



Mário Leonardo Barbosa Santos

Efeito do treino combinado na citocina IL-17 em Idosos Institucionalizados

Dissertação de Mestrado em Biocinética

Apresentada à Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra

Junho/2017



FCDEF FACULDADE DE CIÊNCIAS DO
DESPORTO E EDUCAÇÃO FÍSICA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mário Leonardo Barbosa Santos

Efeito do treino combinado na citocina IL-17 em Idosos Institucionalizados

Multi-modal training effect on IL-17 cytokine in Institutionalized Elderly

Dissertação de Mestrado em Biocinética, apresentada à Faculdade Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra com vista à obtenção do grau de mestre em Biocinética em Ciências do Desporto

Orientador:

Prof. Doutora Ana Teixeira

Coorientador:

Prof. Mestre Matheus Uba Chupel

Coimbra, Junho de 2017

Agradecimentos

Porque muito foi percorrido, e o caminho nunca é feito isoladamente, gostaria de agradecer a quem contribuiu para o percurso até então.

Primeiro a quem é responsável por aquilo que sou e que serei, quem me ajuda a ultrapassar todas as dificuldades e constantemente me ensina a “viver”. Um inesgotável obrigado à minha Mãe e ao Gustavo e Rodolfo, os meus irmãos.

Um agradecimento especial à Catarina, que sofreu e celebrou com as dificuldades e sucessos do trabalho tanto ou mais que eu. Alguém que contribui incansavelmente para o meu sucesso académico e profissional, mas mais importante ainda, para o sucesso pessoal.

Ao Zé e ao Marcos que cumpriram na perfeição a missão de garantir e preservar a minha sanidade mental, criando, como sempre, condições para que tudo seja infinitamente mais fácil e divertido.

À Professora e Orientadora, a Dr. Ana Teixeira que desde o dia em que me perguntou qual o meu objectivo para a dissertação me tem ajudado a descobrir e trilhar todo um interessantíssimo percurso académico que não imaginava possível para mim, mas que tem neste trabalho um dos seus resultados.

À minha espectacular turma do mestrado em Biocinética. Guardarei em especial a amizade, assim como o conhecimento e cooperação de todos. Destaque particular para a ajuda do Jorge e da Ana na elaboração deste trabalho.

Por último, mas talvez mais importante, agradeço ao meu coorientador, o Doutorando Matheus Uba. Pela sua disponibilidade, a paciência que tem para me ensinar o tanto que não sei e o incrível acompanhamento ao longo de todo o processo. Guardo no fim, mais do que um incrível orientador, um bom amigo.

Uma palavra especial e de grande apreço para todos os professores e colaboradores com quem me cruzei nesta faculdade, cada um deles tem um papel no resultado final deste trabalho.

Resumo:

Introdução: O envelhecimento está diretamente associado ao aumento da inflamação sistêmica, um processo denominado como "inflammaging". Uma das citocinas inflamatórias que tem merecido especial atenção é a IL-17, a qual possui concentração aumentada em diversos processos de doenças crônicas. O exercício físico já é considerado como um potente agente anti-inflamatório e, mesmo em idosos, parecem existir inúmeros benefícios físicos, imunitários e psicológicos oriundos da prática de exercício. Todavia, os efeitos de um programa de treino combinado sobre os parâmetros da citocina IL-17 ainda não foram investigados na população idosa. O objetivo deste trabalho é verificar os efeitos do treino combinado sobre os níveis de IL-17 em mulheres idosas institucionalizadas.

Método: Um total de 25 idosas foram selecionadas e alocadas em dois grupos: treino combinado (n=13) e grupo controlo (n=12). Todas as participantes foram avaliadas antes e após 14 semanas de treino combinado. O treinamento consistia em 2 sessões semanais, e cada sessão foi composta por exercícios aeróbios, de treino de força e flexibilidade. Amostras de sangue foram recolhidas antes e após o período de intervenção para análise de hemograma e das concentrações plasmáticas de IL-17, bem como foram recolhidos dados referentes à teste de aptidão física funcional.

Resultados: não existiram alterações significativas nos níveis de IL-17 em ambos grupos, e as variáveis do hemograma também foram inalteradas após o período de intervenção ($p>0.05$). Apesar de não significativas, o treino combinado promoveu um leve efeito sobre a melhoria dos níveis de aptidão física nas idosas submetidas ao exercício, o que não ocorreu no grupo controlo.

Conclusão: apesar do treino combinado não promover alterações significativas nos níveis de IL-17 de idosas institucionalizadas, este tipo de exercício parece promover benefícios na capacidade física dessa população.

Palavras chave: IL-17, treino combinado, idosos

Abstract:

Introduction: Aging is directly associated with the increase of systemic inflammation, a process known as “Inflammaging”. One of the pro inflammatory cytokines who has been broadly studied is the IL-17, which is widely present in several chronic diseases.

Physical exercise is recognized as one powerful anti-inflammatory agent, and even in the elderly population it looks like there are many immune and psychologic benefits from the practice of regular physical activity. However, the effects of a multi-modal training program in the IL-17 parameters of an elderly population are still to be studied. The goal of this thesis is to examine the effects of multi-modal training in the levels of IL-17 of institutionalized elderly women.

Methods: A total of 25 old women were selected and divided in two groups: multi modal training (n=13) and control group (n=12). All the participants were evaluated before and after 14 weeks of multi modal training. The training consisted in 2 weekly sessions, each one had aerobic, strength and flexibility exercises. Blood samples were collected before and after the intervention phase in order to perform hemogram and IL-17 plasmatic concentration analysis. It was also assessed the data of functional fitness.

Results: there weren't significant changes in IL-17 levels in both groups and the hemogram components were also inalterable after the intervention period ($p>0.05$). Although changes weren't significant, multi modal training promoted a small effect in the improvement of functional fitness levels in the elderly women who participated in exercise sessions, something that didn't happen in the control group.

Conclusion: Despite the unchangeable levels of IL-17 in institutionalized elderly women submitted to multi modal training, this kind of exercise seems to promote benefits in the physical capacity of that population.

Key Words: IL-17, multi modal training, elderly

Índice

	Página
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura/Estado da Arte	3
2.1. Envelhecimento	3
2.2. Exercício físico em populações idosas	4
2.3. IL-17, formação, estímulo e acção	6
3. Metodologia	10
3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão	10
3.2. Caracterização da amostra	10
3.3. Planificação do estudo	11
3.4. Desenvolvimento do estudo	12
3.5. Descrição da intervenção	13
3.6. Controlo do processo de intervenção	13
3.7. Procedimentos estatísticos	14
3.8. Recolha de dados	14
3.9. Questionário Biossocial	14
3.10. Avaliação de saúde global	15
3.11. Avaliação da Aptidão Física Funcional	15
3.12. Avaliação antropométrica	16
3.13. Recolha de Sangue	16
3.14. Procedimentos Éticos	16

4. Resultados	17
4.1. Caracterização da amostra	17
4.2. Aptidão física pré-intervenção	18
4.3. Valores Hematológicos pré intervenção	19
4.4. Tabelas representativas do efeito do exercício	20
4.4.1. Aptidão Física	20
4.4.2. Factores Hematológicos	21
4.5. Gráficos: Efeito do exercício na aptidão física e concentração de IL-17 ..	22
5. Discussão	24
6. Limitações do Estudo	30
7. Aplicabilidade do Estudo	31
8. Orientações para futuras pesquisas e conclusão do estudo	32
9. Referências Bibliográficas	33

1. Introdução

Os avanços tecnológicos, principalmente nos últimos 100 anos e nos países mais desenvolvidos, elevaram a esperança média de vida, e qualidade na mesma, para valores superiores aos 70 anos de idade (Baker, Atlantis and Fiatarone Singh, 2007; Neill, 2014). Estima-se que em 2060 cerca de 30% da população mundial tenha mais de 65 anos (Eurostat, 2011). Isso mostra que o envelhecimento é um processo pelo qual todos os indivíduos acabam por passar e, nesse sentido, a busca pelo envelhecimento saudável (relacionado com a diminuição e/ou atenuação dos sintomas causados por doenças relativas ao avanço da idade), acaba por se tornar o foco de muitas ações das políticas públicas.

