

VAGNER RASO

**Efeito de doze meses de um programa de
exercícios com pesos em parâmetros imunológicos
de mulheres idosas clinicamente saudáveis**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Dra. Valéria Maria Natale

SÃO PAULO

2005

DEDICATÓRIA

A Deus, força maior da união dos 23 pares de cromossomos que recebi, e aos quais, fui geneticamente abençoado.

In memoriam, a Arnaldo Luiz Raso e Rosa Bassi Raso, pela ausência mais do que presente.

A meus irmãos Marcos Alberto Raso e Reinaldo Raso, pela árdua tarefa de sobreviver e conviver às constantes surpresas da existência.

A Laila e a Nina, pela companhia, alegria e presença incondicionais.

AGRADECIMENTOS

A todas as *velhinhas* que compartilharam este projeto e os demais que contribuíram para meu desenvolvimento profissional e, mais do que tudo, pessoal.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por ter concedido bolsa de pesquisa à Dra. Valéria Maria Natale, que possibilitou o desenvolvimento deste projeto.

Em especial, à Dra. Valéria Maria Natale, por compartilhar os anseios, desejos, ilusões e desilusões, além de principalmente, as dificuldades de um projeto desse 'tamanho'.

Ao Dr. Gil Benard, pela contribuição providencial em importantes fases do desenvolvimento do projeto.

Ao Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos, pela sempre pronta disposição, importantes comentários e prazerosas conversas.

Ao Prof. Dr. Alberto José da Silva Duarte, por possibilitar o treinamento laboratorial, assim como o desenvolvimento dos ensaios imunológicos no Laboratório de Investigações Médicas em Alergia e Imunodeficiências (LIM-56).

Ao Prof. Dr. Milton de Arruda Martins, por possibilitar a realização de grande parte do projeto no Ambulatório Geral Didático (AGD) do Prédio dos Ambulatórios (PAMB) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP).

Ao Prof. Dr. Marcos Martins AmatuZZi, por possibilitar a realização do treinamento físico no Laboratório de Estudos do Movimento (LEM) do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP). E ao Prof. Dr. João Gilberto Carazzato, pela prestabilidade e auxílio constantes no desenvolvimento operacional do treinamento físico.

Ao Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho, pelo treinamento referente ao uso e à aplicação do teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCEM). Ao Prof. Paulo Roberto Santos Silva, pelos importantes comentários assim como pelo auxílio na realização dos TCEM. Ao Dr. Milton Hideaki Arai, pelo auxílio na execução dos testes.

Ao Dr. José Maria Santarém e à Dra. Sandra Marcela Mahecha Matsudo, pelos importantes comentários no processo de qualificação.

A Carolina Zomignan, Soraya Ogusuku, Eliazib Sales Bueno, pelo valioso auxílio técnico. Em especial, a Noemia Mie Orii e a Rosângela Maria Araújo, pelo treinamento no uso do citômetro, mas também, pelas alegres conversas.

Aos pesquisadores, funcionários, amigos e colegas do Laboratório de Investigações Médicas em Alergia e Imunodeficiências (LIM-56), pelo agradável convívio e contribuições. Em especial, aos pós-graduandos Kátia Cristina Rocha, Maurício Domingues e Valéria Ferrari, por compartilharem as alegrias e dificuldades; e à Dra. Carla Romano assim como ao Ddo. Jefferson Russo Victor, pelas importantes contribuições e, acima de tudo, pelas prazerosas conversas e boas risadas.

A sempre disposta e prestativa amiga, Profa. Aparecida Regina da Silva.

Aos acadêmicos, da Faculdade de Educação Física do Centro Universitário UniFMU, Adriana Gola Nardi, André Rodrigo Quina, Leandro Vasconcelos da Silva, Marcel Blatner Rocha, Marco Antonio Vazel Caffarena, Paula Ishikawa Toyansk, Ricardo Shimizu Gomes da Costa, Rodrigo Garcia Quito e Soraya Silvério, pelo importante auxílio.

A todos os que inconsciente e não intencionalmente contribuíram mesmo que com apenas um singelo sorriso, cabe que, quando se plantam sementes de felicidade em que outros, além de você, se beneficiam, a colheita é digna e abundante.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*“Determine that the thing can and shall be done,
and then... find the way.”*

Abraham Lincoln

SUMÁRIO

	página
Lista de abreviaturas	xv
Lista de siglas	xvi
Lista de símbolos	xxi
Lista de figuras	xxiii
Lista de tabelas	xxv
Resumo	xxvii
<i>Summary</i>	xxx
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura	11
2.1 Imunossenescência	12
2.1.1 Imunidade Inata	13
2.1.1.1 Células <i>natural killer</i>	15
2.1.2 Imunidade Adquirida	17
2.1.2.1 Linfócitos	18
2.1.2.2 Células virgens e de memória	21
2.1.2.3 Molécula co-estimulatória	23
2.1.3 Apoptose	25
2.2 Senescência Muscular	29
2.3 Imunologia do Exercício	31
2.3.1 Adaptação aguda ao exercício físico	34
2.3.2 Adaptação crônica ao exercício físico	42
3. Objetivos	47
4. Métodos	49
4.1 Seleção das Voluntárias	50
4.1.1 Taxas de desistência	53
4.2 Delineamento do Estudo	54
4.3 Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo	55
4.4 Composição Corporal	56
4.5 Perfil Nutricional	57
4.6 Dispendio energético	57
4.7 Perfil Psicológico	58
4.8. Qualidade de Vida	59
4.9 Força Muscular	60
4.10 Parâmetros Imunológicos	60
4.10.1 Coleta de sangue	61
4.10.2 Separação das células mononucleares	61
4.10.3 Resposta blastogênica de linfócitos	62
4.10.4 Atividade citotóxica e contagem das células <i>natural killer</i>	64
4.10.5 Imunofenotipagem por citometria de fluxo	65
4.11 Parâmetros Bioquímicos, Hematológicos e Urinários ..	68

4.12	Protocolo de Treinamento	68
4.13	Período de Adaptação	71
4.14	Teste de uma Repetição Máxima (1-RM)	72
4.15	Infra-estrutura e Recursos Humanos	74
4.16	Análise Estatística	74
5.	Resultados	76
5.1	Características Gerais das Voluntárias	77
5.2	Aderência	79
5.3	Composição Corporal	79
5.4	Consumo de Oxigênio de Pico	79
5.5	Força Muscular	80
5.6	Controle das Variáveis Intervenientes	82
5.7	Parâmetros Bioquímicos	84
5.8	Análise da Expressão Celular	85
5.9	Resposta Blastogênica de Linfócitos	99
5.10	Atividade Citotóxica das Células <i>Natural Killer</i>	100
6.	Discussão	102
6.1	Composição Corporal	105
6.2	Consumo de Oxigênio de Pico	108
6.3	Força Muscular	111
6.4	Parâmetros Bioquímicos	115
6.5	Variáveis Intervenientes	117
6.6	Análise da Expressão Celular	119
6.6.1	Linfócitos e subpopulações	119
6.6.2	Expressão de marcadores virgens e de memória	122
6.6.3	Expressão de marcadores de ativação celular	125
6.6.4	Expressão de marcador de apoptose (Fas) e molécula co-estimulatória CD28 ⁺	126
6.7	NKCA e Expressão Funcional de CD56 ⁺	128
6.8	Resposta Blastogênica de Linfócitos	131
6.9	Considerações Finais	133
6.10	Limitações	138
7.	Conclusões	140
8.	Anexos	142
9.	Referências	161

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ALB	Concentração de Albumina
BASO	Basófilos
LEU	Leucócitos
LIN	Linfócitos
máx	máximo
MONO	Monócitos
TRI	Triglicerídeos
W	Watts

LISTA DE SIGLAS

%1-RM	Porcentagem do teste de uma repetição máxima
12M	Período doze meses
1-RM	Teste de uma repetição máxima
³ H-timidina	Timidina triciada
6M	Período seis meses
ACTH	do inglês, <i>adrenocorticotropic hormone</i> (adrenocorticotropina)
ADCC	do inglês, <i>antigen-dependent cellular cytotoxicity</i> (citotoxicidade celular dependente de anticorpo)
Adp C	Adiposidade corporal central
Adp P	Adiposidade corporal periférica
Adp T	Adiposidade corporal total
AGD	Ambulatório Geral Didático
AICD	do inglês, <i>activation-induced cell death</i> (morte celular induzida por ativação)
ANOVA	Análise de variância
ASTM	Área de secção transversa muscular
ATP	Adenosina Trifosfato
ATPase	Enzima
Bad	Proteína intra-celular pró-apoptótica
Bax	Proteína intra-celular pró-apoptótica
Bcl-2	Proteína intra-celular anti-apoptótica
Bcl _L	Proteína intra-celular anti-apoptótica
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CD14 ⁺	Monócito
CD152 ⁺	Célula T ativada
CD2 ⁺	Molécula de adesão
CD25 ⁺	Marcador de ativação celular
CD28 ⁺	Molécula co-estimulatória
CD3 ⁺	Linfócito T
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	Células <i>natural killer</i> (exterminadoras naturais)

CD3 ⁻ CD19 ⁺	Linfócito B
CD4 ⁺	Linfócito T auxiliar
CD44 ^{hi}	Marcador de expressão de célula de memória em murina
CD44 ^{io}	Marcador de expressão de célula virgem em murina
CD45RA ⁺	Marcador de expressão de célula virgem
CD45RO ⁺	Marcador de expressão de célula de memória
CD56 ⁺	Marcador de expressão de células <i>natural killer</i>
CD56 ^{bright}	Célula <i>natural killer</i> de baixa atividade citotóxica
CD56 ^{dim}	Célula <i>natural killer</i> de alta atividade citotóxica
CD69 ⁺	Marcador de ativação celular
CD8 ⁺	Linfócito T citotóxico/supressor
CD95 ⁺	Marcador de expressão de apoptose
CLA	do inglês, <i>cutaneous lymphocyte antigen</i> (antígeno linfocitário cutâneo)
CMV	Citomegalovirus
CO ₂	Dióxido de carbono
CON	Grupo controle
CON A	Concanavalina A
CPM	Contagem por minuto
CRH	do inglês, <i>cortisol release hormone</i> (hormônio de liberação do cortisol)
CT	Colesterol Total
DHT	do inglês, <i>delayed hypersensitivity test</i> (hipersensibilidade cutânea tardia)
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Anticoagulante
EUA	Estados Unidos da América
EXP	Grupo experimental
FITC	do inglês, <i>fluorescein isothiocyanate</i> (isotiocianato de fluoresceína)
FM	Faculdade de Medicina
FS	do inglês, <i>forward scatter</i> (dispersão frontal)
GH	do inglês, <i>growth hormone</i> (hormônio de crescimento)

HAART	do inglês, <i>highly active antiretroviral therapy</i> (terapia anti-retroviral de alta atividade)
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	do inglês <i>high density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HIV	do inglês, <i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HLA-DR ⁺	Marcador de ativação celular
HPA	Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal
HSNA	Eixo hipotalâmico-sistema nervoso autonômico
HSP	do inglês, <i>heat shock protein</i>
I	Tipo de fibra oxidativa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IE	Índice de estimulação
IFN- γ	Interferon-gama
IgA	Imunoglobulina A
IGF-1	do inglês, <i>insulin growth factor 1</i> (fator de crescimento insulínico 1)
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
Ila	Tipo de fibra intermediária
IIAB	Tipo de fibra intermediária
Ilb	Tipo de fibra glicolítica
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-15	Interleucina 15
IL-18	Interleucina 18
IL-2	Interleucina 2
IL-3	Interleucina 3
IL-4	Interleucina 4

IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de massa corporal
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
K562	Célula eritroleucêmica
LDL	do inglês <i>low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
LEM	Laboratório de Estudos do Movimento
IgG1FITC+	Controle isotópico
IgG1PCY5+	Controle isotópico
IgG1PE+	Controle isotópico
LIM-56	Laboratório de Investigações Médicas em Alergia e Imunodeficiências
LPL	Enzima lípase lipoprotéica
LPS	Lipopolissacarídeo
MCM	Massa corporal magra
MET	Unidade metabólica de repouso
MHC	do inglês, <i>major histocompatibility complex</i> (complexo principal de histocompatibilidade)
mRNA	Ácido ribonucléico mensageiro
NK	do inglês, <i>natural killer cells</i> (células exterminadoras naturais)
NKCA	do inglês, <i>natural killer cells cytotoxic activity</i> (atividade citotóxica das células exterminadoras naturais)
NKT	do inglês, <i>natural killer T lymphocytes</i> (linfócitos exterminadores naturais T)
OKT3	Anticorpo monoclonal anti-CD3
PBMC	do inglês, <i>peripheral blood mononuclear cells</i> (células mononucleares sanguíneas periféricas)
PE	do inglês, <i>phycoerythrin</i> (ficoeritrina)
PE-Cy-5/PCY-5	do inglês, <i>phycoerythrin-cyanin</i> (composto ficoeritrina-cianina)
PHA	do inglês, <i>phytohemagglutinin</i> (fitohemaglutinina)
POMS	do inglês, <i>profile of mood states</i> (perfil de estados de humor)

PRÉ	Pré-programa
PS	Fosfatidilserina
PSE	Percepção subjetiva de esforço
PWM	Pokeweed
QM	Qualidade muscular
RER	Razão de troca respiratória
RPM	Rotação por minuto
RPMI	Meio de cultura
SC	Sobrecarga
SENIEUR	do inglês, <i>Seniour European</i> (idoso na Europa)
SFB	Soro fetal bovino
SPSS	do inglês, <i>statistical package for the social sciences</i> (pacote estatístico para as Ciências Sociais)
SS	do inglês <i>side scatter</i> (dispersão lateral)
SUS	Serviço Único de Saúde
TCEM	Teste cardiopulmonar de exercício máximo
TCR	do inglês, <i>T cell receptor</i> (receptor de células T)
TLR	do inglês, <i>toll-like receptor</i>
TNF-á	do inglês, <i>tumor necrosis factor á</i> (fator de necrose tumoral á)
TRF	do inglês, <i>terminal restriction fragment</i> (restrição telomérica terminal)
US\$	Dólar americano
USP	Universidade de São Paulo
VCO ₂	Dióxido de carbono produzido
VCORP	Software de Avaliação Física
VO ₂	Oxigênio consumido
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio de pico
WHOQOL-bref	do inglês, <i>World Health Organization quality of life</i> , (questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde – versão curta)

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
\pm	Mais ou menos
	Igual ou menor a
	Igual ou maior a
$^{\circ}\text{C}$	Graus celcius
céls	Células
h	Horas
kcal	Quilocaloría
kg	Quilograma
m	Metros
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
n	Número de voluntários
n ^o	Número
p	Nível de significância
r	Coeficiente de correlação linear de Pearson
rpm	Rotações por minuto
sem	semana
$\hat{\alpha}$	Beta
$\hat{\alpha}$	Gama
μCi	Microcurie
μg	Micrograma
Ca^{2+}	Cálcio

ìl	Microlitro
Cr ⁵¹	Cromo radioativo
kcal·kg ⁻¹ ·15 minutos ⁻¹	Quilocalorias por quilograma a cada 15 minutos
kcal·kg	Quilocalorias por quilograma
células·ml	Células por mililitro
µg·ml	Micrograma por mililitro
mg·dL	Miligrama por decilitro
g·dL	Gramma por decilitro
mil·mm ³	Mil por milímetro cúbico
céls·mm ³	Células por milímetro cúbico
Ci	Curie
kg·m ²	Quilograma por metro ao quadrado
Δ	Delta
mm ³	Milímetro cúbico
cm	Centímetros
ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Mililitro por quilograma por minuto
km·h ⁻¹	Quilômetros por hora
kcal·dia ⁻¹	Quilocalorias por dia
m·min ⁻¹	Metros por minuto
min-sessão ⁻¹	Minutos por sessão
min-dia ⁻¹	Minutos por dia
dias·sem ⁻¹	Dias por semana
mg·dia ⁻¹	Miligrama por dia
1/3	Um terço

LISTA DE FIGURAS

Métodos

Figura 1	Fluxograma das voluntárias no decorrer do estudo	53
Quadro 1	Protocolo SENIEUR (Lightart et al., 1984)	52
Quadro 2	Conjunto de marcadores celulares analisados	66
Quadro 3	Características do protocolo de treinamento	71

Resultados

Gráfico 1	Contagem total de linfócitos das voluntárias do grupo controle em função do tempo	87
Gráfico 2	Contagem total de linfócitos das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	
Gráfico 3	Quantificação da população de linfócitos T (CD3 ⁺) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo	87
Gráfico 4	Quantificação da população de linfócitos T (CD3 ⁺) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo	
Gráfico 5	Contagem de linfócitos B (CD3 ⁻ CD19 ⁺) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo	87
Gráfico 6	Contagem de linfócitos B (CD3 ⁻ CD19 ⁺) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo	87
Gráfico 7	Quantificação da população de células <i>natural killer</i> (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo	88
Gráfico 8	Quantificação da subpopulação linfocitária auxiliar (CD3 ⁺ CD4 ⁺) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo	89
Gráfico 9	Expressão fenotípica de células virgens (CD45RA ⁺) em população de linfócitos T (CD3 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	91
Gráfico 10	Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO ⁺) em população de linfócitos T (CD3 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	91
Gráfico 11	Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO ⁺) em população de linfócitos T (CD3 ⁺) das voluntárias do grupo controle em função do tempo	91
Gráfico 12	Expressão fenotípica de células virgens (CD45RA ⁺) em	91

	subpopulação linfocitária auxiliar (CD3 ⁺ CD4 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	
Gráfico 13	Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO ⁺) em subpopulação linfocitária auxiliar (CD3 ⁺ CD4 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	91
Gráfico 14	Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95 ⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28 ⁺) em população de linfócitos T (CD3 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	94
Gráfico 15	Análise comparativa da quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95 ⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28 ⁺) em população de linfócitos T (CD3 ⁺) entre as voluntárias dos grupos controle e do grupo experimental no período 12M	94
Gráfico 16	Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95 ⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28 ⁺) em subpopulação linfocitária auxiliar (CD3 ⁺ CD4 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	94
Gráfico 17	Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95 ⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28 ⁺) em subpopulação linfocitária citotóxica/supressora (CD3 ⁺ CD8 ⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo	94
Gráfico 18	Expressão fenotípica de células NK maduras com elevada atividade citotóxica de (CD56 ^{dim}) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo	96
Gráfico 19	Expressão fenotípica de marcadores de ativação celular medianos (CD25 ⁺) e tardios (HLA-DR ⁺) em células NK maduras com elevada atividade citotóxica (CD56 ^{dim}) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo	96
Gráfico 20	Análise comparativa da expressão fenotípica de células NK imaturas com baixa atividade citotóxica (CD56 ^{bright}) entre as voluntárias do grupo controle e dos grupos experimental no período 6M	97

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1	Resposta aguda imunomodulatória quantitativa e funcional imediatamente após exercício em idosos	37
----------	---	----

Resultados

Tabela 2	Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) de peso corporal, índice de massa corporal, adiposidade total, central e periférica, massa corporal magra e porcentagem de gordura dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	78
Tabela 3	Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão e delta percentual $[\Delta\%]$) de consumo de oxigênio de pico ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 meses (6M)	80
Tabela 4	Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) do escore de força muscular (kg) dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M) ..	81
Tabela 5	Acompanhamento temporal das variáveis de confusão de acordo com os grupos (controle [CON] ou experimental [EXP])	83
Tabela 6	Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) em parâmetros bioquímicos dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	84
Tabela 7	Efeito de programa de exercícios com pesos em leucócitos (mil/mm^3), linfócitos ($\text{cél}/\text{mm}^3$), células T (CD3^+ [$\text{cél}/\text{mm}^3$]) e suas subpopulações (CD4^+ e CD8^+ [$\text{cél}/\text{mm}^3$]), na razão $\text{CD4}^+:\text{CD8}^+$, e em linfócitos B ($\text{CD3}^-\text{CD19}^+$ [$\text{cél}/\text{mm}^3$]) e células NK ($\text{CD3}^-\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ [$\text{cél}/\text{mm}^3$]) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	86
Tabela 8	Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de células virgens (CD45RA^+) e de memória (CD45RO^+) dos	90

	grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	
Tabela 9	Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de molécula co-estimulatória (CD28 ⁺) e para apoptose (CD95 ⁺) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	93
Tabela 10	Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de ativação celular (CD25 ⁺ , HLA-DR ⁺ , CD69 ⁺) para as subpopulações de células NK (CD56 ^{dim} e CD56 ^{bright}) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M) ..	95
Tabela 11	Efeito de programa de exercícios com pesos na resposta blastogênica linfocitária induzida por PHA e OKT3 (média ± desvio padrão) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)	99
Tabela 12	Efeito de programa de exercícios com pesos na atividade citotóxica das células <i>natural killer</i> (média ± desvio padrão) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 12 meses (12M)	101

RESUMO

Raso V. *Efeito de doze meses de um programa de exercícios com pesos em parâmetros imunológicos de mulheres idosas clinicamente saudáveis* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 194p.

Os exercícios com pesos (EP) representam importante estratégia para diminuir a sarcopenia e melhorar a capacidade funcional para realizar as atividades da vida diária de pessoas idosas. Além disso, os EP têm também sido recentemente sugeridos para restaurar os efeitos da imunossenescência. Portanto, este estudo teve como objetivo determinar o efeito de doze meses de um programa de exercícios com pesos em parâmetros imunológicos funcionais e quantitativos de mulheres idosas clinicamente saudáveis. As voluntárias foram selecionadas de acordo com o protocolo SENIEUR e 38 mulheres clinicamente saudáveis e fisicamente inativas (60 a 77 anos de idade) foram randomicamente divididas em um programa de exercícios com pesos de baixa intensidade (GE: $67,74 \pm 5,28$ anos [n: 28]) ou em um grupo controle (CG: $68,69 \pm 2,98$ anos [n: 14]). O programa de EP foi constituído de 3 séries de 12 repetições a $54,87 \pm 2,37\%$ do teste de uma repetição máxima (1-RM) para cinco diferentes exercícios (supino reto sentado, puxada alta, remada, extensão de joelhos e *leg press*) realizados três vezes por semana durante 12 meses. A atividade citotóxica das células *natural killer* (NKCA), resposta linfoproliferativa à fito-hemaglutinina (PHA) e ao OKT3, quantificação de linfócitos (CD3⁺, CD3⁻CD19⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺), subpopulações linfocitárias (CD4⁺, CD8⁺, CD56^{dim}, CD56^{bright}), assim como de moléculas de expressão celular (CD25⁺, CD28⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁺, CD69⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺) foram determinadas por ensaios imunológicos. As variáveis foram mensuradas a cada 6 meses durante período de um ano (pré-programa [PRÉ], 6 meses [6M] e 12 meses [12M]). A análise estatística demonstrou que o GE incrementou a força muscular em 44,2% e 48,1% após 6 e 12 meses, respectivamente ($p < 0,05$); mas que houve aumento no consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) após 6 meses (14,7%, $p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos (exceto para 20:1 em 12M) ou em função do tempo (exceção para 40:1 em GE) na NKCA assim como na resposta proliferativa independente do mitógeno empregado. Foi observado decréscimo significativo ($p < 0,05$) em GE para a contagem total de linfócitos (PRÉ x 12M), CD3⁺ (PRÉ x 12M), CD3⁺CD4⁺ (PRÉ x 12M), CD3⁻CD19⁺ (PRÉ x 6M), CD3⁺CD45RA⁺ (PRÉ x 6M; PRÉ x 12M), CD3⁺CD45RO⁺ (PRÉ x 12M; 6M x 12M), CD4⁺CD45RA⁺ (PRÉ x 6M), CD4⁺CD45RO⁺ (PRÉ x 12M; 6M x 12M), CD3⁺CD95⁺CD28⁺ (PRÉ x 6M), CD4⁺CD95⁺CD28⁺ (PRÉ x 6M), CD8⁺CD95⁺CD28⁺ (PRÉ x 12M) e para CD56^{dim}CD25⁺HLA-DR⁺ (6M x 12M). O GC também demonstrou diminuição significativa ($p < 0,05$) na contagem total de linfócitos (PRÉ x 12M), CD3⁻CD19⁺ (PRÉ x 6M; PRE x 12M), CD3⁻CD16⁺CD56⁺ (PRÉ x 12M; 6M x 12M), CD3⁺CD45RO⁺ (PRÉ x 12M) e para CD56^{dim} (PRÉ x 12M). É possível que outra variável independente, que não o programa de exercícios com pesos e/ou alguma tendência sazonal tenham influenciado os resultados devido ao fato de ambos os grupos terem apresentado menores níveis de expressão celular durante o período do estudo. Os resultados

deste estudo permitem concluir que doze meses de um programa de exercícios com pesos de leve intensidade são suficientes para incrementar a força muscular assim como o consumo de oxigênio de pico, mas não para melhorar parâmetros imunológicos funcionais e quantitativos de mulheres idosas clinicamente saudáveis. Portanto, possivelmente sugerindo que o 'limiar de efeito' nos parâmetros imunológicos de mulheres idosas clinicamente saudáveis seja dependente do estímulo e/ou maior do que o necessário para incrementar a força muscular e/ou o VO_{2pico} .

Descritores: Mulheres; Idoso; Terapia por Exercícios/métodos;
Levantamento de Peso; Linfócitos/imunologia; Consumo de Oxigênio;
Seguimentos.

SUMMARY

Raso V. Effect of twelve months of resistance training program on immunological parameters of clinically healthy elderly women [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 194p.

Resistance training program represents an important strategy to reduce sarcopenia, improving muscle strength and mass, and consequently, functional capacity to perform activities of daily living in elderly people. Additionally, resistance training program has been also recently suggested to restore the deleterious effects of aging process on immune system. Thus, the aim of this study was to determine the effect of twelve months of light resistance training program on functional and quantitative immunological parameters of clinically healthy elderly women. Volunteers were selected by SENIEUR protocol and thirty-eight clinically healthy untrained females (aged 60-77 year-old) were randomly assigned to either a light resistance training program (RTP: 67.74 ± 5.28 year-old [n: 28]) or a control group (CG: 68.69 ± 2.98 year-old [n: 14]). The RTP consisted of three sets of twelve repetitions at $54.87 \pm 2.37\%$ of one repetition maximum test (1-RM) for five different exercises (seated bench press, latissimus pull down, seated row, leg extension and leg press) performed three times per week during twelve months. Natural killer cell cytotoxic activity (NKCA), lymphoproliferative response to the phytohemagglutinin (PHA) and OKT₃, and quantification of the lymphocytes (CD3⁺, CD19⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺) and subpopulations (CD4⁺, CD8⁺, CD56^{dim}, CD56^{bright}) as well as cellular expression molecules (CD25⁺, CD28⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁺, CD69⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺) were determined by immunological assays. Variables were measured each 6 months during one year (pre-program [PRE], 6 months [6M] and 12 months [12M]). Statistical analysis showed that RTP volunteers increased muscle strength in 44.2% and 48.1% after 6 and 12 months, respectively ($p < 0.05$), whilst there was increased in maximal oxygen peak (VO_{2peak}) after only 6 months (14.7%, $p < 0.05$). There were no statistically significant differences between both groups (unless 12M for the 20:1) or according to the time (unless 40:1 for RTP) when NKCA was analyzed. RTP group preserved lymphoproliferative response, while CG increased significantly the lymphoproliferative response to the PHA and OKT₃. There were statistically significant decrease ($p < 0.05$) for RTP volunteers to the total lymphocytes (PRE x 12M), CD3⁺ (PRE x 12M), CD3⁺CD4⁺ (PRE x 12M), CD3⁻CD19⁺ (PRE x 6M), CD3⁺CD45RA⁺ (PRE x 6M; PRE x 12M), CD3⁺CD45RO⁺ (PRE x 12M; 6M x 12M), CD4⁺CD45RA⁺ (PRE x 6M), CD4⁺CD45RO⁺ (PRE x 12M; 6M x 12M), CD3⁺CD95⁺CD28⁺ (PRE x 6M), CD4⁺CD95⁺CD28⁺ (PRE x 6M), CD8⁺CD95⁺CD28⁺ (PRE x 12M), and to the CD56^{dim}CD25⁺HLA-DR⁺ (6M x 12M). GC volunteers also showed statistically significant decrease ($p < 0.05$) to the total lymphocytes (PRE x 12M), CD3⁻CD19⁺ (PRE x 6M; PRE x 12M), CD3⁻CD16⁺CD56⁺ (PRE x 12M; 6M x 12M), CD3⁺CD45RO⁺ (PRE x 12M), and to the CD56^{dim} (PRE x 12M). It is possible that the other independent variable, which not the RTP, and/or some seasonal tendency have influenced the results because to the fact of both groups had presented lower cell expression levels during the period of the study. The results of this study permit to conclude that twelve months of light RTP were sufficient to increase

muscle strength and maximal oxygen peak, but not to improve functional and quantitative immunological parameters of clinically healthy elderly women. Thus, possibly suggesting that the 'threshold of effects' on immunological parameters on clinically healthy elderly women would be dose-response dependent and/or could be rather than that to increase muscle strength and/or maximal oxygen peak.

Keywords: Aged; Exercise Therapy/methods; Weight Lifting; Lymphocytes/immunology; Women; Oxygen Consumption; Follow-Up Studies.

1 INTRODUÇÃO

O incremento do número de indivíduos na faixa etária acima de 60 anos é um fenômeno mundial. No Brasil, atualmente, existem cerca de 15,8 milhões de pessoas acima de 60 anos de idade, representando 9% da população total, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2003).

O mesmo Instituto (IBGE, 1998) projeta que este grupo apresentará aumento de cerca de quatro vezes maior quando comparado à população total no período entre 1980 e 2020. Isso representa um incremento de 275% no número de pessoas idosas, enquanto a população total experimentará aumento de apenas 67% (Chaimowicz, 1997).

A *transição demográfica*, processo que caracteriza o fenômeno do envelhecimento populacional, ocorre em decorrência do declínio progressivo na taxa de fecundidade total (6,7 crianças nascidas por mulher entre as décadas de 1940 e 1960 para 2,5 em 1990 [Monteiro, Alves, 1995]) associado com o controle mais eficiente de doenças infecto-contagiosas, assim como com o desenvolvimento de novas terapias que incrementam a sobrevivência de indivíduos portadores de doenças crônico-degenerativas (Manfredi, 2002; Kramer, 1996; Mittelmark, 1994).

Por conseguinte, existe concomitantemente aumento na esperança de vida ao nascer que foi para cerca de 70,5 anos na região sudeste brasileira (Chaimowicz, 1997). Embora isso não necessariamente represente anos de vida ajustados à qualidade em razão de o envelhecimento, na maioria dos casos, inclinar-se ao processo patológico, na tênue fronteira que o separa do fisiológico (Bortz, 1996).

O *envelhecimento* pode ser caracterizado como um processo contínuo de remodelação e perda progressiva das capacidades fisiológicas, com diferentes magnitudes e singularidades nos distintos sistemas e às diversas espécies, sendo dependente da exposição fenotípica de fatores ambientais, além da carga genética que culmina em morte (Marcotte, Wang, 2002; Holliday, 1998; Dice, 1993).

Diversas teorias tentam explicar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na gênese do envelhecimento, desde a da (I) evolução da espécie, (II) manutenção do organismo, (III) reprodução, manutenção e longevidade até (IV) a das doenças associadas à idade (Holliday, 1998; Dice, 1993). No entanto, ainda não parece haver uma única teoria que isolada represente completamente o complexo processo de envelhecimento, senão o somatório de várias.

A habilidade finita de replicação celular, acompanhada do aumento de ocorrência de mutações no e do decréscimo da capacidade de reparo do ácido desoxirribonucléico (DNA), assim como, do encurtamento telomérico, estão entre as causas mais predominantes (Marcotte, Wang, 2002; Pawelec,

Solana, 2001; Holliday, 1998; Dice, 1993). Além disso, fatores como o comprometimento da hematopoese (Globerson, 1999), distúrbio de estimulação via molécula CD28⁺ (Pawelec, 2000; Boucher et al., 1998), ativação via fluxo de Ca²⁺ e atrofia tímica (Pawelec et al., 1999), além de incremento na morte celular programada (isto é, *apoptose*) (Campisi, 2003; McLeod, 2000), também, têm sido implicados, mas, sobretudo, sobretudo na gênese da *imunossenescência* (Tarazona et al., 2002; Pawelec, Solana, 2001).

A *imunossenescência* representa um processo contínuo de desregulação imunológica que possui impacto biológico e clínico (Tarazona et al., 2002; Potestio et al., 1999), como conseqüência, existe aumento na incidência de infecções, neoplasias e manifestações de auto-imunidade na população idosa (Pawelec et al., 1999). Por isso, Holliday (1998) propõe que mesmo que a teoria imunológica do envelhecimento não seja necessária e diretamente associada à causa do envelhecimento e/ou à longevidade, o sistema imunológico representa um mecanismo vital para a manutenção da sobrevivência.

O envelhecimento *per se* torna o indivíduo não apenas mais susceptível ao maior número, como também à maior gravidade das doenças, por causa principalmente da menor aderência, tolerância e responsividade ao tratamento e às complicações inerentes à interação medicamentosa nesse período da vida (Noble, 2003; Gerber, Hollister, 1996; Martin, Turker, 1994).

No envelhecimento, também é observado impacto negativo na capacidade funcional para realizar as atividades da vida diária. Em uma amostra de 1.557 pessoas com idade superior a 60 anos, residentes no município de São Paulo, Medina verificou que: 1) 27% dos idosos não conseguiam utilizar os serviços de transporte metropolitano independentemente; 2) 10,5% tinham dificuldade para se deslocar fora de suas casas, tomar remédios e preparar refeições; 3) cerca de 4,9% eram incapazes de se vestir; 4) 3,6% não deitavam ou se levantavam de uma cama sem auxílio, assim como não conseguiam ir ao banheiro e 5) 1,7% não tinham capacidade sequer para se alimentarem sozinhos.

