estilo de vida mais saudável estamos presenciando um aumento real desta população em competições, principalmente nas corridas de média e longa distância (Gast, Belavy et al. 2013, Heo, Culp et al. 2013). Desta maneira devemos considerar o volume do exercício como o principal componente do treinamento físico relacionado ao tratamento em qualquer estágio da doença.

Com intenção de avaliar criticamente as evidências disponíveis neste tema, realizamos uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia dos ensaios clínicos randomizados (ECR) utilizados para avaliar os benefícios do exercício físico (regular ou competitivo) para a saúde de idosos e na prevenção de DCV.

MÉTODOS

O estudo foi conduzido de acordo com as declarações para condução de meta-análises de estudos de intervenção segundo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (Moher, Liberati et al. 2009, Moher, Liberati et al. 2009).

O critério de elegibilidade foram os estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados em língua inglesa e que avaliaram a intervenção de qualquer tipo de intervenção do exercício físico, incluindo os avisos e propagandas para a prática de atividades físicas, com pacientes com DCV, independentemente do estágio. Os estudos foram baseados em amostras semelhantes, porém resultados diferenciados foram incluídos. Somente estudos com indivíduos idosos foram incluídos (≥ 60 anos de idade).

Limitações do estudo

Os estudos quasi-experimentais e os publicados em outra língua que não a inglesa foram excluídos.

Busca na Literatura

A busca foi realizada iniciando com os artigos publicados a partir de 2005 até março de 2016 utilizando *Medline* (Acessado via *Pubmed*) e *Web of Science, Library of Congress* (idioma Inglês); foram agrupados os resultados destas pesquisas com os resultados encontrados na Central de Registros *COCHRANE* e nas bases de dados com os registros dos ensaios clínicos de 2005 a 2016.

A pesquisa inicial incluiu termos como “aging”, “exercise”, “physical activity” e “cardiovascular disease” e relacionados utilizando termos associados a alta sensibilidade da estratégia de pesquisa. A maioria dos estudos elegíveis foi encontrada na base de dados *PubMed*. De acordo com a especificidade da estratégia de busca utilizando a base de dados *PubMed*, foram utilizados os seguintes termos:

(((((Physical effort [MeSH Terms]) OU exercise [MeSH Terms]) OU ‘exercise therapy’ [MeSH Terms]) OU ‘physical activity’ [MeSH Terms]) OU ‘physical fitness’ [MeSH Terms]) OU ‘resistance training’ [MeSH Terms]) OU ‘aerobic exercise’ [MeSH Terms]) OU exercise [MeSH Terms])) OU ((((((exercise) OU ‘physical training’) OU ‘physical activity’) OU ‘aerobic exercise’) OU ‘aerobic training’) OU ‘resistance program’) OU ‘resistance exercise’) OU ‘resistance training’) OU ‘aerobic

program') OU '*physical activities*') OU '*exercise therapy*') OU '*physical tests*') OU '*physical rehabilitation*').

(((((((((*Cardiovascular disease* [MeSH Terms]) OU *C-reactive protein* [MeSH Terms]) OU *dyslipidemia* [MeSH Terms]) OU *cardiac failure* [MeSH Terms]) OU *cardiac insufficiency* [MeSH Terms]) OU *revascularization* [MeSH Terms]) OU *stent cardiac* [MeSH Terms]) ou *heart transplant* [MeSH Terms])).

Extração dos dados

Os artigos identificados na busca das bases de dados da literatura foram rastreados por dois extratores diferentes com procedimento duplo cego de resultados para o autor. A identificação inicial foi realizada somente com os títulos e resumos. Após os textos completos dos potenciais artigos selecionados foram avaliados. A extração dos dados dos ECR selecionados foi realizada por dois revisores independentes. As discrepâncias encontradas entre os resultados encontrados pelos dois avaliadores foram discutidas até alcançar o consenso.

Resultados medidos

Esta revisão foi focada nos resultados clinicamente relevantes medidos utilizando variáveis fisiológicas e psicológicas associadas a progressão e complicações da DCV.

Resultados Primários

1. Aptidão física: capacidade aeróbia, força muscular;
2. Qualidade de vida relacionada a saúde (através de medidas bem estabelecidas com instrumentos confiáveis e validados);
3. Dimensões cardiovasculares: índice de variabilidade de frequência cardíaca (VFC); rigidez arterial; média do intervalo das ondas R-R; velocidade de onda de pulso arterial (VOP);
4. Medidas nutricionais: composição corporal (gordura visceral, circunferência da cintura) e índice de massa corporal;
5. Depressão;
6. Inflamação sistêmica: interleucina-6 (IL-6) e Proteína C Reativa (PCR).

Resultados Secundários

1. Lipídios sanguíneos: colesterol total, lipoproteína de densidade alta, lipoproteína de densidade baixa e os triglicerídeos.

2. Progressão de DCV: nefropatia (proteinúria >300mg/dia ou albuminúria >30 mg/24 horas) e hipertrofia do ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma ou ao ecocardiograma.

Avaliação do risco do viés

Os revisores independentemente acessaram os riscos do viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta de colaboração *Cochrane* (Higgins, Altman et al. 2011). A qualidade dos ECR foram julgados pela seleção do viés (método de recrutamento, método adequado de randomização, similaridade dos grupos, critérios de elegibilidade), detecção do viés (utilização da avaliação de resultados mascarados, avaliadores e pacientes cegados) e o viés de atrito (nível de aderência a intervenção, integralidade de acompanhamento e uso de análise de intenção de tratamento); qualquer discordância em relação a extração de dados e / ou qualidade foi resolvida em uma reunião de consenso.

Cada item foi avaliado através da atribuição de um julgamento de alto, baixo ou risco claro de viés material. Nós definimos o viés material como o viés de suficiente magnitude a ter efeito notável nos resultados ou conclusões das tentativas, reconhecendo a subjetividade de cada julgamento.

RESULTADOS DA SELEÇÃO

Foram encontrados 3672 artigos em buscas nas bases de dados *MEDLINE*, *Pubmed*, *Web of Science*, *Library of Congress*, Central de Registros *COCHRANE* e as bases de dados com os registros dos ensaios clínicos de 2005 a março de 2016 juntamente com os bancos de dados dos procedimentos das maiores conferências de DCV no envelhecimento. Inicialmente 547 artigos duplicados foram excluídos. Dos 3125 artigos examinados para elegibilidade, 3090 foram excluídos baseados no título ou no resumo. Os textos completos de 168 estudos potencialmente elegíveis foram avaliados. Destes, 23 cumpriram os critérios e foram incluídos na revisão (Figura 1). Os artigos foram solicitados via Biblioteca Central da PUCRS, que possui a assinatura dos periódicos solicitados determinando o amplo acesso. Os artigos que não apresentavam a língua inglesa como padrão de publicação foram excluídos do processo.

Conteúdo da revisão

Os resultados encontrados foram avaliados para verificar o efeito dos estudos em dois segmentos distintos, a utilização da metodologia adequada e os resultados finais encontrados em cada estudo.

Na Tabela 1 estão descritos os estudos em suas características metodológicas, apresentando o tamanho amostral, o tipo e duração da intervenção, o estágio de DCV, as principais medidas e os resultados finais propostos e encontrados em cada estudo. Vinte e três estudos randomizaram 7531 participantes que foram identificados e selecionados por este estudo. O número de participantes foi usualmente pequeno, variando entre 13 e 3044 sujeitos, sendo o último um estudo multicêntrico. Em quatro estudos (16,66%), o tamanho da amostra foi menor do que 50 participantes (de Souto Araujo, de Miranda Silva Nogueira et al. 2012, Fayh, Lopes et al. 2013, Taylor, Fletcher et al. 2014, Lakoski, Savage et al. 2015). Somente 13 estudos utilizaram grupos controle (Schneider, Pagoto et al. 2011, de Souto Araujo, de Miranda Silva Nogueira et al. 2012, Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Cesa, Barbiero et al. 2015, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Li, Xu et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015) adicionados a um grupo com DCV. A maioria das intervenções durou entre 08 a 12 semanas; cinco ensaios clínicos duraram pelo menos um ano (Mazari, Khan et al. 2012, Fayh, Lopes et al. 2013, Taylor-Piliae, Boros et al. 2014, Meid, Quinzler et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016). Do total de 23 artigos selecionados, 15 foram publicados a partir de 2015.

Resultado da Metodologia dos Estudos Selecionados

Os riscos de viés, decorrentes à coleta cega dos dados, e os resultados incompletos foram avaliados dentro da metodologia incluída em todos os estudos.

Seleção do viés

Alocação: As deficiências detectadas com maior frequência estão relacionadas ao processo de randomização e a sequência de alocação da amostra. Em todos os estudos o processo de randomização foi descrito e a sequência de alocação foi descrita em dez ECR (Schneider, Pagoto et al. 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Ortega, Garcia-

Ortiz et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015).

6.1 Detecção do viés

Cegamento: O processo de cegamento dos participantes, cuidadores e avaliadores foi descrito em oito estudos (Schneider, Pagoto et al. 2011, Mazari, Khan et al. 2012, Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Gast, Belavy et al. 2013, Lesniewski, Zigler et al. 2013, Bo, Bergland et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016). Nenhum dos estudos apresentou a descrição dos processos de cegamento dos resultados.

Viés de atrito

Taxas de abandono: Onze dos vinte e três estudos apresentaram dados sobre as taxas de abandono (Mazari, Khan et al. 2012, Winter, van der Bom et al. 2012, Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Taylor-Piliae, Boros et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016).

Adesão às intervenções

Somente em oito ECR foram reportados em conformidade nos quais foi computado o número total de sessões realizadas no total previsto apresentados por porcentagem (Schneider, Pagoto et al. 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Li, Xu et al. 2015).

Tamanho Amostral

O cálculo do tamanho amostral não foi apresentado consistentemente nos artigos, tornando difícil a interpretação dos achados devido ao poder insuficiente em seis estudos (Abd El-Kader, Gari et al. 2013, McDermott, Liu et al. 2013, Tousignant, Corriveau et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015, Meid, Quinzler et al. 2015).

Tipo e duração das intervenções

A intervenção foi baseada em exercícios aeróbios em sete estudos (Winter, van der Bom et al. 2012, Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Li, Xu et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015) com duração

entre 30 e 75 minutos por sessão com intensidades entre 50 e 85% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) e entre 65 e 75% da frequência cardíaca máxima (FCM). Os exercícios de resistência foram utilizados em 22 ECR e em apenas 02 foram utilizados os meios de comunicação para verificar a permanência de pacientes com DCV nos processos de treinamento físico (Lesniewski, Zigler et al. 2013, McDermott, Liu et al. 2013). Exercícios resistidos foram utilizados em quatro ECR (Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Taylor, Fletcher et al. 2014, Chrysohoou, Angelis et al. 2015) e dois estudos combinaram exercícios aeróbios e anaeróbios (Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013). Um estudo verificou a utilização adequada de medicamento (Meid, Quinzler et al. 2015) e um estudo verificou a aderência dos pacientes pós-cirurgia de revascularização a programas de exercícios físicos regulares (Taylor-Piliae, Boros et al. 2014). Outro estudo desenvolveu um protocolo de tele atendimento dos pacientes com a prática de Tai-chi (Tousignant, Corriveau et al. 2014). As intervenções mais utilizadas foram com o exercício físico supervisionado e todos os estudos mostraram melhoras no condicionamento físico dos participantes.