Os custos globais com a doença de Alzheimer, por exemplo, aumentaram de 604 mil milhões de dólares em 2010 para 818 mil milhões de dólares em 2015, um aumento de praticamente 35,4% (Alzheimer's Disease International (ADI), 2015). O aumento deste custo acompanha o aumento dos casos de doenças associadas ao envelhecimento que, por sua vez, costumam acompanhar um elevado grau de dependência física e fragilidade.

No sentido biológico, o envelhecimento está intimamente associado ao aumento da inflamação crónica, maior produção de agentes pró-inflamatórios e acelerada oxidação celular, que pode levar à rápida degeneração neuro-muscular e conseqüentemente a uma maior debilidade (Curtis *et al.*, 2015). Este é um dos fatores pelos quais a inflamação sistêmica de baixo grau é apontada como um papel chave no desencadeamento de debilidades (físicas e cognitivas), que ocorrem em idosos (Woods *et al.*, 2012; Turner, 2016), o que compromete a saúde do indivíduo como um todo.

A citocina IL-17, por exemplo, está bastante presente na inflamação crónica assim como em doenças autoimunes (Beringer, Noack and Miossec, 2016; Miossec, 2017). Inúmeras evidências em modelo animal e humano apontam sua relação com doenças reumáticas (Lee and Bae, 2017), da tiróide (Yuan *et al.*, 2017), lupus (Abdel Galil, Ezzeldin and El-Boshy, 2015) e outras (Pappu *et al.*, 2010). Todavia, o mecanismo de ação da IL-17 na doença, e seu papel como “amiga” e/ou “inimiga” do tratamento ainda é discutido no âmbito científico (Ortega *et al.*, 2013; Tan and Rosenthal, 2013), e mais especificamente, o papel desta citocina na saúde dos idosos necessita de mais investigação.

Uma das ferramentas não medicamentosas capazes de promover melhorias no perfil inflamatório é o exercício físico regular (Gleeson *et al.*, 2011). Mesmo em idades mais avançadas, o exercício físico é capaz de aumentar a capacidade anti-inflamatória, atenuar o aumento de citocinas pró-inflamatórias relacionadas com o envelhecimento e atuar beneficemente na cognição de idosos institucionalizados (Chupel *et al.*, 2017). Diferentes tipos de exercício tem sido alvo de investigação na melhoria do perfil imunitário de idosos, de entre eles são citados benefícios do treino aeróbio (Woods *et al.*, 1999), treino de força

(Honka *et al.*, 2016) e treino de flexibilidade (Marques *et al.*, 2017). O treino combinado também é um programa de treino capaz de promover inúmeros benefícios, no entanto, não existem evidências a respeito da intervenção deste método de treino sobre os níveis da citocina IL-17, especialmente sobre indivíduos idosos.

Ainda é necessário verificar se esta citocina está diretamente associada à comorbidade de uma amostra de idosos institucionalizados, bem como saber se o exercício físico é capaz de alterar seus níveis significativamente, em simultâneo ao aumento da aptidão física dessa população.

Neste sentido, os objetivos deste trabalho são:

- Analisar a resposta dos marcadores imunológicos, nomeadamente a IL-17, ao plano de treino combinado em idosos institucionalizados;
- Explorar possíveis correlações existentes entre os índices de IL-17 e marcadores antropométricos e hematológicos;
- Verificar os efeitos do exercício na aptidão física funcional dos idosos.

2. REVISÃO DA LITERATURA / ESTADO DA ARTE

2.1 Envelhecimento

Com o envelhecimento uma das alterações mais notórias é diminuição de força e potência muscular que é mais acentuada que a redução da massa muscular. A performance muscular está relacionada com vários factores associados à idade, como a diminuição da qualidade das fibras musculares, das junções neuromusculares ou de acumulação de massa gorda intramuscularmente. Também a nível celular, a instabilidade genética e o esgotamento das células pluripotentes leva a um dano celular acumulado ao longo do tempo, que potencia a atrofia e degeneração das estruturas. (López-Otín *et al.*, 2013; Ferraro *et al.*, 2016; Hofmann *et al.*, 2016). Uma das estruturas principalmente afectadas pelo envelhecimento celular é a mitocôndria. O ADN mitocondrial possui processos de regeneração menos eficazes quando comparados com o ADN nuclear, isto aliado ao ambiente oxidativo da mitocôndria cria as condições para que com o avançar do tempo o desgaste se vá acumulando de forma irreversível. (López-Otín *et al.*, 2013)

Pode ocorrer igualmente atrofia das fibras musculares e redução da área transversal do músculo devido à menor taxa de síntese e mais degradação protéica, menor número de factores importantes para essa síntese, como por exemplo a hormona do crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e à maior propensão inflamatória. A proteína IGF-1, por exemplo, tem um papel importante, ao ser essencial para despoletar a acção da enzima fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) que actua no processo de hipertrofia. Esta relação entre síntese e degradação é um dos factores que determina essa manutenção das capacidades musculares (Ferraro *et al.*, 2016; Hofmann *et al.*, 2016).

Quando não existe um trabalho físico de atividades específicas para a manutenção das propriedades musculares, ocorre um declínio na capacidade física funcional, e isto reflete-se numa redução dos índices de força, equilíbrio, flexibilidade e agilidade. Esse declínio tem um período mais acentuado entre os 70 e os 80 anos de idade. Esta diminuição das capacidades físicas, aumento da fragilidade, maior probabilidade de quedas e consequentes lesões origina uma degradação da qualidade de vida e a uma progressiva perda de independência e autonomia. (Della Gatta *et al.*, 2014; Furtado *et al.*, 2015).

Esta fragilidade crescente com a idade tem como uma das causas as alterações no sistema imunitário, inato e adaptativo, que afecta a taxa de secreção de citocinas, quer pró-inflamatórias, quer anti-inflamatórias. Nos idosos existe uma correlação entre concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-6, e decréscimo da qualidade e rendimento muscular. Quando expressas pelo músculo essas citocinas são denominadas por miocinas. (Della Gatta *et al.*, 2014)

A inflamação tem um papel central no desenvolvimento de variadas doenças como a aterosclerose. Elevados níveis de marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , IL-8 etc) são um indício de maior risco cardiovascular (Goldhammer *et al.*, 2005; Nishida *et al.*, 2015). Índices elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes estão associados também ao aumento de doenças neuronais e diminuição da capacidade cognitiva (Trollor *et al.*, 2010).

Deve então ser realizado um esforço nas populações idosas para que seja possível manter, ou até melhorar, as capacidades cárdio-respiratórias assim como a força e potência muscular de modo a garantir mais anos de independência nas actividades diárias e consequente qualidade de vida. Dessa forma o treino orientado e estruturado, centrado em exercícios de componente física específica (agilidade, força, flexibilidade, etc), permite uma melhoria na performance e previne a progressão e aparecimento de co-morbilidades associadas ao envelhecimento sendo mesmo possível aumentar a massa muscular e esbater a redução de massa óssea nos indivíduos idosos (Pinto *et al.*, 2016). O treino combinado, que consiste na combinação de treino aeróbio e treino anaeróbio/força, é eficaz na melhoria da capacidade física funcional dos sujeitos idosos e na prevenção de quedas (Baker, Atlantis and Fiatarone Singh, 2007; Vaughan *et al.*, 2014; Furtado *et al.*, 2015).

2.2 Exercício físico em populações idosas

Idosos com padrões de actividade física regular ou com actividades diárias mais exigentes do ponto de vista da actividade física demonstram uma independência e autonomia nas actividades diárias superior aos seus semelhantes com um estilo de vida mais “sedentário”. A capacidade física funcional de idosos com actividade física regular apresenta performance mais semelhante a indivíduos de meia-idade do que a idosos menos activos (Furtado *et al.*, 2015).

O treino, ou exercício físico organizado, tem um efeito anti-inflamatório a médio prazo, com a influência de citocinas como IL-4, IL-10 e IL-13, que além de efeito anti-inflamatório, possuem um efeito miogênico. Isto leva à diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias (Santos *et al.*, 2012). Assim uma das hipóteses colocadas é que a secreção de citocinas anti-inflamatórias no músculo esquelético, através do treino, promova a hipertrofia do músculo, ou no caso dos idosos, uma diminuição da atrofia, mediado pelo aumento da citocina IL-4 e diferenciação das células T naive (Della Gatta *et al.*, 2014; Nishida *et al.*, 2015).