Isso parece resultar da diminuição da força e da massa musculares, especialmente, dos membros inferiores, além do decréscimo da flexibilidade, principalmente em decorrência da diminuição da elasticidade dos tendões, ligamentos e das cápsulas articulares (Roubenoff, Hughes, 2000; Lexell et al., 1988). Bassey et al. (1992) sugerem que a potência de extensão dos joelhos pode explicar cerca de 42% a 77% do desempenho em atividades, como levantar da cadeira, subir escada e velocidade de caminhada.

A demanda econômica da maior longevidade associada à maior incidência de doenças e de incapacidade funcional torna-se assustadora, visto que os indivíduos não podem desfrutar dos anos de vida adquiridos com independência e saúde. No Brasil, as estatísticas do Serviço Único de Saúde (SUS) demonstraram que, entre 1984 e 1991, paralelo ao crescimento no número de internações hospitalares (52%), houve

incremento de 285% nas despesas com internações. O custo médio por internação aumentou de US\$ 83,40 para US\$ 350,00, de 1984 para 1997, nos indivíduos localizados na faixa etária entre 60 a 69 anos (Chaimowicz, 1997).

Por outro lado, a proposição de que a atividade física induz inúmeros efeitos que, como resultado final, contribuem positivamente para a qualidade de vida, em especial do indivíduo idoso, é consensual na literatura (American College of Sports Medicine, 1998). Além disso, ao contrário da terapia medicamentosa, a atividade física possui o potencial de exercer melhora sem provocar efeitos colaterais (Shephard, 1991).

Nesse sentido, Medina (1993) também demonstrou que a manutenção de uma posição economicamente ativa na sociedade implica em maior independência funcional; voluntários idosos economicamente ativos, assim como donas de casa possuíam nenhuma ou pouca limitação para realizar atividades básicas da vida diária, quando comparados aos voluntários aposentados ou pensionistas independente da presença de doenças.

Shephard (1991) emprega duas alusões para sugerir que o fardo econômico do indivíduo idoso fisicamente ativo é menor que o de seu semelhante sedentário. Primeiro, o indivíduo fisicamente ativo levará mais tempo para alcançar a incapacidade e/ou dependência funcional, necessitando, portanto, de cuidados médicos, tanto agudos como crônicos apenas nos anos finais de vida. Finalmente, é provável que a atividade física

para o indivíduo idoso fisicamente ativo sirva como fator protetor, de modo que o idoso não sobreviva ao ponto de requerer cuidados médicos especiais e/ou ao ponto de alcançar falência funcional.

Nos últimos anos, o emprego dos exercícios com pesos em um programa bem delineado para preservar a saúde ou como estratégia terapêutica tem sido documentado (Graves, Franklin, 2001). O crescente interesse nessa modalidade ocorre em razão do acúmulo de evidências científicas demonstrando que baixos níveis de força e potência muscular têm sido associados com incremento na incapacidade para realizar as atividades básicas e instrumentais da vida diária (Guralnick et al., 2000), na prevalência de problemas funcionais (Brill et al., 2000), assim como no risco de mortalidade por todas as causas (Katzmarzyk, Craig, 2002).

Metter et al. (2002) demonstraram, em estudo prospectivo de 25 anos acompanhando 1.071 homens acima de 40 anos de idade, que o declínio para homens com idade inferior a 60 anos e os menores valores de força muscular, para homens com idade igual ou superior a 60 anos representaram os principais fatores de risco para mortalidade por todas as causas independente do nível de atividade física e massa muscular, permitindo aos autores sugerir que o nível de força muscular é menos importante para predizer o risco de mortalidade por todas as causas em homens 'jovens' devido eles possuírem uma reserva funcional muito acima dos limiares de dependência funcional. Por outro lado, a manutenção de

níveis satisfatórios de força em idades mais avançadas é bastante importante para evitar a migração para grupos de falência funcional.

No entanto, em relação aos benefícios associados ao exercício no sistema imunológico, na fase atual do conhecimento, há enorme carência de estudos que comprovem integralmente a hipótese de que o exercício independente do tipo (ainda menor é a quantidade de estudos com exercícios com pesos) melhore a resposta imunológica de pessoas idosas.

A maioria dos estudos caracteriza-se por delineamento transversal em que se analisa a resposta aguda de uma única sessão de exercícios em determinado parâmetro imunológico (McFarlin et al., 2004; Ceddia et al., 1999; Mazzeo et al., 1998; Cannon et al., 1994; Fiatarone et al., 1989) ou se compara a resposta imunológica de repouso de indivíduos fisicamente ativos com a de sedentários (Arai, 2004; Buyukyazi, 2004; Jankord, Jemiolo, 2004; McFarlin et al., 2004; Ogawa et al., 2003; Gueldner et al., 1997; Shinkai et al., 1995; Nieman et al., 1993a).

Outros estudos caracterizam-se por delineamento com intervenção em que voluntários ou animais são submetidos a um programa específico de exercícios, mas esses são poucos em número e de curta duração (Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Woods et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Paw et al., 2000; Flynn et al., 1999; Lu et al., 1999; Woods et al., 1999; Rall et al., 1996ab; Nieman et al., 1993b; Nasrullah, Mazzeo, 1992). Nesse caso, existem seis estudos que tentaram detectar as repercussões de um programa de exercícios com pesos no sistema imunológico de pessoas

idosas (Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999; Rall et al., 1996ab). Independente da modalidade de treinamento, só existe um único estudo de longa duração, mas com pouco rigor no controle do programa de exercícios (Drela et al., 1994).

Alguns desses estudos têm sugerido preservação de algum parâmetro da função imunológica em pessoas fisicamente ativas, pois identificaram maior resposta proliferativa (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995) e responsividade de linfócitos T (Gueldner et al., 1997), menor declínio na contagem relativa de células *natural killer* e nos níveis séricos de imunoglobulina A (IgA) e de IgM (Buyukyazi, 2004), além de menores níveis de interleucina (IL) 3, IL-6 e IL-12 (Arai, 2004), e maiores níveis de IL-2, IL-4, interferon-gama (IFN- γ) (Shinkai et al., 1995) e de IL-10 (Jankord, Jemiolo, 2004).

Enquanto outros têm identificado repercussão imunológica significativa como efeito induzido por programa de exercícios na expressão intracelular de IL-2 em linfócitos T (Drela et al., 2004) e decréscimo da expressão muscular de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) como resultado de programa de exercícios com pesos somente (Greiwe et al., 2001) ou associado com acetato de megestrol e/ou testosterona nos níveis séricos de TNF- α (Lambert et al., 2003).

No entanto, os resultados não são necessariamente reproduzidos nos demais estudos, comparando diferentes níveis de atividade física (McFarlin et al., 2004; Ogawa et al., 2003; Paw et al., 2000) e, muito menos, quando o

efeito crônico induzido pelo programa de exercícios é considerado, tanto em humanos (Woods et al., 1999; Flynn et al., 1999; Rall et al., 1996ab) como em animais (Woods et al., 2003).

Desse modo, faz-se necessária a realização de estudos que explorem o tipo, a intensidade e a quantidade total de exercícios necessários para incrementar a função imunológica do idoso. Visto que os exercícios com pesos otimizam a força muscular em indivíduos idosos, conseqüentemente, melhorando a capacidade funcional, este estudo tem como objetivo analisar os benefícios de um programa de exercícios com pesos no sistema imunológico de pessoas idosas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Imunossenescência

O sistema imunológico tem o papel fundamental de defender a integridade do organismo, fornecendo a base essencial para a discriminação do que é próprio daquilo que não é próprio (Chaplin, 2003), exercendo, assim, papel primordial na manutenção do equilíbrio do meio interno.

O avanço da idade é associado a um processo contínuo de remodelação do sistema imunológico que tem sido denominado como *imunossenescência* (Potestio et al., 1999) que pode propiciar incremento na susceptibilidade à doenças infecciosas, distúrbios de auto-imunidade e câncer (Pawelec et al., 1999).

As evidências científicas disponíveis postulam a ocorrência de desregulação quantitativa e funcional, tanto *in vitro* como *in vivo* em parâmetros imunológicos celulares e humorais que comprometem desde a imunidade inata (Butcher, Lord, 2004) até a adaptativa (Pawelec et al., 1999). Mas, enquanto a imunidade adaptativa expressa decréscimo da

capacidade de responsividade com o envelhecimento, a imunidade inata está supra-regulada (DeVeale et al., 2004).

Além disso, as alterações ocasionadas em outros sistemas como, por exemplo, nervoso e endócrino, incrementam ainda mais o impacto biológico e clínico da imunossenescência e repercutem negativamente na capacidade do indivíduo responder adequada e eficientemente aos diferentes agentes estressores, que em conjunto caracterizam uma condição que tem sido conhecida como *neuroimunoendocrinossenescência* (Straub et al., 2001).

Diante desses fatores, o estudo das alterações imunológicas associadas à idade não pode ser abordado sem se considerar o protocolo SENIEUR (Ligthart et al., 1984). Este protocolo foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores europeus com o propósito de diferenciar as alterações imunológicas intrínsecas ao envelhecimento fisiológico daquelas relacionadas às doenças subjacentes ou ao uso de drogas que exerçam influência na função imunológica. Para tanto, o protocolo baseia-se em informações clínicas e dados laboratoriais, mas não considera importantes fatores, como tabagismo, estresse e estado nutricional.

2.1.1 Imunidade Inata

O organismo idoso está exposto a maior susceptibilidade às infecções que podem também ocorrer devido ao decréscimo da eficiência de barreiras

físicas, tais como: da pele ou da camada epitelial e dos tratos gastrintestinal, geniturinário e respiratório (DeVeale et al., 2004).

Além das alterações que ocorrem nas barreiras naturais, também são observadas modificações nas células do sistema imune natural e de seus produtos. A função fagocítica é o mecanismo primário em que o sistema imune elimina a maioria dos microrganismos patogênicos extracelulares, e os macrófagos e granulócitos desempenham papel crítico na resistência primária a doenças infecciosas. As infecções virais e bacterianas representam algumas das principais causas de doença e morte no idoso devido à função dos macrófagos e dos granulócitos estar deteriorada com o avanço da idade (Plowden et al., 2004; Di Lorenzo et al., 1999).

Além disso, defeitos da função fagocítica de macrófagos órgão-específico têm sido descritos. O número absoluto de macrófagos não diminui em idosos, porém, um maior número de macrófagos é requisitado para desencadear uma ótima resposta de linfócitos T (Pawelec et al., 2002). No entanto, a capacidade das células mononucleares em produzir citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e o TNF- α incrementa com a idade, tanto em indivíduos idosos como em centenários (Pawelec et al., 2002; Rink et al., 1998).

Alguns estudos sugerem que os neutrófilos apresentam decréscimo geral de suas atividades. Ocorre preservação ou redução da fagocitose, assim como da quimiotaxia e da degranulação, além de preservação ou discreta diminuição da atividade lítica intracelular (Fulop et al., 2004).

Para Plowden et al. (2004), o decréscimo da expressão e da função de receptores de padrão de reconhecimento (especificamente, *toll-like receptor* [TLR]) limitam a capacidade de o indivíduo idoso, inicialmente, desenvolver sintomas clínicos clássicos de doenças infecciosas, assim como induzir resposta imunológica adequada à infecção, podendo retardar o diagnóstico e intervenção apropriados que, como consequência, incrementam a gravidade da doença.

2.1.1.1 Células *natural killer*

As células *natural killer* (NK) representam grandes linfócitos granulares definidos pelo fenótipo de superfície CD3⁻, CD16⁺ (FcγRIIIa), CD56⁺ (N-CAM) que estão envolvidas no reconhecimento e lise de células acopladas a anticorpos, células infectadas por vírus e algumas bactérias intracelulares, assim como por células que não apresentam moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (Papamichail et al., 2004).

O aumento na concentração de Ca²⁺ na membrana plasmática via canais de abertura específicos é essencial à citotoxicidade por exocitose granular (Ayub, Hallett, 2004) que representa o principal mecanismo de ação das células NK e outras com potencial citotóxico (linfócitos T NK [NKT] e CD3⁺CD8⁺) (Papamichail et al., 2004). Seaman (2000) descreve que as células NK ainda se utilizam de um mecanismo de indução de apoptose por

meio de receptores de morte celular para provocar lise de células sensíveis à NK.

Essa capacidade de atividade citotóxica das células NK (NKCA) caracteriza-se por ser irrestrita ao MHC, isto é, independe da ligação do peptídeo antigênico ao MHC – na qual se forma o complexo MHC:peptídeo – e, por conseguinte, de sua apresentação, para ser deflagrada (Yokoyama et al., 2004).

A porcentagem e o número absoluto de células NK aumentam com a idade, mas, apesar do progressivo aumento não ocorre incremento correspondente da NKCA ou da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Ao contrário, parece haver declínio da NKCA, quando corrigida pelo número total de células (Solana et al., 1999).

No entanto, estudos desenvolvidos com indivíduos centenários demonstram NKCA similar à de indivíduos jovens, sugerindo que a preservação da função das células NK seria um dos pré-requisitos para um indivíduo tornar-se centenário (Franceschi et al., 1995; Sansoni et al., 1993). Em paralelo, de forma similar ao que acontece com as células CD3⁺, verifica-se alteração fenotípica dessas células, havendo aumento do número de células NK maduras, ou seja, com o fenótipo CD56^{dim} e menor quantidade de células NK imaturas, isto é, CD56^{bright} (Solana et al., 1999).

Estudos demonstram que as diferenças não se restringem apenas à expressão fenotípica de CD56^{dim} e CD56^{bright}, mas também apresentam a existência de distinções funcionais. As células CD56^{dim} possuem baixa

expressão de CD56⁺ e constituem 90% a 95% do total de NK, sendo altamente citotóxicas, enquanto as células CD56^{bright} têm elevada expressão de CD56⁺, mas, baixo potencial citotóxico. Além disso, expressam níveis elevados de marcadores de superfície CD25⁺, CD94/NKG-2 lectina tipo C e HLA-DR⁺ e baixos níveis de CD69⁺ (Papamichail et al., 2004; Cooper et al., 2001; Solana, Mariani, 2000; Solana et al., 1999).

Ogata et al. (1997) sugerem que a NKCA poderia ser um parâmetro considerado como preditor de mortalidade em idosos. Os autores encontraram que a baixa citotoxicidade das células NK considerada, tanto em valores absolutos como individualmente corrigido pelo número de células, foi o único parâmetro que se correlacionou com a história prévia de infecção grave ou de morte por causa de infecção no grupo idoso.

Resumidamente, as principais alterações associadas ao envelhecimento na imunidade inata são: 1) incremento no número de células NK; 2) decréscimo da NKCA; 3) alterações funcionais em neutrófilos; 4) distúrbios funcionais de macrófagos, inclusive, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por células mononucleares.

2.1.2 Imunidade Adquirida

O processo natural de envelhecimento está associado com a preservação da hematopoese, muito embora pareça existir decréscimo da

capacidade em enfrentar estresse hematopoético (como, por exemplo, sangramento). Isso sugere possível comprometimento da função hematopoética das células progenitoras primordiais que poderia contribuir para a imunossenescência de três maneiras: 1) decréscimo da capacidade de auto-renovação do *pool* de células progenitoras primordiais; 2) diminuição da capacidade de gerar novas células sanguíneas e 3) redução celular associada à linfopose (Globerson, 1999).

2.1.2.1 Linfócitos

O declínio funcional de linfócitos T (CD3⁺) e de suas subpopulações (CD4⁺ e CD8⁺) durante o processo de envelhecimento representa alguns dos principais componentes da imunossenescência (Pawelec et al, 1999).

Boucher et al. (1998) detectaram decréscimo de aproximadamente 58% na capacidade máxima linfoproliferativa de células CD3⁺ entre culturas de indivíduos adultos e centenários. Existem estudos sugerindo que o comprometimento funcional de CD3⁺ pode estar associado ao nível de transdução de sinal para os componentes dos receptores de células T (TCR) (Neuber et al., 2003; Chakravarti et al., 1998; Quadri et al., 1996).

Ocorrem alterações numéricas na contagem total de células T (CD3⁺) e de suas subpopulações auxiliar (CD4⁺) e citotóxica/supressora (CD8⁺). Entretanto, estas alterações não são significativas e, muito menos, exercem repercussão clínica (Pawelec et al., 2002).

Existe incremento em células CD4⁺CD8⁺ duplo-positivas (Lee et al., 2003; Peres et al., 2003) que pode estar relacionado à expansão de células CD3⁺CD45RO⁺ (Laux et al., 2000). Nesse caso, tem sido observado em indivíduos idosos que a soma de linfócitos T auxiliares (CD4⁺) e de linfócitos T supressores (CD8⁺) pode exceder substancialmente o número total de linfócitos T (CD3⁺), implicando que tanto CD4⁺ como CD8⁺ possam ser CD3⁻, ou ainda, que as células CD3⁺ pudessem ser ao mesmo tempo CD4⁺ e CD8⁺. Isso poderia ser explicado por meio da incapacidade de diferenciação das células T à medida que o timo involui e, portanto, haveria manutenção de um fenótipo menos maduro, responsável pela menor capacidade de resposta dos linfócitos T aos fatores inflamatórios e infecciosos (Lee et al., 2003; Peres et al., 2003).

O declínio funcional dos linfócitos T representa a base fisiopatológica das conseqüências clínicas da imunossenescência e poderia ser explicado por: 1) menor capacidade em secretar assim como em responder ao estímulo da IL-2; 2) hiporresponsividade ao estímulo mediado por alguns co-receptores, tais como CD28⁺ e CD2⁺; 3) decréscimo de precursores linfocitários auxiliares (CD4⁺) e citotóxicos/supressores (CD8⁺); e 4) decréscimo no número de células virgens acompanhado de incremento em células de memória (Pawelec et al., 2001).

Tem sido sugerido a partir de estudos prospectivos de coorte que a contagem total de linfócitos e de suas subpopulações possa ser empregada

como preditor de risco de mortalidade em indivíduos idosos (Izaks et al., 2003; Olsson et al., 2000; Ferguson et al., 1995; Wikby et al., 1998).

Izaks et al. (2003) identificaram maior risco de mortalidade em indivíduos idosos que, aparentemente, não possuíam doença, mas apresentavam baixa contagem linfocitária. O decréscimo da porcentagem de CD4⁺ e o incremento de CD8⁺, além de baixa resposta linfoproliferativa, também, foram associados com maior mortalidade entre indivíduos idosos (Olsson et al., 2000; Ferguson et al., 1995; Wikby et al., 1998). Muito embora, estudo recentemente publicado não tenha detectado qualquer relação (Semba et al., 2005).

A perda significativa de sensibilidade do indivíduo idoso em responder a infecções (pneumonia, influenza, gastroenterites), assim como a vacinas, resulta, dentre outras alterações do sistema imune, de resposta anticórpica alterada (DeVeale et al., 2004; Breitbart et al., 2002). O comprometimento nas células B (CD3⁻CD19⁺) provoca anormalidade na resposta humoral que se manifesta por meio de hipergamaglobulinemia, produção de auto-anticorpos, distúrbios de auto-imunidade e doenças linfoproliferativas (Weksler, 2000).

Em decorrência das alterações em células CD3⁻CD19⁺, ainda tem sido observado decréscimo da produção de anticorpos órgãos-específicos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina) elevação da produção de anticorpos não órgãos-específicos (por exemplo, anti-DNAbs, anti-histonas, fator reumatóide, anti-cardiolipina) e decréscimo da produção de anticorpos de

alta afinidade pelo antígeno. As alterações dos níveis de auto-anticorpos e células B relacionadas ao envelhecimento podem ser explicadas, dentre várias possibilidades por: 1) incremento do número de células $CD3^+CD19^+$ e plasmócitos em diferentes órgãos; 2) aumento do tempo de vida das células $CD3^+CD19^+$ e dos plasmócitos nos centros germinativos e 3) aumento da produção de imunoglobulina por célula. (Weksler, 2000).

Muito embora seja difícil estabelecer se as alterações que ocorrem em $CD3^+CD19^+$ representam defeitos intrínsecos dessas células ou se são decorrentes dos defeitos dos linfócitos T devido ao fato de a maioria das funções de $CD3^+CD19^+$ serem reguladas pelos linfócitos T ou por seus produtos (Weksler, 2000).

2.1.2.2 Células virgens e de memória

O decréscimo no número de células $CD3^+$ é acompanhado por alteração fenotípica representada pelo aumento das células $CD3^+$ de memória ($CD45RO^+$) e, paralelamente, redução do número de células $CD3^+$ virgens ($CD45RA^+$) (Pawelec et al., 1999).

Weng et al. (1995) demonstraram existir menor comprimento médio de fragmentos de restrição telomérica terminal (TRF) em células com fenótipo $CD45RO^+$ do que naquelas $CD45RA^+$. O TRF tem sido sugerido como medida de histórico replicativo e potencial proliferativo celular (Effros, Pawelec, 1997; Vaziri et al., 1993) que, portanto, parecem estar diminuídos

em células CD45RO⁺. É postulada também susceptibilidade diferencial à apoptose, dependendo da expressão fenotípica de CD3⁺, isto é, CD3⁺CD4⁺ ou CD3⁺CD8⁺, em CD45RA⁺ e CD45RO⁺ (Salvioli et al., 2003).

Bruunsgard e Pedersen (2000) aludem que esse ambiente predisporia o idoso à maior vulnerabilidade, quando exposto a novos antígenos, que pode ser explicado pela menor capacidade de responsividade das células CD45RA⁺ de indivíduos idosos, quando comparados a jovens, sugerindo resposta deficitária (Pawelec et al., 1999). Além disso, uma vez que CD45RO⁺ representaria um indicador de *experiência imunológica adquirida* (Potestio et al., 1999), existem dúvidas sobre o potencial de resposta imunológica estar preservado em possível re-exposição antigênica em pessoas idosas (Bruunsgard, Pedersen, 2000), devido ao fato de animais, assim como humanos idosos serem menos eficientes às infecções recorrentes, apesar do *pool* de células de memória (DeVeale et al., 2004; Fagnoni et al., 2000).

No entanto, parece que o impacto do envelhecimento não ocorre de forma similar em populações celulares não periféricas. Neuber et al. (2003) não identificaram nenhuma alteração fenotípica associada à idade em CD45RA⁺ e CD45RO⁺, assim como no comprimento telomérico de células CD3⁺ residentes na pele que expressavam antígeno linfocitário cutâneo (CLA⁺), quando indivíduos idosos selecionados pelo protocolo SENIEUR foram comparados a indivíduos jovens. Os autores sugeriram que CD3⁺CLA⁺ possa representar um grupamento celular irrestrito à imunossenescência,

mas reforçam que talvez outros conjuntos celulares (como por exemplo, células de Langerhans, queratinócitos, células B e granulócitos) possam estar comprometidos.

Também tem sido postulado que a alteração disfuncional da expressão fenotípica de CD45RO⁺ em CD3⁺ poderia exercer importante implicação na produção de citocinas, desviando a resposta de T_H1 para T_H2 (Sandmand et al., 2002; Rink et al., 1998; Seagal et al., 1997; Shearer, 1997), que seria desfavoravelmente preponderante, contribuindo para o surgimento de inúmeras desordens inflamatórias (Straub et al., 2001).

Sandmand et al. (2002) identificaram associação *in vivo* que reforça esta hipótese. A porcentagem de células produzindo IL-4 e IFN- γ foi linearmente dependente da expressão de CD45RO⁺ em subpopulações linfocitárias (CD4⁺ e CD8⁺). Por outro lado, Karanfilov et al. (1999) demonstraram que os defeitos associados à idade na produção de citocinas podem ocorrer independente da freqüência de alteração fenotípica em CD45RO⁺ e que aberrações intrínsecas no ambiente das células CD3⁺ seriam os principais estímulos desencadeadores.

2.1.2.3 Molécula co-estimulatória

O antígeno CD28⁺, proteína homodimérica da superfamília das imunoglobulinas, representa a principal molécula co-estimulatória na ativação das células CD3⁺ (Boucher et al., 1998).

O decréscimo associado à idade na expressão de superfície celular da molécula CD28⁺ é um achado consensual na literatura (Neuber et al., 2003; Laux et al., 2000; Boucher et al., 1998; Walker et al., 1998; Engwerda et al., 1994). A sua sub-regulação induz ativação incompleta de CD3⁺, além de interferir na expressão assim como na transdução de sinal a partir do TCR (Pawelec et al., 2001).

Engwerda et al. (1994) identificaram menor co-estimulação induzida por CD28⁺ em camundongos idosos, quando comparados a jovens mesmo quando a expressão de marcador de superfície celular foi ajustada à idade. Além disso, a expressão do co-receptor CD152⁺, que se liga a estruturas similares às da molécula CD28⁺ e inativa sinais enviados para a resposta de CD3⁺, pode estar supra-regulada em pessoas idosas (Pawelec et al., 1999).

Boucher et al. (1998) demonstraram que a taxa de proliferação celular é modulada de acordo com a expressão de CD28⁺. Foi identificado que indivíduos centenários com baixa expressão de CD28⁺ (39% a 56%) em CD3⁺ produziam menor linfoproliferação do que indivíduos centenários com elevados níveis de CD28⁺ (85% a 88%). Os mesmos autores também propuseram que a magnitude de expressão celular de CD28⁺ é um parâmetro mais importante para alterar a resposta induzida por cultura celular do que a intensidade média de fluorescência.

Pawelec et al. (1999) descreveram que a menor co-estimulação mediada por CD28⁺ pode ainda predispor as células à maior nível de apoptose, sugerindo, portanto, que a co-estimulação de CD28⁺ possa

representar um importante fator protetor (Pawelec et al., 1999). A evidência da importância de CD28⁺ como agente anti-apoptótico é tão significativa que Walker et al. (1998) postulam proteção contra apoptose mesmo quando existem expressão e ligação de CD95⁺ à superfície celular.

Boucher et al. (1998) ainda sugerem que a alteração na proporção de expressão de CD28⁺ observada em pessoas idosas seja muito mais provável de representar um mecanismo de adaptação compensatória diante da ativação contínua do sistema imunológico em condição inflamatória e/ou infecção viral crônicas do que um processo do envelhecimento *per se*.

Semba et al. (2005) identificaram maior risco de mortalidade em um acompanhamento de cinco anos de uma coorte de indivíduos idosos frágeis que expressavam CD8⁺CD28⁻ do que em indivíduos mais propensos à síndrome de fragilidade ou naqueles que não manifestavam o fenótipo de fragilidade. De qualquer modo, tem sido postulado que a expressão de CD28⁺ possa servir como *biomarcador de imunossenescência* (Potestio et al., 1999).

2.1.3 Apoptose

O processo apoptótico é descrito como um mecanismo de morte celular programada associado à inativação do influxo de Ca²⁺, à liberação de citocromo C, assim como à dissipação do potencial de membrana

mitocondriais e externalização de fosfatidilserina (PS) (Ayub, Hallett, 2004; Salvioli et al., 2003; Campisi, 2003).

O bloqueio do influxo de Ca^{2+} pode ocorrer por meio da estimulação de Fas (molécula na qual sua expressão medeia a morte celular induzida por ativação [AICD]) que diminui a atividade fagocítica celular sobretudo com o avanço da idade (Lepple-Wienhues et al., 1999; Butcher et al., 2000).

Muito embora, a expressão de CD95^+ na superfície celular não represente o processo apoptótico em si, senão apenas um marcador de indução à apoptose (McLeod, 2000), parecem existir evidências de que o aumento de sua expressão esteja diretamente associado ao incremento da apoptose (Potestio et al., 1998).

McLeod (2000) descreve que a susceptibilidade à capacidade de apoptose das células CD3^+ é dependente da(o)(s): 1) estado de diferenciação e/ou ativação celular; 2) sinais derivados de proteínas intracelulares pró- (Bax e Bad) e anti-apoptóticas (Bcl_x e Bcl-2); 3) ativação da molécula co-estimulatória CD28^+ ; 4) atividade das caspases; 5) cenário de perfil de citocina celular e 6) de defeitos de sinalização no complexo $\text{TCR}:\text{CD3}^+$.

Além disso, parece existir susceptibilidade diferencial à apoptose entre as subpopulações linfocitárias (CD4^+ e CD8^+), de acordo com o tipo e mecanismo de ação do agente apoptótico empregado e da expressão fenotípica (CD45RA^+ e CD45RO^+) ocorrendo incremento preferencial em CD45RO^+ (Salvioli et al., 2003; Potestio et al., 1999; Potestio et al., 1998).

Potestio et al. (1998) demonstraram que tanto o número como a densidade de CD95⁺ expressos em células CD3⁺CD4⁺ aumentam até a sétima década de vida e, posteriormente, declinam. Ao passo que para CD3⁺CD8⁺, assim como para CD28⁺, o incremento é contínuo, sendo provável para o último, a existência de interferência de CD95⁺ em sua depleção associada à idade (Potestio et al., 1999).

A ativação da apoptose tem sido sugerida como de vital importância para a prevenção da expansão clonal excessiva (Potestio et al., 1999), deleção de células CD3⁺ auto-reativas e manutenção da imunossobrevivência (McLeod, 2000), além de também ser essencial à homeostase tecidual (Campisi et al., 2003).

No entanto, evidências disponíveis postulam a existência de ações antagonisticamente pleiotrópicas para a apoptose, assim como para a senescência celular. Isto significa que ambos são importantes mecanismos que podem, por exemplo, suprimir a tumorigênese em organismos jovens, assim como contribuir para o fenótipo de envelhecimento e doenças associadas à idade em organismos velhos (Campisi, 2003). DeVeale et al. (2004) sugerem que o envelhecimento e as doenças relacionadas à idade poderiam representar o 'preço' que o sistema imunológico cobra para a defesa do organismo no período inicial de vida.

Nesse sentido, Adams e Horton (1998) detectaram que o incremento de apoptose em condrócitos estava associado ao desenvolvimento de osteoartrite com o avanço da idade. Enquanto Potestio et al. (1999)

sugeriram que o aumento da expressão de CD4⁺CD45RO⁺CD95⁺ possa servir como marcador de imunossenescência.

Portanto, as alterações celulares associadas ao envelhecimento podem ser assim resumidas: 1) decréscimo na contagem absoluta de CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺; 2) incremento no número de células T ativadas (HLA-DR⁺); 3) diminuição no número de células T virgens (CD45RA⁺) com concomitante aumento no número de células T de memória (CD45RO⁺); 4) redução da linfoproliferação induzida por fito-hemaglutinina (PHA); 5) decréscimo da expressão da molécula co-estimulatória CD28⁺; 6) incremento na expressão de marcador de apoptose (CD95⁺) além do 7) aumento da expressão de várias moléculas de adesão celular.

As principais repercussões envolvidas com a imunidade humoral podem ser resumidas em: 1) aumento do nível sérico de imunoglobulinas (especialmente, IgA e IgG com exceção das subclasses IgG4); 2) redução do número total de linfócitos B (CD3⁻CD19⁺); 3) diminuição dos auto-anticorpos órgãos-específicos; 4) incremento de auto-anticorpos não órgãos-específicos; 5) desvio da produção de citocinas de T_H1 para T_H2 (embora pareça ser mais consistente em animais [Gardner, Murasko, 2002]); além de 6) decréscimo na produção de anticorpos com alta afinidade pelo antígeno.

Apesar de todas as implicações mencionadas, DeVeale et al. (2004) sugerem existir um nível mínimo de exposição antigênica assim como de requisição de indução de resposta imunológica apropriada de modo que

contribuam para o treinamento imunitário, que seriam essenciais à longevidade.

2.2 Senescência muscular

A modulação morfo-anátomo-funcional músculo-esquelética associada ao processo de envelhecimento é caracterizada por um conjunto de eventos endógenos e exógenos que definem a magnitude assim como a velocidade de ocorrência do fenótipo de senescência muscular, comumente denominado *sarcopenia* (Roubenoff, Hughes, 2000).

Na literatura científica, é postulada a existência de inúmeros determinantes sarcopênicos (Navarro et al., 2001). No entanto, tem sido recentemente indicado que a ausência ou o decréscimo de estímulo do neurônio motor α , com subsequente repercussão à unidade motora, pode representar o '*coração da sarcopenia*' (Roubenoff, Hughes, 2000), sendo, portanto, a causa mais importante.

O músculo representa importante reservatório de *heat shock protein* (HSP) (Rasmussen, Phillips, 2003) assim como o principal local para a síntese e reserva de glutamina (Ceddia et al., 2000), além de ser fundamental local de ação insulínica (Hayashi et al., 1997). A HSP tem papel

primordial na proliferação e no fornecimento de sinal para a re-ativação de células CD3⁺ quiescentes (Pawelec et al., 2001), enquanto que a glutamina, junto com a glicose são os principais substratos energéticos para o metabolismo linfocitário (Peres et al., 2000).

O TNF- α e a IL-6 têm sido implicados na gênese da sarcopenia. Paralelamente, o incremento em TNF- α e o decréscimo em HSP-72 (proteína específica do músculo esquelético), são alguns dos principais mecanismos responsáveis pela indução à apoptose, que está aumentada na sarcopenia (Roubenoff, Hughes, 2000). Além disso, existe incremento em IL-6 que associado a TNF- α , HSP-72 assim como a alterações neuroendócrinas em nível de eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) (como, por exemplo, aumento na concentração de cortisol), delineiam integralmente o quadro de proteólise muscular (McArdle et al., 2002).

Por conseqüência, o aumento na degradação com concomitante decréscimo na síntese protéica muscular (isto é, o decréscimo na massa muscular, que é caracterizada pela redução no peso corporal) tem sido empregado como indicador e/ou preditor de agravamento de quadro de doença ou até mesmo de morte (Kotler et al., 1989).