Resultados das Variáveis Pesquisadas

Qualidade de vida relacionada a saúde: O “36-item Short Form Health Survey” (SF-36) (Winter, van der Bom et al. 2012, Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Gast, Belavy et al. 2013, Meid, Quinzler et al. 2015) foi o instrumento mais utilizado. Os resultados encontrados nos oito domínios (funcionamento físico, desenvolvimento física, dor corporal, saúde geral, percepção, vitalidade, funcionamento social, função emocional e saúde mental) que compõem o teste apresentaram aumento significativo em três estudos (Winter, van der Bom et al. 2012, Gast, Belavy et al. 2013, Meid, Quinzler et al. 2015) e apenas um estudo relatou melhora significativa em cinco domínios (saúde geral, vitalidade, funcionamento social, função emocional e saúde mental) (Abd El-Kader, Gari et al. 2013). Em um estudo foi utilizado o questionário EuroQol5 para avaliar a qualidade de vida de pacientes em prevenção secundária de reabilitação cardíaca apresentando melhora significativa nos cinco domínios (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal estar e ansiedade/depressão) nos 1º, 4º e 12º mês após o evento cardiovascular (Santaularia, Caminal et al. 2013). No estudo de Mazari et al. (Mazari, Khan et al. 2012) foi utilizado o questionário específico para portadores de doenças vasculares (Vascular Quality of Life Survey – VascuQol) que encontrou melhora em 71% dos pacientes com angioplastia transluminal

percutânea (ATP) que participavam do programa de exercícios supervisionados (PES), foram acompanhados durante um ano e apresentaram melhora clínica sustentada, mas sem vantagem significativa na Qualidade de Vida.

Capacidades físicas: As medidas de capacidades físicas como o consumo de oxigênio de pico (VO_{2peak}) obtiveram incrementos entre 15 e 45% em 04 estudos (Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Lakoski, Savage et al. 2015), a frequência cardíaca de repouso (FCR) apresentou redução significativa em dois estudos (Moher, Liberati et al. 2009, Santaularia, Caminal et al. 2013) e a frequência cardíaca máxima (FCM) apresentou aumento ao final do período de treinamento em quatro intervenções aeróbicas (Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Lakoski, Savage et al. 2015). Em média o treinamento do componente aeróbio durou de 10 semanas (Gast, Belavy et al. 2013) a 07 meses (Santaularia, Caminal et al. 2013). A pressão arterial, sistólica e diastólica apresentou redução quando em repouso (Moher, Liberati et al. 2009, Santaularia, Caminal et al. 2013) e aumento quando avaliada a pressão arterial máxima ao final das sessões de treinamento (Moher, Liberati et al. 2009).

Variabilidade da frequência cardíaca: Oito estudos avaliaram o efeito do exercício na VFC (Winter, van der Bom et al. 2012, McDermott, Liu et al. 2013, Redfield, Chen et al. 2013, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015). Dois estudos apresentam a relação da redução da VFC com o aumento da distância caminhada (Redfield, Chen et al. 2013, Fakhry, Spronk et al. 2015) e outros três estudos a relação da diminuição da VFC com o aumento do consumo de oxigênio (VO_2) (Redfield, Chen et al. 2013, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Lakoski, Savage et al. 2015).

Perfil lipídico: Alguns estudos apresentaram o perfil lipídico (Schneider, Pagoto et al. 2011, Mazari, Khan et al. 2012, Winter, van der Bom et al. 2012, McDermott, Liu et al. 2013, Cesa, Barbiero et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015) como medida de resultado e encontraram diferenças na magnitude da redução das lipoproteínas a partir do modelo de intervenção do exercício. Os modelos de treinamento com durações superiores a 12 semanas apresentaram reduções significativas no LDL-colesterol e triglicérides e aumento no HDL-colesterol. Ortega et al. (Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014) utilizou o exercício supervisionado no processo primário

da recuperação de DCV, verificando uma relação do aumento progressivo de carga dos exercícios e a diminuição de colesterol, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade (*LDL*) e a pressão arterial. Um estudo que utilizou a técnica de Tai-Chi como intervenção em sessões que ocorreram por tele reabilitação (Taylor-Piliae, Boros et al. 2014), e os indivíduos apresentaram melhoras no perfil lipídico e no índice de massa corporal (IMC).

Marcadores inflamatórios: Os marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) e as citocinas (IL-6 e TNF- α) foram avaliados em oito estudos (Schneider, Pagoto et al. 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, Abd El-Kader, Gari et al. 2013, Taylor-Piliae, Boros et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016). A maior parte destes estudos tem como objetivo avaliar a resposta do diabetes no desenvolvimento de alterações vasculares. No estudo de Abd El-Kader et al. (Abd El-Kader, Gari et al. 2013) foi apresentada uma diminuição significativa de leptina, IL-2, IL-4, IL-6 e TNF- α após treinamento aeróbio de intensidade leve ou moderada. Resposta similar foi encontrada nos estudos de Jung et al. (Jung, Park et al. 2015) no grupo que realizou exercícios físicos supervisionados associados a dieta programada em indivíduos com diabetes tipo II. Gencer et al. (Gencer, Auer et al. 2016) investigaram indivíduos entre 70 e 79 anos que tiveram doença arterial coronariana ou derrame. Foi associado o aumento da disponibilidade de resistina e melhoras significativas nos níveis plasmáticos de PCR num programa de treinamento que se estendeu por 10 anos. Os demais estudos não apresentaram resultados com melhoras significativas nos valores da citocinas avaliadas (Schneider, Pagoto et al. 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, Taylor-Piliae, Boros et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Chrysohoou, Angelis et al. 2015).

Força muscular: Dezesesseis ECR apresentaram como intervenção o treinamento de resistência (Schneider, Pagoto et al. 2011, Mazari, Khan et al. 2012, Winter, van der Bom et al. 2012, Abd El-Kader, Gari et al. 2013, McDermott, Liu et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014, Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014, Taylor, Fletcher et al. 2014, Tousignant, Corriveau et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Li, Xu et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016) ou treinamento aeróbio e de resistência (Taylor, Fletcher et al. 2014). A medida de força muscular representa um dos resultados medidos e em três ECR foram apresentadas como

intervenção no formato de exercício físico supervisionado (Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Jung, Park et al. 2015) por um profissional da área da saúde e um ECR apresentou as vantagens da utilização do Tai Chi Chuan (Tousignant, Corriveau et al. 2014) como método de intervenção na melhoria da força. O acompanhamento do desenvolvimento da produção de força foi realizado em três ECR (Taylor, Fletcher et al. 2014, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Gencer, Auer et al. 2016). No estudo de Taylor et al. (Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015), o modelo de exercício em treinamento intenso apresentou as melhores respostas em relação ao moderado. Lakoski et al. (Fakhry, Spronk et al. 2015) relataram que a diminuição do IMC e do peso corporal total influenciaram o tempo de execução dos exercícios. Santaularia et al. (Santaularia, Caminal et al. 2013) verificaram a diminuição da circunferência abdominal e o controle adequado dos sintomas depressivos como fatores para a melhora na condição de força muscular como prevenção secundária à reabilitação cardíaca. Em outro estudo, Chrysohoou et al. (Tousignant, Corriveau et al. 2014) combinaram exercícios aeróbico e de força muscular e obtiveram melhora significativa na força muscular e no $VO_{2\text{pico}}$ sendo que a força muscular obteve os melhores escores de incremento. Na mesma direção com indivíduos idosos, Li et al. (Taylor, Fletcher et al. 2014) utilizou um protocolo de exercícios que envolviam 14 articulações e caminhadas realizados em suas casas, que apresentaram melhoras significativas nos escores do *Senior Fitness Test* (*chair stands, arm curls, Timed Up and Go, and 6-minute walk distance*). A força necessária para a manutenção da postura e do equilíbrio corporal foi avaliado por Tousignant et al. (Tousignant, Corriveau et al. 2014), utilizando técnicas utilizadas pelo Tai Chi Chuan como o modelo de exercício e apresentaram incremento nas capacidades de mobilidade e equilíbrio dos participantes.

Composição corporal: Em nove ECR foram analisados os efeitos do exercício na composição corporal. Em quatro estudos foram avaliados pacientes com Diabete Mellitus (Schneider, Pagoto et al. 2011, Taylor, Fletcher et al. 2014, Lakoski, Savage et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015). Em cinco ECR, os objetivos eram a prevenção de DCV (Cesa, Barbiero et al. 2015), intervenções cirúrgicas para melhorar a revascularização (Meid, Quinzler et al. 2015), determinação da influência dos níveis de resistina no desenvolvimento de DCV (Fakhry, Spronk et al. 2015) e dois estudos avaliaram o resultado da angioplastia e da relação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Wister 2011, McDermott, Liu et al. 2013) na composição corporal dos avaliados. No estudo de Lakoski et al.

(Fakhry, Spronk et al. 2015), os indivíduos com tromboembolismo melhoraram seus tempos de exercício e diminuíram o IMC e o peso corporal após três meses de treinamento. No entanto, Meid et al. (Meid, Quinzler et al. 2015) avaliaram o abuso na utilização de medicamentos como um fator para o aumento de IMC e da fragilidade em idosos.

Estágio DCV: Do total dos ECR selecionados, cinco estudos incluíram indivíduos com diabetes (Schneider, Pagoto et al. 2011, Taylor, Fletcher et al. 2014, Jung, Park et al. 2015, Lakoski, Savage et al. 2015, Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015), três apresentaram indivíduos em recuperação de procedimento cirúrgico de revascularização (Tousignant, Corriveau et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015) e em dois ECR os indivíduos apresentavam falha cardíaca (Redfield, Chen et al. 2013, Chrysohou, Angelis et al. 2015). Lakosky et al. avaliaram pacientes com tromboembolismo venoso (TV), trombose profunda (TP) e embolia pulmonar (EP) após o treinamento de três meses com intensidades em torno de 70% da frequência cardíaca máxima (FCM). Foi verificado uma diminuição do IMC e do peso corporal total e aumento do tempo de execução do exercício. Em outro estudo, Schneider et al. (Schneider, Pagoto et al. 2011) avaliaram 60 mulheres com controle inadequado da diabetes mellitus do tipo II, com risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, adicionando aos cuidados habituais um programa de exercícios durante 24 semanas e demonstrou melhora na resposta da hemoglobina glicosada e nos escores de depressão. Dois estudos avaliaram a resposta do exercício físico realizado em três sessões por semana (dois no ambiente hospitalar e uma em casa) na recuperação de 50 pacientes que realizaram angioplastia transluminal percutânea (ATP) (Bo, Bergland et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015). Os estudos encontraram como resposta primária uma evolução significativa nos valores do teste de seis minutos caminhando e como desfecho secundário as melhoras na distância máxima caminhada na esteira, caminhada livre de dores, índice tornozelo-braquial, volume de pulso avaliado na perna e o resultado do ultrassom para ATP.