Após 6 meses consecutivos de exercício físico foi descrita uma redução nas citocinas pró-inflamatórias e presentes em várias patologias do sistema circulatório como IL-1, IFN- γ e TNF- α assim como um aumento na produção de citocinas anti-inflamatória, como a IL-10. IFN- γ é produzida por células Th1 e células T CD8 (Goldhammer *et al.*, 2005).

Em idosos, a taxa de citocinas pro-inflamatórias tende a ser mais elevada nos sujeitos sedentários. Isso também está diretamente relacionado ao facto de que idosos estão mais propensos a doenças relacionadas à imuno-supressão, uma vez que um estudo prospectivo mostrou que um aumento de 1,02 mg/L de CRP está correlacionado com o aumento de 35% do risco de mulheres desenvolverem cancro de cólon (Erlinger, 2004).

É aceite pela maioria dos investigadores que existe uma redução, com o exercício físico orientado e regular, da concentração de interleucinas no plasma, assim como de outros marcadores inflamatórios. Na maioria dos casos, com o aumento da periodicidade do treino, é relatado um maior equilíbrio entre agentes pro e anti-inflamatórios (Gleeson *et al.*, 2011). Essas evidências apontam a importância (inclusive no âmbito da saúde pública), do desenvolvimento de programas de exercício físico. A prática regular do exercício tem como uma das consequências a elevação nos níveis plasmáticos de variadas citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-1ra e IL-10 (Rodriguez-Miguel *et al.*, 2014). (Nishida *et al.*, 2015). Existem também referências a exercício realizado a uma intensidade próxima do limiar anaeróbio em populações idosas e a sua capacidade de potenciar, a médio/longo prazo, um aumento da capacidade aeróbia, aumentar os níveis do Colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e diminuir alguns factores aterogênicos. No caso do colesterol HDL sabe-se que a inflamação crónica diminui os seus níveis e que o exercício moderado potencia condições para o seu aumento (Goldhammer *et al.*, 2005; Della Gatta *et al.*, 2014; Nishida *et al.*, 2015).

O treino combinado (CET – combined exercise training) caracteriza-se por ser realizado num esquema em que exercícios aeróbios são intercalados com exercícios de força e de flexibilidade. É eficaz na melhoria da aptidão física geral, desenvolvendo a flexibilidade, capacidade aeróbia, equilíbrio e índices de força. A resposta cognitiva ao exercício é positiva, desenvolvendo as capacidades proprioceptivas e de raciocínio e com influência na melhoria da aptidão física geral (Lee, Kim and Oh, 2013). Nos idosos é reportado como benéfico na prevenção de quedas. A variedade e plasticidade dos exercícios origina resultados de performance que apontam para que o treino combinado proporcione mais ganhos que o treino “unimodal” (Baker, Atlantis and Fiatarone Singh, 2007; Law *et al.*, 2014; Vaughan *et al.*, 2014).

Idosos institucionalizados possuem, normalmente, um baixo nível de actividade física e uma autonomia reduzida. Isto leva a que os idosos que não estão institucionalizados, e possuem autonomia nas suas actividades básicas, possuam melhores índices de flexibilidade, velocidade de deslocamento e equilíbrio que os institucionalizados (Furtado *et al.*, 2015; A. R. Teixeira *et al.*, 2016). Sabemos também que nos testes de aptidão física geral, a performance nos testes de marcha, no “30-second chair stand” e no “Hand Grip test” podem ser indicadores de mortalidade (Baker, Atlantis and Fiatarone Singh, 2007), o que mostra

como os indicadores de aptidão física estão intimamente ligados à capacidades de saúde global do idoso, justificando assim a implementação de programas de exercício físico.

2.3 IL-17, formação, estímulos e acção

O aumento da inflamação sistêmica ocorrente com a idade (cunhado como “*inflammaging*”), está diretamente relacionado à gênese e ao agravamento de diversas doenças nos idosos (Franceschi and Campisi, 2014). Com o objetivo de monitorizar alguns estados inflamatórios e a sua relação com a patologia, uma série de interleucinas vêm sendo investigadas nos últimos anos e, mais precisamente, a interleucina-17 (IL-17) vem sendo apontada como um indicador intimamente ligado à inflamação crônica (Pappu *et al.*, 2010).

As células Th17 são um dos pontos centrais no nosso estudo pois são elas as secretoras da citocina IL-17. A IL-17 também pode ser produzida pelas células T Natural Killer, células T CD8⁺ e células dos tecidos linfoides (Cazzola and Matera, 2017). As células T CD8⁺ produzem IL-17 em várias condições, como no cancro, infecções e doenças autoimunes. São também conhecidas por Tc17 (Liang, Pan and Ye, 2015). As Th17 são igualmente produtoras de outras citocinas como as IL-21 e IL-22 que actuam no processo de regulação da intervenção em células cancerígenas e vírus. A presença destas duas citocinas juntamente com a IL-17 é forte indício da presença de células Th17 (Sugawara *et al.*, 2016; Wing *et al.*, 2016).

As células T-helper (Th) 17 são células importantes na resposta do sistema imunitário. São da família das células T, que são muito importantes no controlo de infecções. São células que, assim como a citocina IL-17, estão bastante presentes na inflamação crônica assim como em doenças autoimunes (Beringer, Noack and Miossec, 2016; Miossec, 2017). Actuam preferencialmente sobre agentes patogénicos como bactérias e fungos, complementando e compensando a acção das Th1 e Th2 (Cazzola and Matera, 2017). São também parte integrante da acção inflamatória nas células mesenquimais e essa relação está directamente ligada com a produção e activação dos neutrófilos (Han *et al.*, 2014). Problemas no metabolismo, ou bloqueio, das células Th17 podem provocar infecções severas devido a agentes patogénicos como as bactérias “Estafilococos” e os fungos “Candida” (Miossec, 2017).

As células T-naive através da acção das citocinas TGF- β 1 (factor de transformação do crescimento), IL-6 e IL-1, diferenciam-se em Th17. A citocina TGF- β 1 tem como funções o controlo dos mecanismos da evolução da vida da célula. A IL-6 actua como citocina pro-inflamatória e miocina anti-inflamatória. Também a acção da IL-23 e da IL-1 β é muito importante na manutenção e actuação das TH17, actuando na autoimunidade e nas infecções. (Sugawara *et al.*, 2016; Cazzola and Matera, 2017; Miossec, 2017).

Numa acção ainda pouco clara para os investigadores a IL-17 promove a produção de IL-6 através da proteína quinase activada pela AMP (AMPK) nos hepatócitos (células

sintetizadoras de proteínas presentes no fígado). Sabendo que a IL-6 promove a diferenciação das Th17 isto pode representar uma espécie de “círculo vicioso” (Zhang *et al.*, 2016). As Tc17, são um subtipo das Tc1, também surgem da diferenciação das células T CD8⁺ naíve e que produzem IL-17. Além da IL-17 também produzem outras citocinas como IL-21 e IL-22. Ainda assim a similaridade é pequena entre ambas. A IL-17 produzida pelas Tc17 fomentam a produção das células Th17, o que cria uma resposta imunológica reforçada. O perfil das citocinas IL-17 produzidas por Tc17 e por Th17 são muito semelhantes. Isto indica que ambientes semelhantes podem induzir a diferenciação de ambas as células e consequente produção de IL-17 (Liang, Pan and Ye, 2015; Srenathan, Steel and Taams, 2016).

Mais precisamente durante o envelhecimento, um desequilíbrio entre as células T efectoras e as células T reguladoras (Treg), é um importante contributo para a supressão do sistema imune e aumento da liberação de IL-17 (Van de Gees *et al* 2014). Clinicamente, o aumento da concentração plasmática de IL-17 em mulheres adultas e idosas está diretamente associado à obesidade e ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Ribeiro *et al* 2017).