Portanto, a tríade sarcopenia, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica pode contribuir para a diminuição da capacidade de responsividade do indivíduo idoso saudável, sobretudo no portador de enfermidades, quando exposto à infecção, inflamação e/ou outras condições traumáticas graves (Walston, Fried, 1999).

Mariani et al. (1999) observaram que indivíduos nonagenários e centenários que tinham mantido a integridade muscular durante o processo de envelhecimento, apresentavam elevado número de células NK, assim como preservação da NKCA, sugerindo um mecanismo compensatório ao decréscimo tanto quantitativo como funcional associado à idade em linfócitos, especificamente, células CD3⁺.

Adicionalmente, foi recentemente demonstrada supressão induzida por programa de exercícios com pesos tanto na expressão muscular de mRNA de TNF- α em indivíduos idosos frágeis (Greiwe et al., 2001) como na concentração sérica de TNF- α , mas não na de IL-6, em indivíduos idosos saudáveis (Lambert et al., 2003). Talvez, isso possa sugerir decréscimo da indução muscular à apoptose e, portanto, preservação da massa muscular, visto que TNF- α representa um dos mecanismos responsáveis pelo processo apoptótico (Salvioli et al., 2003).

2.3 Imunologia do Exercício

A atividade física tem sido usada como modelo de estresse para a análise das respostas imunológicas ao esforço físico em modelos humanos e em animais, devido ser postulado que a sua prática regular está associada

seja com a melhora ou com o decréscimo da capacidade do sistema imunológico (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000).

Estudos demonstram que enquanto a atividade física de intensidade vigorosa deprime o sistema imunológico, possibilitando uma 'janela aberta' ao surgimento de infecções (por exemplo, infecção das vias aéreas superiores) até 72 horas após a realização (Nieman, 1997; Pedersen et al., 1997; Shephard, Shek, 1995), a atividade física de intensidade leve a moderada contribui para a manutenção ou otimização das respostas imunológicas. Caracterizando o fenômeno como uma curva em formato de 'J' (Nieman, 1994). Portanto, a atividade física promove mobilização de células imunocompetentes.

A imunodepressão temporária relacionada ao exercício físico intenso pode ser mediada pelo incremento da síntese e liberação de hormônios imunossupressores que também aumentam a produção autócrina e parácrina de citocinas pró-inflamatórias, associado com a depleção das reservas intramusculares de glutamina (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000), que também aumentam a susceptibilidade ao maior risco de lesões independente da origem tecidual.

Por outro lado, a atividade física de intensidade leve a moderada teria o potencial de simultaneamente exercer benefícios múltiplos em vários sistemas, em especial, em nível *psiconeuroendócrino*, que poderia otimizar a resposta imunológica. A elevada secreção de catecolaminas durante o exercício também serviria como mecanismo de sub-regulação da atividade

dos receptores β -adrenérgicos que diminuiriam a atividade β -adrenérgica simpática de repouso, além de incrementar o tônus parassimpático (Kohut et al., 2004).

A liberação de β -endorfina pela glândula pituitária anterior possivelmente induza inibição no *feedback* do hormônio de liberação da adrenocorticotropina (CRH) que, por conseguinte, suprime a síntese, tanto de cortisol como de adrenocorticotropina (ACTH) (Deuster et al., 1989). O incremento na secreção de β -endorfina produz elevação dos estados de humor, assim como sensação de relaxamento. A β -endorfina ainda está envolvida na modulação da NKCA e, provavelmente, esteja associada ao incremento induzido pelo exercício em NK (Jonsdottir, 2000; Jonsdottir et al., 2000).

Natale e Shephard (2000) sugerem que esse quadro poderia ajudar a respaldar o fato de indivíduos fisicamente ativos, possuírem elevado estado de humor, melhor percepção de saúde e reatividade modificada aos diferentes agentes estressores, quando comparados aos indivíduos inativos. Isso poderia, como consequência, representar um modelo de potencialização da resposta imunitária (LaPerriere et al., 1994).

Justamente por esse e outros fatores que a atividade física regular tem se destacado, como um dos principais instrumentos de intervenção profilática e terapêutica para a maioria das doenças e alterações físicas comuns ao idoso e, muito provavelmente, seja um dos principais meios de

restaurar o processo de imunodesregulação que ocorre com o avanço da idade (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000).

No entanto, Nieman (2000) chama a atenção ao fato de as repercussões da atividade física no sistema imunológico do idoso talvez só poderem ser avaliadas, após vários anos de engajamento ao exercício físico, especialmente, quando for possível observar os benefícios da atividade em outros setores do organismo como, por exemplo, peso corporal e desempenho físico.

2.3.1 Adaptação aguda ao exercício físico

Existem evidências científicas sugerindo a existência de resposta imunomodulatória ao estímulo do exercício agudo em pessoas idosas (McFarlin et al., 2004; Ceddia et al., 1999; Mazzeo et al., 1998; Cannon et al., 1994; Fiatarone et al., 1989). Nos últimos anos, também tem sido concedida importância à análise comparativa das características quantitativas e funcionais imunológicas de pessoas jovens e idosas submetidas a diferentes agentes estressores, inclusive, o exercício físico.

O exercício induz leucocitose imediata, que é dependente da intensidade, assim como da duração do estímulo, mas ocorre de forma transitória e desaparece em curto período de tempo pós-exercício (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000). A magnitude da leucocitose, assim como

da linfocitose induzida pelo exercício submáximo vigoroso (Cannon et al., 1994) ou máximo agudo (Ceddia et al., 1999), parece ser menor no indivíduo idoso, quando comparado ao jovem, mas não após exercício moderado (Mazzeo et al., 1998).

A leucocitose acontece em decorrência da mobilização de neutrófilos e linfócitos ($CD3^+$, $CD3^-CD19^+$ e de $CD3^-CD16^+CD56^+$) e, em menor proporção, de monócitos, sendo mediada principalmente pela epinefrina e pelo hormônio do crescimento (GH) (Natale, Shephard, 2000).

O período pós-exercício caracteriza-se por linfocitopenia e monocitopenia que alcançam valores menores que o repouso. Existe leucocitose persistente à base de neutrófilos, tanto a linfocitopenia como a neutrofilia parecem ser mediadas pelo cortisol que está aumentado. Essas alterações podem perdurar por cerca de três horas, e a restauração desses parâmetros até, excepcionalmente 72 horas, após o exercício de alta intensidade. Além disso, existe decréscimo da resposta linfoproliferativa, assim como da NKCA durante e imediatamente após o exercício. No entanto, ambas parecem não ser afetadas, quando corrigidas pela célula individualmente (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000).

A responsividade referente ao número de células NK e à NKCA ao exercício máximo é independente da idade, mesmo quando a NKCA é estimulada com IL-2 (Fiatarone et al., 1989). No entanto, tem sido observada menor resposta proliferativa de linfócitos induzida por PHA quando indivíduos idosos foram submetidos a 20 minutos de exercício em

cicloergômetro com intensidade correspondente a 50% da capacidade de trabalho de pico (Mazzeo et al., 1998).

Isso permite sugerir a existência de resposta leucocitária e linfocitária diferencial de acordo com a intensidade e a duração do exercício, e que pode ser dependente não apenas da idade, mas, do parâmetro, assim como da característica imunológica (quantitativa e/ou funcional) considerada (Tabela 1).

O impacto da *endocrinossenescência*, especialmente, nos eixos HPA e hipotalâmico-sistema nervoso autonômico (HSNA), provavelmente, torne o indivíduo idoso menos capaz de responder a um elevado nível de estresse (como por exemplo, o ocasionado pelo exercício de alta intensidade), por causa tanto da perda de inervação simpática tecidual como da regulação de *feedback* negativo (Straub et al., 2001; Sapolsky et al., 1986). Como conseqüência, ocorre resposta hormonal (principalmente, glicocorticóides e catecolaminas) maior e mais prolongada quando comparada ao jovem com a ativação de ambos os eixos (Straub et al., 2001).

■

■

■

Tabela 1 - Resposta aguda imunomodulatória quantitativa e funcional imediatamente após exercício em idosos.

Estudo	Protocolo	Efeito Pós-exercício
McFarlin et al. (2004)	3 x 10 x 9 x 80%1-RM	↑31% LEU; ↓72% IL-6 estimulada por LPS
Ceddia et al. (1999)	4,0 – 4,8 km·h ⁻¹ com ↑2% na inclinação a cada 2 min (máximo) ²	↑30% LEU; ↑16% PBMNC; ↑56% LIN; ↑22% MONO; ↑40% BASO; ↑46% CD3 ⁺ ; ↑21% CD4 ⁺ ; ↑112% CD8 ⁺ ; ↑22% CD4 ⁺ CD45RA ⁺ ; ↑28% CD4 ⁺ CD45RO ⁺ ; ↑157% CD8 ⁺ CD45RA ⁺ ; ↑85% CD8 ⁺ CD45RO ⁺ ; ↑124% CD8+ TRANS; ↓41% CD4:CD8; ↑16% e 10% CON A ³ ; ↓28% e ↑13% PHA ⁴ ; ↓ CON A por CD3 ⁺ ⁵
Mazzeo et al. (1998)	20 min / 50% CTP ¹	↑33% LEU*; ↑44% LIN*; ↑ CD8 ⁺ ***
Cannon et al. (1994)	Pedalar para trás 3 x 15 min (5 min repouso) (78%FCM)	↑ significativo em neutrófilos 4h e 8h pós-exercício (menor no idoso) ↑ atividade creatina kinase (CK) plasmática (menor no idoso) Correlação entre ↑ CK plasmática (1 dia pós-exercício) com ↑ neutrófilos (4h ou 8h) (rho: 0,52 [p=0,027])
Fatarone et al. (1989)	↑ 20 – 30 W a cada 60 s (máximo) ¹	↑102% NKCA***; ↑69% Leu 11a***; ↓56% NKCA + IL-2***

O estudo comparou indivíduos idosos treinados em exercícios com pesos com indivíduos idosos não envolvidos em programa regular de exercícios físicos; ¹Realizado em cicloergômetro; ²Realizado em esteira rolante; CTP: capacidade de trabalho de pico; W: watts; ↑: significa somente aumento quando localizado na coluna protocolo; *Estatisticamente maior quando comparado ao grupo de indivíduos jovens; **Estatisticamente menor quando comparado ao grupo de indivíduos jovens; ***Similar quando comparado ao grupo de indivíduos jovens; ↑: incremento significativo em resposta ao exercício; ↓: decréscimo significativo em resposta ao exercício; ↔: manutenção em resposta ao exercício; ³Linfoproliferação respectivamente para as concentrações 1,0 e 2,5 µg·ml⁻¹; ⁴Linfoproliferação respectivamente para as concentrações 1 e 20 µg·ml⁻¹; ⁵Linfoproliferação corrigida por CD3⁺ para as concentrações 5, 10, 20 e 50 µg·ml⁻¹. LEU: leucócitos; IL-6: interleucina 6; LPS: lipopolissacarídeo; PBMNC: células mononucleares sanguíneas periféricas; LIN: linfócitos; MONO: monócitos; BASO: basófilos; CON A: concanavalina A; PHA: fito-hemaglutinina; NKCA: atividade citotóxica das células *natural killer*; rho: correlação de Spearman *rank-order*.

Hormônios imunossupressores, como os glicocorticóides, e a epinefrina, aumento da temperatura corporal e hipóxia tecidual local em conjunto com a depleção de glutamina têm sido postulados como os principais responsáveis pela imunossupressão induzida pelo exercício vigoroso (Natale, Shephard, 2000). No entanto, a significância clínica desse fenômeno é desconhecida e, recentemente, foi postulada a existência de dúvida sobre a implicação da glutamina na imunossupressão induzida pós-exercício vigoroso (Hiscock, Pedersen, 2002).

De qualquer modo, é muito provável que a imunossupressão provocada pelo exercício agudo seja insuficiente para induzir enfermidade com quadro clínico grave, com exceção de aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento de infecção das vias aéreas superiores como tem sido sugerido em levantamentos epidemiológicos, realizados principalmente com atletas de longa distância (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000).

É importante salientar que também existem dúvidas sobre os métodos e/ou critérios adotados na aquisição de dados em levantamentos imunoepidemiológicos (Shephard, 2000).

A proposição de que indivíduos fisicamente ativos possuíam resposta imunológica otimizada quando comparados aos seus congêneres sedentários, estimulou o desenvolvimento de alguns estudos nessa perspectiva (Arai, 2004; Buyukyazi, 2004; Jankord, Jemiolo, 2004; McFarlin et al., 2004; Flynn et al., 2003; Ogawa et al., 2003; Gueldner et al., 1997; Shinkai et al., 1995; Nieman et al., 1993a).

A maioria dos estudos determinou os efeitos de longo prazo em indivíduos idosos que possuíam estilo de vida fisicamente ativo e/ou que regularmente se engajavam em atividade física sistematizada caracterizada principalmente por exercício aeróbico (Arai, 2004; Buyukyazi, 2004; Jankord, Jemiolo, 2004; Ogawa et al., 2003; Gueldner et al., 1997; Shinkai et al., 1995; Nieman et al., 1993a). Enquanto que somente um estudo recentemente publicado estabeleceu qualquer efeito de longo prazo da adesão a programas de exercícios com pesos (McFarlin et al., 2004).

Geralmente, idosos corredores (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995) e atletas da categoria *master* (Buyukyazi, 2004), além de indivíduos idosos que participam de programas regulares de exercício em centros de atividade física são selecionados, mas, no caso dos últimos, por meio de instrumentos que determinam o nível habitual de atividade física (Jankord, Jemiolo, 2004; Ogawa et al., 2003; Gueldner et al., 1997).

O efeito induzido pelo estilo de vida fisicamente ativo parece ser limitado e de pouco significado no contexto imunológico. Mulheres idosas que se auto-denominam fisicamente ativas, têm maior expressão de CD3⁺CD25⁺, após estimulação em cultura ($p=0,0335$) (Gueldner et al., 1997), mas o comportamento fisicamente ativo parece não exercer repercussão no equilíbrio entre as citocinas dos tipos 1 e 2 (Ogawa et al., 2003). No entanto, homens idosos mais fisicamente ativos demonstram menor concentração sérica de IL-6 ($p=0,016$) e maior de IL-10 ($p=0,016$), quando comparados aos menos ativos (Jankord, Jemiolo, 2004).

Por outro lado, voluntários idosos que treinaram continuamente nos últimos 15 a 20 anos de suas vidas para participarem de corridas de rua apresentam resultados mais consistentes (Arai, 2004; Buyukyazi, 2004; Shinkai et al., 1995).

A resposta linfoproliferativa induzida seja por OKT3 (Arai, 2004), PHA ou pokeweed (PWM) (Shinkai et al., 1995) é significativamente maior em corredores idosos. Também é observada maior produção de IL-2 (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995), IFN- γ e de IL-4 (Shinkai et al., 1995) em sobrenadante de cultura linfocitária quando comparada aos idosos sedentários. Arai (2004) ainda reforça seus achados, demonstrando que os níveis séricos de IL-3, IL-6 e IL-12 foram significativamente menores no grupo de corredores idosos quando comparados aos sedentários.

No entanto, a falta de influência do treinamento de longo prazo na NKCA parece ser um achado comum nos estudos existentes (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995). Muito embora, Buyukyazi (2004) tenha recentemente encontrado maior porcentagem de células NK em corredores idosos.

Recentemente, McFarlin et al. (2004) detectaram cerca de 124% menos CD14⁺ expressando TLR-4⁺ em mulheres idosas treinadas em exercícios com pesos do que em mulheres não treinadas. Mas, a experiência em exercícios com pesos não influenciou os níveis plasmáticos (IL-6 e TNF- α), assim como a expressão de mRNA de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α e IL-1 β) e nem mesmo sua produção estimulada por lipopolissacarídeo (LPS).

Estes achados sugerem que a resposta proliferativa linfocitária assim como a produção de IL-2, parecem ser mais sensíveis e dependentes da magnitude total de treinamento ao longo da vida e, ainda, a existência de uma relação dose-resposta em que a influência do treinamento talvez seja maior do que a do estilo de vida fisicamente ativo na perspectiva de longo prazo.

Contudo, é necessária maior quantidade de estudos para a melhor compreensão desse fenômeno devido ao fato de: 1) viés de seleção pelo motivo de os estudos variarem em relação à descrição do estado de saúde dos voluntários entre nenhum registro (Buyukyazi, 2004; McFarlin et al., 2004), auto-classificação (Guedner et al., 1997), ausência de doenças (Ogawa et al., 2003) e clinicamente saudável por meio do uso do protocolo SENIEUR (Shinkai et al., 1995; Jankord, Jemiolo, 2004); 2) processo de 'seleção natural' entre os voluntários corredores que predisporia a participação de indivíduos com melhor estado de saúde e, talvez mais importante, 3) a maioria dos estudos disponíveis na literatura, com exceção de Arai (2004), independentemente do delineamento (resposta aguda ao exercício físico, análise inter-nível de atividade física, adaptação crônica ao exercício físico), analisa parâmetros isolados que não necessariamente representam a capacidade inter-sistema (*psiconeuroimunoendócrino*) que estabelece integralmente a eficiência da resposta imunológica.

2.3.2 Adaptação crônica ao exercício físico

A resposta crônica induzida por programa de exercícios físicos em animais (Woods et al., 2003; Lu et al., 1999; Nasrullah, Mazzeo, 1992) e em pessoas idosas (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Paw et al., 2000; Flynn et al., 1999; Woods et al., 1999; Rall et al., 1996a,b; Nieman et al., 1993b) foi identificada por alguns estudos intervencionais.

A maioria dos estudos classificados nesta categoria possui período de acompanhamento muito curto (geralmente, $\leq 3 - 4$ meses) (Lambert et al., 2003; Woods et al., 2003; Flynn et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Paw et al., 2000; Flynn et al., 1999; Lu et al., 1999; Rall et al., 1996ab; Nieman et al., 1993b; Nasrullah, Mazzeo, 1992).

Foi possível encontrar, até o momento da finalização do presente estudo, somente dois trabalhos disponíveis na literatura científica que determinaram os efeitos do exercício físico regular no sistema imunológico de pessoas idosas submetidas a período igual ou maior que seis meses de programa (Drela et al., 2004; Woods et al., 1999). No mesmo sentido, foram encontrados apenas seis trabalhos que determinaram o efeito induzido por programa de exercícios com pesos em parâmetros imunológicos selecionados de pessoas idosas (Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999; Rall et al., 1996ab).

Modelos animais

Os estudos com delineamento intervencional desenvolvidos em modelos animais geralmente duram cerca de quatro meses e empregam diferentes roedores (camundongo e rato) (Woods et al., 2003; Lu et al., 1999; Nasrullah, Mazzeo, 1992).

Recentemente, camundongos machos jovens (2 meses) e idosos (18 meses) da linhagem Balb/cByJNia foram submetidos a corrida em esteira rolante com velocidade de $13 - 22 \text{ mmin}^{-1}$ por 45 min-dia^{-1} , 5 dias-sem^{-1} , durante período de 4 meses (Woods et al., 2003). Não foi observado efeito induzido pelo programa no peso e na celularidade tímica, assim como na expressão de $\text{CD4}^+:\text{CD8}^+$, CD4^+ e de CD8^+ . Por outro lado, os autores identificaram restauração celular da relação virgem:memória ($\text{CD44}^{\text{lo}}:\text{CD44}^{\text{hi}}$), tanto em CD4^+ como em CD8^+ , em decorrência do decréscimo da expressão de CD44^{hi} , que foi sugerido ter ocorrido por aumento de apoptose e/ou necrose celular.

Lu et al. (1999) detectaram aumento significativo na capacidade de citotoxicidade tumoral por macrófagos, em resposta ao $\text{IFN-}\gamma$ e ao LPS em camundongos Balb/cByJ jovens (6 meses) e idosos (22 meses), após 4 meses de corrida moderada ($15 - 22 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ [$75\% \text{ VO}_{2\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$] por 45 min-dia^{-1} com freqüência de 5 dias-sem^{-1}) em esteira rolante. Enquanto Nasrullah e Mazzeo (1992) demonstraram que cerca de 4 meses (15 semanas) de corrida a 75% do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$) incrementou a proliferação de esplenócitos induzida por CON A, assim como duplicou a

produção de IL-2 em ratos Fischer 344 idosos, quando comparados aos animais idosos sedentários.

Modelos humanos

Os estudos desenvolvidos em modelos humanos têm variado de 10 semanas (Flynn et al., 2003) a 24 meses de duração (Drela et al., 2004), e caracterizam-se por utilizar somente homens (Lambert et al., 2003), mulheres (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999), ambos (Paw et al., 2000; Rall et al., 1996ab) ou não descrevem o gênero dos voluntários (Woods et al., 1999).

O exercício aeróbico (Woods et al., 1999) ou rotinas de exercícios desenvolvidos para melhorar a mobilidade e o desempenho em atividades da vida diária (Drela et al., 2004), acompanhados de intervenção nutricional (Paw et al., 2000) têm sido empregados. Surpreendentemente, existe maior quantidade de estudos com delineamento crônico submetendo pessoas idosas a programas de exercícios com pesos (Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Rall et al., 1996ab), que está em consonância com as principais recomendações sobre a grande importância do emprego dessa modalidade em pessoas idosas (Graves, Franklin, 2001; American Heart Association, 2000; American College of Sports Medicine, 1998).

Paw et al. (2000) demonstraram em pessoas idosas frágeis que a inatividade física foi fator independente para declínio da hipersensibilidade

cutânea tardia (DHT) mesmo quando a resposta foi ajustada aos valores de DHT pré-programa, escores de atividade física e deficiência de micronutrientes. Os voluntários submetidos ao programa de exercícios apresentaram resposta inalterada, enquanto a intervenção nutricional exerceu efeito nulo.

Recentemente, Drela et al. (2004) detectaram incremento da expressão intracelular de IL-2 em linfócitos como efeito induzido por programa de atividade física moderada de longo prazo (24 meses). Por outro lado, Woods et al. (1999) foram incapazes de detectar efeito significativo decorrente de programa de exercício aeróbico de intensidade moderada realizado por 6 meses em qualquer parâmetro imunológico analisado. A não ser tendência de incremento em CD4⁺CD45RA⁺ e CD8⁺CD45RA⁺, e decréscimo na expressão de CD45RO⁺ em CD4⁺, mas isso ocorreu principalmente no grupo controle.

Greiwe et al. (2001) detectaram efeito supressor na expressão muscular de mRNA TNF- α em idosos frágeis submetidos a um programa de exercícios com pesos com intensidade entre 65% e 100% 1-RM. O emprego dos exercícios com pesos *per se* ou associado com reposição de testosterona tem também demonstrado efeito supressor sobre TNF- α , mas não em IL-6, em homens idosos que fizeram ingestão oral de 800 mg·dia⁻¹ de acetato de megestrol (Lambert et al., 2003). No entanto, esse efeito não foi reproduzido nos níveis de TNF- α de células mononucleares sanguíneas

periféricas, tanto de homens idosos saudáveis (Rall et al., 1996a) como de pacientes portadores de artrite reumatóide (Rall et al., 1996b).

Flynn et al. (1999) documentaram efeito imunomodulatório agudo positivo no número de células NK ($CD3^+CD16^+CD56^+$) imediatamente após uma sessão de exercícios com pesos, tanto no período inicial como depois de 10 semanas de programa de treinamento. No entanto, a mesma repercussão não foi observada na situação de repouso como efeito crônico induzido pelo programa de exercícios com pesos. Recentemente, os mesmos autores sugeriram que mulheres idosas apresentaram menor expressão de $CD14^+TLR-4^+$ após 10 semanas de programa de exercícios com pesos (Flynn et al., 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Determinar o efeito de doze meses de um programa de exercícios com pesos em parâmetros imunológicos quantitativos e funcionais de mulheres idosas clinicamente saudáveis.

A hipótese testada foi a de que doze meses de um programa de exercícios com pesos induziria incremento na resposta imunológica linfocitária quantitativa, assim como funcional de mulheres idosas, quando comparadas às mulheres idosas sedentárias, isto é, que não realizaram exercício físico.

3.2 Objetivo Secundário

Determinar o efeito de doze meses de um programa de exercícios com pesos na força muscular, consumo de oxigênio de pico, composição corporal, perfil bioquímico, perfil de estados de humor e na qualidade de vida.

4 MÉTODOS

4.1 Seleção das Voluntárias

Para a seleção das voluntárias, informações referentes à um programa de exercícios com pesos e palestras de orientação à saúde foram divulgadas em clubes, igrejas e associações freqüentadas por pessoas idosas em diversos locais da cidade de São Paulo, e principalmente na região do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP), além de nos meios de comunicação. A fase de seleção ocorreu entre o período de janeiro e maio de 2003.

Duzentas e noventa e sete voluntárias entraram em contato com o ambulatório geral didático (AGD) da disciplina de Clínica Geral do HCFMUSP para solicitar informações referentes ao programa. Essas voluntárias foram contatadas por telefone e submetidas à triagem preliminar constituída de perguntas sobre o estado retrospectivo e atual de saúde, uso de medicamentos, tabagismo e nível de atividade física. Setenta e três (24,6%) voluntárias foram convidadas a visitar o ambulatório da disciplina de Clínica Geral para participarem de avaliação clínica e física, assim como receberem informação detalhada do programa. Os critérios de inclusão foram constituídos por: (1) gênero feminino; (2) idade entre 60 e 75 anos; e

(3) ser clinicamente saudável (de acordo com avaliação clínica e protocolo SENIEUR [Lightart et al., 1984], como exposto adiante). Enquanto os critérios de exclusão foram: (1) participação em programa de atividade física sistematizada há pelo menos 3 meses; (2) sob tratamento para algum tipo de enfermidade infecciosa; (3) fazendo uso de qualquer tipo de medicamento conhecido que pudesse alterar a atividade do sistema imunológico e/ou (3) sob dieta alimentar. Também foram excluídas caso fossem portadoras de(o): (4) doenças cardiovasculares; (5) artrite reumatóide; (6) desordens do sistema nervoso central e/ou periférico; (7) desordens metabólicas (p.ex., diabetes melito); (8) vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou desordens auto-ímmunes; ou ainda, (9) terem histórico anterior de câncer; (10) fazerem uso de corticoesteróides; (11) serem tabagistas; (12) terem sofrido cirurgia três meses antes; (13) permanecido em repouso forçado em leito durante os três meses precedentes; (14) ou serem portadoras de qualquer distúrbio ortopédico que contra-indicasse a participação em programa de exercícios com pesos.

Posteriormente, quarenta e duas (14,1%) voluntárias foram submetidas a avaliação clínico-laboratorial detalhada, de acordo com o protocolo SENIEUR (Quadro 1) que representa o protocolo de referência para estudos sobre imunossenescência (Lightart et al., 1984), além de avaliação do perfil lipídico. Após esta fase, as voluntárias foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O Grupo I (experimental) foi constituído por 24 voluntárias, enquanto que o Grupo II (controle) por 14 voluntárias (Figura 1). Todas foram informadas de que a participação no

estudo era voluntária e que poderiam desistir a qualquer momento. Também foram esclarecidas sobre os possíveis benefícios e riscos à saúde, critérios de inclusão e exclusão, e procedimentos adotados durante o período de intervenção. Após estas orientações, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de cada voluntária de acordo com as normas regulamentadas pela Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Quadro 1 - Protocolo SENIEUR (Lightart et al., 1984)

1. Informação clínica (incluindo acompanhamento de duas semanas)

- Infecção
- Inflamação
- Neoplasia
- Outras condições que exerçam influência no sistema imunológico

2. Dados laboratoriais (achados fora do limite de referência para a idade)

- Velocidade de hemossedimentação, hemoglobina, volume corpuscular médio, contagem de leucócitos com diferencial
- Uréia, fosfatase alcalina, glicose, TGO, TGP
- Proteínas e imunoeletroforese (realizada, neste estudo, eletroforese de proteínas)
- Análise de urina (proteína, glicose, sedimento urinário)

3. Interferência farmacológica

- Droga prescrita para tratamento de desordem definida
- Droga com influência conhecida sobre o sistema imunológico

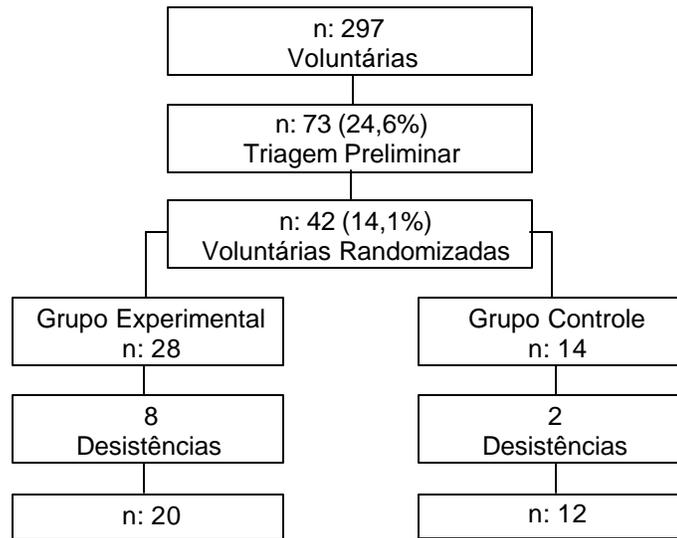


Figura 1 - Fluxograma das voluntárias no decorrer do estudo

O projeto de pesquisa assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão realizada em 29 de novembro de 2001, de acordo com o protocolo número 842/01.

4.1.1 Taxas de Desistência

Seis voluntárias (n: 2 [grupo controle]; n: 4 [grupo experimental]) alegaram indisponibilidade de horário para prosseguir no projeto de pesquisa. Posteriormente três voluntárias do grupo experimental em

decorrência de doença tireoideana (n: 1), trombose venosa profunda (n: 1) e quadro sugestivo de mielodisplasia (n: 1) foram excluídas do programa de treinamento. Os dados de uma outra voluntária também do grupo experimental foram excluídos da análise devido ao fato de ter sofrido imobilização por fratura após queda na rua, no período final do programa de treinamento. Portanto, a taxa total de desistência foi 23,8% quando ambos os grupos foram analisados. Enquanto que as taxas para os grupos experimental e controle foram 28,6% e 14,3%, respectivamente.

4.2 Delineamento do Estudo

Todas as voluntárias foram, independente do grupo (controle ou experimental), submetidas a uma bateria de testes, medidas e coletas de sangue, à partir do início do programa e, subsequentemente, a cada seis meses em um intervalo de 12 meses. Portanto, os dados foram coletados nos períodos pré-programa (PRÉ), seis meses (6M) e ao final de doze meses (12M) de estudo, com exceção para a atividade citotóxica das células *natural killer* assim como para a resposta blastogênica de linfócitos.

A bateria de testes, as medidas e as coletas de sangue foram constituídas das seguintes variáveis: teste cardiopulmonar de exercício máximo; composição corporal; perfil nutricional; dispêndio energético; perfil

psicológico; força muscular; qualidade de vida; avaliação imunológica (resposta blastogênica de linfócitos, atividade citotóxica das células *natural killer* e imunofenotipagem por citometria de fluxo); bioquímica (triglicerídeos, colesterol total e suas frações); hematológica (hemograma); e urinária (urina tipo I). Essas variáveis são descritas em maiores detalhes nos tópicos seguintes.

4.3 Teste Cardiopulmonar de Exercício Máximo

Além do eletrocardiograma (ECG) de repouso, as voluntárias selecionadas foram submetidas a teste cardiopulmonar de exercício máximo (TCEM) para avaliação da capacidade cardiorespiratória em carro metabólico (SensorMedics, Yorba Linda, Califórnia, EUA). O consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$ [$\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$]) foi estabelecido em esteira rolante de acordo com o protocolo de Bruce et al. (1973), com acompanhamento concomitante da troca respiratória (RER) (dióxido de carbono produzido [VCO_2] e oxigênio consumido [VO_2]), frequência cardíaca e ECG de esforço, além de outros parâmetros ventilatórios, por meio de circuito aberto. O $VO_{2\text{pico}}$ representa o maior valor de consumo de oxigênio alcançado durante o teste de esforço sem ocorrência de platô, após atingir $RER \geq 1,1$ e frequência cardíaca máxima predita para a idade.

4.4 Composição Corporal

A estatura foi determinada por meio da distância entre a planta dos pés e o vértex da cabeça. Enquanto o peso corporal pela determinação da massa corporal total do indivíduo. A adiposidade corporal total (Adp T) foi estimada por meio do somatório de oito dobras cutâneas (bíceps, tríceps, subescapular, axilar média, suprailíaca, abdominal, coxa anterior e panturrilha medial). A adiposidade corporal central (Adp C) pelo somatório das dobras cutâneas subescapular, axilar média, suprailíaca e abdominal, enquanto a adiposidade corporal periférica (Adp P) por meio do somatório das dobras cutâneas bíceps, tríceps, coxa anterior e panturrilha medial. Todas as medidas seguiram a padronização descrita por França e Vívolo (1998). A exceção foi a dobra cutânea coxa anterior que seguiu a descrição feita por Harrison et al. (1998).

A massa magra foi analisada pelo método de impedância bio-elétrica por meio do software VCORP no equipamento modelo Quantum II (RJL Systems, Inc., Miami, EUA [Larsson e Prado, 1996]).

4.5 Perfil Nutricional

Foi obtido um registro alimentar de três dias (dois dias da semana e um do final da semana [sábado ou domingo]) em que as voluntárias transcreveram para uma ficha todo alimento líquido e sólido ingerido durante um período de 24 horas, especificando refeição, horário, local, alimento e quantidade respectivos. A quantidade absoluta (gramas e/ou microgramas) assim como relativa (%) foi determinada para os macro- e micro-nutrientes, além de também para a ingestão calórica total. Para este estudo, somente a ingestão energética foi considerada.