Progressão da DCV: O efeito do exercício aeróbio (Schneider, Pagoto et al. 2011, Wister 2011, Gast, Belavy et al. 2013, Lesniewski, Zigler et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Fakhry, Spronk et al. 2015) ou treinamento resistido (Bo, Bergland et al. 2015) na progressão da DCV foi medido em quatro estudos. Um declínio suave foi detectado nos índices de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Fakhry, Spronk et al. 2015). Para avaliar a reabilitação cardíaca, na prevenção secundária, foram

recrutados pacientes com isquemia do miocárdio durante o primeiro ano de suas recuperações, para que, além dos cuidados médicos inserissem um programa de exercício supervisionado por 10 semanas para verificar as readmissões (Santaularia, Caminal et al. 2013). Com objetivos similares, Fakhry et al. (Fakhry, Spronk et al. 2015) encontraram um aumento na distância máxima caminhada em 1237 metros e na distância caminhada livre de dor em 1120 metros em pacientes com revascularização endovascular e exercícios supervisionados durante 12 meses de terapia combinada. O estudo de Bo et al. (Bo, Bergland et al. 2015) revelou um aumento na distância máxima caminhada em 251 metros e de 66 metros no teste de caminhada de 6 minutos em um período de 3 meses para pacientes que apresentaram angioplastia no último ano.

Depressão: A depressão foi avaliada em três estudos que utilizavam exercícios aeróbios (Wister 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, McDermott, Liu et al. 2013). O exercício físico regular tem a capacidade de diminuir os escores de depressão, porém nenhum dos ECR conseguiu determinar os benefícios do exercício físico regular nos níveis de depressão. McDermott et al. (McDermott, Liu et al. 2013) encontraram melhoras significativas na condição de depressão associadas ao incremento da distância máxima caminhada, do aumento da velocidade de deslocamento e sem os sintomas clássicos da claudicação.

Discussão

Esta revisão sistemática reuniu evidências do efeito das boas práticas relacionadas à informação, inserção e principalmente a adesão de indivíduos com DCV a programas de exercício aeróbio com reflexos positivos no condicionamento físico, na força muscular e na qualidade de vida de indivíduos em diferentes fases do envelhecimento. As evidências são fracas e heterogêneas para indicar o exercício físico como fator de mudança na condição de saúde dos idosos que apresentavam sintomas iniciais de DCV. Apesar deste quadro, alguns resultados significativos foram obtidos quanto às boas práticas de exercícios físicos. Por exemplo, Taylor-Piliae et al. (Taylor-Piliae, Boros et al. 2014) determinaram que a melhor estratégia de recrutamento e seleção dos indivíduos que sobreviveram ao derrame está relacionada ao aviso e propagandas pagas na mídia em geral para a manutenção da comunicação. As estratégias à distância estão aumentando para atingir um público maior de indivíduos com alterações

cardíacas. Neste cenário, McDermott et al. (McDermott, Liu et al. 2013) avaliaram a intervenção da caminhada em pacientes com doença arterial periférica (DAP), sem os sintomas clássicos de claudicação intermitente, para demonstrar melhorias no teste de seis minutos de caminhada e no tempo total de esteira. Tousignant et al. (Tousignant, Corriveau et al. 2014) utilizaram uma metodologia similar, por tele-reabilitação, para a melhorar significativamente, através do Tai Chi Chuan, o equilíbrio e a mobilidade de indivíduos pós intervenção de derrame. Li et al. (Li, Xu et al. 2015) utilizaram um protocolo de exercícios baseado em casa e conduzido por uma enfermeira que combinava o trabalho articular (14 articulações) e o treinamento aeróbio. Os resultados indicaram melhoras significativas da função física e do *sênior fitness test*. Finalizando esta parte de apoio e auxílio ao treinamento, Meid et al. (Meid, Quinzler et al. 2015) avaliaram a auto prescrição e utilização de medicamentos e encontrou aumentos significativos no desenvolvimento da fragilidade e no aumento do IMC.

Os ECR revelaram resultados positivos em várias variáveis fisiológicas investigadas. Gencer et al. (Gencer, Auer et al. 2016) avaliaram a associação entre os níveis de resistina e os eventos relacionados a doença cardiovascular. Foi encontrado uma diminuição nos fatores de desenvolvimento de doença metabólica tais como: índice de massa corporal (IMC), glicose plasmática em jejum, tecido adiposo abdominal visceral e subcutâneo, leptina, adiponectina e insulina) e de inflamação sistêmica como: PCR, IL-6, TNF- α). Visando ajustar a melhor intensidade de exercício para a manutenção da condição de vida saudável de indivíduos diabéticos do tipo II, Taylor et al. (Taylor, Fletcher et al. 2014) avaliaram diferentes intensidades de condicionamento aeróbico, e foi encontrado que treinos de média e alta intensidade, como definidos pelo estudo, podem levar a melhorias mais acentuadas na aptidão física e na função motora de pessoas com diabetes tipo 2.

O treinamento físico requer o funcionamento integrado de múltiplos órgãos vitais. O baixo condicionamento físico é independentemente um preditor de mortalidade em muitas populações com doenças crônicas. O treinamento físico tem a capacidade de melhorar o condicionamento funcional dos indivíduos, podendo hipoteticamente melhorar os índices de sobrevivência com qualidade. Entretanto não existem ECR até o momento que sustentam essa hipótese (Cesa, Barbiero et al. 2015). Os ECR utilizam populações mais jovens para ajustar os procedimentos de prevenção de DCV. A capacidade funcional como um fator prognóstico é utilizada desde cedo para determinar quais pacientes apresentam

sintomas de doenças coronarianas, recomendando a caminhada regular. Ortega et al. (Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014) avaliaram um programa de exercícios supervisionados no ciclo ergômetro como cuidado primário visando modificar positivamente a capacidade funcional dos pacientes coronários agudos de baixo risco durante sete meses. As mudanças na capacidade funcional foram verificadas com o aumento do $VO_{2\text{pico}}$ em $5,56 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ contra $1,64 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ entre os grupos de ciclo ergômetro supervisionado e de caminhada não supervisionada, demonstrando que o exercício supervisionado é mais eficiente que a caminhada realizada de forma aleatória e livre.

Indivíduos que apresentam DCV são mais frágeis quando comparados com os sujeitos sedentários saudáveis e essa fragilidade pode contribuir com as suas pobres funções físicas. A força muscular foi descrita como um preditor significativo de velocidade de marcha (Chrysohoou, Angelis et al. 2015) e $VO_{2\text{máx}}$ (Fakhry, Spronk et al. 2015) em indivíduos com DCV.

Os achados apresentados nesta revisão sistemática demonstram efeitos positivos de várias intervenções de indivíduos com DCV no condicionamento físico, na função muscular, na capacidade de caminhada e na função cardiovascular, com evidências muito fortes para os programas de treinamento aeróbio, principalmente os supervisionados presencialmente.

Os achados sobre a VFC são interessantes, entretanto existem poucos ECR com este objetivo e somente cinco dos oito estudos incluídos nesta revisão encontraram aumentos significativos nesta variável após o exercício (30, 34, 43, 45, 47). A associação entre DCV e baixa VFC é consistente através dos múltiplos estágios da doença incluindo diminuição da PCR e das lipoproteínas (LDL, colesterol total e triglicerídeos). Em adição a DCV outros fatores de risco para a baixa VFC incluem idade avançada, obesidade, diabetes, estilo de vida sedentário, altos níveis de insulina e pressão arterial sistólica elevada. Alguns estudos apresentavam elevada frequência cardíaca de repouso e baixa VFC características que estão associadas ao aumento dos sintomas do desenvolvimento de DCV (Cesa, Barbiero et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015). A meta-análise Cochrane também encontrou que o estágio de DCV apresenta melhora após três meses de treinamento aeróbio de intensidade leve a moderada (60 a 75% FCM). O impacto da VFC na mortalidade pode ser explicado pelo balanço parassimpático/simpático com a super-ativação do sistema simpático em indivíduos com baixa VFC que aumenta as possibilidades de desenvolvimento de arritmias malignas (Barcellos, Santos et al. 2015).

O fator de ajuste no treinamento mais utilizado foi o teste de caminhada de seis minutos relacionado com o treinamento de resistência e o consumo de oxigênio (VO_2), principalmente o de pico (McDermott, Liu et al. 2013, Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014, Bo, Bergland et al. 2015, Chrysohoou, Angelis et al. 2015, Fakhry, Spronk et al. 2015). O teste de caminhada de seis minutos é um teste submáximo que mostra a distância que o paciente pode caminhar rapidamente sobre uma superfície plana e durante seis minutos. O teste foi limitado aos sintomas, e os pacientes que se tornaram sintomáticos (por exemplo, com dor muscular de membros inferiores, dispnéia grave ou, tonturas) foram instruídos a parar de andar e reiniciar quando possível. A distância percorrida até o início da dor (caminhada livre de dor) durante o teste de caminhada de seis minutos e a distância total percorrida durante o teste foram registradas. Jakubseviciene et al. (Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014) avaliaram pacientes com cirurgia de bypass em membros inferiores e seis meses decorridos do evento. Foi observada uma melhora significativa na caminhada livre de dor investigada durante o teste de caminhada de seis minutos. Bo et al. (Bo, Bergland et al. 2015) avaliaram pacientes que realizaram angioplastia num programa de exercícios supervisionados por 12 semanas e encontraram melhora em 66 metros no resultados do teste de caminhada de seis minutos. Na mesma tendência, Chrysohoou et al. (Chrysohoou, Angelis et al. 2015) avaliaram os efeitos do HIIT (*high intense intermitent training* - 30s em 100% da carga de trabalho máxima, seguido por 30s em repouso, 45 min 3 dias / semana elaboração de calendário para 12 semanas) na função ventricular esquerda e propriedades elásticas da aorta entre pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). Os resultados demonstram um aumento de 13% na distância caminhada no teste de seis minutos, 28% no pico de consumo de oxigênio e 25% no pico de força dos indivíduos testados, o que parece beneficiar a capacidade de dilatação aórtica e o aumento da pressão sistólica paralelamente à melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo e da qualidade de vida. McDermott et al. (McDermott, Liu et al. 2013) avaliaram pacientes com doença arterial periférica em programa de exercício baseado em casa e aumentaram a distancia caminhada no teste de seis minutos de 357,4 metros para 399,8 metros em 6 meses de acompanhamento. Finalmente, Fakhry et al. (Fakhry, Spronk et al. 2015) avaliaram pacientes com cirurgia de revascularização endovascular (stent) que utilizaram um programa de 12 meses de exercícios supervisionados e melhoraram significativamente a distancia caminhada (de 264 para 1501 metros percorridos).

Apesar dos resultados encontrados, esta revisão sistemática possui algumas limitações, principalmente metodológicas. Os ECR incluídos apresentam de moderada a baixa qualidade e alto risco de viés prejudicando a qualidade metodológica dos estudos. O julgamento da qualidade da randomização do ensaio clínico, evitando exclusões após a entrada do indivíduo no estudo e o cegamento são propostos como o componente metodológico mais importante em um ECR (Barcellos, Santos et al. 2015). Primeiramente, durante a preparação desta revisão, um número grande de ensaios clínicos foram excluídos devido a falta de randomização dos participantes. A ocultação da alocação parece ser um item importante. O processo de cegamento quando inadequado leva ao aumento do risco de interferência do viés de diversas maneiras e em alguma vezes levando os resultados a subversões deliberadas (em sua maioria bem intencionadas ou como resultado de ações subconscientes), apresentando ensaios clínicos com métodos de cegamento inadequados ou obscuros.