A família das células IL-17 são compostas por seis citocinas (IL-17A a IL-17F) e por cinco receptores (IL-17RA a IL-17RE). (Cazzola and Matera, 2017; Miossec, 2017) A IL-17A e a IL-17F são as mais semelhantes e são estas as principais indutoras de inflamação. São citocinas que actuam de forma rápida e em conjunto com outros componentes imunológicos como as citocinas Factores de Necrose Tumoral (TNF), IL-6 e a IL-8. A IL-17 actua preferencialmente a nível local. Ainda assim também é reportada a sua acção sobre células endoteliais, através da circulação sanguínea. Isto explica em parte a sua presença abundante em doentes com miocardite. Nestes casos é a sua acção combinada com TNF- α que origina trombose localizadas. Essa relação está presente noutras situações, como na destruição óssea (Miossec, 2017).

A citocina IL-25 tem um papel importante no equilíbrio das respostas inflamatórias. Esta citocina ajuda a controlar a produção de citocinas pró-inflamatórias, como é a IL-17. Um desequilíbrio em favor da IL-17 pode levar a uma situação de inflamação crónica.

A citocina IL-17 é particularmente investigada em diversos casos relacionados à doença crónica. Um grande número de evidências aponta que a expressão aumentada da IL-17 está envolvida no surgimento e no agravamento de variadas patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica e distúrbios respiratórios (Cazzola and Matera, 2017)(Tan and Rosenthal, 2013), artrite reumatóide (Lee and Bae, 2017), e lupus (Abdel Galil, Ezzeldin and El-Boshy, 2015). Uma aprofundada revisão sobre o assunto é abordado no estudo de Pappu e colaboradores (Pappu *et al.*, 2010).

Na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, por exemplo, é notada a presença de TGF- β 1 e IL-6 no soro sendo que a citocina IL-6 também está presente na saliva. Isto pode representar um aumento do número de células Th17. Esse aumento pode significar mais graves problemas respiratórias e limitações ventilatórias (Cazzola and Matera, 2017), o que mostra sua relação com o aumento exacerbado de uma gama de outras citocinas com ação pró-inflamatória.

As células Th17 possuem a capacidade de induzir a produção de citocinas proinflamatórias nas células epiteliais bronquiais e nas células dos músculos lisos. Também a IL-17 possui um papel fundamental nos processos proinflamatórios na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.(Cazzola and Matera, 2017)

Também na artrite reumatóide a IL-17 apresenta um papel importante. Esta inflamação crónica das articulações, que pode afectar os seus vários constituintes, osso, ligamentos e tendões, levando mesmo à sua progressiva destruição. Nestas situações os fibroblastos e macrófagos são capazes de sintetizar citocinas pró inflamatórias. Nos pacientes com esta doença ocorre um aumento dos níveis de IL-17. Com este aumento ocorre uma intensificação da inflamação crónica. Esta acção da IL-17 promoverá a acção anti-inflamatória da citocina IL-10 que ajudará na reabsorção óssea e desenvolvimento das cartilagens. Todavia, reconhecendo que com o envelhecimento existe um declínio na produção de IL-10 (e consequente supressão do sistema imune) (Saraiva and O'Garra, 2010), esta resposta pode ser perturbada em idosos. No que concerne à Artrite Reumatóide, existe sinergia entre IL-6 e IL-17 que aumentam nos condrócitos (células da cartilagem) e células sinoviais promovendo a diferenciação das células T helper em células Th17. Contudo no campo das patologias ósseas existem variações no tipo de acção da IL-17. Isto está muito dependente do tipo de patologia. A Espondilite Anquilosante caracteriza-se por excesso de formação óssea, originando uma forte rigidez na coluna vertebral. Em pesquisa com modelo animal um problema nos genes responsáveis na diferenciação dos osteoblastos e que promove a relação entre osteoblastos e osteoclastos, leva a um aumento na síntese óssea. Com a acção combinada de TNF e IL-17 ocorre um aumento da expressão desses genes. (Schminke *et al.*, 2016; Miossec, 2017).

Como já foi referido a IL-17 actua em algumas doenças autoimunes. Entre estas encontra-se a Esclerose Múltipla, uma doença na qual a bainha de mielina, que envolve as células nervosas do cérebro e da espinal medula, sofre danos possivelmente causados pela activação das células T reactivas da mielina no sistema nervoso central. Envolvem-se neste processo também células Th1 e Th17 específicas da mielina. Durante a manifestação da patologia são detectados elevados níveis de IL-17, IL-22 e IFN- γ , produzidos pelas Th17, no sangue periférico e no líquido cefaloraquidiano. (Wing *et al.*, 2016). Em idosos, por exemplo, um aumento dos níveis de IL-17 estão associados ao agravamento de doença cardíaca existente (Li *et al.*, 2016).

Na cirrose biliar, cirrose alcoólica e nas infecções através do vírus da hepatite C, temos mais uma vez a influência directa da IL-17, onde os níveis de IL-17 se correlacionam de forma positiva com o grau de fibrose hepática. A IL-17 actua directamente na acção dos neutrófilos e actua no aumento da velocidade de propagação da inflamação, activando a produção de citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias através da estimulação de variadas células hepáticas. Mais uma vez, neste caso na observação de patologias hepáticas, temos a presença das várias citocinas recorrentes nos processos conjuntos de inflamação IL-6, IL-17, IL-1 β , TGF- β (Zhang *et al.*, 2016).

Essa série de evidências acima citadas mostram que a IL-17 é importante na modulação de diversas condições patológicas e, conseqüentemente, a mediação dos seus níveis através de terapias anti-inflamatórias pode contribuir na melhoria da condição de saúde geral, e mais especificamente do sistema imune. Este incremento pode ser ainda mais efetivo naqueles casos onde já está presente inflamação sistémica, como ocorre em muitos indivíduos idosos.

A prática de exercício físico regular, em função de sua potente ação anti-inflamatória, já se mostrou efetivo como coadjuvante no tratamento de diversas patologias, inclusive aquelas relacionadas com a imunossupressão (Gleeson *et al.*, 2011). Todavia, até à presente data, não existem evidências sistemáticas de um estudo de interveção com exercício e seus efeitos sobre os níveis de IL-17 em idosos.

3. Metodologia

Com vista à realização do estudo “Efeito do treino combinado na citocina IL-17 em Idosos Institucionalizados”, tese de mestrado aprovada pelo conselho científico da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra (FCDEF-UC), foi necessário obter a autorização para a recolha de dados junto da instituição “Santa Casa da Misericórdia da Mealhada”, uma IPSS (instituição particular de solidariedade social). Foi então realizada uma apresentação contendo as informações relevantes sobre o objectivo do estudo e as etapas do seu processo de desenvolvimento. Foi assim esclarecida a confidencialidade dos dados e apresentada a declaração de consentimento e permissão para permitir o acesso aos relatórios médicos de cada sujeito. Juntamente com isto foi apresentado e entregue aos participantes um documento de “Consentimento Livre e Esclarecido”, replicando detalhadamente a exposição sobre os procedimentos e objectivos do estudo, assim como o papel dos participantes no mesmo.

Os dados recolhidos nos vários momentos, antes e após as 14 semanas de intervenção, foram devidamente arquivados e tratados de forma a garantir a confidencialidade dos mesmos, assim como o seu uso exclusivo para investigação académica.

3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os idosos que compuseram a amostra final de 25 indivíduos (13 no grupo Exercício e 12 no grupo Controlo), foram seleccionados com base em critérios concretos e previamente definidos. Os sujeitos presentes na amostra acederam de forma voluntária sabendo da possibilidade de abandonarem o estudo em qualquer altura.

Para fazerem parte do estudo, os participantes deveriam ser fisicamente capazes de realizar os testes de aptidão física funcional (Rikli and Jones, 2012), além de autorizarem a avaliação em alguns marcadores antropométricos e cardiovasculares assim como as recolhas de sangue por punção venosa.

Apesar de não fazer parte do objetivo deste presente estudo a avaliação do exercício sobre os parâmetros cognitivos, todos os sujeitos com transtorno mental grave (avaliado através do Mini Exame do Estado Mental (Mini-Mental ≤ 9), bem como aqueles com doença cardiovascular grave e com necessidades paliativas especiais, incluindo aqueles que participassem noutro programa de investigação, foram excluídos da amostra.