O *software* Virtual Nutri (versão 1.0 *for Windows*, Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública – USP, São Paulo, Brasil) (Philippi et al., 1996) foi empregado para a análise dos dados.

4.6 Dispêndio Energético

A estimativa do dispêndio energético diário extra-programa de treinamento foi feita por meio do registro de atividades físicas diárias de acordo com Bouchard et al. (1983).

Brevemente, a voluntária por meio de códigos descreve em uma planilha a cada 15 minutos as atividades feitas durante um período de 24 horas, como, por exemplo, dormir e repousar na cama representam o código 1, e assim sucessivamente, para as outras atividades diárias. São preenchidos três questionários, dois deles durante dois dias da semana e outro para um dia do final de semana (sábado ou domingo).

Posteriormente, é calculado o produto da quantidade de vezes (intervalo de 15 minutos) que o indivíduo permaneceu em determinada atividade, pelo dispêndio energético eqüivalente dessa mesma atividade em METs. Como, por exemplo, caso a voluntária tenha permanecido por 32 vezes na atividade do código 1, que eqüivale a 0,26 kcal·kg·15 minutos, então seu dispêndio energético para esta atividade foi de $32 \times 0,26 = 8,32$ kcal·e, assim, para todas as atividades. Após este passo, os custos das atividades são somados e multiplicados, e os valores apresentados em kcal·kg de peso corporal e total de kcal, respectivamente.

4.7 Perfil Psicológico

O perfil dos estados de humor (POMS) (Morgan, 1985) é um instrumento constituído de 65 palavras que expressam distintos estados de humor (tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão). A voluntária

concede, para cada palavra, escore correspondente aos valores 0 (nada), 1 (um pouco), 2 (mais ou menos), 3 (bastante) e 4 (extremamente) para indicar a intensidade em que sente determinado estado de humor no dia do preenchimento do instrumento.

Posteriormente, é realizado o somatório de escores de cada uma das palavras de acordo aos estados de humor (tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão).

4.8 Qualidade de Vida

A qualidade de vida foi avaliada por questionário sugerido pela Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-bref [Fleck et al., 2000]). O instrumento é constituído de 26 perguntas que versam sobre os aspectos ambiental, físico, psicológico e social. A voluntária concede escore que varia de 1 à 5 para cada pergunta e, posteriormente, é calculado o domínio (ambiental, físico, psicológico, social).

4.9 Força Muscular

A força muscular foi considerada por meio da sobrecarga alcançada na realização do teste de uma repetição máxima (1-RM) (conforme descrito no item Teste de Uma Repetição Máxima [1-RM]). Os resultados da força muscular apresentados correspondem ao desenvolvimento de um escore baseado no somatório dos resultados absolutos (em kg) referentes aos exercícios *leg press* (membros inferiores) e remada (membros superiores), de acordo com Heyward (1998).

4.10 Parâmetros Imunológicos

As técnicas imunológicas adotadas para determinar a citotoxicidade celular induzida pelas células *natural killer*, resposta proliferativa de linfócitos, assim como para a quantificação linfocitária e suas subpopulações são descritas abaixo. Todas as medidas que envolveram coleta sanguínea também foram realizadas antes (pré-programa), e após 6 e 12 meses de programa de treinamento.

4.10.1 Coleta de Sangue

As amostras de sangue foram coletadas entre o período de 7h e 8h da manhã, após 30 minutos de repouso em posição sentada. As voluntárias foram orientadas a comparecerem em jejum e não consumirem alimentos líquidos ou sólidos que contivessem cafeína, chocolate ou produtos à base de cola nas 48h anteriores à coleta. As voluntárias foram orientadas à reportarem o uso agudo de medicamentos anti-inflamatórios, caso houvesse necessidade durante esse período, para que a data de coleta de sangue fosse alterada, evitando, desse modo, qualquer tipo de influência da droga. Além disso, as voluntárias não deveriam participar da sessão de treinamento caso se enquadrasse no período de 48h e evitar esforços moderados a vigorosos no mesmo período.

4.10.2 Separação das Células Mononucleares

As células mononucleares foram obtidas por meio de coleta de cerca de 15 ml de sangue venoso periférico em tubo heparinizado, que foram diluídos em solução salina isotônica (volume a volume) e separado por meio de fracionamento em um gradiente de densidade (Ficoll-Hypaque [do volume total]) de 1076. Esta suspensão celular foi centrifugada a 2100 rpm

por 20 minutos (centrífuga Beckman [modelo J6-B]), em que foi coletado o 'anel celular' contendo as células mononucleares. As células obtidas foram 'lavadas' por duas vezes em solução salina e centrifugadas durante 10 minutos à 1000 rpm também por duas vezes. Posteriormente, as células foram ressuspensas em meio RPMI 1640.

A concentração celular foi ajustada para 2×10^6 células·ml para o ensaio linfoproliferativo, e para 4×10^6 células·ml para o ensaio de citotoxicidade das células *natural killer*.

4.10.3 Resposta Blastogênica de Linfócitos

A capacidade de transformação blástica dos linfócitos perante a mitógenos foi avaliada por meio do cultivo das células mononucleares na presença dos mitógenos fito-hemaglutinina-A (PHA) e OKT₃ (anti-corpo monoclonal anti-CD3) que estimulam predominantemente linfócitos T.

O ensaio foi efetuado em placas de microculturas de 96 alvéolos. As células foram cultivadas em triplicatas, num volume de 100 µl, contendo 2×10^6 células·ml, em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro humano AB (Sigma, St Louis, Missouri, EUA). Os mitógenos PHA (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, EUA) e OKT₃ foram adicionados separadamente num volume de 100 µl em cada alvéolo (concentração

aproximada de 2,5 µg·ml e 5 µg·ml, respectivamente). Foi também realizado ensaio em triplicata, apenas com meio de cultura enriquecido, para avaliar a proliferação espontânea (ou basal). As placas de microcultura foram mantidas em estufa à 37 °C, em atmosfera com 5% CO₂, por período de 72 horas. Cerca de 18 horas antes do tempo previsto para o término do ensaio, foi adicionado, a cada alvéolo, 25 µL de solução de ³H-timidina em meio RPMI 1640, na concentração 1:100 (aproximadamente 0,5 µCi de ³H-timidina) (Amersham PharmaciaBiotech, Buckinghamshire, Inglaterra). As culturas foram posteriormente aspiradas com auxílio de um coletor automático de células (Combi Cell Harvester, Skatron Instruments AS, Lier, Noruega) em membranas de fibra de vidro, e a radioatividade incorporada foi medida em contador de cintilação líquida (1205 Betaplate, Wallac Ou, Turku, Finlândia). Os resultados obtidos foram expressos como índice de estimulação (IE), calculado por meio da divisão da média aritmética das contagens por minuto (cpm) das triplicatas dos alvéolos estimulados pela média de cpm dos alvéolos não estimulados (proliferação espontânea), como mostra a fórmula abaixo:

$$IE = \frac{\text{cpm com mitógeno}}{\text{cpm sem mitógeno}} \times 100$$

4.10.4 Atividade Citotóxica das Células *Natural Killer*

A avaliação da atividade citotóxica das células *natural killer* (NKCA) foi realizada por meio da análise do Cr^{51} liberado pela lise de células-alvo tumorais da linhagem eritroleucêmica K562 em contato com as células mononucleares.

Cerca de 9×10^6 células da linhagem K562, suspensas em meio RPMI 1640, foram incubadas com 100 μL de Cr^{51} por 90 minutos, à 37 °C, sob agitação constante. Após a incubação, as células foram 'lavadas' duas vezes com RPMI 1640 e ressuspensas em RPMI 1640 suplementado com soro fetal bovino à 10% (SFB 10%), ajustando-se à concentração de 1×10^5 células·ml. Ao mesmo tempo, as células mononucleares previamente separadas, ajustadas para uma concentração de 4×10^6 células·ml em meio RPMI 1640, foram submetidas às seguintes diluições: 4×10^6 , 2×10^6 , 1×10^6 e 5×10^5 células·ml. Amostras de 100 μl de cada uma dessas concentrações celulares foram 'plaqueadas' em triplicatas nos orifícios de uma microplaca com alvéolos de fundo arredondado (em "U"). A cada orifício foram adicionadas 1×10^5 células-alvo (K562)·ml, previamente cromadas (Cr^{51}), de maneira a se obter as proporções: 40:1, 20:1, 10:1, 5:1 entre as células efectoras e as células-alvo. A placa foi centrifugada durante 5 minutos à 800 rpm (centrífuga Beckman [modelo J6-B]) para facilitar o contato físico entre as células e incubada em estufa à 37 °C por quatro horas, com

atmosfera de 5% de CO₂. Após incubação, a placa foi novamente submetida a centrifugação (800 rpm durante 5 minutos). Para finalizar, foram coletados 100 µl de sobrenadante de cada orifício da placa para a avaliação dos níveis de cromo radioativo liberado pela lise celular. Os níveis de radiação foram quantificados em contador de radiação gama (1275 Minigama, Wallac Oy, Turku, Finlândia). Como controle da reação, foram realizadas triplicatas de células-alvo incubadas somente com meio RPMI-SFB 10% (lise espontânea) e triplicatas de células incubadas com Isoterge® (lise máxima).

A atividade específica de cada reação foi avaliada de acordo com a fórmula abaixo:

$$\% \text{ de atividade específica} = \frac{\text{lise da amostra} - \text{lise espontânea}}{\text{lise máxima} - \text{lise espontânea}} \times 100$$

4.10.5 Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo

A citometria de fluxo foi empregada para a quantificação e fenotipagem celular. Exatamente 100 µl de sangue total (colhidos em tubo com anticoagulante EDTA) foram incubados com 5 µl (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) ou 10 µl (CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD25⁺, CD28⁺,

IgG1FITC⁺IgG1PE⁺IgG1PCY5⁺, HLA-DR⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁺, CD56⁺, CD69⁺, CD95⁺) de anticorpos monoclonais, marcados com fluorocromos, por 20 minutos em temperatura ambiente e em ambiente escuro.

A dupla ou tripla marcação dos anticorpos monoclonais conjugados à fluorocromos específicos como o isotiocianato de fluoresceína (FITC, do inglês fluorescein isothiocyanate [CD25⁺, CD45RA⁺, CD95⁺]), ficoeritrina (PE, do inglês phycoerythrin [CD28⁺, HLA-DR⁺, CD45RO⁺]) e o composto ficoeritrina-cianina 5.1 (PE-Cy-5 ou PCY-5, do inglês phycoerythrin-cyanin [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺]) permitiu a quantificação das moléculas de superfície celular apresentadas no Quadro 2 (Beckman Coulter, Hialeah, Flórida, EUA [Quadro III]). Foi utilizado controle isotópico (IgG1FITC⁺IgG1PE⁺IgG1PCY5⁺) (Beckman Coulter, Hialeah, Flórida, EUA) correspondente para cada teste.

Quadro 2 - Conjuntos de marcadores celulares analisados

Anticorpo Monoclonal	
CD3(PCY5)/CD4(FITC)/CD8(PE) CD3(FITC)/CD19(PE) CD3(FITC)/CD16+CD56(PE) IgG1FITCIgG1PEIgG1PCY5	
CD3, CD4, CD8 (PCY5)	CD45RA(FITC), CD45RO(PE) CD28(PE), CD95(FITC)
CD56(PCY5)	CD25(FITC), HLA-DR(PE) CD69(PE)

Após a incubação, as amostras foram submetidas à processo de lise e fixação por meio de reagente padrão ImmunoPrep no equipamento Multi-Q-Prep (Beckman Coulter, Miami, Flórida, EUA). Posteriormente, 3000 (marcação simples [CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD19⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺]), 5000 (dupla ou tripla marcação com CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) ou 10000 células (dupla ou tripla marcação com CD56⁺) foram analisadas em uma janela de tamanho por granulosidade (FS x SS) na região dos linfócitos em citômetro de fluxo (Coulter Epics XL, Miami, Flórida, EUA) com aquisição de dados e processamento de resultados por meio de programa computacional específico (*software* XL System II). Os resultados foram emitidos em valores percentuais, enquanto que os valores absolutos das subpopulações foram calculados indiretamente, multiplicando-se o valor percentual obtido pelo número total de linfócitos mensurado no hemograma (Cell-Dyn 1400, Abbott).

Todos os protocolos foram submetidos à reanálise. Durante esse processo, foi estabelecida uma janela de tamanho por granulosidade (FS x SS) na região das populações (CD3⁺, CD19⁺) e subpopulações linfocitárias (CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺). No caso da população CD56⁺, também foi determinada a quantidade de células CD56^{dim} e CD56^{bright} e seus conjugados de acordo com protocolo apresentado no Quadro 2.

4.11 Parâmetros Bioquímicos, Hematológicos e Urinários

Os parâmetros bioquímicos, hematológicos e urinários (protocolo SENIEUR e perfil lipídico) foram executados por meio de técnicas padronizadas no Laboratório do Instituto Central do HC-FMUSP. A concentração de colesterol total (CT) e de triglicerídeos (TRI) assim como as frações lipoprotéicas de lipoproteína de baixa (LDL, *do inglês low density lipoprotein*) e de alta densidade (HDL, *do inglês high density lipoprotein*) foi identificada por meio do soro.

A concentração de albumina (ALB) também foi determinada no soro por meio de eletroforese de proteínas. E o conteúdo de hemoglobina (Hb) dos eritrócitos foi mensurado no hemograma.

4.12 Protocolo de Treinamento

As voluntárias foram aleatoriamente divididas em dois grupos: Grupo I (experimental [n: 24]) e Grupo II (controle [n: 14]). As voluntárias do grupo I participaram de programa de exercícios com pesos de intensidade leve. Este protocolo de treinamento foi constituído de 3 séries de 12 repetições com

intensidade prescrita à 60% de uma repetição máxima (1-RM) para 5 exercícios (*press* peitoral, *leg press*, puxada alta, extensão de joelhos e remada) (Raso, 2003), em equipamentos da marca Biodelta (São Paulo, Brasil).

Enquanto as voluntárias do grupo II (controle) participaram de encontros mensais com palestras relacionadas à qualidade de vida e à saúde que tiveram os seguintes temas: (1) cuidados essenciais para preservar a saúde; (2) cuidados com a pele na velhice; (5) evite e proteja sua família da violência; (3) relacionamento entre pais e filhos na velhice; (4) pronta para se divertir e ser feliz; (6) sexualidade na terceira idade; (7) viva bem com a coluna que você tem; (8) como lidar com a tontura; (9) trabalho voluntário; (10) convivendo com a velhice; (11) alimente-se bem e viva bem; e (12) atividade física durante o envelhecimento.

Os seguintes critérios foram adotados: (1) frequência de três vezes por semana e duração total de 48 semanas; (2) 10 minutos de exercícios de alongamento na parte inicial e final de cada sessão; (3) tempo de execução do movimento de aproximadamente 2 a 3 segundos para a fase positiva (concêntrica) e de 3 a 4 segundos para a fase negativa (excêntrica); (4) as voluntárias realizaram o programa em duplas para garantir maior segurança, e então, foi permitido repouso passivo de 2 minutos entre as séries e os exercícios; (5) as voluntárias foram encorajadas a inspirar antes de realizar o movimento, expirar durante a fase positiva do movimento e novamente inspirar quando o peso retornasse a posição inicial, para evitar a manobra de

Valsalva (este mesmo procedimento foi adotado no período de adaptação e durante a realização do teste 1-RM); (6) as sessões de treinamento foram supervisionadas por estudantes e/ou profissionais da área de Educação Física; (7) as voluntárias não puderam engajar durante o período de intervenção em qualquer outro programa de atividade física e muito menos aderir a dietas alimentares; e (8) também foram orientadas a preservarem o nível de atividade física diário assim como os hábitos alimentares durante o período de intervenção (American Heart Association, 2000; Campbell et al., 1994; Feigenbaum, Pollock, 1999; Flynn et al., 1999; Taaffe et al., 1994; Williams, 1994).

Cada voluntária possuía uma planilha diária de treinamento em que constavam número de séries, repetições e sobrecarga que deveria ser executado para cada exercício. As voluntárias foram orientadas à realizarem o programa de treinamento de acordo aos parâmetros estabelecidos na planilha de treinamento (isto é, 3 séries de 12 repetições à 60% 1-RM) assim como a preencherem a planilha de treinamento com número de séries, repetições, sobrecarga e percepção subjetiva de esforço (de acordo com Raso et al. [2002]) empregados em cada exercício por sessão de treinamento, principalmente quando os parâmetros sugeridos (3 séries de 12 repetições à 60% 1-RM) não fossem seguidos por qualquer motivo.

A análise das planilhas diárias de treinamento de cada voluntária permitiu identificar a intensidade de treinamento empregada para cada exercício, e quando todos exercícios foram considerados. A intensidade de

treinamento (%1-RM) variou de $53,23 \pm 3,35$ (puxada) à $55,61 \pm 1,82$ (*leg press*); sendo que para os demais exercícios foi $54,55 \pm 3,41$ (extensora), $54,86 \pm 2,94$ (*press* peitoral) e $55,00 \pm 2,31$ (remada). Enquanto que a intensidade total de treinamento foi $54,87 \pm 2,37$ %1-RM independente do exercício analisado. Portanto, as voluntárias subestimaram em média, a aplicação de sobrecarga nas sessões de treinamento, em cerca de 8,5% (considerando todos os exercícios) quando comparada ao parâmetro sugerido (60% 1-RM).

Quadro 3 - Características do protocolo de treinamento

Período	Duração (sem)	Característica
Adaptação	2	3 x 12 x SC (aleatória) ¹ x 5
	2	3 x 12 x SC (PSE) ² x 5
Treinamento	44	3 x 12 x 60% 1-RM x 5

¹A sobrecarga (SC) foi estipulada de acordo à conveniência situacional; ²A sobrecarga foi estabelecida baseada na percepção subjetiva de esforço (PSE) da voluntária.

4.13 Período de Adaptação

Inicialmente, as voluntárias foram submetidas a duas semanas de familiarização e aprendizagem, em que realizaram 3 séries de 12 repetições em todos os exercícios, mas sem nenhuma sobrecarga. Em seguida, durante duas semanas as voluntárias adicionaram sobrecarga a todos os

exercícios para realizar 3 séries de 12 repetições. Neste período, a sobrecarga empregada foi baseada na percepção subjetiva de esforço (PSE) de cada voluntária. Somente após este período de 4 semanas que as voluntárias foram submetidas ao teste 1-RM (Quadro 3).

De acordo com Raso (2003), as seguintes precauções foram adotadas durante o período de adaptação: (1) ensino da técnica correta de execução do movimento para cada exercício; (2) limitar inicialmente a amplitude articular do movimento até que a voluntária fosse capaz de realizar o exercício com amplitude completa e sem risco de lesão articular; (3) período de 2 minutos de recuperação entre os exercícios e alternar os exercícios entre membros inferiores e superiores; assim como (4) respiração ativa durante a fase positiva do movimento.

4.14 Teste de Uma Repetição Máxima (1-RM)

O procedimento do teste foi realizar exercícios de alongamento para os grupamentos musculares específicos, e imediatamente após, uma série de doze repetições em cada exercício com sobrecarga equivalente a 60% 1-RM.

O parâmetro para estipular a sobrecarga inicial das voluntárias foi baseado na sobrecarga utilizada para realizar as três séries de doze repetições durante o período de adaptação. Então, foi adotado arbitrariamente o critério de duplicar a sobrecarga, ou seja, caso o indivíduo tenha realizado as 3 séries de 12 repetições (período de adaptação) para o exercício *leg press* com 30 kg, a sobrecarga inicial para a execução do 1-RM foi 60 kg, e assim sucessivamente, para os demais exercícios. Em seguida, o teste foi iniciado aumentando gradativamente a sobrecarga até a voluntária conseguir executar uma única repetição com o máximo de peso possível. Foi respeitado um período mínimo de 3 minutos de recuperação entre as tentativas, sendo que o número de tentativas para alcançar 1-RM não ultrapassou 5. À partir da 10ª semana, o valor anterior dos testes 1-RM foi utilizado para o incremento da sobrecarga (Heyward, 1998).

A escala de percepção subjetiva de esforço (PSE) proposta por Raso et al. (2002) foi adotada como parâmetro para o estabelecimento do 1-RM. Isto é, as tentativas para alcançar a maior sobrecarga possível em cada exercício eram interrompidas quando a voluntária reportava escore máximo (isto é, 10) na escala de PSE (variação de 0 à 10).

As voluntárias foram submetidas ao teste 1-RM a cada seis semanas para ajustar a carga de esforço e manter o estímulo constante durante todo o período de treinamento.

4.15 Infra-estrutura e Recursos Humanos

O Ambulatório Geral Didático (AGD) da Disciplina de Clínica Geral e Propedêutica do HC-FMUSP, o Laboratório de Estudos do Movimento (LEM) do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do HC-FMUSP, o Laboratório de Investigações Clínicas e Médicas (LIM-56) da FMUSP assim como o Laboratório do Instituto Central do HC-FMUSP serviram de infra-estrutura para o desenvolvimento deste trabalho. A avaliação física e clínica, e a coleta de sangue para os ensaios imunológicos foram realizados no AGD. O TCEM, o programa de treinamento e os demais testes referentes ao protocolo de treinamento foram desenvolvidos no LEM-IOT. Todos os ensaios imunológicos foram feitos no LIM-56, enquanto que os ensaios bioquímicos e hematológicos ocorreram no Laboratório do Instituto Central do HC-FMUSP.

4.16 Análise Estatística

A estatística descritiva foi utilizada por meio das medidas de tendência central (média aritmética) e de dispersão (desvio padrão).

A análise de variância para medidas repetidas (ANOVA *Two Way*) foi empregada para determinar efeitos em função do treinamento (pré-programa x 6 meses x 12 meses). O post-hoc Tukey foi utilizado para localizar as possíveis diferenças estatisticamente significativas.

O teste 't' de *Student* para amostras dependentes foi empregado para comparar as médias intra-grupos referentes à atividade citotóxica das células *natural killer* assim como da resposta linfoproliferativa nos períodos entre pré-programa e 12 meses. Enquanto o teste 't' de *Student* não pareado foi utilizado para determinar possíveis diferenças estatisticamente significativas inter-grupos para todas as demais variáveis nos distintos períodos de acompanhamento (pré-programa, 6 meses, 12 meses).

O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS [versão 10.0]) foi empregado para os cálculos.

5 RESULTADOS

A descrição dos resultados será realizada em tópicos de acordo às variáveis analisadas para possibilitar melhor compreensão.

5.1 Características Gerais das Voluntárias

Os resultados referentes à idade cronológica, estatura e peso corporal são apresentados na Tabela 2. Tanto as voluntárias do grupo experimental como as do grupo controle possuíam características etárias, assim como peso corporal e estatura similares no período inicial do estudo ($p < 0,05$).

A faixa etária das voluntárias variou de 60 a 77 anos, e a idade média foi de $67,74 \pm 5,28$ anos para as voluntárias do grupo experimental e de $68,69 \pm 2,98$ anos para as do grupo controle.

Não houve efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos no peso corporal das voluntárias do grupo experimental em todo o período do estudo. Também não houve mudança no grupo controle. Ambos os grupos (controle e experimental) apresentaram resultados similares para o peso corporal independente do período considerado (6M ou 12M) (Tabela 2).

Tabela 2 - Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) de peso corporal, índice de massa corporal, adiposidade total, central e periférica, massa corporal magra e porcentagem de gordura dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)

		PRÉ-PROGRAMA		
Idade (anos)	CON	68,08 \pm 2,74		
	EXP	67,28 \pm 5,47		
Estatura (cm)	CON	156,80 \pm 7,53		
	EXP	155,19 \pm 5,86		
		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
Peso (kg)	CON	64,65 \pm 10,76	64,70 \pm 10,93	65,80 \pm 11,29
	EXP	60,11 \pm 8,88	59,27 \pm 8,82	60,45 \pm 8,84
IMC (kg·m ²)	CON	26,33 \pm 4,39	26,35 \pm 4,51	26,82 \pm 4,77
	EXP	24,99 \pm 3,62	24,75 \pm 3,83	24,12 \pm 6,64
ADP T (mm)	CON	172,39 \pm 40,07	169,52 \pm 50,48	189,67 \pm 39,56
	EXP	164,77 \pm 44,78	156,74 \pm 48,64	153,70 \pm 47,13
ADP C (mm)	CON	88,54 \pm 21,96	84,03 \pm 22,94	96,06 \pm 18,37
	EXP	85,10 \pm 27,06	80,07 \pm 31,14	80,22 \pm 29,61
ADP P (mm)	CON	83,84 \pm 21,60	85,49 \pm 30,26	93,61 \pm 27,03
	EXP	81,50 \pm 21,13	77,83 \pm 21,72	78,93 \pm 21,43
MCM (%)	CON	68,00 \pm 4,84	67,66 \pm 4,39	66,66 \pm 4,37
	EXP	70,42 \pm 8,66	70,25 \pm 5,51	67,70 \pm 5,43

a: Pré-programa; b: 6 meses; c: 12 meses; ^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; IMC: índice de massa corporal; ADP T: adiposidade corporal total; ADP C: adiposidade corporal central; ADP P: adiposidade corporal periférica; MCM: Massa corporal magra.

5.2 Aderência

O nível de aderência das voluntárias do grupo experimental ao programa de exercícios com pesos em todo o período de acompanhamento (isto é, durante o período de 12 meses) variou de 66,10% a 95,32%, sendo a média $80,68 \pm 8,61\%$.

5.3 Composição Corporal

Não foram detectadas diferenças significativas em nenhum dos parâmetros analisados referentes à adiposidade corporal entre os grupos controle e experimental independente do período de tempo observado (Tabela 2). A exceção foi para o período 12M em que a adiposidade total do grupo controle foi estatisticamente superior à do grupo experimental ($189,67 \pm 39,56$ x $153,70 \pm 47,13$ mm [$p=0,049$]).



5.4 Consumo de Oxigênio de Pico

Não foi logisticamente possível determinar o consumo de oxigênio de pico nas voluntárias do grupo controle no período 6M, enquanto que o mesmo ocorreu no período 12M em ambos os grupos. Foi detectado incremento significativo induzido pelo programa de exercícios com

pesos no $VO_{2\text{pico}}$ (Tabela 3). As voluntárias do grupo experimental incrementaram o consumo de oxigênio de pico em cerca de 14,7% ($p=0,0001$) após seis meses de adesão ao programa de exercícios com pesos.

Tabela 3 - Efeito do programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão e delta percentual [$\Delta\%$]) de consumo de oxigênio de pico ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 meses (6M)

	PRÉ (a)	6M (b)	D%
Controle	21,01 \pm 2,19	—	—
Experimental	22,78 \pm 3,95	26,13 \pm 4,07 ^a	14,7

^{ab}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; Grupo Controle: pré-programa (n: 12); Grupo experimental: pré-programa e 6M (n: 18).

5.5 Força Muscular

Houve efeito significativo induzido pelo programa de exercícios com pesos no escore de força muscular ($p<0,0001$ [Tabela 4]). O escore de força muscular das voluntárias do grupo experimental foi maior tanto no período 6M como no 12M quando comparado ao pré-programa. Além disso, o grupo experimental apresentou escores de força muscular estatisticamente superiores ao grupo controle nos períodos 6M ($p=0,0001$) e 12M ($p=0,007$) (Tabela 4).

O incremento médio induzido pelo programa de exercícios com pesos foi de aproximadamente 41,1% entre os períodos pré-programa e 6M, e de 48,1% aos 12M quando comparado ao pré-programa ($p < 0,0001$). Enquanto que houve aumento de 4,9% ($p > 0,05$) entre os períodos 6M e 12M.

Tabela 4 - Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) do escore de força muscular (kg) dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)

	PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
Controle	110,71 \pm 9,32	115,00 \pm 10,41	117,14 \pm 9,51
Experimental	108,58 \pm 10,70	153,26 \pm 25,75 ^a	160,82 \pm 23,22 ^a

^{abc} Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; Grupo Controle: pré-programa (n: 7), 6M (n: 10) e 12M (n: 9); Grupo experimental: pré-programa (n: 20), 6M (n: 21) e 12M (n: 21).

O escore de força muscular das voluntárias do grupo experimental foi cerca de 33,3% ($p = 0,0001$) maior que o das voluntárias do grupo controle no período 6M. No período 12M, a diferença média entre ambos os grupos chegou à cerca de 37,3% ($p = 0,007$).

A alteração observada nos escores de força muscular do grupo controle variou de 3,9% (PRÉ x 6M) a 5,8% (PRÉ x 12M), mas como era esperado, não alcançou diferença significativa.

5.6 Controle das Variáveis Intervenientes

A Tabela 5 apresenta os resultados referentes aos hábitos de ingestão alimentar assim como aos do dispêndio energético (calculado por meio das atividades físicas da vida diária) de todas as voluntárias de acordo ao grupo (controle ou experimental). Foi verificada preservação tanto da ingestão alimentar como do gasto energético durante o decorrer do estudo, além de similaridade entre os resultados do grupo controle e experimental independente do período analisado (PRÉ, 6M ou 12M) ($p < 0,05$).

O perfil dos estados de humor foi caracterizado por tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão; não foi estatisticamente diferente entre os grupos, para nenhum dos parâmetros analisados independente do período, tampouco houve alteração significativa em quaisquer estados, como efeito crônico induzido pelo programa de exercícios com pesos ($p < 0,05$ [Tabela 5]).

Os domínios ambiental, físico, psicológico e social que representam escores de qualidade de vida das voluntárias foram similares entre os distintos períodos da intervenção (PRÉ x 6M x 12M) assim como na análise inter-grupo ($p < 0,05$ [Tabela 5]).

Tabela 5 - Acompanhamento temporal das variáveis de confusão de acordo com os grupos (controle [CON] ou experimental [EXP])

		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
DE (kcal-dia⁻¹)	CON	2742,39 ± 524,55	2708,04 ± 476,99	2791,40 ± 498,63
	EXP	2756,04 ± 635,30	2675,51 ± 510,68	2770,57 ± 586,71
IE (kcal-dia⁻¹)	CON	1733,07 ± 803,47	1434,12 ± 684,14	1642,58 ± 292,61
	EXP	1452,28 ± 544,00	1600,60 ± 356,72	1561,02 ± 438,26
POMS				
Tensão	CON	8,83 ± 4,19	10,50 ± 5,45	4,83 ± 3,15
	EXP	8,42 ± 5,50	10,19 ± 7,01	8,09 ± 7,11
Depressão	CON	2,33 ± 3,08	4,91 ± 6,06	2,00 ± 2,59
	EXP	5,52 ± 7,70	7,52 ± 13,00	6,28 ± 12,93
Raiva	CON	3,50 ± 2,93	7,50 ± 7,22	5,16 ± 5,37
	EXP	4,76 ± 4,60	8,09 ± 10,39	6,28 ± 8,98
Vigor	CON	20,91 ± 3,08	16,75 ± 7,07	20,83 ± 4,87
	EXP	19,38 ± 4,98	18,95 ± 4,65	17,42 ± 6,59
Fadiga	CON	2,08 ± 1,88	3,91 ± 3,62	2,91 ± 3,39
	EXP	2,47 ± 2,56	4,85 ± 5,96	4,52 ± 6,04
Confusão	CON	4,25 ± 2,98	4,83 ± 3,88	3,16 ± 2,79
	EXP	4,28 ± 3,71	6,23 ± 6,10	4,90 ± 4,92
Qualidade de Vida				
Ambiental	CON	67,54 ± 11,16	71,61 ± 8,68	69,79 ± 6,83
	EXP	69,53 ± 13,40	68,05 ± 15,36	61,87 ± 17,13
Físico	CON	84,61 ± 15,86	84,52 ± 11,42	83,92 ± 9,44
	EXP	83,39 ± 12,44	76,78 ± 12,92	79,28 ± 15,48
Psicológico	CON	72,43 ± 13,45	71,94 ± 7,85	76,04 ± 7,76
	EXP	80,41 ± 8,45	74,62 ± 16,53	75,62 ± 14,19
Social	CON	72,43 ± 17,14	70,13 ± 16,07	79,16 ± 12,56
	EXP	77,50 ± 17,33	73,14 ± 20,72	70,83 ± 23,64

^{abc} Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; DE: dispêndio energético; IE: ingestão energética; POMS: perfil dos estados de humor.

5.7 Parâmetros Bioquímicos

Os dados referentes aos parâmetros bioquímicos são apresentados na Tabela 6.

Não foi detectado efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos em nenhum dos parâmetros bioquímicos considerados. Também não foi identificada diferença significativa entre ambos os grupos independente do período (PRÉ, 6M ou 12M) (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeito de programa de exercícios com pesos nos valores (média \pm desvio padrão) em parâmetros bioquímicos dos grupos controle e experimental no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)

		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
CT (mg-dL)	CON	217,00 \pm 23,96	215,92 \pm 27,01	215,25 \pm 25,74
	EXP	222,85 \pm 32,10	228,10 \pm 29,41	228,40 \pm 30,03
TRI (mg-dL)	CON	118,92 \pm 48,03	93,50 \pm 33,72	113,92 \pm 44,94
	EXP	121,50 \pm 62,90	107,65 \pm 61,18	121,20 \pm 70,94
LDL (mg-dL)	CON	133,83 \pm 20,19	133,42 \pm 26,02	129,25 \pm 23,97
	EXP	139,60 \pm 27,77	145,30 \pm 29,70	140,10 \pm 27,46
HDL (mg-dL)	CON	59,50 \pm 13,69	62,42 \pm 12,55	63,25 \pm 12,80
	EXP	58,95 \pm 17,36	61,15 \pm 16,62	64,10 \pm 17,49
Albumina (g-dL)	CON	4,50 \pm 0,53	4,00 \pm 0,00	3,90 \pm 0,32
	EXP	4,22 \pm 0,43	3,89 \pm 0,32	3,83 \pm 0,38

^{abc} Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos. CT: colesterol total; TRI: triglicérides; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

5.8 Análise da Expressão Celular

Não foi observada alteração significativa na contagem total de leucócitos em nenhum dos grupos tanto em relação ao tempo (PRÉ x 6 meses x 12 meses) como em relação ao grupo (Tabela 7).