Somente oito ECR incluídos nesta revisão apresentaram a descrição do processo de cegamento (Schneider, Pagoto et al. 2011, Winter, van der Bom et al. 2012, Redfield, Chen et al. 2013, Santaularia, Caminal et al. 2013, Taylor, Fletcher et al. 2014, Cesa, Barbiero et al. 2015, Jung, Park et al. 2015, Li, Xu et al. 2015). Além disso a maioria destes ECR não analisou de acordo com o princípio *intention-to-treat*, aumentando o risco de seleção de viés. Também ocorrem deficiências ao reportar as informações metodológicas e seus achados como o método de randomização, índice de abandono, aderência a intervenção e descrição do grupo controle. Os leitores da presente revisão devem ser alertados de que é possível que um ensaio clínico pode ser classificado como sendo de baixa qualidade, e que realmente tenha, pois os dados e/ou informações não foram descritos. Apesar da disponibilidade de orientações destinadas a padronizar o relato de ensaios clínicos, as publicações, muitas vezes omitem detalhes metodológicos essenciais.

Considerações finais

Além dos problemas metodológicos, de comunicação e de troca de informações com a literatura atualizada sobre os efeitos do exercício sobre a saúde dos indivíduos em envelhecimento, detectamos a escassez de ensaios, incluindo pacientes em estágios iniciais de DCV. Apesar da falta de evidências baseadas em ECR sobre o efeito do exercício na mortalidade, os efeitos já documentados de exercício

no condicionamento físico, na força, na qualidade de vida e na condição cardiovascular, como VFC são suficientes para apoiar a recomendação de atividade física de intensidade moderada (entre 60 e 75% FCM) para pacientes com DCV em qualquer estágio de desenvolvimento da doença. As intervenções que utilizam o exercício precisam ser progressivamente incluídas nos regimes dos centros de tratamento cardiovascular, embora o melhor protocolo de exercícios para pacientes com DCV ainda não esteja completamente estabelecido.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

Referências

1. Partridge L. The new biology of ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1537):147-54.
2. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6.
3. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(1):17-27.
4. Huffman DM. Exercise as a calorie restriction mimetic: implications for improving healthy aging and longevity. *Interdiscip Top Gerontol.* 2010;37:157-74.
5. Ji LL, Dickman JR, Kang C, Koenig R. Exercise-induced hormesis may help healthy aging. *Dose Response.* 2010;8(1):73-9.
6. Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, Berzigotti A, Maietta P, Foschi E, et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(10):1055-64.
7. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Healthy brain aging: role of exercise and physical activity. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(1):75-87.
8. Davis JW, Chung R, Juarez DT. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med J.* 2011;70(10):209-13.
9. Partridge L. Diet and healthy aging. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2550-1.
10. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(4):296-307.
11. van Empel VP, Kaye DM, Borlaug BA. Effects of healthy aging on the cardiopulmonary hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol.* 2014;114(1):131-5.
12. Lesniewski LA, Zigler ML, Durrant JR, Nowlan MJ, Folian BJ, Donato AJ, et al. Aging compounds western diet-associated large artery endothelial dysfunction in mice: prevention by voluntary aerobic exercise. *Exp Gerontol.* 2013;48(11):1218-25.
13. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:148-62.
14. Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(5):H620-33.
15. Joyner MJ. Buying into healthy blood vessels: exercise and aging. *J Appl Physiol (1985).* 2014;117(5):421-2.
16. Wister AV. Population pressures, system-level inertia and healthy aging policy revisited. *Healthc Pap.* 2011;11(1):41-5; discussion 86-91.

17. Bori Z, Zhao Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos, II, et al. The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Exp Gerontol.* 2012;47(6):417-24.
18. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012;110(8):1097-108.
19. Gast U, Belavy DL, Armbrecht G, Kusy K, Lexy H, Rawer R, et al. Bone density and neuromuscular function in older competitive athletes depend on running distance. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2033-42.
20. Heo J, Culp B, Yamada N, Won Y. Promoting successful aging through competitive sports participation: insights from older adults. *Qual Health Res.* 2013;23(1):105-13.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Reprint--preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther.* 2009;89(9):873-80.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
23. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
24. de Souto Araujo ZT, de Miranda Silva Nogueira PA, Cabral EE, de Paula Dos Santos L, da Silva IS, Ferreira GM. Effectiveness of low-intensity aquatic exercise on COPD: a randomized clinical trial. *Respir Med.* 2012;106(11):1535-43.
25. Fayh AP, Lopes AL, da Silva AM, Reischak-Oliveira A, Friedman R. Effects of 5 % weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr.* 2013;52(5):1443-50.
26. Taylor JD, Fletcher JP, Mathis RA, Cade WT. Effects of moderate- versus high-intensity exercise training on physical fitness and physical function in people with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2014;94(12):1720-30.
27. Lakoski SG, Savage PD, Berkman AM, Penalosa L, Crocker A, Ades PA, et al. The safety and efficacy of early-initiation exercise training after acute venous thromboembolism: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1238-44.
28. Schneider KL, Pagoto SL, Handschin B, Panza E, Bakke S, Liu Q, et al. Design and methods for a pilot randomized clinical trial involving exercise and behavioral activation to treat comorbid type 2 diabetes and major depressive disorder. *Ment Health Phys Act.* 2011;4(1):13-21.
29. Winter MM, van der Bom T, de Vries LC, Balducci A, Bouma BJ, Pieper PG, et al. Exercise training improves exercise capacity in adult patients with a systemic right ventricle: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33(11):1378-85.

30. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77.
31. Santaularia N, Caminal J, Arnau A, Perramon M, Montesinos J, Trape J, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of a supervised exercise training program on readmissions in patients with myocardial ischemia: a study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:32.
32. Jakubseviciene E, Vasiliauskas D, Velicka L, Kubilius R, Milinaviciene E, Vencloviene J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):7961-76.
33. Bo E, Bergland A, Stranden E, Jorgensen JJ, Sandbaek G, Grotta OJ, et al. Effects of 12 Weeks of Supervised Exercise After Endovascular Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Physiother Res Int*. 2015;20(3):147-57.
34. Cesa CC, Barbiero SM, Petkowicz Rde O, Martins CC, Marques R, Andreolla AA, et al. Effectiveness of physical exercise to reduce cardiovascular risk factors in youths: a randomized clinical trial. *J Clin Med Res*. 2015;7(5):348-55.
35. Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, et al. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:269-74.
36. Jung CH, Park CY, Ahn KJ, Kim NH, Jang HC, Lee MK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of oral DA-1229 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control with diet and exercise. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(3):295-306.
37. Li X, Xu S, Zhou L, Li R, Wang J. Home-Based Exercise in Older Adults Recently Discharged From the Hospital for Cardiovascular Disease in China: Randomized Clinical Trial. *Nurs Res*. 2015;64(4):246-55.
38. Motahari-Tabari N, Ahmad Shirvani M, Shirzad EAM, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Glob J Health Sci*. 2015;7(1):115-21.
39. Mazari FA, Khan JA, Carradice D, Samuel N, Abdul Rahman MN, Gulati S, et al. Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg*. 2012;99(1):39-48.
40. Taylor-Piliae RE, Boros D, Coull BM. Strategies to improve recruitment and retention of older stroke survivors to a randomized clinical exercise trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):462-8.
41. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, Saum KU, Schottker B, Holleczeck B, et al. Medication Underuse in Aging Outpatients with Cardiovascular Disease: Prevalence,

Determinants, and Outcomes in a Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136339.

42. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, Butler J, Kalogeropoulos A, Bauer DC, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. *Atherosclerosis*. 2016;245:181-6.
43. Ortega R, Garcia-Ortiz L, Torcal J, Echevarria P, Vargas-Machuca C, Gomez A, et al. Supervised exercise for acute coronary patients in primary care: a randomized clinical trial. *Fam Pract*. 2014;31(1):20-9.
44. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*. 2013;13(4):857-63.
45. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Spring B, Tian L, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(1):57-65.
46. Tousignant M, Corriveau H, Kairy D, Berg K, Dubois MF, Gosselin S, et al. Tai Chi-based exercise program provided via telerehabilitation compared to home visits in a post-stroke population who have returned home without intensive rehabilitation: study protocol for a randomized, non-inferiority clinical trial. *Trials*. 2014;15:42.
47. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(18):1936-44.
48. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):753-65.

Tabela 1. Descrição dos estudos sobre as intervenções do exercício na DCV do envelhecimento.

Autor/Ano	Grupos (n)	Intervenção	Tempo	Estágio DCV	Resultados Primários
El-Kader et al 2013 (Abd El-Kader, Gari et al. 2013)	AM - 25 AL - 25	Aeróbico moderado Aeróbico leve	03 meses	Sem sintomas	Obesos diabéticos II com melhores respostas das citocinas inflamatórias ao treino moderado
Bo et al 2015 (Bo, Bergland et al. 2015)	GI - 25 GC - 25	Exercício supervisionado	12 semanas 27	Pós revascularização	Teste 6 minutos Distância percorrida na esteira
Cesa et al 2015 (Cesa, Barbiero et al. 2015)	GI - 10 GC - 09	150min/semana Conselhos gerais saúde	semanas ou 6 meses	Prevenção DCV	Atividade física como prevenção de custo baixo para DCV
Chrysohoou et al 2015 (Chrysohoou, Angelis et al. 2015)	GTE - 33 GC - 39	Treinamento de alta intensidade	12 semanas	Falha cardíaca congestiva	Dilatação da aorta Pressão arterial sistólica
Fakhry et al 2015 (Fakhry, Spronk et al. 2015)	GEnR + EX - 106 G + EX - 106	Funcionamento físico, dor corporal e percepção geral da saúde	12 meses	Revascularização endovascular	Distância caminhada
Gencer et al 2016 (Gencer, Auer et al. 2016)	GHardCHD - 559 GCHD - 884 GCVD - 1106	Níveis de resistina	10.1 anos	Taxa de risco de resistina	Associação entre resistina e DCV em idosos
Jakubseviciene et al 2014 (Jakubseviciene, Vasiliauskas et al. 2014)	GI - 57 GC - 60	By-pass + Ex supervisionado By-pass + Ex SEM supervisão	6 meses	By-pass	Melhorar o fluxo sanguíneo periférico, SF-36
Jung et al 2015 (Jung, Park et al. 2015)	GP - 38 G2.5 - 40 G5.0 - 43 G10.0 - 37	DA - 1229 + Exercício	12 semanas	Diabete Mellitus	Redução HbA1c
Lakoski et al 2015 (Lakoski, Savage et al. 2015)	GI - 09 GC - 10	Treinamento + Anti-coagulante	3 meses	Diabete Mellitus	Controle peso, aumento VO2 e atividade física
Li et al 2015 (Li, Xu et al. 2015)	GI - 32 GC - 29	Protocolo de Exercício em casa de baixa intensidade	12 semanas	Fração de ejeção ventricular esquerda	SF-36, Senior fitness test
McDermott et al 2013 (McDermott, Liu et al. 2013)	GHBW - GACC	Protocolo de treinamento em casa	6 meses	Doença arterial periférica	Alterações nos valores teste 6 minutos caminhada
Meid et al 2015 (Meid, Quinzler et al. 2015)	GUnder - 1005 GAppropriate - 449	Uso de medicamentos	2.24 anos	Subutilização de medicamentos com base em critérios cardiovasculares	Consequências clínicas
Motahari et al 2015 (Motahari-Tabari, Ahmad Shirvani et al. 2015)	GE - 27 GC - 26	Treinamento aeróbico	8 semanas	Diabete Mellitus	Cintura/quadril, IMC e Insulina
Mazari et al 2012 (Mazari, Khan et al. 2012)	GPTA - 60 GSPE - 60 GPTA + SPE - 58	Treinamento aeróbico supervisionado	12 meses	Angioplastia	Pressão arterial no tornozelo, distância caminhada e qualidade de vida
Ortega et al 2014 (Ortega, Garcia-Ortiz et al. 2014)	SE - 46 UW - 51	Ciclo ergômetro aeróbico	7 meses	Capacidade funcional	VO ₂ pico
Redfield et al 2013 (Redfield, Chen et al. 2013)	GI - 113 GC - 103	citrato de sildenafila	24 semanas	Falha cardíaca	VO ₂ máx e Teste 6 minutos de caminhada
Santalauria et al 2013 (Santalauria, Caminal et al. 2013)	GI - 146 GC - 146	Exercício aeróbico 75 - 90% FCmáx	10 semanas	Infarto miocárdio	Reincidência