3.2 Caracterização da amostra

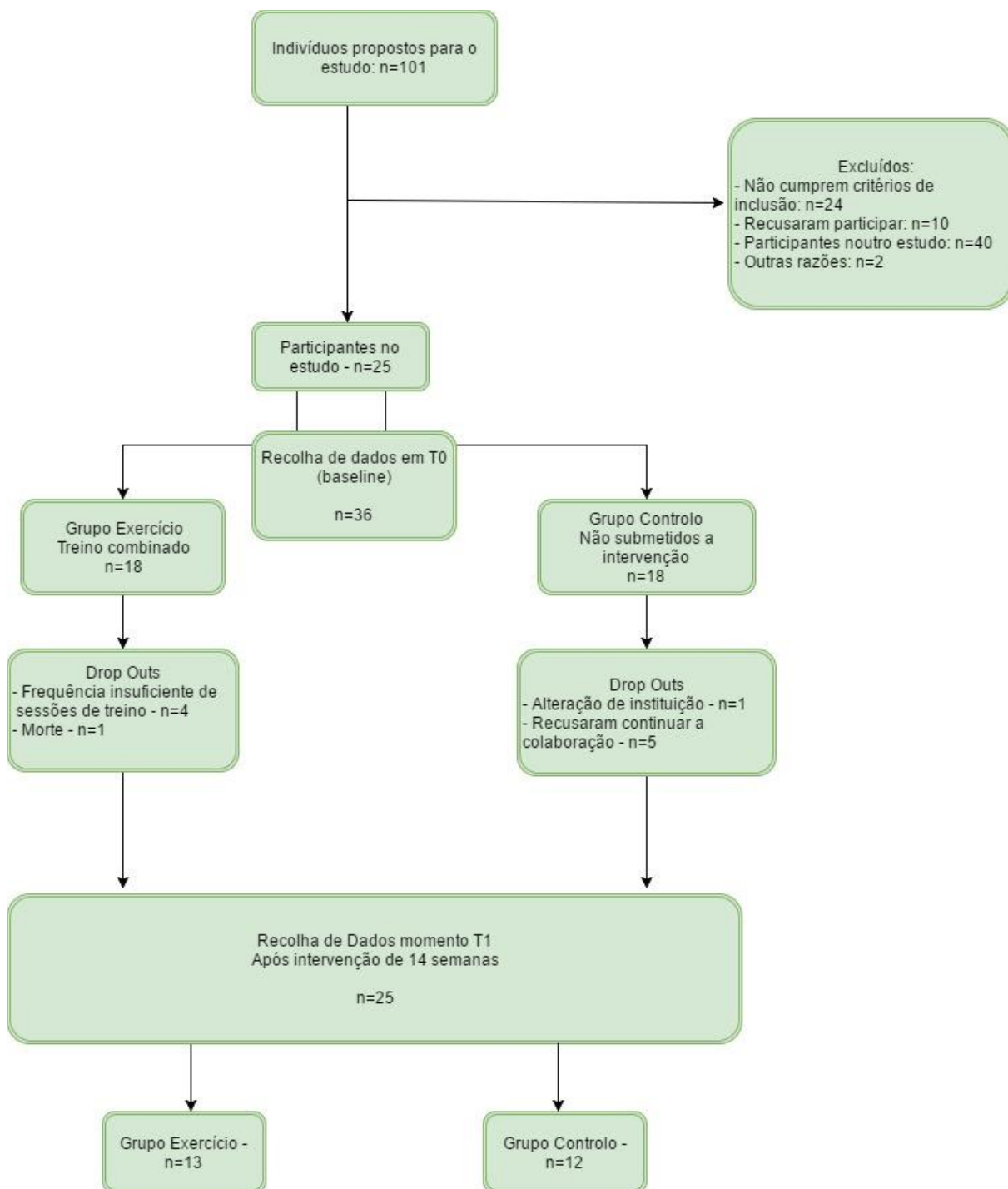
A amostra é composta por 25 indivíduos, sendo que 13 fazem parte do grupo submetido ao plano de exercício de treino combinado (Grupo Exercício), enquanto os restantes 12 não participam em qualquer actividade de exercício físico (Grupo Controlo). A média de idade

dos sujeitos é de $82,80 \pm 7,32$ anos. A média do valor do Índice de comorbilidade de Charlson é de 8 para a amostra total. A maior incidência das comorbidades presentes na amostra são hipertensão arterial, doenças do tecido conjuntivo, diabetes, insuficiência cardíaca, ansiedade, e dislipidemia.

3.3 Planificação do estudo

A amostra foi dividida em dois grupos, um grupo que realizou 14 semanas de treino combinado (Grupo Exercício, n=13) com uma frequência de 2 vezes por semana, e um grupo de controlo, que não realizou as sessões de treino (Grupo Controlo, n=12). A recolha de dados foi realizada em dois momentos distintos, o momento A (baseline), prévio ao início do treino de 14 semanas e o momento B, imediatamente após as 14 semanas de treino, o momento pós intervenção.

3.4 Desenvolvimento do estudo



3.5 Descrição da intervenção

O treino combinado foi conduzido por especialistas em prescrição de exercício, tendo em atenção a faixa etária da amostra e seguindo as normas reconhecidas. As sessões foram planificadas e orientadas cumprindo as indicações do American College of Sports Medicine (ACSM) no treino de idosos. (Baker, Atlantis and Fiatarone Singh, 2007; Nelson *et al.*, 2007)

O treino combinado (CET – combined exercise training) caracteriza-se por ser realizado num esquema em que exercícios aeróbios são intercalados com exercícios de força e alguns exercícios de flexibilidade, realizados com recurso a elásticos. O treino de força foi realizado com recurso às bandas elásticas da “Thera-band”, numa frequência variável entre 4 a 8 exercícios, em 2 ou 3 séries, com 15 a 20 repetições cada. Um intervalo de 30 a 45 segundos para recuperação. A fase aeróbia do treino comportou 4 x 5 minutos de caminhada ao longo de uma sala de acordo com protocolos já existentes, onde se executam movimentos antero-posteriores, laterais, alterações de direcção, movimentação dos membros superiores e exercícios de controlo postural (Vaughan *et al.*, 2012). Cada treino compreendeu uma duração de aproximadamente 50 minutos.

A intensidade do treino foi avaliada através da escala de esforço percebido (OMNI - PES - perceived exertion scale), que consiste numa escala ordenada de 0 a 10 com intervalos indênticos para identificar as diferentes percepções do esforço dispendido: (0) extremamente leve, (1-2) leve, (3-5) moderada, (6-7) intensa, (8) muito intensa, (9-10) extremamente intensa/máximo (Robertson *et al.*, 2003). O objectivo foi administrar o treino com uma intensidade percebida entre 5 e 7. Assim pretendeu-se aproximar o esforço real do intervalo 60 a 80% da frequência cardíaca máxima, a intensidade recomendada para exercício intenso em populações idosas (Garber *et al.*, 2011).

As sessões foram organizadas em três partes. A parte inicial consta de 5 (cinco) minutos de aquecimento e mobilização geral a uma intensidade de 1 a 3 (PES). A sessão principal consta de 20 (vinte) minutos de exercícios de força com recurso aos elásticos combinado com 20 minutos de exercício aeróbio a uma intensidade percebida entre 5 a 7. A parte final é composta por 5 (cinco) minutos de “arrefecimento”, com exercícios de flexibilidade estática e controlo respiratório a uma intensidade 1 e 2. O objectivo no controle e variação das intensidades foi proporcionar a resposta adequada do idoso ao estímulo dado (exercício). No entanto, a percepção subjetiva do esforço individual foi registada ao final de cada sessão para o cálculo final da intensidade atingida ao longo do programa.

3.6 Controlo do processo de intervenção

Foram registadas pelos instrutores responsáveis pela elaboração e aplicação do treino, as presenças dos participantes nas respectivas sessões. Dividindo o número de presenças de cada sujeito pelo número total de sessões foi calculada a percentagem de presenças. Para ser

considerado elegível para o grupo Exercício, o indivíduo teve de ter uma percentagem de presenças igual ou superior a 70%.