Houve decréscimo significativo em ambos os grupos (controle e experimental) na contagem total de linfócitos (pré-programa x 12 meses), na população de linfócitos T (CD3⁺) (grupo controle: PRÉ x 6M; grupo experimental: PRÉ x 12M), assim como na de linfócitos B (CD3⁻CD19⁺) (grupo controle: PRÉ x 6M e PRÉ x 12M). No caso de CD3⁺ (grupo controle) e de CD3⁻CD19⁺ (grupo experimental), os valores retornaram, posteriormente, aos níveis pré-programa no período 12M (Tabela 7; Gráficos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 [$p < 0,05$]).

Tabela 7 - Efeito de programa de exercícios com pesos em leucócitos (mil/mm³), linfócitos (cél/m³), células T (CD3⁺[cél/m³]) e suas subpopulações (CD4⁺ e CD8⁺ [cél/m³]), na razão CD4⁺:CD8⁺, e em linfócitos B (CD3⁺CD19⁺[cél/m³]) e células NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺[cél/m³]) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)*

		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
Leucócitos	CON	5,50 ± 1,93	5,83 ± 1,34	5,42 ± 0,79
	EXP	5,90 ± 1,29	5,90 ± 0,97	6,00 ± 1,59
Linfócitos	CON	1909,09 ± 594,06	1672,72 ± 400,22	1527,27 ± 303,61 ^a
	EXP	2010,00 ± 683,56	1885,00 ± 524,42	1735,00 ± 405,58 ^a
CD3⁺	CON	1259,24 ± 408,12	1072,90 ± 345,25 ^a	1100,54 ± 273,06
	EXP	1475,60 ± 406,21	1352,90 ± 375,65	1282,10 ± 310,12 ^a
CD3⁺CD4⁺	CON	878,65 ± 322,34	792,71 ± 322,87	796,40 ± 195,27
	EXP	978,84 ± 379,25	951,62 ± 296,35	873,37 ± 264,93 ^a
CD3⁺CD8⁺	CON	505,70 ± 183,26	459,45 ± 81,95	366,70 ± 143,78
	EXP	535,59 ± 212,15	574,94 ± 260,00	509,81 ± 195,30
CD4⁺:CD8⁺	CON	1,98 ± 0,57	1,80 ± 0,48	2,35 ± 0,69
	EXP	2,05 ± 0,98	1,88 ± 0,79	1,90 ± 0,81
CD3⁺CD19⁺	CON	280,27 ± 108,82	128,47 ± 45,64 ^a	169,97 ± 56,24 ^a
	EXP	239,38 ± 129,91	184,21 ± 93,56 ^a	202,99 ± 101,58
CD3⁺CD16⁺CD56⁺	CON	359,42 ± 146,16	410,77 ± 185,98	234,87 ± 101,17 ^{ab}
	EXP	335,90 ± 199,73	336,78 ± 164,16	291,09 ± 129,63

*Os valores referem-se à média ± desvio padrão; a: Pré-programa; b: 6 meses; c: 12 meses; ^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos.

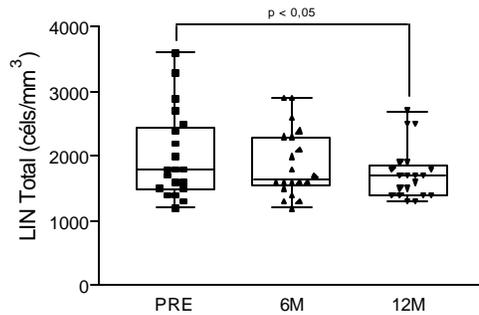


Gráfico 1

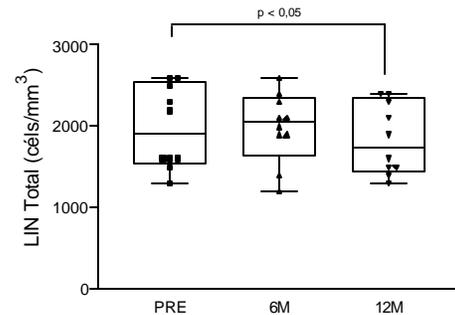


Gráfico 2

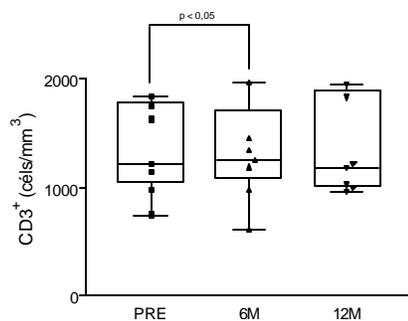


Gráfico 3

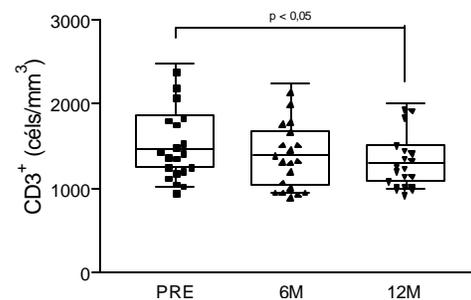


Gráfico 4

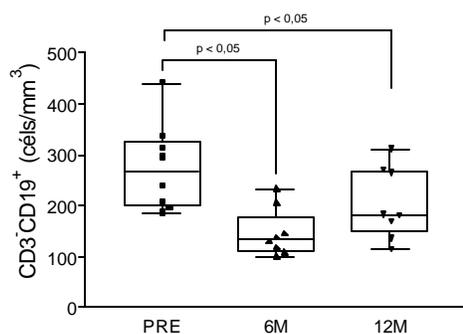


Gráfico 5

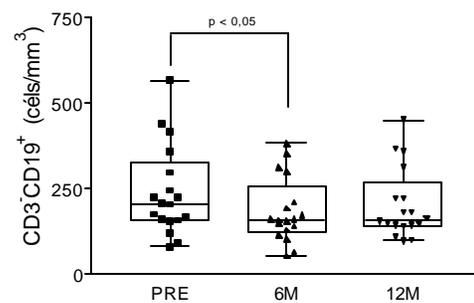


Gráfico 6

Gráficos 1 a 6 - 1. Contagem total de linfócitos das voluntárias do grupo controle em função do tempo; 2. Contagem total de linfócitos das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; 3. Quantificação da população de linfócitos T (CD3⁺) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo; 4. Quantificação da população de linfócitos T (CD3⁺) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo; 5. Contagem de linfócitos B (CD3⁺CD19⁺) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo; 6. Contagem de linfócitos B (CD3⁺CD19⁺) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo.

Além disso, houve queda persistente no número de células *natural killer* ($CD3^-CD16^+CD56^+$) durante o acompanhamento (PRÉ x 6M e PRÉ x 12M) nas voluntárias do grupo controle (Tabela 7; Gráfico 7 [$p < 0,05$]). A análise inter-grupo não identificou nenhuma diferença significativa independente do período de tempo.

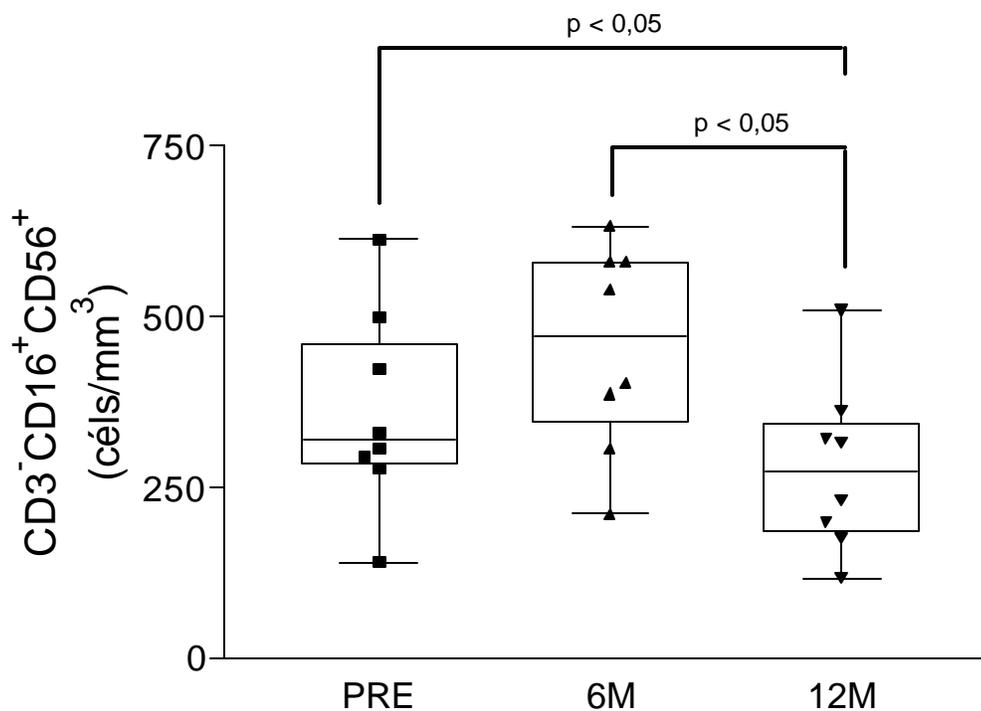


Gráfico 7 - Quantificação da população de células *natural killer* ($CD3^-CD16^+CD56^+$) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo

Também foi observado decréscimo significativo na subpopulação de células T auxiliares ($CD3^+CD4^+$) no grupo experimental, após 12 meses do programa de treinamento, quando comparado ao período pré-programa (Tabela 7; Gráfico 8 [$p < 0,05$]). Por outro lado, não houve nenhuma alteração

das células T auxiliares ($CD3^+CD4^+$) no grupo controle, além de na subpopulação de células T citotóxicas/supressoras ($CD3^+CD8^+$) e na razão $CD4^+:CD8^+$ para ambos os grupos (Tabela 7). Não foi observada diferença significativa inter-grupo para nenhum período de tempo.

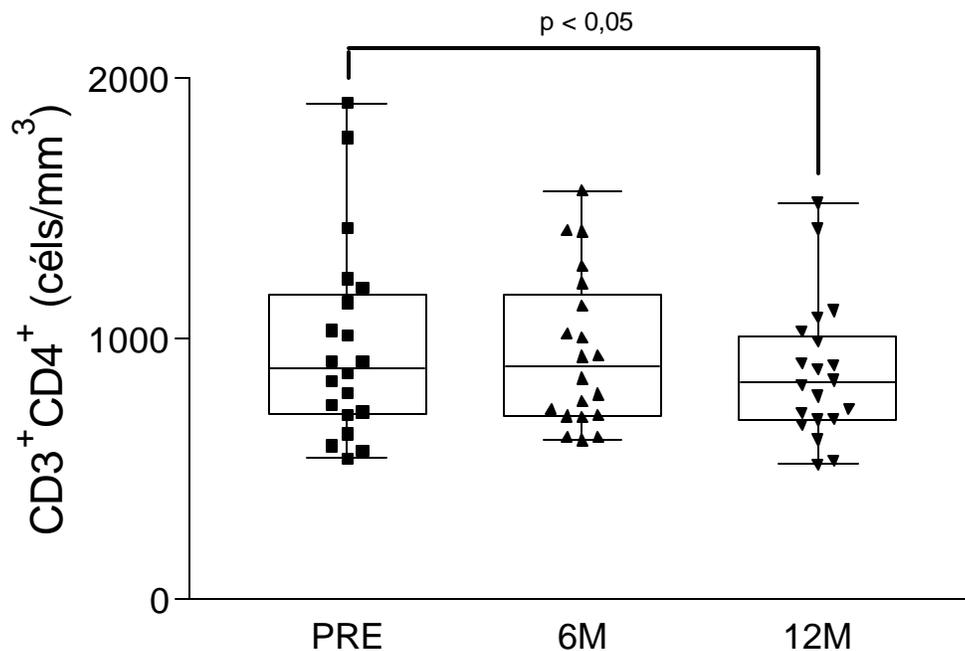


Gráfico 8 - Quantificação da subpopulação linfocitária auxiliar ($CD3^+CD4^+$) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo

Foi observada redução significativa nas células T virgens ($CD3^+CD45RA^+$) das voluntárias do grupo experimental após 6 e 12 meses quando comparadas aos valores do pré-programa (Tabela 8; Gráfico 9 [$p < 0,05$]).

Tabela 8 - Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de células virgens (CD45RA⁺) e de memória (CD45RO⁺) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)*

		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
CD3 ⁺ CD45RA ⁺	CON	415,90 ± 297,17	295,80 ± 291,99	355,77 ± 201,62
	EXP	477,93 ± 201,82	308,14 ± 142,33 ^a	373,15 ± 169,46 ^a
CD3 ⁺ CD45RO ⁺	CON	715,09 ± 237,01	642,97 ± 258,50	490,65 ± 106,95 ^a
	EXP	835,85 ± 357,67	821,90 ± 281,68	598,50 ± 213,98 ^{ab}
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	CON	258,18 ± 200,51	172,77 ± 219,05	241,24 ± 130,97
	EXP	234,09 ± 146,78	165,71 ± 108,09 ^a	206,28 ± 93,36
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	CON	478,21 ± 139,22	514,40 ± 150,56	401,77 ± 68,53
	EXP	649,73 ± 316,98	676,07 ± 261,59	470,44 ± 230,22 ^{ab}
CD8 ⁺ CD45RA ⁺	CON	252,33 ± 131,00	221,34 ± 109,40	173,54 ± 86,62
	EXP	252,05 ± 127,49	261,78 ± 152,62	244,67 ± 97,82
CD8 ⁺ CD45RO ⁺	CON	185,23 ± 100,15	166,11 ± 104,97	123,67 ± 58,70
	EXP	209,37 ± 117,33	189,69 ± 91,38	147,60 ± 132,24

*Os valores referem-se à média ± desvio padrão, e são expressos em células por mm³; A unidade de medida é células por mm³ para todas as variáveis; a: Pré-programa; b: 6 meses; c: 12 meses; ^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos.

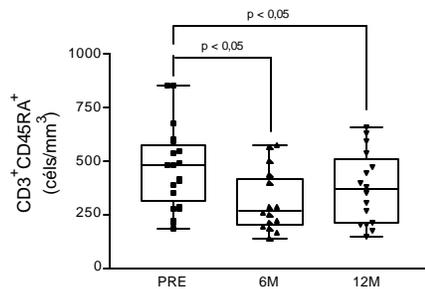


Gráfico 9

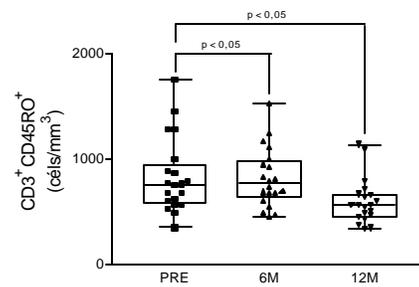


Gráfico 10

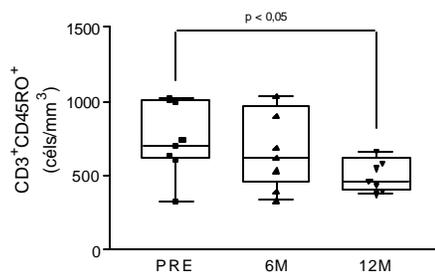


Gráfico 11

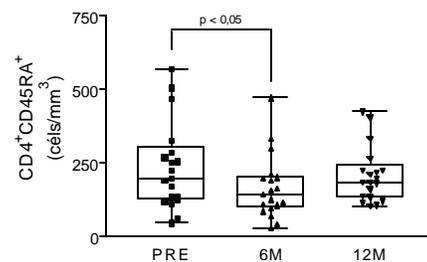


Gráfico 12

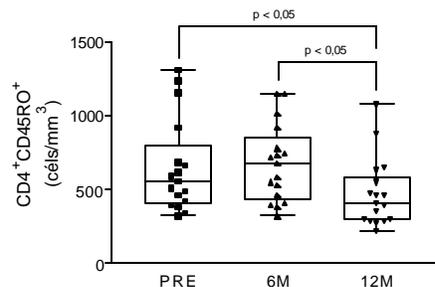


Gráfico 13

Gráficos 9 a 13 - **9.** Expressão fenotípica de células virgens (CD45RA⁺) em população de linfócitos T (CD3⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; **10.** Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO⁺) em população de linfócitos T (CD3⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; **11.** Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO⁺) em população de linfócitos T (CD3⁺) das voluntárias do grupo controle em função do tempo; **12.** Expressão fenotípica de células virgens (CD45RA⁺) em subpopulação linfocitária auxiliar (CD3⁺CD4⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; **13.** Expressão fenotípica de células de memória (CD45RO⁺) em subpopulação linfocitária auxiliar (CD3⁺CD4⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo.

O mesmo fenômeno foi observado na contagem de células T de memória ($CD3^+CD45RO^+$) em ambos os grupos quando foram comparados os períodos PRÉ e 12M (Tabela 8; Gráficos 10 e 11 [$p<0,05$]). No grupo experimental, os valores do período 12M ainda foram menores que os do 6M.

As voluntárias do grupo experimental também mostraram decréscimo significativo na contagem das células T auxiliares virgens ($CD4^+CD45RA^+$) entre os períodos PRÉ e 6M (Tabela 8; Gráfico 12 [$p<0,05$]). Houve diminuição significativa na contagem de células T auxiliares de memória ($CD4^+CD45RO^+$) para o grupo experimental nos períodos PRÉ x 12M e 6M x 12M. Por outro lado, ocorreu preservação da contagem de ambas subpopulações no grupo controle (Tabela 8; Gráfico 13 [$p<0,05$]).

As células T citotóxicas/supressoras virgens ($CD8^+CD45RA^+$) e as de memória ($CD8^+CD45RO^+$) permaneceram em níveis similares aos do pré-programa em ambos os grupos nos três períodos (Tabela 8).

Não foi possível identificar qualquer diferença significativa na população ($CD3^+$) e subpopulações linfocitárias ($CD4^+$ e $CD8^+$), tanto virgens ($CD45RA^+$) como de memória ($CD45RO^+$) entre os grupos independente do período de tempo (Tabela 8).

Tabela 9 - Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de molécula co-estimulatória (CD28⁺) e para apoptose (CD95⁺) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)*

		PRÉ (a)	6M (b)	12M (c)
CD3⁺CD95⁺CD28⁺	CON	500,05 ± 260,14	403,49 ± 211,14	365,82 ± 348,66
	EXP	685,09 ± 308,10	509,79 ± 199,48 ^a	632,49 ± 246,55
CD4⁺CD95⁺CD28⁺	CON	401,36 ± 106,72	339,21 ± 90,99	391,15 ± 251,13
	EXP	527,83 ± 224,51	408,05 ± 176,32 ^a	464,26 ± 109,27
CD8⁺CD95⁺CD28⁺	CON	104,77 ± 50,25	102,53 ± 50,83	124,14 ± 46,81
	EXP	130,97 ± 54,33	108,28 ± 37,32	92,53 ± 45,21 ^a

*Os valores referem-se à média ± desvio padrão, e são expressos em células por mm³; A unidade de medida é células por mm³ para todas as variáveis; a: Pré-programa; b: 6 meses; c: 12 meses; ^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos.

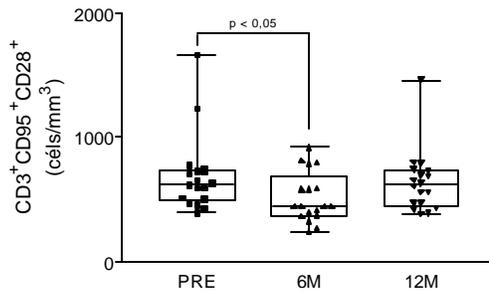


Gráfico 14

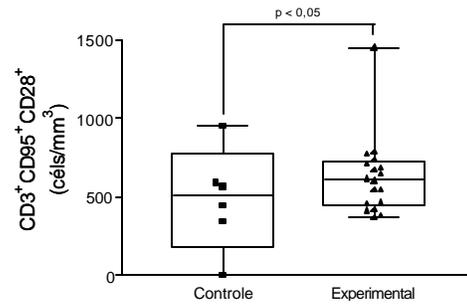


Gráfico 15

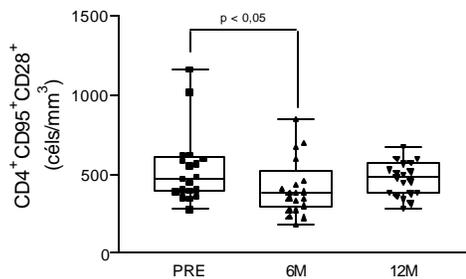


Gráfico 16

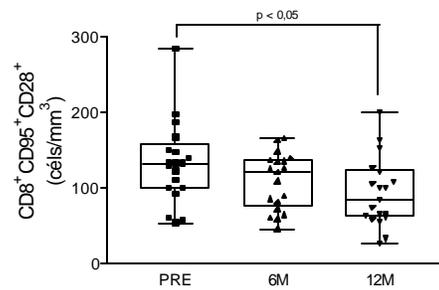


Gráfico 17

Gráficos 14 a 17 - **14.** Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28⁺) em população de linfócitos T (CD3⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; **15.** Análise comparativa da quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28⁺) em população de linfócitos T (CD3⁺) entre as voluntárias do grupo controle e do grupo experimental no período 12M; **16.** Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28⁺) em subpopulação linfocitária auxiliar (CD3⁺CD4⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo; **17.** Quantificação dos marcadores de expressão de apoptose (CD95⁺) assim como de molécula co-estimulatória (CD28⁺) em subpopulação linfocitária citotóxica/supressora (CD3⁺CD8⁺) das voluntárias do grupo experimental em função do tempo.

Tabela 10 - Efeito de programa de exercícios com pesos na expressão dos marcadores de superfície de ativação celular (CD25⁺, HLA-DR⁺, CD69⁺) para as subpopulações de células NK (CD56^{dim} e CD56^{bright}) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)*

		PRÉ	6M	12M
		(a)	(b)	(c)
CD56 ^{dim}	CON	152,70 ± 96,90	100,30 ± 88,58	89,89 ± 51,71 ^a
	EXP	75,37 ± 40,59	73,04 ± 32,19	78,95 ± 42,71
CD56 ^{bright}	CON	14,34 ± 6,61	8,31 ± 5,33	10,55 ± 3,71
	EXP	13,12 ± 6,41	15,67 ± 6,22	14,90 ± 9,30
CD56 ^{dim} CD25 ⁺ HLA-DR ⁺	CON	1,55 ± 0,77	1,60 ± 1,30	0,51 ± 0,69
	EXP	0,85 ± 0,89	0,93 ± 1,18	0,13 ± 0,16 ^b
CD56 ^{bright} CD25 ⁺ HLA-DR ⁺	CON	0,48 ± 0,71	0,48 ± 0,41	0,14 ± 0,15
	EXP	0,67 ± 0,73	0,37 ± 0,49	0,06 ± 0,14
CD56 ^{dim} CD69 ⁺	CON	9,29 ± 5,18	6,25 ± 5,91	4,59 ± 2,33
	EXP	3,61 ± 4,20	4,18 ± 3,16	4,05 ± 3,91
CD56 ^{bright} CD69 ⁺	CON	0,17 ± 0,15	0,09 ± 0,11	0,07 ± 0,03
	EXP	0,09 ± 0,07	0,13 ± 0,10	0,14 ± 0,13

*Os valores referem-se à média ± desvio padrão, e são expressos em células por mm³; A unidade de medida é células por mm³ para todas as variáveis; a: Pré-programa; b: 6 meses; c: 12 meses; ^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos.

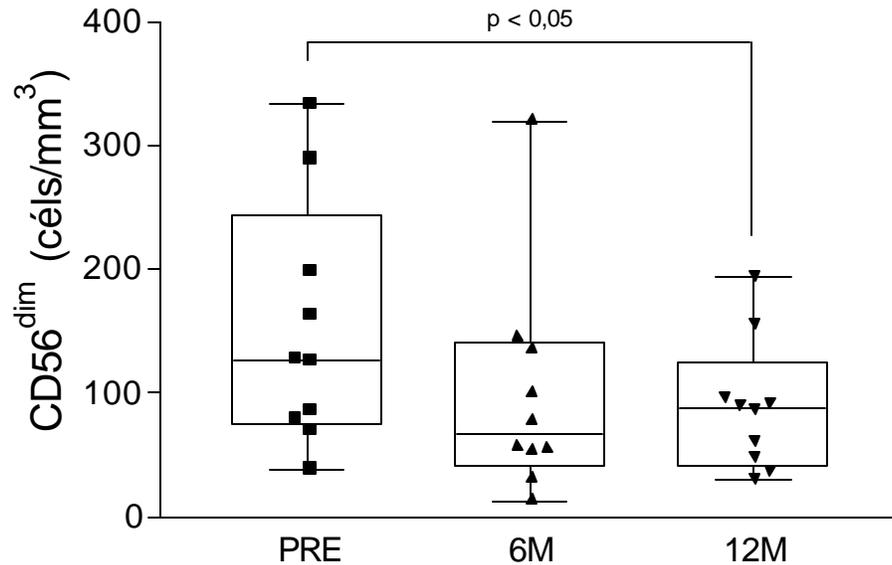


Gráfico 18 - Expressão fenotípica de células NK maduras com elevada atividade citotóxica de (CD56^{dim}) nas voluntárias do grupo controle em função do tempo

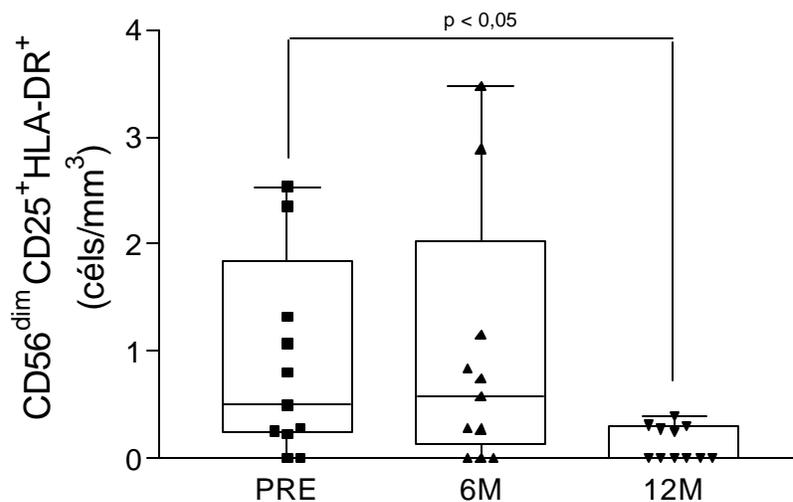


Gráfico 19 - Expressão fenotípica de marcadores de ativação celular medianos (CD25⁺) e tardios (HLA-DR⁺) em células NK maduras com elevada atividade citotóxica (CD56^{dim}) nas voluntárias do grupo experimental em função do tempo

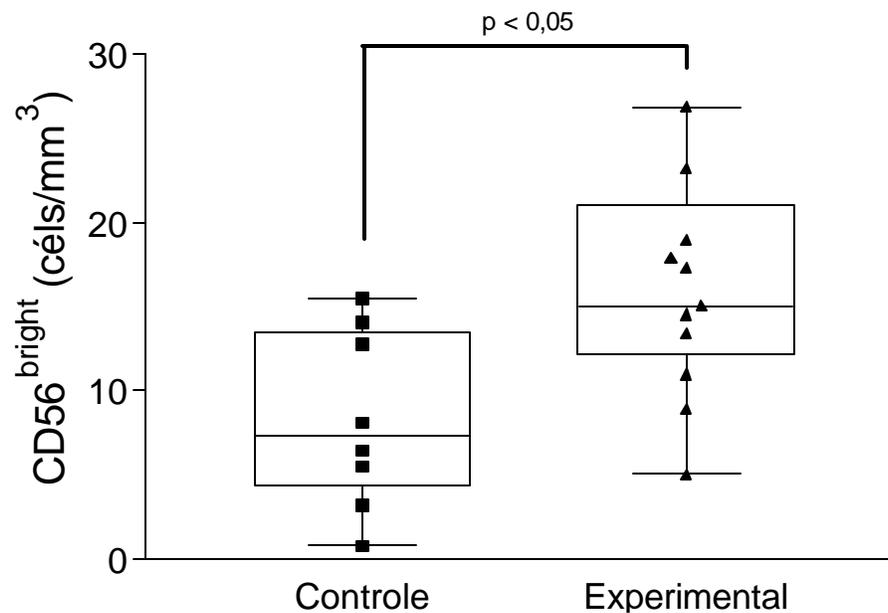


Gráfico 20 - Análise comparativa da expressão fenotípica de células NK imaturas com baixa atividade citotóxica ($CD56^{\text{bright}}$) entre as voluntárias do grupo controle e do grupo experimental no período 6M

Foi observada diminuição significativa na contagem das células $CD3^+CD95^+CD28^+$, $CD4^+CD95^+CD28^+$ assim como em $CD8^+CD95^+CD28^+$ nas voluntárias do grupo experimental (Tabela 9; Gráficos 14, 15, 16 e 17 [$p < 0,05$]). Tanto a tripla marcação para $CD3^+$ como a de $CD4^+$ apresentou decréscimo após o período de 6 meses, mas posteriormente retornou aos valores do pré-programa. Enquanto que para as células $CD8^+$, a redução observada ocorreu entre os períodos pré-programa e 12 meses. No caso das células $CD3^+$, o grupo experimental ainda apresentou contagem superior à do grupo controle na análise inter-grupo ao final do período de estudo (12M).

Por outro lado, as voluntárias do grupo controle preservaram, tanto a população (CD3⁺) como as subpopulações linfocitárias (CD4⁺ e CD8⁺) durante todo o período do estudo, quando foram marcadas seja com CD95⁺ ou CD28⁺ (Tabela 9).

O número de células NK maduras (CD56^{dim}) apresentou decréscimo estatisticamente significativo ao longo do tempo nas voluntárias do grupo controle (PRÉ x 12M) (Tabela 10; Gráfico 18 [p<0,05]). Enquanto que a contagem de células NK maduras (CD56^{dim}) associadas com marcadores de ativação celular (CD25⁺HLA-DR⁺) foi significativamente menor nas voluntárias do grupo experimental entre os períodos 6 e 12 meses (Tabela 10; Gráfico 19 [p<0,05]). No entanto, não foi observada qualquer alteração significativa para as demais células maduras (CD56^{dim}) e imaturas (CD56^{bright}), assim como para os marcadores de ativação celular (CD25⁺, CD69⁺, HLA-DR⁺) independente do período de tempo analisado (Tabela 10).

Adicionalmente, foi identificada diferença estatisticamente na análise inter-grupo, tanto para as células maduras (CD56^{dim}), no período pré-programa como às imaturas (CD56^{bright}), no período 6M (Tabela 10; Gráfico 20 [p<0,05]). No período pré-programa, o grupo controle apresentava quase que o dobro de células maduras, enquanto que a contagem de células imaturas era cerca da metade do grupo experimental no período 6M.

5.9 Resposta Blastogênica de Linfócitos

Os resultados referentes ao período 6M da resposta linfoproliferativa foram descartados em decorrência de problemas de meio de cultura nesse período que superestimaram os valores. Neste caso, somente os dados referentes aos períodos pré-programa e 12M são analisados (Tabela 11).

Não foi observada alteração significativa como efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos na resposta linfoproliferativa. Ambos os grupos (experimental e controle) também apresentaram resultados estatisticamente similares independente do período considerado (pré-programa ou 12 meses) (Tabela 11).

Tabela 11 - Efeito de programa de exercícios com pesos na resposta blastogênica linfocitária induzida por PHA e OKT3 (média \pm desvio padrão) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 6 (6M) e 12 meses (12M)

		PRÉ (a)	12M (b)
PHA	CON	95,50 \pm 39,50	195,60 \pm 144,96*
	EXP	82,79 \pm 69,21	141,67 \pm 52,18
OKT3	CON	50,00 \pm 32,38	117,00 \pm 74,12*
	EXP	55,57 \pm 36,71	67,50 \pm 36,79

^{abc}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; Grupo Controle: pré-programa (n: 9), 6M (n: 9) e 12M (n: 11); Grupo experimental: pré-programa (n: 19), 6M (n: 19) e 12M (n: 20).

No entanto, houve incremento significativo na resposta blastogênica linfocitária induzida, tanto por PHA ($p=0,036$) como por OKT3 ($p=0,030$) no grupo controle, quando os resultados do pré-programa foram comparados ao do período 12M.

5.10 Atividade Citotóxica das Células *Natural Killer*

De modo similar ao que ocorreu na análise linfoproliferativa, os resultados referentes ao período 6M da atividade citotóxica das células *natural killer* também foram descartados devido a problemas de meio de cultura. Portanto, somente os dados correspondentes aos períodos pré-programa e 12M foram considerados (Tabela 12).

Não foi observada diferença significativa na atividade citotóxica das células *natural killer* das voluntárias do grupo controle durante todo período de acompanhamento (Tabela 12). Por outro lado, houve redução da atividade citotóxica das células *natural killer* na proporção 20:1 entre os períodos pré-programa e 12M no grupo experimental ($p=0,011$).