Schneider et al 2011 (Schneider, Pagoto et al. 2011)	GI – 30 GC - 30	Exercício aeróbio	24 semanas	Diabete Mellitus e depressão	Viabilidade e aceitação da intervenção do exercício
Taylor et al 2014 (Taylor, Fletcher et al. 2014)	GHigh – 11 GMod - 10	Exercícios de resistência e força	3 meses	Diabete Mellitus	Força e resistência muscular
Taylor-Piliae et al 2014 (Taylor-Piliae, Boros et al. 2014)	GPropPaga – 31 GÑPaga - 114	Recrutamento e retenção	3 anos	Acidente Vascular	Aderência ao treinamento pós evento cardíaco
Tousignant et al 2014 (Tousignant, Corriveau et al. 2014)	GTele – 120 GCasa - 120	Tai-Chi	8 semanas	Reabilitação cardíaca	Tele reabilitação
Winter et al 2012 (Winter, van der Bom et al. 2012)	GI – 28 GC - 26	Exercício aeróbio	10 semanas	Ventrículo direito sistêmico	VO2pico e PAS repouso

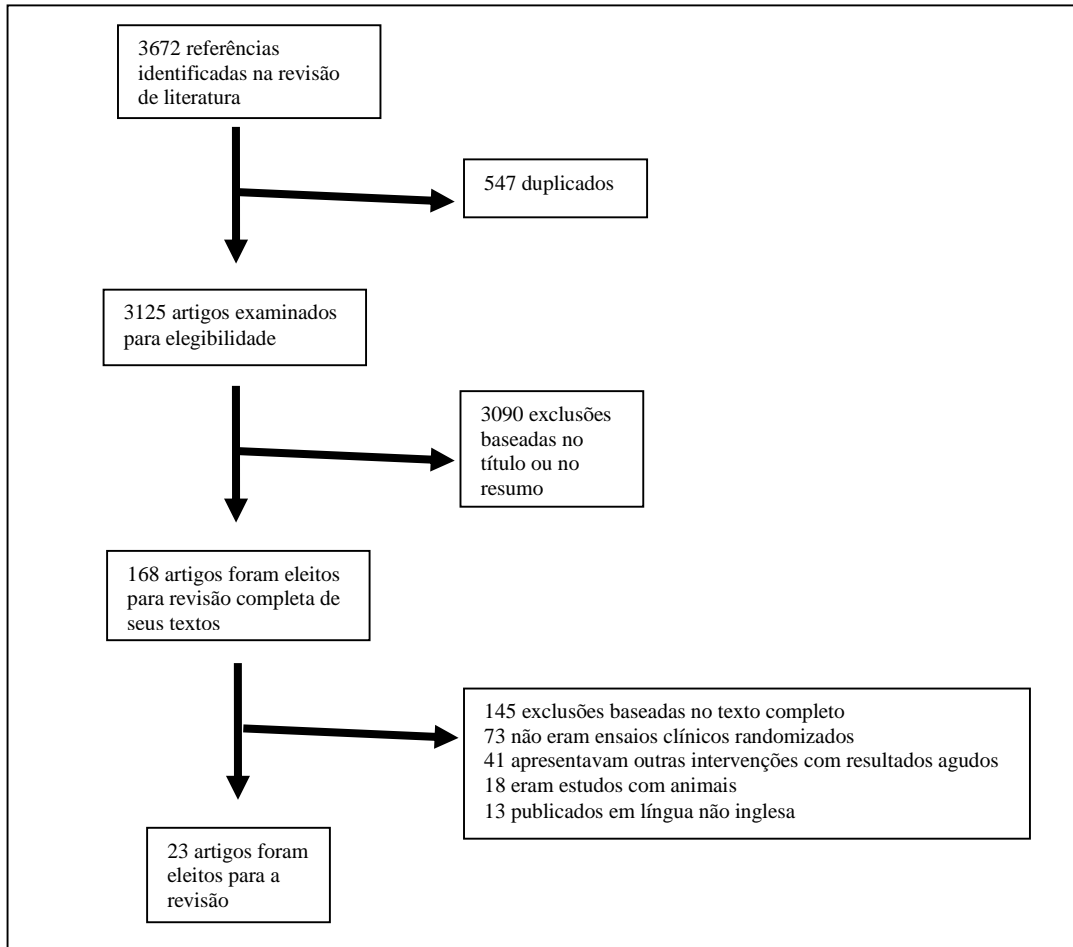


Figura 1. Intervenção do exercício na Doença Cardiovascular: resultados da busca na literatura.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo foram apresentadas as relações entre os marcadores imunológicos (TNF- α , IL-6 e PCR), os marcadores endócrinos (Cortisol, Testosterona e a relação TEST:CORT), as capacidades cronotrópicas (FCmáx, ESFmáx e LV) e os aspectos psicológicos (Questionários BRUMS) em idosos treinados em atividades aeróbias de alto volume que realizaram dois testes máximos com intervalo de 04 horas. Os atletas idosos apresentaram valores individuais das variáveis estudadas condizentes com seus objetivos e fases de treinamento, intensidades e distancias de suas competições e perfis de recuperação, mesmo em períodos de altos volumes semanais e mensais.

O grupo de menor volume (cerca de quatro horas por semana) exibiu uma resposta inflamatória maior induzida pelo aumento da intensidade do exercício, em que PCR aumentou em 60% em comparação ao aumento de 24% no grupo de treinamento de maior volume (cerca de oito horas por semana). A PCR tem sido associada com lesão endotelial e aumento do risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Pai, Pischon et al. 2004)

A atividade da enzima SOD antioxidante diminuiu pós-exercício em ambos os grupos, mas com magnitude diferente de acordo com o histórico de treinamento: um declínio -14% no grupo de menor volume, mas um declínio -20% no grupo de maior volume. Todas as outras respostas para o exercício (por exemplo, plasma TNF- α , IL-6, carbonil e níveis de tiol de proteínas, atividade da GPx, e testosterona e cortisol salivar) foram semelhantes entre os grupos.

Os resultados mostram que a concentração de proteína carbonilada diminuiu da linha de base para a amostra coletada após o segundo teste de esforço máximo, demonstrando um maior apoio à ideia de que estas séries de exercícios não provocaram um aumento substancial no ERO (Espécies Reativas de Oxigênio).

Os programas de treinamento físico que poderiam ser usados para combater "*inflammaging*" e estresse oxidativo também podem influenciar aspectos da função endócrina, quer aguda ou crônica. No presente estudo, não houve alteração (ou, pelo menos, um pequeno, mas estatisticamente não significativo aumento) de cortisol salivar e houve uma diminuição significativa nos níveis de testosterona salivar em resposta ao efeito acumulado dos dois testes de exercício máximo. Enquanto é atraente especular uma pequena resposta a partir do eixo hipotalâmico-pituitário-supra-renal (particularmente no caso de cortisol) está relacionada com a adaptação ao treinamento de exercícios regulares (Struder, Hollmann et al. 1998, Wadley, Chen et al. 2015).

Ao interpretar os resultados deste estudo, deve-se considerar que não avaliamos o controle de mudanças induzidas pelo exercício no volume plasmático. Embora seja possível que uma diminuição no volume de plasma a seguir ao exercício pode ter amplificado alguns dos nossos resultados (por exemplo, em média, o aumento de + 40% no CRP no plasma pós-exercício) outros parâmetros que também aumentaram pós-exercício (por exemplo, plasma total de tióis nos grupos) foram expressos em relação à concentração total de proteína do plasma e, portanto, seria afetada. Além disso, tais mudanças

no volume de plasma só teriam afetado os nossos resultados com magnitude muito modesta, uma vez que tais mudanças de fluido induzida pelo exercício são tipicamente pequenas (por exemplo, 10% mudança) (Zouhal, Jacob et al. 2001). Além disso, não fomos capazes de medir diretamente o consumo de oxigênio e variáveis associadas durante o exercício devido a um erro com o nosso sistema de análise dos gases que não fosse descoberto até que todos os dados fossem coletados. No entanto, com base nos nossos dados do ritmo cardíaco, o exercício era de intensidade máxima.

Como existem diferentes metodologias novos estudos deverão ser apresentados visando confirmar as conclusões deste estudo.