3.7 Procedimentos estatísticos

Todos os dados foram inseridos numa base de dados principal sendo calculadas as primeiras estatísticas descritivas, posteriormente apresentadas em valores de média e desvio padrão. Foi realizado o teste de normalidade para cada uma das variáveis, e os valores que não apresentavam normalidade foram logaritimizados. As comparações entre grupos em ambos momentos (MA e MB) foram feitas através do teste T de amostras independentes. Comparações dentro dos mesmos grupos para efeito da intervenção (entre MA e MB) foram feitas através do teste T de *student* para amostras emparelhadas. O cálculo de correlações foi feito através do coeficiente de correlação de Pearson. O cálculo da variação (Δ) da média foi efetuado para cada variável através da fórmula $([Pós/Pré]-1)$ e apresentado em percentual. Para medir o grau de magnitude do efeito foi adotada a análise do effect size (ES) para comparação entre as médias (d de Cohen), e categorizado de acordo com (Hopkins *et al.*, 2009) para valores de efeito nulo ($d \leq 0.2$), pequeno ($>0.2 d \leq 0.6$), moderado ($>0.6 d \leq 1.2$), grande ($>1.2 d \leq 2.0$), muito grande ($>2.0 d \leq 4.0$), e quase perfeito ($d > 4.0$). A análise estatística foi executada no programa SPSS (IBM, Statistics, versão 23). Os gráficos foram desenvolvidos através do programa GraphPad Prism (versão 5). Foi adotado como significativo o valor de $p < 0.05$.

3.8 Recolha de dados

Todas as recolhas de dados foram feitas por especialistas treinados e certificados. A aplicação dos testes foi realizada por um indivíduo não envolvido no programa de exercício, com o objetivo de diminuir a interferência da familiarização pessoal entre os participantes e o investigador principal. Alguns dos investigadores estiveram presentes na recolha de dados não só para dar apoio directo aos especialistas certificados assim como para ajudar a evitar *drop-outs* resultantes da falta de “motivação” para participar nas recolhas de dados.

3.9 Questionário Biossocial

Foi recolhido o questionário biossocial com o objectivo de recolher informação básica e social do participante. O questionário é composto pelas seguintes perguntas: 1) nome completo, 2) Idade, 3) Sexo, 4) Estado Civil, 5) Escolaridade, 6) Naturalidade, 7) Residência, 8) Onde vive atualmente, 9) Prática de exercício físico e 10) qual a frequência semanal.

3.10 Avaliação de saúde global

Inicialmente foi estabelecido contacto com a equipa médica do Santa Casa da Misericórdia de Cantanhede, com o objetivo de recolher informações relativamente à história clínica dos participantes, quer do grupo Exercício quer do grupo Controlo. A severidade da comorbilidade foi avaliada segundo o questionário “Índice de Comorbilidade de Charlson” (ICC) (Charlson *et al.*, 1987) e foram registadas as condições clínicas de cada indivíduo recorrendo à ajuda dos enfermeiros do lar.

O ICC serve como método de prever a mortalidade por classificações ou ponderações de comorbilidade, foi amplamente utilizado por investigadores da área da saúde para medir o tipo de doença e ter um índice ponderado com base em 17 condições de comorbilidade. Este questionário tem sido mostrado como modo de prever a mortalidade entre um a dez anos (Jager, 2003).

3.11 Avaliação da Aptidão Física Funcional

A bateria de testes aplicada a cada indivíduo foi desenvolvida e aplicada de acordo com a mesma descrita para Atletas Idosos e desenvolvida por Rikli & Jones (2012).

A força dos membros inferiores foi avaliada aplicando o teste “30-second chair stand” (SC-30) onde é medido o total de vezes completas em que o sujeito repete o movimento completo de sentar e levantar, durante 30s. Os valores descritos por (Jones and Rikli, 2002) como guidelines para idosos com idade entre 80 e os 84 anos para serem considerados normais são entre 9 e 14 (zona de risco <8 repetições).

O teste de Levantar e Caminhar 2.44 metros, “8 Foot-Up-and-Go” (LC-2.44), tem como objetivo a avaliação da agilidade e equilíbrio, pedindo ao idoso que se levante da cadeira, contorne um cone colocado a 2.44 metros a sua frente, e volte-se a sentar no ponto inicial. É assim avaliado pelo tempo, em segundos, desde o momento que o idoso se levanta até se sentar (zona de risco >9 segundos). Os valores descritos para a população entre os 85 e 89 anos está entre 9.6 e 6.2 segundos (Jones and Rikli, 2002).

O teste de ‘30 seconds Arm-curl test’ (FC-30) foi usado para avaliar a força dos membros superiores, contabilizando durante 30 segundos o número de vezes que ocorre a flexão do cotovelo, com uma resistência exterior, de acordo com as normas do protocolo de Rikli & Jones (2002). Os valores de corte aconselhados por Jones & Rikli (2002) para idosos entre 80 e 85 anos de idade são entre 10 e 15 (zona de risco <11).

“2-Minute Step Test” (STEP) é um teste de resistência aeróbica realizado num espaço previamente marcado que consiste em executar o maior número de elevações do joelho entre a patela e a crista ilíaca, sendo avaliado o numero de vezes que o joelho sobe até altura na anca. O valor apontado para idosos entre 80 e 85 anos é de 59 a 91 (zona de risco <65)

O Hand Grip Test (HGT) foi usado para avaliar a pressão através de um dinamómetro de mão. Este teste têm alta correlação com a mortalidade em idosos (Sasaki *et al.*, 2007).

3.12 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada durante o momento inicial (semana 0) e final (semana 14) de acordo com os procedimentos standardizados. As medições foram realizadas numa sala à parte dando a privacidade necessária ao participante. As características antropométricas avaliadas foram, o Peso (Kg), Altura (m) e o IMC de cada indivíduo.

A determinação do peso foi feita usando uma balança portátil (Seca®, model 770, Germany) com precisão de 0,1 quilograma. A altura foi medida usando um estadiómetro portátil (Seca Bodymeter®, model 208, Germany) com uma precisão de 0,1 centímetros.

3.13 Recolha de Sangue

A recolha de sangue foi feita por meio de punção venosa e administrada por uma enfermeira registada. Foram recolhidos 15ml de sangue da veia ante cubital dos participantes, em seringas esterilizadas, estando os sujeitos sentados e após um repouso de 15 minutos. Todas as recolhas de sangue foram realizadas entre as 10:00h e as 11:30h para evitar um efeito circadiano sobre os parâmetros sanguíneos analisados. O sangue foi alocado em tubos de EDTA para evitar a hemodiluição e a hemoconcentração (Naoum, 2007) tendo sido, no mesmo dia da recolha, realizado o Hemograma. A hidratação adequada de cada sujeito foi garantida antes do momento da recolha sanguínea. Os níveis plasmáticos de IL-17 foram analisados através do método de ELISA, utilizando kit comercialmente disponíveis (R&D Systems, UK).

3.14 Procedimentos Éticos

Esta investigação é parte de um protocolo de estudo previamente publicado (A. M. Teixeira *et al.*, 2016), e aprovado pelo Comité de Ética da FCDEF-UC [Ref.: CE/FCDEF-UC/000202013]. Sendo importante para o estudo envolvendo seres humanos, todos os participantes ou seus responsáveis assinaram um termo de responsabilidade informando sobre o seu consentimento e a sua envolvimento no estudo.

Foi garantido aos participantes o sigilo de todos os dados recolhidos, sendo que os mesmos só poderão ser utilizados para publicação científica e a identificação dos sujeitos envolvidos nunca será mencionada.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Na tabela 4.1 são apresentados alguns valores que permitem a caracterização inicial da amostra. Temos assim, a representação das características antropométricas (Idade, Peso, Altura, IMC) e indicadores cardiovasculares (Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca de Repouso) no momento pré-intervenção.

Tabela 4.1 – Caracterização antropométrica e cardiovascular da amostra.