Tabela 12 - Efeito de programa de exercícios com pesos na atividade citotóxica das células *natural killer* (média \pm desvio padrão) dos grupos controle (CON) e experimental (EXP) no pré-programa (PRÉ) e após 12 meses (12M)

Atividade Citotóxica das Células <i>Natural Killer</i>				
Grupo Controle				
	5:1	10:1	20:1	40:1
PRÉ(a)	9,00 \pm 8,08	26,25 \pm 15,09	46,25 \pm 14,89	61,50 \pm 8,10
12M(b)	3,40 \pm 13,69	33,00 \pm 19,54	63,00 \pm 36,64	76,60 \pm 29,98
Grupo Experimental				
PRÉ(a)	19,71 \pm 19,51	39,14 \pm 26,03	63,71 \pm 29,50	71,57 \pm 22,88
12M(b)	16,92 \pm 13,61	26,83 \pm 13,72	39,75 \pm 23,50 ^a	51,92 \pm 24,33

^{ab}Representam diferenças estatisticamente significativas inter-períodos; Representam diferenças estatisticamente significativas inter-grupos; Grupo Controle: pré-programa (n: 12), 6M (n: 12) e 12M (n: 9); Grupo experimental: pré-programa (n: 19), 6M (n: 21) e 12M (n: 16).

Também foi detectada diferença significativa inter-grupo no período 12M para a proporção 40:1 ($p=0,018$). Nesta proporção, a atividade citotóxica das células *natural killer* do grupo experimental foi significativamente menor que a do grupo controle (Tabela 12).

6 DISCUSSÃO

Este trabalho é o primeiro estudo randomizado e controlado da literatura que, logramos encontrar, submeteu um grupo de mulheres idosas clinicamente saudáveis a 12 meses de programa de exercícios com pesos de intensidade leve para determinar os efeitos tanto na expressão como na capacidade proliferativa e citotóxica de um conjunto de células imunológicas.

Existe somente um único estudo disponível na literatura científica, até o momento da finalização do presente, que empregou período de tempo maior (24 meses). No entanto, esse estudo caracteriza-se por ser não randomizado e não controlado. Adicionalmente, notou-se pouco rigor no controle das variáveis do programa de treinamento (frequência, duração, intensidade), assim como de variáveis intervenientes (como, por exemplo, atividade física extra-programa, ingestão alimentar, etc.) (Drela et al., 2004).

Independente do período de acompanhamento, Flynn et al. (2003), Lambert et al. (2003), Greiwe et al. (2001), Flynn et al. (1999) e Rall et al. (1996ab) representam os únicos estudos da literatura que empregaram os exercícios com pesos como estratégia para restaurar o processo contínuo de imuno-remodelação associado à idade e/ou paralelo à doença. Enquanto outros estudos têm tentado detectar a eficácia de programas de exercício

predominantemente aeróbico (Drela et al., 2004; Paw et al., 2000; Woods et al., 1999; Shinkai et al., 1995; Nieman et al., 1993ab).

Também, para nosso conhecimento, nenhum estudo anterior empregou critérios de elegibilidade tão rigorosos e respaldados pelo protocolo SENIEUR para a seleção dos voluntários (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999; Woods et al., 1999; Rall et al., 1996ab). Além disso, nem todos os estudos são randomizados (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003; Greiwe et al., 2001) e controlados (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003) e, muito menos, preocupam-se com variáveis intervenientes (como, por exemplo, ingestão alimentar) que conhecidamente exercem influência direta no sistema imunológico (Drela et al., 2004; Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999; Woods et al., 1999).

No presente estudo, houve bastante cuidado durante todo o período de acompanhamento na tentativa de controlar e, como conseqüência, diminuir a possível influência das variáveis intervenientes que pudessem interferir nos parâmetros imunológicos, de acordo com sugestão de Woods et al. (1999). Isto é, os estados de humor, o gasto energético extra-programa, a ingestão alimentar, assim como a qualidade de vida.

Estas características associadas ao protocolo de treinamento permitiram estabelecer os resultados com maior segurança, que serão discutidos em tópicos, de acordo com as variáveis analisadas para facilitar a compreensão.

6.1 Composição Corporal

O protocolo de treinamento empregado não foi suficiente para promover nenhuma alteração significativa nos parâmetros de composição corporal (Tabela 2). Houve tendência de incremento na deposição subcutânea de gordura independente do parâmetro (adiposidade corporal total, adiposidade corporal central, adiposidade corporal periférica) nas voluntárias do grupo controle, após 12 meses de acompanhamento. Nesse período (12M), a adiposidade corporal total das voluntárias do grupo controle foi significativamente maior que a das voluntárias do grupo experimental (Tabela 2).

No entanto, a massa corporal magra (MCM) tendeu à estabilização durante todo período de acompanhamento em ambos os grupos (controle e experimental) (Tabela 2).

A literatura fornece resultados conflitantes sobre o efeito dos programas de exercícios com pesos na gordura corporal de pessoas idosas. Existem alguns achados, consistentes com os do presente estudo, que sugerem a ineficácia dos programas de exercícios com pesos no tecido adiposo de mulheres pós-menopausadas eutróficas, mas não em obesas (Ryan et al., 1995), pacientes de meia-idade portadores de artrite reumatóide (Rall et al., 1996b), homens idosos submetidos a diferentes fontes de ingestão protéica (Haub et al., 2002) e em mulheres idosas submetidas a

programa de treinamento de intensidade leve (Raso et al., 1997ab). Outros estudos sugerem existir eficácia somente quando o programa estiver associado à restrição calórica (Treuth et al., 1995ab; Treuth et al., 1994).

Por outro lado, o decréscimo do tecido adiposo intra-abdominal, subcutâneo abdominal e da porcentagem de gordura corporal tem sido observado tanto em mulheres como em homens idosos (Hunter et al., 2002; Hunter et al., 2000; Taaffe et al., 1995; Campbell et al., 1994; Pratley et al., 1994) e parece ser independente da intensidade de treinamento (Taaffe et al., 1995), de alteração do peso corporal (Hunter et al., 2002; Hunter et al., 2000; Taaffe et al., 1995; Campbell et al., 1994; Pratley et al., 1994) assim como de alteração da taxa metabólica de repouso (Ryan et al., 1995; Taaffe et al., 1995).

De qualquer modo, os resultados do presente estudo apresentam evidências consistentes de que 12 meses de não adesão a um programa regular de exercícios físicos representam período de tempo substancial para o acúmulo de tecido adiposo subcutâneo total e central em mulheres idosas, mesmo quando ajustado ao dispêndio energético, ingestão energética e nível de atividade física (Tabelas 2 e 5). Paradoxalmente, mulheres idosas engajadas em programa de exercícios com pesos pelo mesmo período demonstram características inversamente similares. Portanto, doze meses de programa de exercícios com pesos não são suficientes para diminuir a adiposidade corporal, mas podem, prevenir o acúmulo de tecido adiposo subcutâneo, principalmente na região central, que representa um dos

principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos (Grinker et al., 2000).

O fato de a massa corporal magra, também, não ter sofrido qualquer efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos foi surpresa, visto que existe grande quantidade de trabalhos demonstrando que pessoas idosas preservam a capacidade de incrementar a massa magra (Hunter et al., 2002; Hunter et al., 2000; Ryan et al., 1995; Taaffe et al., 1995; Campbell et al., 1994; Pratley et al., 1994) assim como a síntese protéica muscular em decorrência de estímulo específico (Roth et al., 2001; Fiatarone-Singh et al., 1999; Frontera et al., 1988).

Nesse caso, a intensidade de treinamento muito provavelmente não representou estímulo adequado devido ao incremento da massa muscular estar associado com maior sobrecarga. Taaffe et al. (1995) detectaram tendência de incremento na massa livre de gordura de mulheres idosas submetidas a programas de exercícios com pesos de alta (3 x 7 x 10 x 80% 1-RM), mas, não de leve intensidade (3 x 14 x 10 x 40% 1-RM).

É interessante notar que, com exceção de Woods et al. (1999), todos os demais estudos caracterizados pela análise de determinado indicador imunológico, como variável dependente, foram incapazes de detectar alteração significativa induzida por programa de exercícios na composição corporal (peso corporal, massa livre de gordura e massa gorda) tanto em humanos (Flynn et al. 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001; Flynn et al., 1999; Rall et al., 1996ab) como em animais (Woods et al., 2003).

No caso do estudo de Woods et al. (1999), foi observado decréscimo significativo de 2,3% no peso corporal ($p=0,007$) após 6 meses de programa de exercício aeróbico, que não parece estar associado com nenhuma melhora da resposta imunológica. Os outros estudos não reportam qualquer tipo de efeito (Drela et al., 2004; Paw et al., 2000).

6.2 Consumo de Oxigênio de Pico

Houve cerca de 14,7% de incremento no $VO_{2\text{pico}}$ como efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos (Tabela 3). Tão proporcionalmente importante foi a evidência de nenhuma alteração significativa no gasto energético extra-programa que pode indiretamente respaldar a eficácia do protocolo, além de principalmente exaurir a possibilidade de que talvez o programa de treinamento aumentasse a atividade física espontânea das voluntárias e, como conseqüência, incrementasse a *endurance* que exerce efeito direto na capacidade cardiorrespiratória (Spina, 1999).

A proposição de que um programa de exercícios com pesos pode incrementar a capacidade cardiorrespiratória por meio do aumento do $VO_{2\text{pico}}$ ou do $VO_{2\text{máx}}$ em pessoas idosas, tem recentemente adquirido maior interesse (Hagerman et al., 2000; Vincent et al., 2002). Muito embora,

houvesse evidências na tentativa de testar essa hipótese há mais de uma década e meia (Frontera et al., 1990; Hagberg et al., 1989).

Hagberg et al. (1989) verificaram incremento de 16% no $VO_{2m\acute{a}x}$, no período inicial (13 semanas), e de 22% ao final do período de treinamento (26 semanas), quando pessoas idosas foram submetidas a programa de exercícios de *endurance* constituído de caminhada progressiva (caminhada rápida para *jogging* lento) durante 40 min-dia⁻¹, 3 dias-sem⁻¹, com intensidade entre 50% e 85% $VO_{2m\acute{a}x}$. No entanto, os resultados não foram reproduzidos em outro grupo submetido a programa de exercícios com pesos (uma série de 8 a 12 repetições máximas para 10 exercícios) pelo mesmo período de tempo (26 semanas) em que cada sessão durou aproximadamente 30 minutos.

Foi demonstrado que o aumento no $VO_{2m\acute{a}x}$ após programa de exercícios com pesos caracteriza-se por ser dependente do segmento corporal assim como da alteração da força muscular. Frontera et al. (1990) detectaram incremento no $VO_{2m\acute{a}x}$ ajustado por unidade de massa livre de gordura em cicloergômetro de pernas (1,9 ml·kg⁻¹·min⁻¹ [p=0,034]) que foi acompanhado por aumento de 107% no desempenho do 1-RM para o exercício de extensão unilateral de joelho (esquerdo). No entanto, o $VO_{2m\acute{a}x}$ em cicloergômetro de braço assim como a força muscular de membros superiores não foram alterados.

O efeito observado, tanto no $VO_{2m\acute{a}x}$ como no VO_{2pico} ocorre em decorrência do programa de exercícios com pesos seja de intensidade leve ou alta (Vincent et al., 2002; Hagerman et al., 2000).

Spina (1999) sugere a existência de evidências demonstrando que o incremento induzido pelo exercício no $VO_{2m\acute{a}x}$ ou no VO_{2pico} em pessoas idosas, seja particularmente respaldado pelo aumento da complacência cardíaca provocada pelo mecanismo de Frank-Starling, mesmo que embora pareça haver pouca adaptabilidade ao treinamento em decorrência de ajustes inerentes ao processo de envelhecimento (Shephard, 1997).

Vincent et al. (2002) demonstraram que a força muscular correlaciona-se mais com o VO_{2pico} ($r=0,40$ [$p<0,01$]) do que com o tempo em esteira rolante ($r=0,31$ [$p=0,04$]).

Nesse sentido, as evidências consistentemente sugerem que adaptações periféricas induzidas por programa de exercícios com pesos seriam os principais mecanismos responsáveis pelo aumento no $VO_{2m\acute{a}x}$ ou VO_{2pico} . Então, destacam-se o incremento no(a): 1) área média da fibra muscular tipo I; 2) conversão de fibras IIb para IIAB ou IIa; 3) número de capilares por fibra (angiogênese); 4) capilarização hierárquica ($I > IIa > IIb$); 5) atividade da citrato sintase; 6) tempo em esteira rolante; e 7) maior frequência cardíaca máxima alcançada no ponto do $VO_{2m\acute{a}x}$ ou do VO_{2pico} (Vincent et al., 2002; Hagerman et al., 2000; Frontera et al., 1990).

As primeiras adaptações (1 a 5) poderiam influenciar tanto a extração como a captação do oxigênio em nível de célula muscular, enquanto as

demais permitiriam ao indivíduo desenvolver maior capacidade de trabalho em elevadas intensidades de modo que houvesse maior tolerância à fadiga.

6.3 Força Muscular

Houve incremento estatisticamente significativo no escore de força muscular (Tabela 4). Aos 6 meses, as voluntárias do grupo experimental incrementaram em média a força muscular em 41,1%, enquanto que aos 12 meses, o escore de força muscular era cerca de 48,1% maior que no pré-programa. Nos períodos entre 6M e 12M, a velocidade de incremento da força muscular não alcançou significância estatística (4,9% [p>0,01]).

Estes resultados coincidem com a hipótese de maior aumento na força muscular em período inicial de programa de exercício físico que é corroborada pela melhora da coordenação neural, isto é, maior recrutamento de fibras musculares, sincronização de unidades motoras, freqüência de disparo de impulsos elétricos assim como maior somação de impulsos nervosos (Moritani, de Vries, 1980; Moritani, de Vries, 1979). Por outro lado, a ausência de incremento na massa magra sugere pouca ou nenhuma influência da hipertrofia muscular como mecanismo envolvido no aumento da força muscular. Muito embora, seja importante salientar que a massa magra não representa o melhor indicador de hipertrofia muscular.

Há quase uma década, foi demonstrado que mulheres idosas submetidas a programa de exercícios com pesos de intensidade leve (50% 1-RM) incrementam a força muscular em magnitude similar àquela alcançada em exercícios de alta intensidade (132% [Raso et al., 1997a] *versus* 174% [Fiatarone et al., 1990]).

O incremento da força muscular induzido por programa de exercícios com pesos em pessoas idosas saudáveis ou em portadoras de doenças é consistentemente documentado (Graves, Franklin, 2001) e existem evidências indicando que a magnitude de efeito é proporcional à intensidade (Fiatarone et al., 1999).

A atividade física corresponde ao estímulo fenotípico primordial à, no mínimo, manutenção da *qualidade muscular* (QM) no envelhecimento que tem sido referida como a capacidade de produzir força muscular por área de secção transversa muscular (ASTM) (Roubenoff and Hughes, 2000).

A literatura tem fornecido evidências claras da capacidade de pessoas idosas em preservar o potencial para incrementar a força muscular em até 227% (Frontera et al., 1988). Enquanto o diâmetro das fibras musculares IIb (caracteristicamente glicolíticas), que representa o tipo de fibra que maior efeito deletério sofre com o processo de envelhecimento (Lexell et al., 1988), pode atingir valores de até 52% (Hikida et al., 2000).

Estudo recente demonstrou que pessoas idosas de ambos os gêneros incrementaram significativamente a proporção, ativação e proliferação das células satélites (Roth et al., 2001) que têm sido sugeridas como

responsáveis pela regeneração miofibrilar provocada por lesão da microarquitetura miofibrilar (Fiatarone et al., 1999). Outro achado importante refere-se ao incremento da atividade da Ca^{2+} ATPase, assim como do consumo de Ca^{2+} pelas cisternas do retículo sarcoplasmático, após programa de exercícios com pesos (Hunter et al., 1999).

Fiatarone et al. (1999) identificaram alguns determinantes da alteração da força e da massa musculares como efeito induzido por programa de exercícios com pesos em pessoas idosas. O aumento da força muscular foi associado com incremento de microlesão muscular ($r=0,86$ [$p=0,0007$]), da taxa de desenvolvimento de miosina ($r=0,67$ [$p=0,0353$]), maior ingestão energética ($r=0,60$ [$p=0,003$]) e menor prevalência de sintomas depressivos ($r=-0,51$ [$p=0,015$]). Enquanto a massa muscular pareceu sofrer maior influência da ingestão energética ($r=0,64$ [$p=0,005$]). O mesmo estudo identificou incremento de 491% na expressão local de IGF-1 que foi significativamente associado com lesão miofibrilar ($r=0,85$ [$p=0,03$]), assim como com miosina neonatal e embrionária ($r=0,90$ [$p=0,0009$]).

Tem sido documentado que o adequado equilíbrio energético associado a um programa de exercícios com pesos é extremamente importante para a reversão da sarcopenia devido ao fato de a hipertrofia muscular estar relacionada com altos valores de ingestão energética (Fiatarone et al., 1999), mas não necessariamente, ao uso de hormônio do crescimento (Taaffe et al., 1994), aminoácidos essenciais (Godard et al.,

2002) ou monidrato de creatina (Bermon et al., 1998) como recursos ergogênicos, pelo menos, em pessoas idosas.

O aumento da força muscular observado no presente estudo é bastante modesto quando comparado aos demais trabalhos da literatura (Fiatarone et al., 1999; Fiatarone et al., 1990; Frontera et al., 1998). A intensidade empregada (50% 1-RM) muito provavelmente representou o principal indicador de falta de maior magnitude de efeito. Além disso, a ausência de alteração na concentração sérica tanto do hormônio do crescimento (GH) como do IGF-I (dados não apresentados) que é consistente com Bermon et al. (1998), mas, que reconhecidamente, potencializam o aumento na força e na massa musculares, podem talvez ter limitado os efeitos do programa de exercícios nessas variáveis.

A capacidade funcional para realizar muitas das tarefas cotidianas é sensível ao estímulo induzido pelos programas de exercícios com pesos (Whesthoff et al., 2000; Raso et al., 1999), em que a potência de extensão do joelho explica 86% da velocidade de caminhada em mulheres idosas (Basse et al., 1992), como consequência, podendo exercer influência direta na qualidade de vida do indivíduo idoso.

6.4 Parâmetros Bioquímicos

Neste estudo, os resultados apresentados permitem sugerir ineficácia do programa de exercícios com pesos de intensidade leve em qualquer um dos parâmetros bioquímicos analisados (CT, TRI, LDL, HDL e albumina [Tabela 6]).

O perfil lipoprotéico altera-se com o processo de envelhecimento e representa associado com o avanço da idade um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Paralelamente, ocorrem alterações associadas à idade que incluem acúmulo de tecido adiposo visceral, além de decréscimo na força, assim como na massa musculares que, conjuntamente, têm implicações na realização das atividades da vida diária. Estas modificações podem estar associadas com incremento da morbi-mortalidade e incapacidade em pessoas idosas (Ito et al., 2001).

Recentemente, Raso et al. (2004) sugeriram que 6 meses de programa de exercícios com pesos de intensidade leve poderiam representar uma eficiente estratégia para corrigir anormalidades no perfil lipoprotéico sérico, especificamente nos triglicerídeos ($119,75 \pm 57,73$ x $101,96 \pm 57,15$ [-15,1%; $p < 0.01$]), de mulheres idosas previamente fisicamente inativas, independente de alteração no peso ou na adiposidade corporal. No entanto, essa diferença significativa desapareceu quando os resultados de todas as voluntárias foram agrupados e quando o período 12M

foi inserido na análise para o desenvolvimento do presente estudo (Tabela 6).

Kraus et al. (2002) sugerem que a quantidade mais do que a intensidade do exercício ou a melhora do nível de aptidão física seja mais importante à correção de anormalidades lipoprotéicas.

A depleção dos estoques de triglicerídeos intramusculares induzida pelo exercício associada com a atividade contrátil local seriam necessárias para incrementar a síntese assim como a liberação muscular da enzima lipase lipoprotéica (LPL) (Durstine et al., 2002). Além disso, a preservação dos estoques de glicogênio muscular poderiam auxiliar a explicar o uso de triglicerídeos como substrato energético para a produção de adenosina trifosfato (ATP), uma vez que diminuiria os níveis séricos de triglicerídeos.

Fahlman et al. (2002) recentemente documentaram decréscimo significativo na concentração plasmática de triglicerídeos assim como de colesterol total e suas subfrações (HDL, LDL e relação colesterol total:HDL) como efeito induzido por programa de exercícios com pesos em mulheres idosas.

Esse resultado é consistente aos achados de Boyden et al. (1993), em mulheres pré-menopausadas, e em homens infectados pelo HIV tratados com terapia anti-retroviral de alta atividade (HAART) (Yarasheski et al., 2001). No entanto, isso ainda não parece ser consensual (Durstine et al., 2002).

Em resumo, embora tenham sido discretas as alterações da composição corporal e não tenha ocorrido modificação no perfil lipídico, a intensidade do exercício foi suficiente para promover aumento significativo no desempenho cardiorrespiratório ($VO_{2\text{pico}}$) assim como muscular (força).

6.5 Variáveis Intervenientes

Não houve qualquer alteração significativa em nenhuma das variáveis intervenientes controladas durante o período de acompanhamento. Nem sequer houve diferença significativa na análise inter-grupo independente do período (Tabela 5).

Muito embora o dispêndio energético tenha se mantido em valores similares durante todo o período de acompanhamento assim como entre os grupos (Tabela 5), existe a premissa de que a adesão a um programa de exercícios com pesos de intensidade moderada a alta (65% a 80% 1-RM) poderia incrementar a atividade física diária espontânea de pessoas idosas (homens e mulheres) e, por conseguinte, o gasto energético em atividades físicas relacionadas à vida diária (Hunter et al., 2000).

As voluntárias do presente estudo demonstraram déficit energético de, no mínimo, cerca de 36,8% independentemente do grupo (controle ou

experimental) quando comparados os valores de ingestão e dispêndio energético (Tabela 5). No entanto, a análise dos indicadores referentes à composição corporal, não são sugestivos de restrição calórica devido ao fato de as voluntárias estarem localizadas na região de normalidade (IMC) (Tabela 2). Portanto, os dados permitem sugerir que as voluntárias tenham subestimado a ingestão alimentar, superestimado o dispêndio energético ou ainda ambos.

Também não foi identificada alteração significativa em nenhum dos indicadores de estado de humor (tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga, confusão) e tampouco nos domínios ambiental, físico, psicológico e social, referentes à qualidade de vida (Tabela 5).

Perrig-Chiello et al. (1998) demonstraram que, pessoas idosas de ambos os gêneros, com idade média de 73,2 anos, submetidas a 8 semanas de programa de exercícios com pesos, com frequência de uma vez por semana, incrementaram o bem-estar psicológico e o funcionamento cognitivo, e diminuíram o nível de ansiedade. Além disso, tem sido observada melhora da percepção de auto-eficácia física e na atitude em relação ao próprio envelhecimento (Singh et al., 2001), assim como melhora na satisfação com a vida como efeitos induzidos por programa de exercícios com pesos (Mihalko and McAuley, 1996).

No entanto, a ausência de alteração no dispêndio energético extra-programa e ingestão energética diária, perfil de estados de humor e na qualidade de vida em ambos os grupos e em todo o período de

acompanhamento, garantem que qualquer efeito observado tenha sido alcançado pelo programa de treinamento *per se*, não sofrendo, portanto, nenhuma interferência externa.

6.6 Análise da Expressão Celular

A análise intra- e inter-grupo é descrita abaixo de acordo com as populações e subpopulações linfocitárias, assim como em relação à expressão de marcadores celulares. A análise da expressão de CD56⁺ foi realizada conjuntamente com a da NKCA para possibilitar melhor discussão.

6.6.1 Linfócitos e subpopulações

Foi observada tendência de decréscimo significativo na contagem total de linfócitos para ambos os grupos no período 12M quando comparados ao período pré-programa (Tabela 7; Gráficos 1 e 2 [$p < 0,05$]). No caso do grupo controle, o mesmo fenômeno ocorreu no período 6M. Enquanto que no grupo experimental, isso parece ter ocorrido em decorrência de queda significativa em CD3⁺CD4⁺ (Gráfico 8 [$p < 0,05$])

Também houve queda persistente no número de células CD3⁻CD19⁺ nas voluntárias do grupo controle tanto no período 6M como no período 12M quando comparados ao pré-programa (Tabela 7; Gráfico 5 [p<0,05]). A queda observada no número de células CD3⁻CD19⁺ entre o período 6M e pré-programa nas voluntárias do grupo experimental foi acompanhada por normalização após 12 meses de programa (Gráfico 6 [p<0,05]).

Não existem dados disponíveis na literatura que permitam análise comparativa. O decréscimo da população CD3⁻CD19⁺ talvez possa parcialmente sugerir menor habilidade de o sistema imunológico inato disparar moléculas secretoras de anticorpos e, como consequência, prejudicar a resposta dependente de anticorpos assim como a interação entre a imunidade inata e a adquirida (Weksler, 2000).

A tendência de diminuição da população CD3⁻CD19⁺ em decorrência do programa de exercícios é similar ao acontecimento natural associado ao processo de envelhecimento *per se*. O achado de decréscimo da contagem de linfócitos B (CD3⁻CD19⁺) parece ser consenso na literatura e representa uma das características de fenótipo de risco imunológico (Pawelec et al., 1999).

No entanto, esses dados parecem sugerir fenômeno sazonal mais do que qualquer tipo de efeito induzido pelo programa de exercícios devido ao fato de que ambos os grupos experimentaram decréscimo tanto na contagem total de linfócitos como na população de células CD3⁻CD19⁺.

Woods et al. (1999) não foram capazes de identificar nenhuma alteração significativa nas populações (CD3⁺ e CD56⁺) assim como nas subpopulações linfocitárias (CD4⁺ e CD8⁺) depois que pessoas idosas previamente inativas foram submetidas a 6 meses de programa de exercício aeróbico com intensidade entre 50% e 65% VO_{2máx}.

Achados similares foram encontrados por Drela et al. (2004), Flynn et al. (1999) e Rall et al. (1996ab). Os dois últimos autores submeteram indivíduos jovens e idosos saudáveis, além de pacientes de meia-idade portadores de artrite reumatóide, a programas de exercícios com pesos com intensidade variando entre 70% a 80% 1-RM (isto é, alta intensidade). Nenhum desses dois estudos, nem mesmo o de Drela et al. (2004) que empregou atividade predominantemente aeróbica, conseguiram detectar alteração seja em forma de incremento ou de decréscimo nas células CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺:CD8⁺, CD3⁻CD19⁺ ou em CD3⁻CD16⁺CD56⁺.

Por outro lado, tem sido identificada elevada sensibilidade dessas células ao estímulo agudo do exercício físico. A leucocitose pós-exercício varia de 30% (Ceddia et al., 1999) a 33% (Mazzeo et al., 1998) e representa uma observação comum nos estudos independente se o estímulo é aeróbico (Ceddia et al., 1999; Mazzeo et al., 1998; Cannon et al., 1994; Nieman et al., 1993ab; Fiatarone et al., 1989) ou por meio de exercícios com pesos (McFarlin et al., 2004).

Ceddia et al. (1999) detectaram incremento de 56%, 46%, 21%, 112% e decréscimo de 41% em linfócitos, assim como em células CD3⁺, CD4⁺,

CD8⁺ e na relação CD4⁺:CD8⁺, respectivamente, como efeito induzido por exercício máximo em esteira rolante caracterizado por velocidade constante (4,0 – 4,8 km·h⁻¹) e aumento gradual na inclinação de 2% a cada 2 minutos.

A capacidade de o exercício induzir efeito direto na reversão da relação CD4⁺:CD8⁺, assim como no decréscimo associado à idade em CD3⁻CD19⁺ representam objetivos importantes em estudos futuros, visto que ambos têm papel importante no estabelecimento do quadro de fenótipo de risco imunológico (Boren, Gershwin, 2004), e desse modo, poderia propiciar o seu uso tanto terapêutico e profilático na inversão da imunodesregulação.

Portanto, baseado nas evidências disponíveis é possível sugerir que as alterações observadas nesses parâmetros representem muito mais um efeito sazonal devido ao fato de ter ocorrido de forma similar para ambos os grupos e talvez, mais importante, por outros estudos terem submetido pessoas idosas a intensidades mais elevadas ($\geq 70\%$ de determinado parâmetro fisiológico) do que a empregada no presente trabalho (50% 1-RM), e não evidenciarem nenhum efeito deletério imunológico.

6.6.2 Expressão de marcadores virgens e de memória

Como citado anteriormente, existe decréscimo associado à idade na contagem de células expressando fenótipo para virgem (CD45RA⁺) e

incremento na expressão de células CD45RO⁺ (fenótipo de memória) (Pawelec et al., 1999).

Foi observada flutuação na contagem de células CD3⁺CD45RA⁺ assim como de CD4⁺CD45RA⁺ entre os períodos 6M e 12M nas voluntárias do grupo experimental. Ambas populações apresentaram decréscimo em suas respectivas contagens entre os períodos pré-programa e 6M, mas retornaram aos valores iniciais em 12M, com exceção de CD4⁺CD45RA⁺, em que o efeito também persistiu após 12 meses de programa (Tabela 8; Gráficos 9 e 12 [$p < 0,05$]).

Houve também decréscimo na contagem de CD3⁺ assim como de CD4⁺ expressando CD45RO⁺ após 12 meses de acompanhamento (Tabela 8; Gráficos 10, 11 e 13 [$p < 0,05$]). Para CD3⁺, isso ocorreu em ambos os grupos, e tanto para CD3⁺ como para CD4⁺, a diminuição persistiu entre os períodos 6M e 12M para as voluntárias do grupo experimental.

O decréscimo do número de células expressando marcador fenotípico CD45RO⁺ poderia representar efeito positivo induzido pelo programa de exercícios desde que ocorresse acompanhado de incremento e/ou manutenção na expressão de CD45RA⁺. No entanto, os resultados do presente estudo demonstram decréscimo na expressão de ambos marcadores fenotípicos (CD45RA⁺ e CD45RO⁺), sugerindo impacto preferencial seletivo em células virgens CD3⁺ e CD4⁺, mas não em CD8⁺, visto que nessa última subpopulação não foi registrado qualquer tipo de efeito (Tabela 8).

Ao contrário disso, parece existir muito maior responsividade dos marcadores fenotípicos CD45RA⁺ e CD45RO⁺, quando expressos em CD8⁺ do que em CD4⁺, em resposta aguda ao exercício físico. Ceddia et al. (1999) detectaram incremento de 22% e de 28% em CD45RA⁺ e CD45RO⁺, respectivamente, quando expressos em CD4⁺. Por outro lado, a expressão de ambos os marcadores fenotípicos em CD8⁺ foi aumentada em 85% (CD45RO⁺) e em 157% (CD45RA⁺) no período imediatamente após exercício aeróbico máximo em esteira rolante, sugerindo efeito preferencial em células citotóxicas/supressoras.

Woods et al. (2003) submeteram dois grupos de camundongos machos Balb/cByJ (jovem [2 meses] e idoso [18 meses]) a 5 sessões semanais de corrida em esteira rolante com velocidade correspondente a 13-22 m·min⁻¹ e duração de 45 min·sessão⁻¹ por 4 meses. As evidências claramente demonstram incremento na expressão do fenótipo virgem (CD44^{lo}), enquanto que houve decréscimo na expressão do fenótipo de memória (CD44^{hi}) em células tanto CD4⁺ como CD8⁺ do grupo idoso (p<0,05). Os autores sugeriram que talvez o exercício induza tráfico celular que promoveria redistribuição de células virgens e de memória ou que incrementasse a produção tímica de células virgens, mas que muito provavelmente, o principal mecanismo envolvido seria a indução de necrose e/ou apoptose em células de memória.

Embora seja possível aludir que o decréscimo na população de linfócitos T memória (CD45RO⁺) represente um efeito positivo do programa,

devido ao fato de o envelhecimento estar associado com o aumento da população de células de memória (Pawelec et al., 1999), é muito difícil extrapolar a magnitude em que essa alteração repercutiria clinicamente de modo favorável ao indivíduo.

Também adiciona-se a evidência de decréscimo na população de células virgens, além daquele associado ao processo natural de envelhecimento, que muito provavelmente possa representar menor probabilidade de o hospedeiro responder eficientemente a novos agentes estranhos (DeVeale et al., 2004; Fagnoni et al., 2000). É importante salientar que Boren e Gershwin (2004) também incluem o decréscimo da população de células virgens, associado ao incremento no número de células de memória assim como da relação virgem:memória, entre os fatores que determinam o fenótipo de risco imunológico.

6.6.3 Expressão de marcadores de ativação celular

Não houve efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos em nenhum dos marcadores de ativação celular (CD69⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺) expressos tanto em populações como em subpopulações linfocitárias (dados não apresentados).

6.6.4 Expressão de marcador de apoptose (Fas) e molécula co-estimulatória CD28⁺

Como citado anteriormente, foi observado decréscimo na expressão de CD95⁺ e de CD28⁺ em linfócitos T (CD3⁺), assim como em suas subpopulações auxiliar (CD4⁺) e citotóxica/supressora (CD8⁺) como efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos. No caso das duas primeiras, a diferença ocorreu no período 6M quando comparado ao pré-programa. No entanto, os valores retornaram aos níveis do pré-programa após 12 meses de exercício. Enquanto para a última entre o pré-programa e 12M (Tabela 9; Gráficos 14, 16 e 17 [$p < 0,05$]).

No período 12M, foi observada diferença significativa entre os grupos controle e experimental, e as voluntárias do grupo experimental apresentaram maior expressão de CD3⁺CD95⁺CD28⁺ (Tabela 9; Gráfico 15 [$p < 0,05$]).

O programa de exercícios com pesos parece ter exercido efeito anti-apoptótico nas células linfocitárias e em suas subpopulações. No entanto, é importante salientar que como a expressão de CD95⁺ representa apenas indução ao processo apoptótico, e não necessariamente, o processo em si (McLeod, 2000), os dados devem ser analisados com cautela.