8 CONCLUSÃO

Comparando os atletas idosos envolvidos com treinamento de menor volume (cerca de quatro horas por semana) para aqueles envolvidos em maior volume de treinamento (cerca de oito horas por semana) revela diferentes perfis inflamatórios e redox em repouso e em resposta ao exercício. As diferenças em repouso incluíram o grupo de menor volume apresentando maior CRP (+ 60%), maior proteína carbonílica (+ 23%) e menor atividade SOD (-4%), em comparação com o grupo de maior volume. As diferenças em resposta ao exercício incluíram o grupo de menor volume que exibiu um aumento maior na PCR (+ 60% maior volume, + 24% menor volume do grupo) e menor diminuição na atividade da enzima antioxidante SOD (-20% maior -14% de volume mais baixo). No entanto, mais estudos a respeito desta relação deveriam ser realizados com o objetivo de verificar se o volume semanal de treinamento influencia as respostas imuno-endócrinas e redox. O desenho experimental deste estudo foi desenvolvido para apresentar o VO₂máx como variável de controle da intensidade do exercício, porém o aparelho utilizado demonstrou falhas não permitindo responder esta questão, mas novos estudos deverão ser desenvolvidos para aprofundar os conhecimentos destas relações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adlercreutz, H., M. Harkonen, K. Kuoppasalmi, H. Naveri, I. Huhtaniemi, H. Tikkanen, K. Remes, A. Dessypris and J. Karvonen (1986). "Effect of training on plasma anabolic and catabolic steroid hormones and their response during physical exercise." Int J Sports Med **7 Suppl 1**: 27-28.
- Alessio, H. M., A. H. Goldfarb and R. G. Cutler (1988). "MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat." Am J Physiol **255**(6 Pt 1): C874-877.
- Andersson, J., J. H. Jansson, G. Hellsten, T. K. Nilsson, G. Hallmans and K. Boman (2010). "Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes." Atherosclerosis **209**(2): 601-605.
- Armstrong, L. E. and J. L. VanHeest (2002). "The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology." Sports Med **32**(3): 185-209.
- Benedetti, T. R., L. J. Borges, E. L. Petroski and L. H. Goncalves (2008). "[Physical activity and mental health status among elderly people]." Rev Saude Publica **42**(2): 302-307.
- Berlett, B. S. and E. R. Stadtman (1997). "Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress." J Biol Chem **272**(33): 20313-20316.
- Beshgetoor, D., S. Arrues and K. McGuire (2004). "Effect of competitive training on T-cell mediated immune function in Master's female athletes." Int J Sports Med **25**(7): 553-558.
- Beyer, I., T. Mets and I. Bautmans (2012). "Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **15**(1): 12-22.
- Biswas, S., A. S. Chida and I. Rahman (2006). "Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling." Biochem Pharmacol **71**(5): 551-564.
- Blain, H., A. Jaussent, S. Beziat, A. M. Dupuy, P. L. Bernard, D. Mariano-Goulart, J. P. Cristol, C. Sultan and M. C. Picot (2012). "Low serum IL-6 is associated with high 6-minute walking performance in asymptomatic women aged 20 to 70years." Exp Gerontol **47**(2): 143-148.
- Bori, Z., Z. Zhao, E. Koltai, I. G. Fatouros, A. Z. Jamurtas, Douroudos, II, G. Terzis, A. Chatzinikolaou, A. Sovatzidis, D. Draganidis, I. Boldogh and Z. Radak (2012). "The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle." Exp Gerontol **47**(6): 417-424.
- Bouزيد, M. A., O. Hammouda, R. Matran, S. Robin and C. Fabre (2015). "Influence of physical fitness on antioxidant activity and malondialdehyde level in healthy older adults." Appl Physiol Nutr Metab **40**(6): 582-589.
- Brown, W. M., G. W. Davison, C. M. McClean and M. H. Murphy (2015). "A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults." Sports Med Open **1**(1): 35.

Bruunsgaard, H., E. Bjerregaard, M. Schroll and B. K. Pedersen (2004). "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 **52**(2): 237-241.

Budgett, R. (1998). "Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome." Br J Sports Med **32**(2): 107-110.

Cadore, E. L., M. Izquierdo, S. S. Pinto, C. L. Alberton, R. S. Pinto, B. M. Baroni, M. A. Vaz, F. J. Lanferdini, R. Radaelli, M. Gonzalez-Izal, M. Bottaro and L. F. Kruegel (2013). "Neuromuscular adaptations to concurrent training in the elderly: effects of intrasession exercise sequence." Age (Dordr) **35**(3): 891-903.

Cannon, J. and F. E. Marino (2010). "Early-phase neuromuscular adaptations to high- and low-volume resistance training in untrained young and older women." J Sports Sci **28**(14): 1505-1514.

Chilibeck, P. D., H. Vatanparast, R. Pierson, A. Case, O. Olatunbosun, S. J. Whiting, T. J. Beck, P. Pahwa and H. J. Biem (2013). "Effect of exercise training combined with isoflavone supplementation on bone and lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial." J Bone Miner Res **28**(4): 780-793.

Church, T. S., C. E. Barlow, C. P. Earnest, J. B. Kampert, E. L. Priest and S. N. Blair (2002). "Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men." Arterioscler Thromb Vasc Biol **22**(11): 1869-1876.

Closa, D. and E. Folch-Puy (2004). "Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response." IUBMB Life **56**(4): 185-191.

Croft, L., J. D. Bartlett, D. P. MacLaren, T. Reilly, L. Evans, D. L. Matthey, N. B. Nixon, B. Drust and J. P. Morton (2009). "High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise." Appl Physiol Nutr Metab **34**(6): 1098-1107.

Dato, S., F. De Rango, P. Crocco, G. Passarino and G. Rose (2015). "Antioxidants and Quality of Aging: Further Evidences for a Major Role of TXNRD1 Gene Variability on Physical Performance at Old Age." Oxid Med Cell Longev **2015**: 926067.

Della Gatta, P. A., A. P. Garnham, J. M. Peake and D. Cameron-Smith (2014). "Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly." Brain Behav Immun **39**: 80-86.

Di Meo, S. and P. Venditti (2001). "Mitochondria in exercise-induced oxidative stress." Biol Signals Recept **10**(1-2): 125-140.

Ellman, G. L. (1959). "Tissue sulfhydryl groups." Arch Biochem Biophys **82**(1): 70-77.

Fatouros, I. G. and A. Z. Jamurtas (2016). "Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance." J Inflamm Res **9**: 175-186.

Fatouros, I. G., A. Z. Jamurtas, V. Villiotou, S. Pouliopoulou, P. Fotinakis, K. Taxildaris and G. Delicostantinos (2004). "Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining." Med Sci Sports Exerc **36**(12): 2065-2072.

- Finch, C. E. (2010). "Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition." Proc Natl Acad Sci U S A **107 Suppl 1**: 1718-1724.
- Finkel, T. and N. J. Holbrook (2000). "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing." Nature **408**(6809): 239-247.
- Forsey, R. J., J. M. Thompson, J. Ernerudh, T. L. Hurst, J. Strindhall, B. Johansson, B. O. Nilsson and A. Wikby (2003). "Plasma cytokine profiles in elderly humans." Mech Ageing Dev **124**(4): 487-493.
- Franceschi, C., M. Bonafe, S. Valensin, F. Olivieri, M. De Luca, E. Ottaviani and G. De Benedictis (2000). "Inflamm-aging - An evolutionary perspective on immunosenescence." Molecular and Cellular Gerontology **908**: 244-254.
- Fry, A. C. and W. J. Kraemer (1997). "Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine responses." Sports Med **23**(2): 106-129.
- Fry, A. C., W. J. Kraemer and L. T. Ramsey (1998). "Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining." J Appl Physiol (1985) **85**(6): 2352-2359.
- Gabriel, H., L. Schwarz, G. Steffens and W. Kindermann (1992). "Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities." Int J Sports Med **13**(5): 359-366.
- Ginsburg, G. S., M. O'Toole, E. Rimm, P. S. Douglas and N. Rifai (2001). "Gender differences in exercise-induced changes in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. Ginsburg-gender and exercise-induced lipid peroxidation." Clin Chim Acta **305**(1-2): 131-139.
- Giustarini, D., I. Dalle-Donne, S. Lorenzini, A. Milzani and R. Rossi (2006). "Age-related influence on thiol, disulfide, and protein-mixed disulfide levels in human plasma." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **61**(10): 1030-1038.
- Gleeson, M. (2002). "Biochemical and immunological markers of over-training." J Sports Sci Med **1**(2): 31-41.
- Gleeson, M. (2006). "Can nutrition limit exercise-induced immunodepression?" Nutr Rev **64**(3): 119-131.
- Gokhale, R., S. Chandrashekara and K. C. Vasanthakumar (2007). "Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response." Cytokine **40**(2): 123-127.
- Griffiths, H. R., L. Moller, G. Bartosz, A. Bast, C. Bertoni-Freddari, A. Collins, M. Cooke, S. Coolen, G. Haenen, A. M. Hoberg, S. Loft, J. Lunec, R. Olinski, J. Parry, A. Pompella, H. Poulsen, H. Verhagen and S. B. Astley (2002). "Biomarkers." Mol Aspects Med **23**(1-3): 101-208.
- Guarner-Lans, V., M. E. Rubio-Ruiz, I. Perez-Torres and G. Banos de MacCarthy (2011). "Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease." Exp Gerontol **46**(7): 517-523.

Gutteridge, J. M. and B. Halliwell (2000). "Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future." Ann N Y Acad Sci **899**: 136-147.

Gutteridge, J. M. and B. Halliwell (2010). "Antioxidants: Molecules, medicines, and myths." Biochem Biophys Res Commun **393**(4): 561-564.

Halliwell, B. (1996). "Antioxidants in human health and disease." Annu Rev Nutr **16**: 33-50.

Hansen, J. B., L. Wilsgard and B. Osterud (1991). "Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **62**(3): 157-161.

Heaney, J. L., D. Carroll and A. C. Phillips (2014). "Physical activity, life events stress, cortisol, and DHEA: preliminary findings that physical activity may buffer against the negative effects of stress." J Aging Phys Act **22**(4): 465-473.

Heaney, J. L., A. C. Phillips and D. Carroll (2010). "Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol." Int J Psychophysiol **78**(3): 201-208.

Hideg, E. (2004). "Detection of free radicals and reactive oxygen species." Methods Mol Biol **274**: 249-260.

Hill, E. E., E. Zack, C. Battaglini, M. Viru, A. Viru and A. C. Hackney (2008). "Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect." J Endocrinol Invest **31**(7): 587-591.

Hug, M., P. E. Mullis, M. Vogt, N. Ventura and H. Hoppeler (2003). "Training modalities: over-reaching and over-training in athletes, including a study of the role of hormones." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **17**(2): 191-209.

Jacob, K. D., N. Noren Hooten, A. R. Trzeciak and M. K. Evans (2013). "Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease." Mech Ageing Dev **134**(3-4): 139-157.

Joshi, M. S., L. Tong, A. C. Cook, B. L. Schanbacher, H. Huang, B. Han, L. W. Ayers and J. A. Bauer (2012). "Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival." Cardiovasc Pathol **21**(5): 428-435.

Kellmann, M. (2010). "Preventing overtraining in athletes in high-intensity sports and stress/recovery monitoring." Scand J Med Sci Sports **20 Suppl 2**: 95-102.

Koenig, W., M. Sund, M. Frohlich, H. G. Fischer, H. Lowel, A. Doring, W. L. Hutchinson and M. B. Pepys (1999). "C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992." Circulation **99**(2): 237-242.

Koenig, W. and C. Wanner (1999). "C-reactive protein and coronary artery disease-what is the link?" Nephrol Dial Transplant **14**(12): 2798-2800.

Kraemer, W. J., C. C. Loebel, J. S. Volek, N. A. Ratamess, R. U. Newton, R. B. Wickham, L. A. Gotshalk, N. D. Duncan, S. A. Mazzetti, A. L. Gomez, M. R. Rubin, B. C. Nindl and K.