Grupo	Exercício (n=13)	Controlo (n=12)	<i>p</i>
Idade (anos)	83,54 ± 7,36	82,00 ± 7,52	0,610
Peso (kg)	65,25 ± 11,30	67,37 ± 13,58	0,220
Altura (cm)	155,41 ± 6,05	151,98 ± 7,53	0,675
IMC (kg/m²)	27,28 ± 3,89	30,39 ± 3,52	0,048*
PA/SIS	140,92 ± 19,81	133,67 ± 26,64	0,445
PA/D	69,77 ± 12,67	66,17 ± 7,13	0,396
FC-R	73,38 ± 8,44	71,42 ± 12,21	0,641
ICC (pontos)	7,80 ± 1,97	8,19 ± 2,64	0,049*

Tabela 4.1 - Valores estão descritos em Médias ± Desvio Padrão. IMC (índice massa corporal), PA/SIS (pressão arterial sistólica), PA/D (Pressão arterial diastólica), FC-R (Frequência cardíaca de repouso), ICC (índice de comorbilidade de Charlson). *significância para $p \leq 0.05$. *p*: Comparação entre grupos (Teste t de *student*).

Os valores apresentados na tabela reportam as médias e respectivo desvio padrão, dos dois grupos, o grupo “Exercício” e o grupo “Controlo”, no momento pré-intervenção.

Na comparação entre os mesmos são encontradas diferenças nos valores do IMC ($p=0,005$).

4.2 Aptidão física pré-intervenção

A tabela 4.2 contém os resultados obtidos pelos dois grupos (“Exercício” e “Controlo”) nos testes de aptidão física no momento A (pré intervenção). Não são verificadas diferenças entre os grupos no momento A.

Tabela 4.2 – Resultados da aptidão-física da amostra.

Grupo	Exercício (n=13)	Controlo (n=12)	P
8-FGT (seg)	12,61 ± 4,07	15,10 ± 5,79	0,222
Flex (cm)	21,62 ± 12,03	18,75 ± 9,00	0,510
SC-30s (n)	8,77 ± 2,74	7,08 ± 2,68	0,134
AC-30s (s)	12,54 ± 2,22	10,75 ± 4,35	0,203
2m-STEP (n)	37,85 ± 13,40	36,08 ± 15,80	0,766
HGT (kg)	16,92 ± 4,97	16,58 ± 7,79	0,897

Tabela 4.2 - Valores estão descritos em Médias ± Desvio Padrão. 8-FGT (8-Foot-Up-and-Go), Flex (Sit and Reach Flexibility Test), SC-30s (30 second chair stand), AC-30s (30 seconds Arm Curl Test), 2m-STEP (2-minute Step Test), HGT (Hand Grip Test). P-Comparação entre grupos (Teste t de *student*).

4.3 Valores Hematológicos pré intervenção

Na tabela 4.3 são apresentados os valores do hemograma e da concentração de IL-17 na amostra no momento A (pré intervenção).

Tabela 4.3 – Valores do Hemograma e da IL-17 no momento A (pré intervenção)

Grupo	Exercício (n=13)	Controlo (n=12)	P
Leucócitos (*10/uL)	8,55 ± 2,42	8,85 ± 2,69	0,790
Linfócitos (*10/uL)	2,10 ± 0,73	2,28 ± 0,78	0,561
Monócitos (*10/uL)	0,30 ± 0,15	0,38 ± 0,23	0,386
Granulócitos (*10/dL)	6,16 ± 2,48	6,20 ± 2,68	1,000
Eritrócitos (*10/dL)	4,34 ± 0,66	4,23 ± 0,54	0,770
Hemoglobina (g/dL)	12,69 ± 1,77	12,23 ± 0,95	0,580
Plaquetas (*10/uL)	253,00 ± 86,70	234,33 ± 76,37	0,672
IL-17 (pg/mL)	10,01 ± 9,68	21,99 ± 14,85	0,040*

Tabela 4.3 - Valores estão descritos em Médias ± Desvio Padrão da concentração. *significância para $p \leq 0.05$. P- Comparação entre grupos (Teste t de *student*).

Na comparação entre os dois grupos são reportadas diferenças nos valores de IL-17 ($p=0,04$).

4.4 Tabelas representativas do efeito do exercício

4.4.1 Aptidão Física

A tabela 4.4 apresenta os valores de aptidão física dos dois grupos em diferentes momentos. Momento A (pré intervenção) e momento B (pós intervenção). O momento B ocorre 14 semanas após o momento A.

Tabela 4.4 – Resultados da aptidão física nos momentos A e B, nos dois grupos.

	Grupo exercício (n=13)				Grupo controlo (n=12)			
	MA	MB	P	d	MA	MB	P	d
8-FGT (seg)	12,61 ± 4,07	11,59 ± 7,39	,593	0,16	15,10 ± 5,79	16,34 ± 5,85	,177	0,21
Flex (cm)	21,62 ± 12,03	29,65 ± 10,82	,022*	0,72	18,75 ± 9,00	31,25 ± 9,02	,001*	1,38
SC-30s (n)	8,77 ± 2,74	9,15 ± 4,34	,689	0,28	7,08 ± 2,68	7,17 ± 2,66	,924	0,03
AC-30s (s)	12,54 ± 2,22	13,54 ± 3,84	,273	0,37	10,75 ± 4,35	10,00 ± 4,59	,585	0,16
2m-STEP (n)	37,85 ± 13,40	40,38 ± 19,03	,603	0,17	36,08 ± 15,80	26,00 ± 12,64	,048*	0,69
HGT (kg)	16,92 ± 4,97	17,46 ± 4,56	,679	0,11	16,58 ± 7,79	14,25 ± 4,31	,196	0,34

Tabela 4 – Valores estão descritos em Médias ± Desvio Padrão. * significância para $p \leq 0.05$. Testes - 8-FGT (8-Foot-Up-and-Go), Flex (Sit and Reach Flexibility Test), SC-30s (30 second chair stand), AC-30s (30 seconds Arm Curl Test), 2m-STEP (2-minute Step Test), HGT (Hand Grip Test). Valores de Cohen (*d*) podem ser categorizados como $d=0.2$ efeito pequeno; $d=0.5$ efeito médio; $d=0.8$ ou maior, efeito grande.

No grupo que sofreu a intervenção, o grupo “Exercício” são reportadas diferenças no teste Flex (Sit and Reach Flexibility) entre o momento A e passadas 14 semanas, no momento B, com um aumento do valor atingido ($p=0,02$). No grupo controlo são notadas diferenças no teste Flex, onde também ocorre um aumento ($p=0,001$) e no 2m-STEP (2-minute Step Test) onde se verifica uma redução na performance ($p=0,05$).

4.4.2 Factores Hematológicos

Na tabela 4.5 são apresentados os valores do hemograma e da concentração sanguínea de IL-17, nos momentos A (pré intervenção) e B (pós intervenção). O momento B ocorre 14 semanas após o momento A.

Tabela 4.5 – Valores do hemograma e concentração de IL-17 nos momentos A e B.

	Grupo exercício (n=13)				Grupo controlo (n=12)			
	MA	MB	P	<i>d</i>	MA	MB	P	<i>d</i>
Leucócitos (*10/uL)	8,55 ± 2,42	7,61 ± 3,06	,202	0,33	8,85 ± 2,69	7,51 ± 2,38	,119	0,52
Linfócitos (*10/uL)	2,10 ± 0,73	1,95 ± 0,60	,398	0,22	2,28 ± 0,78	2,04 ± 0,58	,374	0,34
Monócitos (*10/uL)	0,30 ± 0,15	0,33 ± 0,13	,500	0,21	0,38 ± 0,23	0,49 ± 0,19	,062	0,51
Granulócitos (*10/dL)	6,16 ± 2,48	5,32 ± 3,04	,126	0,29	6,20 ± 2,68	5,02 ± 2,26	,154	0,47
Eritrócitos (*10/dL)	4,34 ± 0,66	4,48 ± 0,52	,071	0,23	4,23 ± 0,54	4,16 ± 0,61	,423	0,12
Hemoglobina (g/dL)	12,69 ± 1,77	12,30 ± 1,30	,224	0,24	12,23 ± 0,95	12,22 ± 1,41	,899	0,00
Plaquetas (*10/uL)	253,00 ± 86,70	245,62 ± 72,26	,795	0,09	234,33 ± 76,37	235,92 ± 52,18	,497	0,02
IL-17 (pg/mL)	10,01 ± 9,68	7,97 ± 4,74	,651	0,24	21,99 ± 14,85	19,04 ± 13,59	,705	0,20

Tabela 4.5 - Valores estão descritos em Médias ± Desvio Padrão da concentração. * significância para $p \leq 0.05$. Valores de Cohen (*d*) podem ser categorizados como $d=0.2$ efeito pequeno; $d=0.5$ efeito médio; $d=0.8$ ou maior, efeito grande.