É importante salientar que a presença da molécula co-estimulatória CD28⁺ tanto em CD3⁺ como em CD4⁺ e CD8⁺, analisada em associação com CD95⁺, poderia caracterizar o resultado encontrado como deletério. A molécula CD28⁺ exerce papel fundamental na completa ativação de CD3⁺, e, portanto, na indução de resposta imunológica mediada por linfócitos T (Pawelec et al., 1999). Nesse caso, o decréscimo de sua expressão representaria ativação imunológica incompleta.

Mais uma vez, pelo fato do presente estudo representar o primeiro trabalho da literatura que logramos encontrar, teve como objetivo determinar os efeitos crônicos de longo prazo (12 meses) de um programa de exercícios, tanto em CD28⁺ como em CD95⁺, foge do nosso alcance a compreensão dos mecanismos em que o exercício poderia induzir tal efeito.

De qualquer modo, muito embora o efeito sazonal não possa ser descartado, os dados do presente estudo permitem sugerir inibição da indução à apoptose nos seis meses iniciais, sugerindo talvez sensibilidade preferencial seletiva elevada em linfócitos e em suas subpopulações expressando simultaneamente CD95⁺ e CD28⁺. O papel da molécula co-estimulatória deveria ser analisado isoladamente com mais detalhes para que permitisse melhor compreensão. Além disso, a relevância biológica e clínica desse achado também deve analisada com cautela.

6.7 NKCA e Expressão Funcional de CD56⁺

O presente estudo representa o primeiro trabalho da literatura que logramos encontrar, determinou o efeito crônico de um programa de exercícios com pesos na expressão funcional de CD56⁺ em pessoas idosas.

Os dados encontrados neste estudo são proporcionalmente similares às evidências disponíveis demonstrando maior expressão de CD56^{dim} em células CD3⁻CD16⁺CD56⁺ quando comparada à subpopulação CD56^{bright} durante o processo de envelhecimento (Solana et al., 1999).

Os resultados ainda evidenciam decréscimo significativo na contagem absoluta de células NK (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) quando mulheres idosas permanecem fisicamente inativas durante período de 12 meses (grupo controle [Tabela 7; Gráfico 7 [p<0,05]]. Isso parece ocorrer principalmente devido à diminuição nas células NK que expressam marcadores fenotípicos altamente citotóxicos (CD56^{dim} [Tabela 10; Gráfico 18 [p<0,05]], que já era maior no grupo controle comparado ao experimental no período pré-programa (Tabela 10 [p<0,05]), e portanto, qualquer alteração seria de maior magnitude. No entanto, a análise funcional demonstra estabilidade da NKCA no mesmo período de tempo (Tabela 12), sugerindo que a redução observada no número assim como na expressão fenotípica das células NK não exerce repercussão significativa em sua capacidade funcional.

Por outro lado, o decréscimo observado no número de células CD56^{dim}CD25⁺HLA-DR⁺ (Tabela 10; Gráficos 19 [$p < 0,05$]) das voluntárias do grupo experimental é sugestivo de efeito supressor induzido pelo programa de exercícios com pesos. Provavelmente, esse achado seja de pouca significância devido ao fato de esse conjunto celular não representar importante implicação para a NKCA (Suzui et al., 2004), mesmo que tenha sido detectada diminuição da NKCA na proporção 20:1 em função do tempo, e na proporção 40:1 quando comparada ao grupo controle no período 12M (Tabela 12).

Rea et al. (1999) têm demonstrado supra-regulação de CD25⁺ que é acompanhada do aumento da expressão de HLA-DR⁺ em CD3⁺ durante o processo de envelhecimento. Enquanto que Solana et al. (1999) aludem ao fato de as expressões de CD25⁺ e de HLA-DR⁺ em CD56^{bright} serem sugestivas de baixa citotoxicidade. Portanto, a evidência de decréscimo em CD56^{bright} expressando marcadores de ativação (CD25⁺ e HLA-DR⁺) após o programa de exercícios com pesos poderia ser biológica e clinicamente irrelevante.

Muito embora, seja importante salientar que as células CD56^{bright} são inicialmente responsáveis pela produção de citocinas em resposta à monocinas (Cooper et al., 2001), além de que a baixa expressão de marcadores de ativação esteja associada com maior dificuldade no processo de reconhecimento assim como na eliminação de células infectadas por

vírus (Rea et al., 1999). De qualquer modo, estudos futuros são necessários para melhor elucidação.

Também foi observada elevada variabilidade entre os resultados das voluntárias independente do período de tempo (pré-programa, 6 e 12 meses), em que a dispersão dos resultados alcançou valores maiores que a média, demonstrando provável interferência da heterogeneidade no resultado mais do que efeito induzido pelo programa de exercícios (esse fenômeno foi reproduzido mesmo quando análise não *gausiana* adequada foi empregada).

Muito recentemente, Suzui et al. (2004) identificaram incremento no número de células CD56^{bright} expressando moléculas de adesão de células endoteliais leucocitárias I (CD62L [$p < 0,01$]) acompanhado de decréscimo significativo na NKCA ($p = 0,002$) e ausência de alteração em CD56^{dim}, como efeitos induzidos por 4 semanas de programa de treinamento de alta intensidade em jogadoras universitárias de vôlei. Foi sugerido que a diminuição da NKCA poderia ser respaldada pelo aumento de CD56^{bright}, e o treinamento poderia facilitar o *turnover*, assim como o recrutamento circulatório seletivo de células CD56^{bright}, favorecendo ao aparecimento de maior quantidade de células imaturas.

O número de células NK assim como a NKCA têm sido bastante indicados como marcadores biológicos de envelhecimento saudável (Ogata et al., 1997) tanto quanto da probabilidade de o indivíduo idoso em se tornar centenário (Franceschi et al., 1995; Sansoni et al., 1993). Existem evidências

demonstrando que a expressão numérica e funcional dessas células são altamente sensíveis a inúmeros agentes estimulantes, dentre eles, o exercício (Pedersen, Hoffman-Goetz, 2000).

Apesar disso, as evidências fornecidas por estudos comparando indivíduos idosos sedentários com seus congêneres fisicamente ativos não demonstram diferença significativa tanto no número de células NK (exceção para Buyukyazi et al. [2004]) como na NKCA (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995).

6.8 Resposta Blastogênica de Linfócitos

Houve tendência de a resposta linfoproliferativa induzida tanto por PHA como por OKT3 ser significativamente maior ao final do período de 12 meses de acompanhamento quando comparado ao pré-programa. Sendo que essa tendência alcançou significância estatística para o grupo controle. No entanto, ambos os grupos apresentaram resultados similares na análise inter-voluntários independente do período de tempo (Tabela 11).

Os dados referentes ao período 6M foram descartados em decorrência de alteração no processo de enriquecimento do meio de cultura (glutamina, glicose).

Foge de nosso alcance, o fato de as voluntárias do grupo controle terem demonstrado maior resposta blastogênica linfocitária quando comparada ao pré-programa, mas não quando comparada ao grupo experimental em nenhum dos períodos (pré-programa e 12 meses). Muito provavelmente, outros fatores que não necessariamente o protocolo de pesquisa possam ter influenciado.

A ausência de efeito induzido por programa de exercícios na resposta proliferativa linfocitária representa um achado comum na literatura (Flynn et al., 1999; Woods et al., 1999; Rall et al., 1996ab). Woods et al. (1999) não identificaram nenhum efeito, mas para a mesma dose de CON A, foi observado modesto incremento na incorporação de timidina triciada que também ocorreu para ambos os grupos (grupo controle e experimental) após período de 6 meses de acompanhamento.

Arai (2004) e Shinkai et al. (1995) têm demonstrado que a resposta linfoproliferativa induzida seja por OKT3 (Arai, 2004), PHA ou PWM (Shinkai et al., 1995) é significativamente maior em indivíduos idosos que participaram de corridas de rua nos últimos 15 a 20 anos quando comparados a idosos sedentários.

Nesses estudos também foi observada maior produção de IL-2 (Arai, 2004; Shinkai et al., 1995), IFN- γ e de IL-4 (Shinkai et al., 1995) em sobrenadante de cultura dos corredores comparados aos idosos sedentários. Esses achados são ainda reforçados pelos menores níveis

séricos de IL-3, IL-6 e IL-12 encontrados no grupo de corredores (Arai et al., 2004), sugerindo menor ação pró-inflamatória.

6.9 Considerações Finais

A ausência de melhora observada no presente estudo, como efeito induzido pelo programa de exercícios com pesos nos parâmetros imunológicos, pode ser respaldada pela alusão fornecida por Nieman (2000) de que talvez sejam necessários vários anos de adesão à prática regular do exercício físico, para que seja detectada qualquer melhora nos componentes imunológicos.

Pode-se supor que essa quantidade mínima de exercício físico regular seja de dois anos, de acordo com estudo recentemente publicado por Drela et al. (2004), e pelo fato de estudos desenvolvidos com menor período de acompanhamento, além do presente estudo, não terem identificado melhora integral significativa (Woods et al., 1999). No entanto, devido à falta de rigorosidade no controle de variáveis como frequência [aderência], duração e intensidade, além de outras paralelas ao programa de exercícios (como por exemplo, atividade física diária espontânea, engajamento em atividades sociais, ingestão energética diária), torna-se difícil estabelecer qualquer período de tempo baseado no estudo de Drela et al. (2004).

Nesse caso, estudos com delineamento transversal retrospectivo que comparam indivíduos idosos fisicamente ativos a seus congêneres inativos podem sugerir período entre 15 e 20 anos de prática regular de exercício físico. Os estudos disponíveis até o momento parecem claramente sugerir maior benefício induzido pelo exercício de intensidade moderada a alta realizado por muitos anos (Arai, 2004; Buyuziaki, 2004; Shinkai et al., 1995) do que pelo estilo de vida fisicamente ativo (Jankord, Jemiolo, 2004; Ogawa et al., 2003; Gueldner et al., 1997). Muito embora, seja importante ressaltar as limitações dos estudos na determinação e/ou classificação do estilo de vida fisicamente ativo.

No presente estudo, foi inicialmente realizada análise para estimar o tamanho necessário da amostra para alcançar efeito significativo. O tamanho da amostra foi estimado em 12 voluntárias em cada grupo, partindo de uma magnitude de efeito de 20% com $\beta = 0,80$ e $\alpha = 0,05$.

O número de voluntários empregados em estudos de intervenção, que têm como variável dependente algum parâmetro específico do sistema imunológico, enquanto a variável independente representa o programa de exercícios com pesos, geralmente varia de 6 (Lambert et al., 2003) a 15 (Flynn et al., 1999), quando são considerados apenas estudos randomizados e controlados, e em que a principal estratégia de intervenção foi o exercício (excluindo-se, portanto, intervenções medicamentosas, nutricionais, psicossociais, etc). Existem casos em que pode ser observado número de voluntários correspondente a 26 (Paw et al. 2000) ou até mesmo a 30 (Drela

et al., 2004). No entanto, como descrito anteriormente, tem sido observada nessas situações, perda do controle tanto da intensidade como do volume do programa de treinamento, além de o programa predominantemente caracterizar-se por atividades generalizadas e/ou aeróbicas em grupo.

Portanto, visto que estudos intervencionais anteriores têm alcançado efeito estatístico em determinado parâmetro imunológico com menor número de voluntários (Flynn et al., 2003; Lambert et al., 2003; Greiwe et al., 2001), parece que o tamanho da amostra empregado no presente estudo não representou fator limitante para detectar alterações biológicas significativas.

Também houve o cuidado de a coleta de sangue ter sido realizada sempre no mesmo horário (entre 7h e 9h da manhã) em todos os períodos (pré-programa, 6 e 12 meses) e para todas as voluntárias, independente do grupo (controle ou experimental), desse modo, diminuindo a possibilidade de qualquer alteração temporal normal em decorrência de interferência circadiana.

Rall et al. (1996b) demonstraram que pacientes com artrite reumatóide participando de um programa de exercícios com pesos de alta intensidade (80% 1-RM) tiveram desempenho similar ao de indivíduos jovens e idosos clinicamente saudáveis, e sem exacerbação da condição inflamatória pré-existente (isto é, número de articulações doloridas ou intumescidas, duração da rigidez matinal e taxa de sedimentação de eritrócitos). Ao contrário, o programa de exercícios com pesos de moderada (60% a 80%1-RM) e de alta intensidade (\geq 80%1-RM) tem também sido

eficiente para diminuir os escores de dor ($p < 0,005$) assim como de fadiga auto-relatadas ($p = 0,06$), além de melhorar a capacidade funcional em atividades básicas e instrumentais da vida diária (Rall et al., 1996b; Häkkinen et al., 1994).

Isso, associado à evidência de que a maioria das variáveis que sofreu decréscimo significativo no período 6M retornou os valores aos níveis do pré-programa após 12 meses de exercício, ainda mais, fortemente respaldam a proposição de que as alterações detectadas no período 6M estejam mais associadas à interferência sazonal do que especificamente representem efeito deletério induzido pelo programa de exercícios com pesos, que, no caso do presente estudo, caracterizou-se por intensidade leve (isto é, cerca de 55%1-RM).

Em alguns parâmetros imunológicos ($CD56^{dim}CD69^+$, $CD56^{bright}CD69^+$, $CD56^{dim}CD25^+HLA-DR^+$, $CD56^{bright}CD25^+HLA-DR^+$), o desvio padrão foi maior que a média independente dos grupos (controle ou experimental), sugerindo grande quantidade de variabilidade inter-individual. Além disso, outros parâmetros imunológicos que alcançaram alteração estatística para determinado grupo, demonstraram tendência similar entre ambos os grupos durante o período de acompanhamento. Nos dois casos, o estímulo induzido pelo programa de exercícios com pesos parece ter exercido relativamente pouco efeito quando comparado a outros fatores (como, por exemplo, sazonal) que possam ter influenciado a resposta imunológica.

No presente estudo, o controle rigoroso realizado de variáveis intervenientes, como o gasto energético extra-programa e a ingestão calórica sugerem que, provavelmente, o exercício *per se* não represente estímulo suficiente para induzir efeito imunomodulatório adequado. Como citado, a intensidade do exercício empregada talvez não tenha atingido o limiar mínimo necessário para promover alteração imunológica. Muito embora, seja importante ressaltar a existência de evidências científicas, aludindo intensidade entre leve e moderada como sugestiva para a melhora da resposta imunológica.

Portanto, é sugerido que estudos futuros similares sejam conduzidos, no mínimo, com o mesmo número de voluntários, mas por período de tempo mais prolongado e com intensidade superior a 70% de determinado parâmetro fisiológico (teste de uma repetição máxima e/ou consumo máximo de oxigênio ou de pico), visto que tanto o presente estudo como o de Woods et al. (1999) não detectaram efeito significativo quando o programa de exercícios foi realizado com intensidade entre 55% a 65% da capacidade máxima, por período igual ou maior que 12 meses.

6.10 Limitações

Algumas das limitações referem-se à ausência de determinação da concentração sérica ou plasmática das β -endorfinas, catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e do cortisol que, conhecidamente, interferem direta ou indiretamente em parâmetros imunológicos quantitativos e funcionais. No caso do último, sua medida possibilitaria descartar ou corroborar qualquer provável efeito deletério do programa de exercícios nas variáveis imunológicas.

Adicionalmente, parâmetros celulares intrínsecos como a intensidade média de fluorescência, além de outros relacionados ao enriquecimento do meio de cultura (glutamina, glicose), ou ainda, aos anticorpos e ao equipamento, como, por exemplo, a fluorescência do anticorpo monoclonal e o laser do citômetro de fluxo, respectivamente, poderiam representar importantes variáveis intervenientes principalmente em estudos de acompanhamento, como é o caso do presente estudo.

A determinação da produção de algumas citocinas que supra-regulam (IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , TNF- α) e sub-regulam (IL-4, IL-10) tanto o número como a atividade citotóxica das células NK (Papamichail et al., 2004) proveria conclusão mais segura sobre as características replicativas e funcionais dessa célula.

A análise paralela da expressão de fatores locais talvez permitisse identificar características singulares induzidas pelo programa de exercícios que não necessariamente são alcançadas em nível sistêmico. Por exemplo, tanto o fator de necrose tumoral alfa como o fator de crescimento semelhante à insulina I, têm demonstrado serem responsivos ao treinamento quando expressos localmente (Greiwe et al., 2003; Fiatarone et al., 1999), mas não necessariamente, em nível sistêmico (Rall et al., 1996ab; Kraemer et al., 1999).

Portanto, além dos parâmetros anteriormente citados, a realização de estudos futuros que empreguem outras estratégias intervencionais, como por exemplo, aumento da disponibilidade de ácido ascórbico, alfa tocoferol, zinco e/ou incremento da ingestão energética, associados a programas de exercícios com pesos (ou aeróbicos, ou ainda ambos) em diferentes intensidades durante período longo de acompanhamento (≥ 12 meses), possibilitarão melhor compreensão da sensibilidade da resposta imunológica a diferentes agentes estressores.

7 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que doze meses de adesão a um programa de exercícios com pesos de intensidade leve induzem incremento tanto na força muscular como no consumo de oxigênio de pico em mulheres idosas clinicamente saudáveis.

Por outro lado, os efeitos quantitativos, assim como funcionais induzidos pelo programa nos parâmetros imunológicos parecem depender de maior limiar de estímulo (intensidade e/ou volume) e/ou período de duração (meses), com exceção da possibilidade de modulação da apoptose.

ANEXO A



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL 3671
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29.11.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa n° 842/01 intitulado: "Análise da resposta quantitativa e funcional das células "Natural Killer" dos Infócitos T de mulheres idosas submetidas a um programa de exercícios com pesos", apresentado pelo Departamento de CLÍNICA MÉDICA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

- Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Valéria Maria Natale
- Pesquisador Executante: Dr. Vagner Raso

CAPPesq, 29 de Novembro de 2001.


PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO "GRUPO CONTROLE"
(Instruções para preenchimento no verso)I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL

1. Nome do Voluntário:		
Data de Nascimento: / /	Sexo: M () F ()	
CPF:		
RG:	Órgão Expedidor:	Emissão:
Endereço:		
Número:	Apto:	Complemento:
Bairro:		CEP:
Cidade:	Estado:	
Fone residencial: ()	Fone recado: ()	
Celular: ()	E-mail:	

2. Responsável ou Representante Legal:		
Data de Nascimento: / /	Sexo: M () F ()	
CPF:		
RG:	Órgão Expedidor:	Emissão:
Endereço:		
Número:	Apto:	Complemento:
Bairro:		CEP:
Cidade:	Estado:	
Fone residencial: ()	Fone recado: ()	
Celular: ()	E-mail:	

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ANÁLISE DA RESPOSTA QUANTITATIVA E FUNCIONAL DAS CÉLULAS “NATURAL KILLER” E DOS LINFÓCITOS T DE MULHERES IDOSAS SUBMETIDAS A UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS

2. PESQUISADOR: Profa. Dra. Valéria Maria Natale

CARGO/FUNÇÃO: Médica-Assistente do HC-FMUSP

CRM Nº 45063

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Clínica Geral e Propedêutica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO [X]	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO		RISCO MÁXIMO

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 02 (DOIS) ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Esta pesquisa tem por objetivo investigar se um programa regular de exercícios com pesos (musculação) pode contribuir para o melhor funcionamento do sistema imunológico (sistema que é responsável pela defesa contra infecções, câncer e outras doenças). Para tanto estamos convidando pessoas idosas do sexo feminino para que participem durante um ano de um programa de exercícios com pesos e senhoras idosas que não praticam e nem praticarão exercícios durante 1 ano, para uma comparação entre esses 2 grupos. Essas senhoras que não irão praticar exercícios serão convidadas a assistir palestras sobre cuidados básicos com a saúde que ocorrerão 1 vez por mês. Após a avaliação clínica das condições de saúde dessas pessoas, estaremos estudando alguma das diversas células do sangue que têm o papel de defesa do organismo.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

A senhora aceitando participar desta pesquisa deverá comparecer a este Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas em 8 vezes diferentes, no decorrer de um ano, conforme exemplificado no quadro abaixo. Na primeira visita deverá participar de uma entrevista, avaliação médica e física. A segunda visita constará apenas de coleta de exames de sangue para avaliação da saúde. Se os seus exames forem normais, então fará uma terceira visita, quando deverá realizar um teste ergométrico (teste de esforço) para a avaliação da capacidade do seu coração em realizar exercícios. O teste ergométrico será realizado numa esteira onde a senhora caminhará a uma velocidade que será aumentada de forma progressiva até o máximo de cansaço, de forma a avaliar a capacidade máxima do coração para

realizar exercícios (este teste voltará a ser realizado após seis meses [visita 6] e um ano [visita 8] de treinamento físico). Na quarta, serão realizados os exames de sangue para avaliar as células que participam do sistema de defesa do organismo (na quinta e sétima visitas ocorrerão a mesma coisa, mas em períodos diferentes) (a tabela abaixo resume as 8 visitas que serão realizadas).

VISITA	OBJETIVO DA VISITA	DURAÇÃO MÉDIA DA VISITA
ANTES DO PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS		
VISITA 1	AVALIAÇÃO MÉDICA E AVALIAÇÃO FÍSICA	2 horas
VISITA 2	COLETA DE SANGUE (avaliação da saúde)	30 minutos
VISITA 3	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas
VISITA 4	COLETA DE SANGUE (avaliação das células de defesa do organismo)	30 minutos
APÓS 6 MESES		
VISITA 5	AVALIAÇÃO MÉDICA E FÍSICA + COLETA DE SANGUE	2 horas
VISITA 6	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas
APÓS 12 MESES		
VISITA 7	AVALIAÇÃO MÉDICA E FÍSICA + COLETA DE SANGUE	2 horas
VISITA 8	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas

3. desconfortos e riscos esperados

O teste ergométrico será realizado numa esteira onde a velocidade será aumentada de forma progressiva até o máximo de cansaço, de forma a avaliar a capacidade máxima do coração realizar exercícios. Esse exame pode causar mal-estar passageiro, tais como tontura, batadeira no coração e, mais raramente, um desmaio ou a alteração temporária do ritmo do coração. Porém, esse exame será realizado na presença de um médico que estará apto a sanar esses possíveis desconfortos.

O sangue será coletado através de uma agulha inserida em seu braço, sob perfeitas condições de higiene. A coleta do sangue será realizada por médico ou técnico qualificado, podendo a senhora sentir pequena dor pela picada e ficar com pequeno hematoma no local.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A senhora terá como benefícios uma melhor avaliação de sua saúde, de sua imunidade (como está funcionando o sistema de defesa do seu organismo) e, também, uma avaliação da capacidade do seu coração em realizar exercícios. Com a atividade de palestras a senhora poderá aprender como cuidar melhor da sua saúde. A senhora estará também contribuindo para a ciência no sentido de compreendermos melhor os benefícios de um programa de exercícios com pesos realizados durante um ano sobre o sistema que faz a defesa do organismo contra infecções, câncer e outras doenças.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há nenhum procedimento alternativo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. VALÉRIA M NATALE – Fone 3088.1679 – BIP 3444-4545 Código 1124024
Prof. VAGNER RASO – Fone 6591.0354 – 7254.0991

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 2001.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
“GRUPO EXPERIMENTAL”
(Instruções para preenchimento no verso)I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL

1. Nome do Voluntário:		
Data de Nascimento: / /	Sexo: M () F ()	
CPF:		
RG:	Órgão Expedidor:	Emissão:
Endereço:		
Número:	Apto:	Complemento:
Bairro:		CEP:
Cidade:		Estado:
Fone residencial: ()		Fone recado: ()
Celular: ()		E-mail:

2. Responsável ou Representante Legal:		
Data de Nascimento: / /	Sexo: M () F ()	
CPF:		
RG:	Órgão Expedidor:	Emissão:
Endereço:		
Número:	Apto:	Complemento:
Bairro:		CEP:
Cidade:		Estado:
Fone residencial: ()		Fone recado: ()
Celular: ()		E-mail:

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ANÁLISE DA RESPOSTA QUANTITATIVA E FUNCIONAL DAS CÉLULAS “NATURAL KILLER” E DOS LINFÓCITOS T DE MULHERES IDOSAS SUBMETIDAS A UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS

2. PESQUISADOR: Profa. Dra. Valéria Maria Natale

CARGO/FUNÇÃO: Médica-Assistente do HC-FMUSP

CRM Nº 45063

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Clínica Geral e Propedêutica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO [X]	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO		RISCO MÁXIMO

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 02 (DOIS) ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Esta pesquisa tem por objetivo investigar se um programa regular de exercícios com pesos (musculação) pode contribuir para o melhor funcionamento do sistema imunológico (sistema que é responsável pela defesa contra infecções, câncer e outras doenças). Para tanto estamos convidando pessoas idosas do sexo feminino para que participem durante um ano de um programa de exercícios com pesos. Após a avaliação clínica das condições de saúde dessas pessoas, estaremos estudando alguma das diversas células do sangue que têm o papel de defesa do organismo.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

A senhora aceitando participar desta pesquisa deverá comparecer a este Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas em 8 vezes diferentes, no decorrer de um ano, conforme exemplificado no quadro abaixo. Na primeira visita deverá participar de uma entrevista, avaliação médica e física. A segunda visita constará apenas de coleta de exames de sangue para avaliação da saúde. Se os seus exames forem normais, então fará uma terceira visita, quando deverá realizar um teste ergométrico (teste de esforço) para a avaliação da capacidade do seu coração em realizar exercícios. O teste ergométrico será realizado numa esteira onde a senhora caminhará a uma velocidade que será aumentada de forma progressiva até o máximo de cansaço, de forma a avaliar a capacidade máxima do coração para realizar exercícios (este teste voltará a ser realizado após seis meses [visita 6] e um ano [visita 8] de treinamento físico). Na quarta, serão realizados os exames de sangue para avaliar as células que participam do sistema de defesa do organismo

(na quinta e sétima visitas ocorrerão a mesma coisa, mas em períodos diferentes) (a tabela abaixo resume as 8 visitas que serão realizadas). Após estes exames a senhora irá três vezes por semana durante um ano, ao Laboratório de Estudos do Movimento, no segundo andar do Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas, para fazer exercícios com pesos (musculação), para, possivelmente, melhorar sua resposta imunológica e, em paralelo a isso, aumentar a sua capacidade funcional para realizar as atividades do dia-a-dia.

VISITA	OBJETIVO DA VISITA	DURAÇÃO MÉDIA DA VISITA
ANTES DO PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS		
VISITA 1	AVALIAÇÃO MÉDICA E AVALIAÇÃO FÍSICA	2 horas
VISITA 2	COLETA DE SANGUE (avaliação da saúde)	30 minutos
VISITA 3	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas
VISITA 4	COLETA DE SANGUE (avaliação das células de defesa do organismo)	30 minutos
AÓS 6 MESES DO PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS		
VISITA 5	AVALIAÇÃO MÉDICA E FÍSICA + COLETA DE SANGUE	2 horas
VISITA 6	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas
AÓS 12 MESES DO PROGRAMA DE EXERCÍCIOS COM PESOS		
VISITA 7	AVALIAÇÃO MÉDICA E FÍSICA + COLETA DE SANGUE	2 horas
VISITA 8	TESTE ERGOMÉTRICO (TESTE DE ESFORÇO)	2 horas

3. desconfortos e riscos esperados

O teste ergométrico será realizado numa esteira onde a velocidade será aumentada de forma progressiva até o máximo de cansaço, de forma a avaliar a capacidade máxima do coração realizar exercícios. Esse exame pode causar mal-estar passageiro, tais como tontura, batadeira no coração e, mais raramente, um desmaio ou a alteração temporária do ritmo do coração. Porém, esse exame será realizado na presença de um médico que estará apto a sanar esses possíveis desconfortos.

O sangue será coletado através de uma agulha inserida em seu braço, sob perfeitas condições de higiene. A coleta do sangue será realizada por médico ou técnico qualificado, podendo a senhora sentir pequena dor pela picada e ficar com pequeno hematoma no local.

A senhora participará de um programa de exercícios que irá durar um ano. A senhora terá que comparecer 3 vezes por semana, durante aproximadamente 1 hora, ao laboratório de exercício. A senhora realizará exercícios com pesos que serão adequados a sua capacidade. Esses exercícios serão feitos tanto para as pernas como para os braços. Haverá um professor acompanhando a senhora durante a realização dos exercícios em todos os dias que estiver no laboratório. A senhora eventualmente poderá sentir dores musculares durante ou após a prática do programa de exercícios na academia, e raramente uma batadeira no coração. No entanto, serão tomadas todas as medidas para evitar esses tipos de problemas.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A senhora terá como benefícios uma melhor avaliação de sua saúde, de sua imunidade (como está funcionando o sistema de defesa do seu organismo) e, também, uma avaliação da capacidade do seu coração em realizar exercícios. É provável que o programa de exercícios melhore o sistema de defesa do seu organismo, o perfil de gordura no sangue, dimuna o peso corporal e melhore a capacidade de funcionamento do coração. A senhora estará também contribuindo para a ciência no sentido de compreendermos melhor os benefícios de um programa de exercícios com pesos realizados durante um ano sobre o sistema que faz a defesa do organismo contra infecções, câncer e outras doenças.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há nenhum procedimento alternativo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. VALÉRIA M NATALE – Fone 3088.1679 – BIP 3444-4545 Código 1124024
Prof. VAGNER RASO – Fone 6591.0354 – 7254.0991

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 2001.

 assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

 assinatura do pesquisador
 (carimbo ou nome Legível)

ANEXO D - REGISTRO DE ATIVIDADES FÍSICAS DIÁRIAS**Nome:**

Data: ____ / ____ / ____ **Dom Seg Ter Qua Qui Sex Sáb****MINUTOS**

0 - 15	16 - 30	31 - 45	46 - 60
1h			
2h			
3h			
4h			
5h			
6h			
7h			
8h			
9h			
10h			
11h			
12h			
13h			
14h			
15h			
16h			
17h			
18h			
19h			
20h			
21h			
22h			
23h			
24h			

NÃO SE ESQUEÇA DE VERIFICAR OS CÓDIGOS !!!

REGISTRO DE GASTO ENERGÉTICO

CÓDIGO	EXEMPLOS DE ATIVIDADES NESTE CÓDIGO
1	Dormindo, repousando na cama.
2	Sentado, comendo, escutando, escrevendo, lendo, estudando, assistindo TV.
3	Atividades leves em pé: lavando, fazer a barba, cozinhando, penteando e atividades similares.
4	Caminhar lento (menos que 3km por hora), dirigir carro, motocicleta, vestir-se, tomar banho e atividades similares.
5	Trabalho manual leve: serviços domésticos como varrer o assoalho, limpar vidros ou janelas, aspirar o pó, servir à mesa, encarregado do bar, caminhar de 3 a 6km por hora e dirigir caminhão.
6	Atividades de prazer e esportes em ambientes recreativos: futebol, voleibol, pedalar na bicicleta (menos de 9km por hora), ping-pong, e atividades recreacionais, prazer e similares.
7	Trabalho manual em ritmo moderado: carpintaria, cortar grama, tirar mato, carregar ou descarregar pacotes, atividades de construção.
8	Atividades de prazer e esportivas de alta intensidade (não competitiva): pedalar na bicicleta (mais de 15km por hora), dança, esqui na água, ginástica, natação, tênis, caminhar (mais que 6km por hora), remar (4,5 a 7,5km por hora), queimada.
9	Trabalho manual intenso, atividades esportivas de alta intensidade ou competição esportiva: jogging e corrida (mais que 15km por hora), tênis, natação, futebol, carregar cargas pesadas, dança aeróbica e atividades de intensidade similar.

Por exemplo, se você tomou banho das 19h às 19h15m, coloque 4 naquele período. Se das 19h16m às 20h30m você ficou assistindo televisão, coloque o código 2 durante este período, e se das 20h31m às 20h45m você serviu à mesa, utilize o código 5. E assim por diante nas atividades de todo o dia.

	0 – 15	16 - 30	31 - 45	46 - 60
19H	4	2	2	2
20H	2	2	5	5

A lista de atividades em código de categorias pode não estar incluindo algumas das atividades que você faz. Se esse for o caso, por favor indique o código que mais se aproxima dessa atividade e especifique o tipo de atividade ao lado. No caso de qualquer dúvida, procure esclarecê-la com o entrevistador ao você devolver o Relatório de Atividades.

MUITO OBRIGADO PELA SUA COOPERAÇÃO !!!

Durante um período de **3 dias**, sendo **2 dias da semana** (segunda, terça, quarta, quinta ou sexta) e **1 dia do final de semana** (sábado ou domingo), você deverá anotar **todos os alimentos ingeridos** desde a **hora em que acordar** até a **hora de dormir**.

Primeiro, deve-se anotar a **refeição** em que se ingeriu determinado **alimento**, depois o **horário**. Por exemplo, café da manhã, às 8 horas. Em seguida, detalhar a quantidade de cada alimento que compõe a dieta, o mais preciso possível. Caso haja condições, pese o alimento antes de cada refeição ou fique atento às quantidades indicadas na embalagem. Se for uma receita, por exemplo, bolo de carne, descreva-a detalhadamente. Veja o exemplo de preenchimento para um café da manhã:

- ✓ **Café:** uma xícara de café cheia
- ✓ **Leite:** um copo de requeijão pela metade
- ✓ **Açúcar:** uma colher de sobremesa rasa
- ✓ **Pão:** ½ pão francês inteiro
- ✓ **Manteiga:** duas pontas de faca

Qualquer alimento ingerido entre as refeições principais (café da manhã, almoço ou janta) é considerado como lanche. Esteja sempre com a folha de registro em mãos anotando logo após a refeição quais os alimentos ingeridos e suas respectivas quantidades, afim de evitar possíveis esquecimentos.