- Hakkinen (2001). "The effect of heavy resistance exercise on the circadian rhythm of salivary testosterone in men." Eur J Appl Physiol **84**(1-2): 13-18.
- Lac, G. and F. Maso (2004). "Biological markers for the follow-up of athletes throughout the training season." Pathol Biol (Paris) **52**(1): 43-49.
- Levine, R. L., D. Garland, C. N. Oliver, A. Amici, I. Climent, A. G. Lenz, B. W. Ahn, S. Shaltiel and E. R. Stadtman (1990). "Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins." Methods Enzymol **186**: 464-478.
- Lima, L. G., J. M. Bonardi, G. O. Campos, R. F. Bertani, L. M. Scher, P. Louzada-Junior, J. C. Moriguti, E. Ferriolli and N. K. Lima (2015). "Effect of aerobic training and aerobic and resistance training on the inflammatory status of hypertensive older adults." Aging Clin Exp Res **27**(4): 483-489.
- Lopez-Otin, C., M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano and G. Kroemer (2013). "The hallmarks of aging." Cell **153**(6): 1194-1217.
- McGuigan, M. R., A. D. Egan and C. Foster (2004). "Salivary Cortisol Responses and Perceived Exertion during High Intensity and Low Intensity Bouts of Resistance Exercise." J Sports Sci Med **3**(1): 8-15.
- Meeusen, R., M. Duclos, C. Foster, A. Fry, M. Gleeson, D. Nieman, J. Raglin, G. Rietjens, J. Steinacker and A. Urhausen (2013). "Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine." Med Sci Sports Exerc **45**(1): 186-205.
- Navalta, J. W., D. A. Sedlock and K. S. Park (2007). "Effect of exercise intensity on exercise-induced lymphocyte apoptosis." Int J Sports Med **28**(6): 539-542.
- Nordin, T. C., A. J. Done and T. Traustadottir (2014). "Acute exercise increases resistance to oxidative stress in young but not older adults." Age (Dordr) **36**(6): 9727.
- Pai, J. K., T. Pischon, J. Ma, J. E. Manson, S. E. Hankinson, K. Joshipura, G. C. Curhan, N. Rifai, C. C. Cannuscio, M. J. Stampfer and E. B. Rimm (2004). "Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women." N Engl J Med **351**(25): 2599-2610.
- Pedersen, B. K. and H. Bruunsgaard (2003). "Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly." Scand J Med Sci Sports **13**(1): 56-62.
- Pereira, P. M., G. A. da Silva, G. M. Santos, E. L. Petroski and A. A. Geraldes (2013). "Development and validation of anthropometric equations to estimate appendicular muscle mass in elderly women." Nutr J **12**: 92.
- Petibois, C., G. Cazorla, J. R. Poortmans and G. Deleris (2002). "Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: a review." Sports Med **32**(13): 867-878.
- Piacentini, M. F., C. Minganti, A. Ferragina, A. Ammendolia, L. Capranica and G. Cibelli (2015). "Stress related changes during a half marathon in master endurance athletes." J Sports Med Phys Fitness **55**(4): 329-336.
- Powers, S. K. and M. J. Jackson (2008). "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." Physiol Rev **88**(4): 1243-1276.

- Powers, S. K., Z. Radak and L. L. Ji (2016). "Exercise-induced oxidative stress: past, present and future." J Physiol **594**(18): 5081-5092.
- Purvis, D., S. Gonsalves and P. A. Deuster (2010). "Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes." PM R **2**(5): 442-450.
- Radak, Z., M. Atalay, J. Jakus, I. Boldogh, K. Davies and S. Goto (2009). "Exercise improves import of 8-oxoguanine DNA glycosylase into the mitochondrial matrix of skeletal muscle and enhances the relative activity." Free Radic Biol Med **46**(2): 238-243.
- Radak, Z., Z. Bori, E. Koltai, I. G. Fatouros, A. Z. Jamurtas, Douroudos, II, G. Terzis, M. G. Nikolaidis, A. Chatzinikolaou, A. Sovatzidis, S. Kumagai, H. Naito and I. Boldogh (2011). "Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle." Free Radic Biol Med **51**(2): 417-423.
- Radak, Z., H. Naito, T. Kaneko, S. Tahara, H. Nakamoto, R. Takahashi, F. Cardozo-Pelaez and S. Goto (2002). "Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle." Pflugers Arch **445**(2): 273-278.
- Radak, Z., A. W. Taylor, H. Ohno and S. Goto (2001). "Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain." Exerc Immunol Rev **7**: 90-107.
- Radak, Z., Z. Zhao, E. Koltai, H. Ohno and M. Atalay (2013). "Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling." Antioxid Redox Signal **18**(10): 1208-1246.
- Reid, M. B., T. Shoji, M. R. Moody and M. L. Entman (1992). "Reactive oxygen in skeletal muscle. II. Extracellular release of free radicals." J Appl Physiol (1985) **73**(5): 1805-1809.
- Ridker, P. M. (2003). "Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention." Circulation **107**(3): 363-369.
- Rolland, Y., G. Abellan van Kan and B. Vellas (2010). "Healthy brain aging: role of exercise and physical activity." Clin Geriatr Med **26**(1): 75-87.
- Rosmond, R., S. Wallerius, P. Wanger, L. Martin, G. Holm and P. Bjorntorp (2003). "A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern." J Intern Med **254**(4): 386-390.
- Rossi, R., D. Giustarini, A. Milzani and I. Dalle-Donne (2009). "Cysteinylation and homocysteinylation of plasma protein thiols during ageing of healthy human beings." J Cell Mol Med **13**(9B): 3131-3140.
- Sakelliou, A., I. G. Fatouros, I. Athanailidis, D. Tsoukas, A. Chatzinikolaou, D. Draganidis, A. Z. Jamurtas, C. Liacos, I. Papassotiriou, D. Mandalidis, K. Stamatelopoulos, M. A. Dimopoulos and A. Mitrakou (2016). "Evidence of a Redox-Dependent Regulation of Immune Responses to Exercise-Induced Inflammation." Oxid Med Cell Longev **2016**: 2840643.

- Shacham, S. (1983). "A shortened version of the Profile of Mood States." J Pers Assess **47**(3): 305-306.
- Simpson, R. J., A. B. Bigley, G. Spielmann, E. C. LaVoy, H. Kunz and C. M. Bollard (2016). "Human cytomegalovirus infection and the immune response to exercise." Exerc Immunol Rev **22**: 8-27.
- Simpson, R. J., T. W. Lowder, G. Spielmann, A. B. Bigley, E. C. LaVoy and H. Kunz (2012). "Exercise and the aging immune system." Ageing Res Rev **11**(3): 404-420.
- Sjodin, B., Y. Hellsten Westing and F. S. Apple (1990). "Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise." Sports Med **10**(4): 236-254.
- Smilios, I., T. Pilianidis, M. Karamouzis and S. P. Tokmakidis (2003). "Hormonal responses after various resistance exercise protocols." Med Sci Sports Exerc **35**(4): 644-654.
- Smith, L. L. (2000). "Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?" Med Sci Sports Exerc **32**(2): 317-331.
- Stalder, T., C. Kirschbaum, B. M. Kudielka, E. K. Adam, J. C. Pruessner, S. Wust, S. Dockray, N. Smyth, P. Evans, D. H. Hellhammer, R. Miller, M. A. Wetherell, S. J. Lupien and A. Clow (2016). "Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines." Psychoneuroendocrinology **63**: 414-432.
- Stewart, L. K., M. G. Flynn, W. W. Campbell, B. A. Craig, J. P. Robinson, K. L. Timmerman, B. K. McFarlin, P. M. Coen and E. Talbert (2007). "The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein." Med Sci Sports Exerc **39**(10): 1714-1719.
- Struder, H. K., W. Hollmann, P. Platen, R. Rost, H. Weicker and K. Weber (1998). "Hypothalamic-pituitary-adrenal and -gonadal axis function after exercise in sedentary and endurance trained elderly males." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **77**(3): 285-288.
- Suzuki, K., S. Nakaji, M. Yamada, M. Totsuka, K. Sato and K. Sugawara (2002). "Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics." Exerc Immunol Rev **8**: 6-48.
- Toft, A. D., L. B. Jensen, H. Bruunsgaard, T. Ibfelt, J. Halkjaer-Kristensen, M. Febbraio and B. K. Pedersen (2002). "Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans." Am J Physiol Cell Physiol **283**(1): C289-295.
- Tran, Z. V. and A. Weltman (1989). "Generalized equation for predicting body density of women from girth measurements." Med Sci Sports Exerc **21**(1): 101-104.
- Traustadottir, T., S. S. Davies, Y. Su, L. Choi, H. M. Brown-Borg, L. J. Roberts, 2nd and S. M. Harman (2012). "Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness." Age (Dordr) **34**(4): 969-982.
- Tsopanakis, C. and A. Tsopanakis (1998). "Stress hormonal factors, fatigue, and antioxidant responses to prolonged speed driving." Pharmacol Biochem Behav **60**(3): 747-751.
- Turner, J. E. (2016). "Is immunosenescence influenced by our lifetime "dose" of exercise?" Biogerontology.

Turner, J. E., S. J. Bennett, J. A. Bosch, H. R. Griffiths and S. Aldred (2014). "Ultra-endurance exercise: unanswered questions in redox biology and immunology." Biochem Soc Trans **42**(4): 989-995.

Turner, J. E., S. J. Bennett, J. P. Campbell, J. A. Bosch, S. Aldred and H. R. Griffiths (2013). "The antioxidant enzyme peroxiredoxin-2 is depleted in lymphocytes seven days after ultra-endurance exercise." Free Radic Res **47**(10): 821-828.

Urhausen, A., H. H. Gabriel and W. Kindermann (1998). "Impaired pituitary hormonal response to exhaustive exercise in overtrained endurance athletes." Med Sci Sports Exerc **30**(3): 407-414.

Urhausen, A. and W. Kindermann (2002). "Diagnosis of overtraining: what tools do we have?" Sports Med **32**(2): 95-102.

Vaczi, M., S. A. Nagy, T. Koszegi, M. Ambrus, P. Bogner, G. Perlaki, G. Orsi, K. Toth and T. Hortobagyi (2014). "Mechanical, hormonal, and hypertrophic adaptations to 10 weeks of eccentric and stretch-shortening cycle exercise training in old males." Exp Gerontol **58**: 69-77.

Vasconcelos Fde, A., B. A. Cordeiro, C. R. Rech and E. L. Petroski (2010). "Sensitivity and specificity of the body mass index for the diagnosis of overweight/obesity in elderly." Cad Saude Publica **26**(8): 1519-1527.

Vina, J., A. Gimeno, J. Sastre, C. Desco, M. Asensi, F. V. Pallardo, A. Cuesta, J. A. Ferrero, L. S. Terada and J. E. Repine (2000). "Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol." IUBMB Life **49**(6): 539-544.

Vincent, K. R., H. K. Vincent, R. W. Braith, S. L. Lennon and D. T. Lowenthal (2002). "Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly." Eur J Appl Physiol **87**(4-5): 416-423.

Wadley, A. J., Y. W. Chen, S. J. Bennett, G. Y. Lip, J. E. Turner, J. P. Fisher and S. Aldred (2015). "Monitoring changes in thioredoxin and over-oxidised peroxiredoxin in response to exercise in humans." Free Radic Res **49**(3): 290-298.

Wadley, A. J., Y. W. Chen, G. Y. Lip, J. P. Fisher and S. Aldred (2016). "Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans." J Sports Sci **34**(1): 1-9.

Wajswelner, H., B. Metcalf and K. Bennell (2012). "Clinical pilates versus general exercise for chronic low back pain: randomized trial." Med Sci Sports Exerc **44**(7): 1197-1205.

Wendel, A. (1981). "Glutathione peroxidase." Methods Enzymol **77**: 325-333.