Quando você estiver descrevendo os alimentos ingeridos, não se esqueça de colocar **a quantidade de açúcar usada, molhos do tipo maionese, vinagrete, molhos para carne, temperos para saladas, etc.** Descreva detalhadamente **recheios e coberturas de bolos, sanduíches, doces, etc.**

Use os seguintes utensílios como referência para as medidas:

- ✓ **Colher de sopa, chá ou de sobremesa (cheia ou rasa)**
- ✓ **Concha ou escumadeira média ou grande (cheia ou rasa)**
- ✓ **Prato raso, fundo ou de sobremesa; pires de chá ou café (cheio ou raso)**

Devem também ser anotados **todos os líquidos ingeridos (água, refrigerantes, sucos, bebidas alcoólicas, etc)** assim como **balas, chicletes, doces** ou **qualquer outro alimento ingerido nos intervalos das refeições**.

Por favor, registre TUDO o que você COMER e BEBER.

ANEXO F - PERFIL DOS ESTADOS DE HUMOR

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____

Período: () M () T () N

Abaixo existe uma lista de palavras que descrevem sentimentos que as pessoas possuem. Por gentileza, leia cuidadosamente cada uma e assinale o número que melhor descreve como você está sentindo **NO DIA DE HOJE**. Os números correspondem a:

0 = nada

1 = um pouco

2 = mais ou menos

3 = bastante

4 = extremamente

1. Amistoso	0	1	2	3	4	34. Nervoso	0	1	2	3	4
2. Tenso	0	1	2	3	4	35. Sozinho	0	1	2	3	4
3. Bravo	0	1	2	3	4	36. Miserável	0	1	2	3	4
4. Esgotado	0	1	2	3	4	37. Atordoado	0	1	2	3	4
5. Infeliz	0	1	2	3	4	38. Alegre	0	1	2	3	4
6. Sereno	0	1	2	3	4	39. Amargurado	0	1	2	3	4
7. Animado	0	1	2	3	4	40. Exausto	0	1	2	3	4
8. Confuso	0	1	2	3	4	41. Ansioso	0	1	2	3	4
9. Arrependido	0	1	2	3	4	42. Briguento	0	1	2	3	4
10. Agitado	0	1	2	3	4	43. Bondoso	0	1	2	3	4
11. Apático	0	1	2	3	4	44. Deprimido	0	1	2	3	4
12. Mau humorado	0	1	2	3	4	45. Desesperado	0	1	2	3	4
13. Preocupado com os outros	0	1	2	3	4	46. Preguiçoso	0	1	2	3	4
14. Triste	0	1	2	3	4	47. Rebelde	0	1	2	3	4
15. Ativo	0	1	2	3	4	48. Abandonado	0	1	2	3	4
16. A ponto de explodir	0	1	2	3	4	49. Aborrecido	0	1	2	3	4
17. Resmungão	0	1	2	3	4	50. Desorientado	0	1	2	3	4
18. Abatido	0	1	2	3	4	51. Alerta	0	1	2	3	4
19. Energético	0	1	2	3	4	52. Decepcionado	0	1	2	3	4
20. Apavorado	0	1	2	3	4	53. Furioso	0	1	2	3	4
21. Sem esperança	0	1	2	3	4	54. Eficiente	0	1	2	3	4
22. Relaxado	0	1	2	3	4	55. Confiante	0	1	2	3	4
23. Desvalorizado	0	1	2	3	4	56. Cheio de energia	0	1	2	3	4
24. Rancoroso	0	1	2	3	4	57. Genioso	0	1	2	3	4
25. Simpático	0	1	2	3	4	58. Inútil	0	1	2	3	4
26. Intranquilo	0	1	2	3	4	59. Esquecido	0	1	2	3	4
27. Inquieto	0	1	2	3	4	60. Sem preocupação	0	1	2	3	4
28. Incapaz de concentra-se	0	1	2	3	4	61. Aterrorizado	0	1	2	3	4
29. Cansado	0	1	2	3	4	62. Culpado	0	1	2	3	4
30. Cooperador	0	1	2	3	4	63. Vigoroso	0	1	2	3	4
31. Irritado	0	1	2	3	4	64. Inseguro	0	1	2	3	4
32. Desanimado	0	1	2	3	4	65. Fatigado	0	1	2	3	4
33. Ressentido	0	1	2	3	4						

ASSEGURE-SE DE QUE VOCÊ RESPONDEU TODOS OS ITENS !!!**MUITO OBRIGADO PELA SUA COOPERAÇÃO !!!**

ANEXO G - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – WHOQOL

Nome:

Por favor, leia cuidadosamente cada questão, veja o que você acha e circule o número que lhe parece a melhor opção. Lembre-se, baseie-se nas últimas duas semanas.

	Muito ruim	Ruim	Nem ruim Nem boa	Boa	Muito boa
1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito Nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
2. O quão satisfeito você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

Baseado nas últimas duas semanas, o quanto você tem sentido algumas coisas.

	Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
3. Em que medida você acha que sua dor física o impede de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5. O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6. Em que medida você acha que sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7. O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8. Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5

	Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
9. Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

Baseado nas últimas duas semanas, o quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas.

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
10. Você tem energia suficiente para o seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11. Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13. Quão disponíveis estão as informações que você precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14. Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?	1	2	3	4	5

Baseado nas últimas duas semanas, o quão bem ou satisfeito você se sentiu sobre os vários aspectos da sua vida.

	Muito ruim	Ruim	Nem ruim Nem bom	Bom	Muito bom
15. Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito Nem Satisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16. Quanto satisfeito você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17. Quanto satisfeito você está com sua capacidade de realizar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18. Quanto satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19. Quanto satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20. Quanto satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21. Quanto satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22. Quanto satisfeito(a) você está com o apoio que recebe dos amigos?	1	2	3	4	5

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito Nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
23. Quanto satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24. Quanto satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25. Quanto satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

Baseado nas últimas duas semanas, com que frequência você sentiu certas coisas.

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito Nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
26. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

MUITO OBRIGADO PELA SUA COOPERAÇÃO !!!

8 REFERÊNCIAS¹

¹De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Adams CS, Horton WE. Chondrocyte apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. *Anat Rec* 1998; 250: 418-25.

American College of Sports Medicine. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 992-1008.

American Heart Association. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease. Benefits, rationale, safety, and prescription. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 101: 828-33.

Arai MH. *Papel da atividade física regular realizada durante vários anos na função imune do idoso* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

Ayub K, Hallett MB. Signalling shutdown strategies in aging immune cells. *Aging Cell* 2004; 3: 145-9.

Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci* 1992; 82: 321-7.

Bermon S, Venembre P, Sachet C, Valour S, Dolisi C. Effects of creatine monohydrated ingestion in Sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 147-55.

Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune risk phenotype. *Autoimmunity Rev* 2004; 3: 401-6.

Bortz WM. Human aging – Normal and abnormal. In: Jahnigen DW, Schrier RW, editors. *Geriatric medicine*. Second edition. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996; p. 3-17.

Bouchard C, Tremblay A, Leblanc c, Lortie G, Savard R, Thériault G. A method to assess energy expenditure in children and adult. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 461-7.

Boucher N, Dufeu-Duchesne T, Vicaut E, Farge D, Effros RB, Schächter F. CD28 expression in T cell aging and human longevity. *Exp Gerontol* 1998; 33: 267-82.

Boyden TW, Pamenter RW, Going SB. Resistance exercise training is associated with decreases in serum low-density lipoprotein cholesterol levels in premenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 97-100.

Breitbart E, Wang X, Leka LS, Dallal GE, Meydani SN, Stollar BD. Altered memory B-cell homeostasis in human aging. *J Gerontol Biol Sci* 2002; 57A: B304-B311.

Brill PA, Macera CA, Davis DR, Blair SN, Gordon NF. Muscular strength and physical function. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 412-6.

Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 545-62.

Bruunsgaard H, Pedersen BK. Effects of exercise on the immune system in the elderly population. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 523-31.

Butcher S, Chahel H, Lord JM. Ageing and the neutrophil: no appetite for killing. *Immunol* 2000; 100: 411-6.

Butcher S, Lord JM. Stress response and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell* 2004; 3: 151-60.

Buyukyazi G. Differences in the cellular and humoral immune system between sedentary and endurance-trained elderly males. *Sci Sports* 2004; 19: 130-5.

Campbell WW, Crim MC, Young VR, Evans WJ. Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 167-75.

Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol* 2003; 38: 5-11.

Cannon JG, Fiatarone MA, Fielding RA, Evans WJ. Aging and stress-induced changes in complement activation and neutrophil mobilization. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2616-20.

Ceddia MA, Price EA, Kohlmeier CK, Evans JK, Lu Q, McAuley E, Woods JA. Differential leukocytosis and lymphocyte mitogenic response to acute maximal exercise in the young and old. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 829-36.

Ceddia RB, Garcia Júnior JR, Curi R. Metabolismo da glutamina no músculo esquelético. In Curi R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte*. Rio de Janeiro Editora Sprint; 2000. p.155-62.

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S442-59.

Chaimowicz, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev Saúde Pública* 1997; 31: 184-200.

Chakravarti B, Chakravarti DN, Devecis J, Seshi B, Abraham GN. Effect of age on mitogen induced protein tyrosine phosphorylation in human T cell and its subsets: down-regulation of tyrosine phosphorylation of ZAP-70. *Mech Ageing Dev* 1998; 104: 41-58.

Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghareri BA, Ghayur T, Carson WE, Caligiuri MA. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56^{bright} subset. *Blood* 2001; 97: 3146-51.

DeVeale B, Brummel T, Seroude L. Immunity and aging: the enemy within. *Aging Cell* 2004; 3: 195-208.

Deuster PA., Chrousos GP, Luger A, DeBolt JE, Bernier LL, Trostman UH, Kyle SB, Montgomery LC, Loriaux DL. Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained, and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 1989; 38: 141-8.

Dice JF. Cellular and molecular mechanisms of aging. *Physiol Rev* 1993; 73: 149-59.

Di Lorenzo G, Balistreri CR, Candore G, Cigna D, Colombo A, Colonna Romano G, Colucci AT, Gervasi F, Listi F, Potestio M, Caruso C. Granulocyte and natural killer activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999; 108: 25-38.

Drela N, Kozdron E, Szczypiorski P. Moderate exercise may attenuate some aspects of immunosenescence. *BMC Geriatrics* 2004; 4: 8-15.

Durstine LJ, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 385-98.

Effros RB, Pawelec G. Replicative senescence of T cells: does the Hayflick limit lead to immune exhaustion? *Immunol Today* 1997; 18: 450-4.

Engwerda CR, Handwerker BS, Fox BS. Aged T cells are hyporesponsive to costimulation mediated by CD28. *J Immunol* 1994; 152: 3740-7.

Fagnoni F, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, Casti A, Franceschi C, Passeri M, Sansoni P. Shortage of circulating naïve CD8 T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 2000; 95: 2860-8.

Fahlman MM, Boardley D, Lambert CP, Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol Biol Sci* 2002; 57A: B54-B60.

Feigenbaum MS, Pollock ML. Prescription of resistance training for health and disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 38-45.

Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol Biol Sci* 1995; 50: B378-B382.

Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High intensity strength training in nonagenarians. *JAMA* 1990; 263: 3029-34.

Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET, Benton D, Solomon GF, Makinodan T. The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J Gerontol Med Sci* 1989; 44: M37-M45.

Fiatarone-Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM, Ryan ND, Kehayias JJ, Fielding RA, Evans WJ. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 1999; 277: E135-E143.

Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública* 2000; 34: 178-83.

Flynn MG, Fahlman M, Braun WA, Lambert CP, Bouillon LE, Brolinson PG, Armstrong CW. Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1905-13.

Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1833-42.

França NM, Vívoló MA. Medidas antropométricas. In Victor K.R. Matsudo. *Testes em Ciências do Esporte*. 6ª edição, São Caetano do Sul 1998; 19-32.

Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today* 1995; 16: 12-6.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1038-44.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength training and determinants of VO_{2max} in older men. *J Appl Physiol* 1990, 68: 329-33.

Fulop T, Larbi A, Douziech N, Fortin C, Guérard K-P, Lesur O, Khalil A, Dupuis G. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 2004; 3: 217-26.

Gardner EM, Murasko DM. Age-related changes in type 1 and type 2 cytokine production in humans. *Biogerontology* 2002; 3: 271-89.

Gerber JG, Hollister AS. Drug use in the elderly. In: Jahnigen DW, Schrier RW, editors. *Geriatric medicine*. Second edition. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996; p. 84-97.

Globerson A. Hematopoietic stem cells and aging. *Exp Gerontol* 1999; 34: 137-46.

Godard MP, Williamson DL, Trappe SW. Oral amino-acid provision does not affect muscle strength or size gains in older men. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1126-31.

Graves JE, Franklin BA. *Resistance training for health and rehabilitation*. Human Kinetics, USA 2001; 347-56.

Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. *FASEB J* 2001; 15: 475-82.

Grinker JA, Tucker KL, Vokonas OS, Rush D. Changes in patterns of fatness in adult men in relation to serum indices of cardiovascular risk: the Normative Aging Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1369-78.

Gueldner SH, Poon LW, La Via M, Virella G, Michel Y, Bramlett MH, Noble CA, Pauling E. Long-term exercise patterns and immune function in healthy older women. *Mech Ageing Dev* 1997; 93: 215-22.

Gupta S. A decision between life and death during TNF-alpha-induced signaling. *J Clin Immunol* 2002; 22:185-94.

Guralnick JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, Studenski S, Berkman LF, Wallace RB. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55A: M221-M231.

Hagberg JM, Graves JE, Limacher M, Woods DR, Leggett SH, Cononie C, Gruber JJ, Pollock ML. Cardiovascular responses of 70- to 79-yr-old men and women to exercise training. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2589-94.

Hagerman FC, Walsh SJ, Staron RS, Hikida RS, Gilders RM, Murray TF, Toma K, Ragg KE. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *J. Gerontol Biol Sci* 2000, 55A: B336-B346.

Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P. Effects of strength training on neuromuscular function and disease activity in patients with recent-onset inflammatory arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 237-42.

Harrisson GG, Buskirk ER, Lindsay-Carter JE, Johnston FE, Lohman TG, Pollock ML, Wilmore JH. Skinfold thicknesses and measurement technique. In Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics 1998; 55-70.

Haub MD, Wells AM, Tarnopolsky MA, Campbell WW. Effect of protein source on resistive-training-induced changes in body composition and muscle size in older men. *Am J Clin Nutr*. 2002, 76: 511-7.

Hayashi T, Wojtaszewski JFP, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997; 273: E1039-E1051.

Heyward VH. Designing resistance training programs. In Vivian H. Heyward. *Advanced fitness assessment and exercise prescription*. 3rd edition. Champaign, Illinois: Human Kinetics; 1998. p.121-44.

Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S, Hervey S. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmatic relationships. *J Gerontol Biol Sci* 2000; 55A: B347-B354.

Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression – plasma glutamine is not the link. *J Appl Physiol* 2002; 93: 813-22.

Holliday R. Causes of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998 854: 61-7.

Hunter SK, Thompson MW, Ruell PA, Harmer AR, Thom JM, Gwin TH, Adams RD. Human skeletal sarcoplasmatic reticulum Ca²⁺ uptake and muscle function with aging and strength training. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1858-65.

Hunter GR, Bryan DR, Wetztein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1023-8.

Hunter GR, Wetzstein CJ, Fields DA, Brown A, Bamman MM. Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *J Appl Physiol* 2000; 89: 977-84.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Anuário estatístico*, 1998.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [citado 2 dez 2003]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

Ito H, Ohshima A, Ohto N, Ogasawara M, Tsuzuki M, Takao K, et al. Relation between body composition and age in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:462-70.

Izaks GJ, Remarque EJ, Becker SV, Westendorp RGJ. Lymphocyte count and mortality risk in older persons. The Leiden 85-plus study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1461-5.

Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 960-4.

Jonsdottir IH. Exercise immunology: neuroendocrine regulation of NK-cells. *Int J Sports Med* 2000; 21: S20-S23.

Jonsdottir IH, Hellstrand K, Thorén P, Hoffman P. Enhancement of natural immunity seen after voluntary exercise in rats. Role of central opioid receptors. *Life Sci* 2000; 66: 1231-9.

Karanfilov CI, Liu B, Fox CC, Lakshmanan RR, Whisler RL. Age-related defects in Th1 and Th2 cytokine production by human T cells can be dissociated from altered frequencies of CD45RA⁺ and CD45RO⁺ T cell subsets. *Mech Ageing Dev* 1999; 109: 97-112.

Katzmarzyk P, Craig CL. Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 740-4.

Kohut ML, Thompson JR, Lee W, Cunnick JE. Exercise training-induced adaptations of immune response are mediated by β -adrenergic receptors in aged but not young mice. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1312-22.

Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson Jr RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444-7.

Kramer AM. Demography and health status. In: Jahnigen DW, Schrier RW, editors. *Geriatric medicine*. Second edition. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996; p. 18-27.

Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* 1999; 87: 982-92.

Kraus W, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni R, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Eng J Med* 2002; 347: 1483-92.

Lambert CP, Sullivan DH, Evans WJ. Effects of testosterone replacement and/or resistance training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and leptin in elderly men ingesting megestrol acetate: a randomized controlled trial. *J Gerontol Med Sci* 2003; 58A: 165-70.

Lanier LL. Natural Killer cell receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 308-14.

LaPerriere A, Ironson G, Antoni MA, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 182-90.

Larsson EJ, Prado RR. Compcorp: Programa de avaliação corporal por bioimpedância (programa de computador). Versão 1.0. São Paulo, 1996.

Laux I, Khoshnan A, Tindell C, Bae D, Zhu X, June CH, Effros RB, Nel A. Response differences between human CD4(+) and CD8(+) T-cells during CD28 costimulation: implications for immune cell-based therapies and studies related to the expansion of double-positive T-cells during aging. *Clin Immunol* 2000; 86: 187-97.

Lee W-W, Nam K-H, Terao K, Akari H, Yoshikawa Y. Age-related increase peripheral CD4+CD8+ double-positive T lymphocytes in cynomolgus monkeys: longitudinal study in relation to thymic involution. *Immunol* 2003; 109: 217-25.

Lepple-Wienhues A, Belka C, Laun T, Jekle A, Walter B, Wieland U, Welz M, Heil L, Kun J, Busch G, Weller M, Bamberg M, Gulbins E, Lang F. Stimulation of CD95 (Fas) blocks T lymphocyte calcium channels through sphingomyelinase and sphingolipids. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 13795-800.

Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? *J Neurol Sci* 1988; 84: 275-94.

Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, Galanaud P, Hijmans W, Kennes B, Muller-Hermelink HK, Steinmann GG. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1984; 28: 47-55.

Lu Q, Ceddia MA, Price EA, Ye SM, Woods JA. Chronic exercise increases macrophage-mediated anti-tumor cytotoxic function in young and old mice. *Am J Physiol* 1999; 276: R482-R489.

Manfredi R. HIV disease and advanced age: an increasing therapeutic challenge. *Drugs Aging* 2002; 19: 647-69.

Marcotte R, Wang E. Replicative senescence revisited. *J Gerontol Biol Sci* 2002; 57A: B257-B269.

Mariani E, Ravaglia G, Forti P, Meneghetti A, Tarozzi A, Maioli F, Boschi F, Pratelli L, Pizzoferrato A, Piras F, Facchini A. Vitamin D, thyroid hormones and muscle mass influence natural killer (NK) innate immunity in healthy nonagenarians and centenarians. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 19-27.

Martin GM, Turker MS. Genetics of human disease, longevity, and aging. In Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger Jr WH, Halter JB, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Third edition. New York, USA: McGraw-Hill; 1994; p.19-36.

Mazzeo RS, Rajkumar C, Rolland J, Blaher B, Jennings G, Esler M. Immune response to a single bout of exercise in young and elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 1998; 100: 121-32.

McArdle A, Vasilaki A, Jackson M. Exercise and skeletal muscle ageing: cellular and molecular mechanisms. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 79-93.

McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1876-83.

McLeod JD. Apoptotic capability in ageing T cells. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 151-9.

Medina MCG. *Condição previdenciária, saúde e incapacidade de idosos residentes no município de São Paulo*. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - Departamento de Epidemiologia, São Paulo, 1993.

Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol Biol Sci* 2002; 57A: B359-B365.

Mihalko SL, McAuley E. Strength training effects on subjective well-being and physical function in the elderly. *J Aging Phys Act* 1996; 4: 56-68.

Mittelmark MB. The epidemiology of aging. In Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger Jr WH, Halter JB, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Third edition. New York, USA: McGraw-Hill; 1994; p.135-52.

Monteiro MFG, Alves MIC. Aspectos demográficos da população idosa no Brasil. In: Veras R (organizador). *Terceira idade – um envelhecimento digno para o cidadão do futuro*. Rio de Janeiro: Relume-Dumará; 1995. p.65-78.

Moritani T, de Vries HA. Potential for gross hypertrophy in older men. *J Gerontol* 1980; 35: 672-82.

Morgan, W.P. Selected psychological factors limiting performance: a mental health model. In D.H. Clarke and H.M. Eckert (Eds.). *Limits of human performance*. Academy Papers nº 18. Human Kinetics 1985; 77-80.

Moritani T, de Vries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med* 1979; 58: 115-30.

Murasko DM, Weiner P, Kaye D. Decline in mitogen induced proliferation in the increasing age. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 440-8.

Nasrullah I, Mazzeo RS. Age-related immunosenescence in fisher 344 rats: influence of exercise training. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1932-8.

Navarro A, Lopez-Cepero JM, Sanchez del Pino MJ. Skeletal muscle ageing. *Front Biosci* 2001; 6: 26-44.

Natale VM, Shephard RJ. Interrelationships between acute and chronic exercise and the immune and endocrine systems. In Warren, M.P. and Constantini, N.W. *Sports Endocrinology*. Totowa: Humana Press; 2000. p.281-302.

Neuber K, Schmidt S, Mensch A. Telomere length measurement and determination of immunosenescence-related markers (CD28, CD45RO, CD45RA, interferon- γ and interleukin-4) in skin-homing T cells expressing the cutaneous lymphocyte antigen: indication of a non-ageing T-cell subset. *Immunology* 2003; 109: 24-31.

Nieman DC, Henson DA, Gusewitch D, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, Nehlsen-Cannarella SL. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1993a; 25: 823-31.

Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1993b; 25: 823-31.

Nieman DC. Exercise, upper respiratory infections and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 128-39.

Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997; 18: S91-S100.

Nieman DC. Exercise immunology: future directions for research related to athletes, nutrition and the elderly. *Int J Sports Med* 2000; 21: S61-S68.

Noble RE. Drug therapy in the elderly. *Metabolism* 2003; 52: 27-30.

Ogata K, Yokose N, Tamura H, Nakamura K, Dan K, Nomura T. Natural killer cells in the late decades of human life. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 269-75.

Ogawa K, Oka J, Yamakawa J, Higuchi M. Habitual exercise did not affect the balance of type 1 and type 2 cytokines in elderly people. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 951-6.

Olsson J, Wikby A, Johansson B, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 187-201.

Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN. Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 176-86.

Paw MJMCA, De Jong N, Pallast EGM, Kloek GC, Schouten EG, Kok FJ. Immunity in frail elderly: a randomized controlled trial of exercise and enriched foods. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 2005-11.

Pawelec G, Effros RB, Caruso C, Remarque E, Barnett Y, Solana R. T cells and aging. *Front Biosci* 1999; 4: D216-D269.

Pawelec G, Hirokawa K, Fülöp T. Altered Tcell signalling in ageing. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1613-37.

Pawelec G, Solana R. Immunoageing - the cause or effect of morbidity? *Trends Immunol* 2001; 22: 348-9.

Pawelec G. Hypothesis: loss of telomerase inducibility and subsequent replicative senescence in cultured human T cells is a result of altered costimulation. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 181-5.

Pawelec G, Barnett Y, Forsey R, Frasca D, Globerson A, McLeod J, Caruso C, Franceschi C, Fülöp T, Gupta S, Mariani E, Mocchegiani E, Solana R. T cells and aging. *Front Biosci* 2002; 7: d1056-183.

Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055-81.

Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, Mac Lean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, Zacho M. Exercise-induced immunomodulation: possible role of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997; 18: S2-S7.

Peres A, Bauer M, Cruz IB, Nardi NB, Chies JAB. Immunophenotyping and T-cell proliferative capacity in a healthy aged population. *Biogerontol* 2003; 4: 289-96.

Peres CM, Otton R, Curi R. Glutamina e linfócitos. In Curi R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte*. Rio de Janeiro: Editora Sprint; 2000. p.177-88.

Perrig-Chiello P, Perrig WJ, Ehram R, Staehelin HB, Krings F. The effects of resistance training on well-being and memory in elderly volunteers. *Age Ageing* 1998; 27: 469-75.

Phelouzat M-A, Laforge T, Arbogast A, Quadri RA, Boutet S, Proust JJ. Susceptibility to apoptosis of T lymphocytes from elderly humans is associated with increased in vivo expression of functional Fas receptors. *Mech Ageing Dev* 1997; 96: 35-46.

Philippi ST, Szarfac SC, Latterza AR. *Virtual nutri (software)*. Versão 1.0 for Windows. Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1996.

Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004; 3: 161-7.

Potestio M, Caruso C, Gervasi F, Scialabba G, D'Anna C, Di Lorenzo G, Balistreri CR, Candore G, Colonna Romano G. Apoptosis and ageing. *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 221-37.

Potestio M, Pawelec G, Di Lorenzo G, Candore G, D'Anna C, Gervasi F, Lio D, Tranchida G, Caruso C, Colonna Romano G. Age-related changes in the expression of CD95 9APO1/FAS on blood lymphocytes. *Exp Gerontol* 1999; 34: 659-73.

Pratley R, Nicklas B, Rubin M, Miller J, Smith A, Smith M, Hurley B, Goldberg A. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65-yr-old men. *J Appl Physiol* 1994; 76: 133-7.

Quadri RA, Plastre O, Phelouzat MA, Arbogast A, Proust JJ. Age-related tyrosine-specific protein phosphorylation defect in human T lymphocytes activated through CD3, CD4, CD8 or the IL-2 receptor. *Mech Ageing Dev* 1996; 88: 125-38.

Rall LC, Meydani SN, Meydani SN, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996b; 39: 415-26.

Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, Meydani SN. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exerc* 1996a; 28: 1356-65.

Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sports Sci Rev* 2003; 31: 127-31.

Raso V, Andrade EL, Matsudo SMM, Matsudo VKR. Aerobic or muscle strength exercise improve daily active living performance in elderly women? *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S1766.

Raso V, Andrade EL, Matsudo SMM, Matsudo VKR. Exercícios com pesos para mulheres idosas. *Rev Bras Atividade Física Saúde* 1997a; 2: 17-26.

Raso V, Andrade EL, Matsudo SMM, Matsudo VKR. Exercício aeróbico ou de força muscular melhora as variáveis da aptidão física relacionadas à saúde em mulheres idosas? *Rev Bras Atividade Física Saúde* 1997b; 2: 36-49.

Raso V, Matsudo SMM, Matsudo VKR. A experiência de mulheres idosas em programas de exercícios com pesos não determina a performance no teste 1-RM e a resposta da percepção subjetiva de esforço. *Rev Bras Ciências Esporte* 2002; 23: 81-92.

Raso V. Análise meta-analítica preliminar dos programas de exercícios com pesos para pessoas idosas saudáveis. *Rev Bras Ciên Mov* 2003; 11: 59-68.

Raso V, Duarte AJS, Carazatto JG, Natale VM. Effects of 6 months of moderate resistance training program on serum lipoprotein profiles in elderly women. *6th World Congress on Aging and Physical Activity*. London, ON, Canada 2004; 23.

Rea IM, McNerlan SE, Alexander HD. CD69, CD25, and HLA-DR activation antigen expression on CD3+ lymphocytes and relationship to serum TNF- α , IFN- γ , and sIL-2R levels in aging. *Exp Gerontol* 1999; 34: 79-93.

Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 199-209.

Roth SM, Martel GF, Ivey FM, Lemmer JT, Tracy BL, Metter EJ, Hurley BF, Rogers MA. Skeletal muscle satellite cell characteristics in young and older men and women after heavy resistance strength training. *J Gerontol Biol Sci* 2001; 56A: B240-B247.

Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55: M716-M724.

Ryan AS, Pratley RE, Elahi D, Goldberg AP. Resistive training increases fat-free mass and maintains RMR despite weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1995; 79: 818-23.

Salvioli S, Capri M, Scarcella E, Mangherini S, Faranca I, Volterra V, De Ronchi D, Marini M, Bonafé M, Franceschi C and Monti D. Age-dependent changes in the susceptibility to apoptosis of peripheral blood CD4+ and CD8+ T lymphocytes with virgin or memory phenotype. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 409-18.

Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp K, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 107-14.

Sansoni PA, Cossarizza V, Brianti F, Fagnoni G, Snelli D, Monti A, Marcato G, Paseri G, Ortolani C, Forti E, Fagiolo U, Passeri M, Franceschi C. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 1993; 82: 2767-73.

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986; 7: 346-9.

Seagal R, Dayan M, Globerson A, Habut B, Shearer GM, Mozes E. Effect of aging on cytokine production in normal and experimental systemic lupus erythematosus afflicted mice. *Mech Ageing Dev* 1997; 96: 47-58.

Seaman WE. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1204-17.

Semba RD, Margolick JB, Leng S, Walston J, Ricks MO, Fried LP. T cell subsets and mortality in older community-dwelling women. *Exp Gerontol* 2005; 40: 81-7.

Shearer GM. Th1/Th2 changes in aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 96: 47-58.

Shephard RJ. Exercício e envelhecimento. *Rev Bras Ciência Mov* 1991; 5: 49-56.

Shephard RJ. Overview of the epidemiology of exercise immunology. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 485-95.

Shephard RJ. Impact of aging on major physiological systems at rest and during submaximal and maximal exercise. In Shephard RJ. *Aging, physical activity, and health*. Human Kinetics. Champaign, USA, 1997; 57-138.

Shephard RJ, Shek PN. Heavy exercise, nutrition and immune function: is there a connection. *Int J Sports Med* 1995; 16: 491-7.

Shinkai S, Kohno H, Kimura K, Komura T, Asai H, Inai R, Oka K, Kurokawa Y, Shephard RJ. Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1516-26.

Singh NA, Clements KM, Fiatarone Singh MA. The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: A randomized, controlled trial. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A: M497-M504.

Solana R, Alonso MC, Peña J. Natural killer cells in healthy aging. *Exp Gerontol* 1999; 34: 435-43.

Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine* 2000; 16: 1613-20.

Spina RJ. Cardiovascular adaptations to endurance exercise training in older men and women. *Exerc Sport Sci Rev* 1999; 27:317-32.

Straub RH, Cutolo M, Zietz B, Schölmerich J. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous system. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1591-611.

Suzui M, Kawai T, Kimura H, Takeda K, Yagita H, Okumura K, Shek PN, Shephard RJ. Natural killer cell lytic activity and CD56^{dim} and CD56^{bright} cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol* 2004; 96: 2167-73.

Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, Marcus R. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocr Metab* 1994; 79: 1361-6.

Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Butterfield G, Marcus R. Effect of sustained resistance training on basal metabolic rate in older women. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 465-71.

Tarazona R, Solana R, Ouyang Q, Pawelec G. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. *Exp Gerontol* 2002; 37: 183-9.

Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Weinsier RL, Goran MI, Berland L. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. *J Appl Physiol* 1995a; 78: 1425-31.

Treuth MS, Hunter GR, Weinsier RL, Kell SH. Energy expenditure and substrate utilization in older women after strength training: 24-h calorimeter results. *J Appl Physiol* 1995b; 78: 2140-6.

Treuth MS, Ryan AS, Pratley RE, Rubin MA, Miller JP, Nicklas BJ, Sorkin J, Harman SM, Goldberg AP, Hurley BF. Effects of strength training on total and regional body composition in older men. *J Appl Physiol* 1994; 77: 614-20.

Vaziri H; Schächter F; Uchida I; Wei L; Zhu X; Effros R; Cohen D; Harley CB. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 661-7.

Vicent KR, Braith RW, Feldman RA, Kallas HE, Lowenthal DT. Improved cardiorespiratory endurance following 6 months of resistance exercise in elderly men and women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 673-8.

Walker LSK, McLeod JD, Boulougouris G, Patel YI, Hall ND, Sansom DM. Down-regulation of CD28 via Fas (CD95): Influence of CD28 on T-cell apoptosis. *Immunology* 1998; 94: 41-7.

Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1173-94.

Weksler ME. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 1624-28.

Weng N, Levine B, June CH, Hodes RJ. Human naïve and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11091-4.

Westhoff MH, Stemmerik L, Boshuizen HC. Effects of a low-intensity strength-training program on knee-extensor strength and functional ability of frail older people. *J Aging Phys Activ* 2000; 8: 325-42.

Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocytes subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO – immune study. *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 187-98.

Williams MA. Exercise prescription. In Mark A. Williams. *Exercise testing and training in the elderly cardiac patient*. Current issues in cardiac rehabilitation series. Monograph number 1, Champaign, Illinois, Human Kinetics 1994; 25-44.

Woods JA, Ceddia MA, Wolters BW, Evan JK, Lu Q, McAuley E. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999, 109: 1-19.

Woods JA, Ceddia MA, Zack MD, Lowder TW, Lu Q. Exercise training increases the naïve to memory T cell ratio in old mice. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 384-92.

Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, Claxton S, Marin D, Bae K, Kennedy M, Tantisiriwat W, Powderly WG. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol* 2001; 90: 133-8.

Yokoyama WM, Kim S, French AR. The dynamic life of natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 405-9.