World-Health-Organisation. (2010). "Global recommendations on physical activity for health." from http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/.

Zitzmann, M. and E. Nieschlag (2001). "Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs." Eur J Endocrinol **144**(3): 183-197.

Zouhal, H., C. Jacob, F. Rannou, A. Gratas-Delamarche, D. Bentue-Ferrer and P. Del (2001). "Effect of training status on the sympathoadrenal activity during a supramaximal exercise in human." J Sports Med Phys Fitness **41**(3): 330-336.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **OVERTRAINING DE ATLETAS IDOSOS: MARCADORES IMUNES E ENDÓCRINOS** que tem por objetivo verificar os limiares hormonais, imunológicas e de desempenho físico entre idosos ativos induzidos ao treinamento exaustivo de curto prazo. As informações coletadas na entrevista serão utilizadas para proporcionar conhecimentos teórico-práticos aos profissionais de Educação Física, contribuindo para a atuação com atletas idosos de alto rendimento

Recebi do pesquisador as seguintes orientações:

A entrevista será uma conversa onde o pesquisador explanará sobre o desenho do estudo (horário de chegada ao local, horário do início e final dos testes, numero e ordem das coletas) atividades (aquecimentos e alongamentos, tempo de corrida rápida e moderada na esteira) e o preenchimento de um questionário de identificação do treinamento realizado até a avaliação e sem ocorrer a sua gravação e ou filmagem.

Durante a execução dos teste poderão ocorrer algumas situações de desconforto, tais como: O aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento da temperatura corporal e conseqüentemente o aumento da sudorese e a sensação de fadiga corporal e mental. Os benefícios a serem obtidos com os resultados destes testes são: os limites de treinamento (aeróbio e anaeróbio) representado pelos valores de frequência cardíaca, pressão arterial e concentração de lactato, a determinação dos limites de esforço individual visando a progressão no treinamento (relação testosterona:cortisol) e a capacidade de recuperação a partir da demanda do exercício e da resposta imunológica.

Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação no treinamento que já está sendo realizado. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não ira alterar de nenhuma maneira o treinamento já estabelecido. Terei garantida a confidencialidade e o sigilo referentes a minha pessoa, vinculados às informações oferecidas.

Eu, (atleta ou responsável) fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informações a respeito do treinamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. O Professor Dr. Moisés Evandro Bauer (fone: 51 3320 3000 ramal 2347) e o Professor André Luiz Estrela (51 9982 7942) certificaram-se de que todos os dados desta pesquisa referentes ao meu estado de

condicionamento físico serão confidenciais, bem como meu treinamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação posso entrar em contato com o Professor Dr. Luciano Castro, Diretor do Curso de Educação Física e Ciências do Desporto pelo fone: 51 3320 3683 Ramal 4378 ou diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS pelo fone: 51 3320 3345.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento

_____	_____	_____
Assinatura Atleta	Nome Atleta	Data
_____	_____	_____
Assinatura Pesquisador	Nome Pesquisador	Data

ANEXO A Parecer com a aprovação do Projeto de Pesquisa pela Comissão Científica do IGG/PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 08 de outubro de 2012.

Senhor (a) Pesquisador (a) ANDRÉ LUIZ ESTRELA,

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa "OVERTRAINING DE ATLETAS IDOSOS: MARCADORES IMUNES E ENDÓCRINOS".

Solicitamos que providencie os documentos necessários para o encaminhamento do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Salientamos que somente após a aprovação deste Comitê o projeto deverá ser iniciado.

Atenciosamente,

Profa. Carla Helena Schwanke

Coordenadora da CC/IGG

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – CEP: 90.610-000

Fone: (51) 3336-8153 – Fax (51) 3320-3862

E-mail: igg@pucrs.br

www.pucrs.br/igg

ANEXO B - Parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Overtraining de atletas idosos: marcadores imunes e endócrinos

Pesquisador: MOISES EVANDRO BAUER

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12073113.8.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 293.035

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

O objetivo do treinamento esportivo é o aumento e a melhora da performance. Quando intensidade, duração e a carga de trabalho diária dos exercícios são apropriadas, adaptações fisiológicas positivas ocorrem nos músculos e em outros tecidos levando a um aumento da capacidade de performance física. Quando um treinamento excessivo e prolongado é aplicado simultaneamente a uma inadequada recuperação, muitas das alterações fisiológicas positivas associadas com treinamento físico são revertidas. O treinamento ideal apresenta uma linha muito tênue entre uma ótima performance e uma diminuição na performance devido a determinados fatores. Estes fatores apresentam consequências diferenciadas em cada etapa do desenvolvimento humano representado clinicamente por variáveis endócrinas, imunológicas e cronotrópicas. Com o controle e tratamento mais eficaz das doenças crônicas degenerativas houve aumento significativo da expectativa de vida do homem moderno. Este processo de envelhecimento é contínuo durante o qual ocorre declínio progressivo de todos os processos fisiológicos. O envelhecimento apresenta alterações no aparelho cardiovascular e no sistema músculo-esquelético. Atualmente a comunidade científica apresenta certa dificuldade de demonstrar o limite entre o envelhecimento normal e as alterações patológicas que causam a diminuição funcional do organismo. Desta forma durante o processo de envelhecimento o treinamento deve manter um ajuste individualizado caso contrário o quadro apresentado pode ser definido como um aumento no volume ou na intensidade.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@puccrs.br

Continuação do Parecer: 293.035

do treinamento que resulta num longo período de diminuição na performance ou ainda caracterizado pela diminuição da performance específica do esporte associadas com distúrbios de humor. Em algumas situações as alterações no volume ou na intensidade no treinamento não são de grande magnitude e ocorre uma diminuição da performance a curto prazo, mas que é acompanhada dentro de poucos dias por uma recuperação completa ou mesmo um aumento da performance (supercompensação). Assim muitos treinadores afirmam que é necessário induzir o estado de desequilíbrio temporário durante o processo de treinamento. Desde que exista um risco contínuo do desequilíbrio entre treinamento e recuperação, este é um problema comum. As consequências do aumento exagerado do volume e/ou da intensidade de treinamento desenvolvem sintomas que abrangem desde as alterações musculares até os aspectos motivacionais. A patofisiologia deste quadro pode incluir lesão e fraqueza muscular, ativação das citocinas, mudanças hormonais e hematológicas, alterações no humor, depressão psicológica e problemas nutricionais que podem causar diminuição do apetite e diarreia. Entretanto, existem poucos se nenhum marcador confiável que possa impedir o quadro. Os marcadores deste quadro são definidos como as alterações físicas, fisiológicas ou das características psicológicas associadas e os estímulos que precedem ou acompanham o aparecimento da síndrome atual. Conseqüentemente algumas dessas alterações fisiológicas, bioquímicas e imunológicas que são comumente associadas ao treinamento pesado são propostas como potenciais marcadores para a prevenção entre elas podem citar o cortisol plasmático ou salivar em resposta a alta intensidade do exercício, o lactato sanguíneo em resposta ao incremento ou alta intensidade do exercício, as citocinas plasmáticas IL-6, a uréia plasmática, a glutamina plasmática, os esteróides ou as catecolaminas na urina, o cortisol plasmático e a taxa testosterona/cortisol, a taxa CD4+/CD8, a relação neutrófilos/linfócitos, a imunoglobulina salivar e as respostas dos leucócitos aos antígenos. O estudo é caracterizado como transversal, descritivo comparativo, do tipo ex-post-facto e de caráter quantitativo. A população será composta de idosos ativos inscritos na Maratona de Porto Alegre em 2013 e/ou 2014. A amostra será intencional, num total de 40 indivíduos (20 grupo caso e 20 grupo controle) com critérios de inclusão e exclusão, selecionada entre os 20 atletas homens idosos (> 60 anos), inscritos na Maratona de Porto Alegre em 2011 e/ou 2012. A participação dos atletas na pesquisa esta de acordo com a conduta ética das Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. Os critérios de inclusão do estudo serão possuir 60 anos de idade ou mais, estar ativo e ter realizado no mínimo 02 competições nos anos de 2011 e 2012, além de estar inscrito na Maratona de Porto Alegre nos anos de 2013 e/ou 2014. Como critérios de exclusão são apresentados não ter participado de no mínimo 02 competições por ano nos

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

Continuação do Parecer: 293.035

últimos 02 anos e não possuir doença prévia que impossibilite a participação na coleta. A metodologia de avaliação antropométrica e dos marcadores utilizados bem como a descrição da análise dos dados são apresentadas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

- Verificar os limiares hormonais, imunológicas e de desempenho físico entre idosos ativos induzidos ao treinamento exaustivo de curto prazo.

Objetivos Específicos

- Verificar níveis de testosterona total, testosterona livre e cortisol salivares como marcadores endócrinos de super treinamento.

- Verificar os níveis de citocinas plasmáticas, principalmente IL-1 e IL-6, TNF- α e Proteína C Reativa (PCR) como marcadores imunológicos de super treinamento.

- Verificar a alteração nos parâmetros do VO₂máx, tempo de exaustão e da frequência cardíaca como marcadores cronotrópicos de super treinamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos associados à participação na pesquisa, os autores relatam o aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento da temperatura corporal e conseqüentemente o aumento da sudorese e a sensação de fadiga corporal e mental. Como benefícios, a apresentação dos limites de treinamento (aeróbio e anaeróbio) representado pelos valores de frequência cardíaca, pressão arterial e concentração de lactato; a apresentação dos limites de esforço individual visando a progressão no treinamento (relação testosterona:cortisol); e a apresentação da capacidade de recuperação a partir da demanda do exercício e da resposta imunológica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e abrange tema essencial na área de envelhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados estão adequados, incluindo o TCLE

Recomendações:

Projeto adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado, sem pendências ou inadequações

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 293.035

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 04 de Junho de 2013

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681
Bairro: CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (513)320--3345 Fax: (513)320--3345 E-mail: cep@pucrs.br

ANEXO C – Decisão de Aceite de Publicação – JOURNAL OF AGING AND PHYSICAL ACTIVITY

Journal of Aging and Physical Activity - Decision on Manuscript ID JAPA.2016-0219.R1

18-Jan-2017

Dear Dr. Bauer:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "VOLUME EXERCISE IN OLDER ATHLETES INFLUENCES INFLAMMATORY AND REDOX RESPONSES TO ACUTE EXERCISE" in its current form for publication in the Journal of Aging and Physical Activity.

The In Press and MedLine listings should be available approximately 6 weeks from now.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Journal of Aging and Physical Activity, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Phil Chilibeck

Editor in Chief, Journal of Aging and Physical Activity phil.chilibeck@usask.ca

ANEXO D – Decisão de Aceite de Publicação – SCIENTIA MÉDICA

Prezado(a)s autore(a)s:

Seu artigo #25837 foi aceito para publicação na Scientia Medica. Em anexo a última versão revisada pelo editor, que ainda deverá ser submetida à revisão do Abstract pelo revisor de inglês e da lista de referências pela bibliotecária. Após essas revisões, a nova versão será encaminhada para aprovação do(a)s autore(a)s e o aceite definitivo será registrado no sistema. Em caso de dúvida, por favor entrem em contato.

Atenciosamente,

Eleonor G. Lago

Editora

Scientia Medica

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/>



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br