Não são encontradas, nestes dados, diferenças entre os momentos. Apenas podemos relatar uma tendência em cada grupo. No grupo “Exercício”, para uma alteração no número de eritrócitos ($p=0,07$) e no grupo “Controlo” para um aumento dos monócitos ($p=0,06$). Os níveis plasmáticos de IL-17 permaneceram sem alteração significativa em ambos os grupos após o período de 14 semanas ($p>0.05$).

4.5 Gráficos: Efeito do exercício na aptidão física e concentração de IL-17

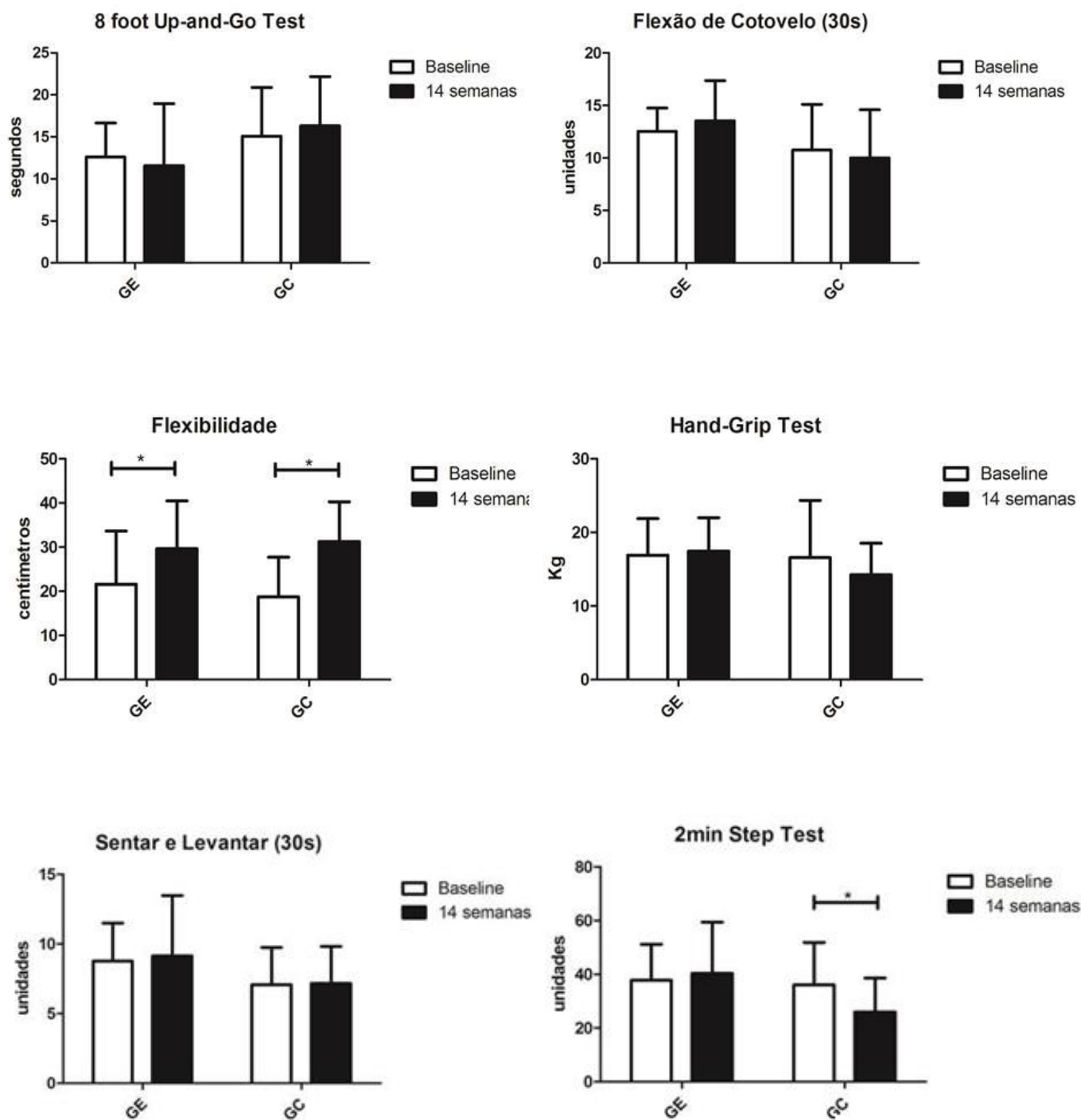


Figura 4.1 – Comparação da performance nos testes de aptidão física funcional entre o grupo “Exercício” e o grupo “Controlo” nos momentos A (Baseline) e momento B (após 14 semanas).

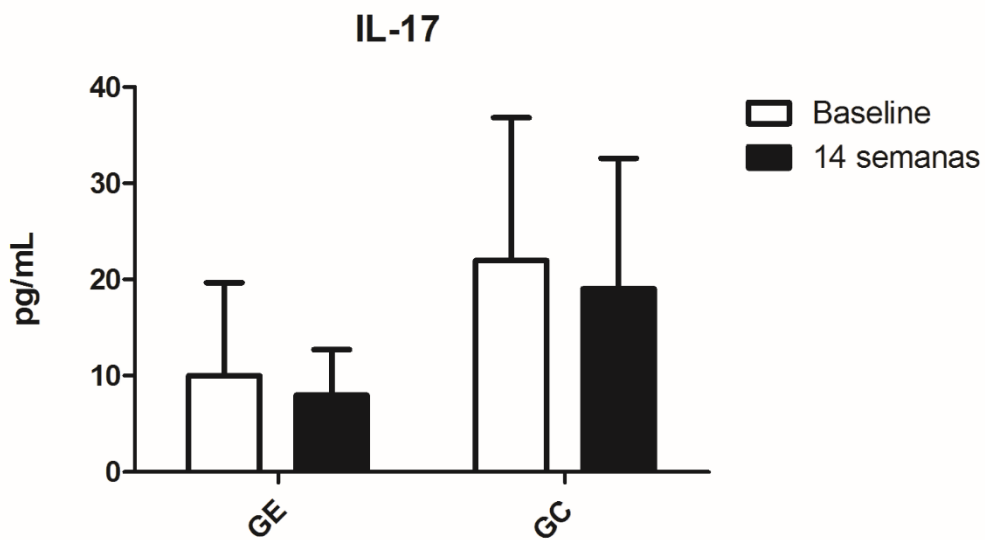


Figura 4.2 – Comparação da concentração de IL-17 entre o grupo “Exercício” e o grupo “Controlo” nos momentos A (Baseline) e momento B (após 14 semanas).

5. Discussão

Antes da análise dos efeitos das diferentes intervenções sobre cada variável do estudo, faremos uma breve discussão sobre as características da amostra. Primeiramente, é notável observar que os indivíduos idosos que fizeram parte deste trabalho possuem idades superiores aos outros trabalhos que estudam efeitos do exercício nessa população (Abrahin *et al.*, 2014; de Oliveira *et al.*, 2014; Nishida *et al.*, 2017). É importante ter em mente a idade da amostra para uma análise contextualizada dos resultados, uma vez que a resposta ao exercício nessa idade é diferente daquela obtida com indivíduos mais jovens. De facto, comparativamente a outros estudos do mesmo perfil (institucionalizados) e da mesma população (portuguesa), a amostra deste estudo possui levemente piores resultados nos valores de “baseline” para os testes de aptidão física (Lobo, Carvalho and Santos, 2010). Isso é confirmado pelos resultados próximos dos valores indicados por (Jones and Rikli, 2002) como pertencentes à zona de risco.

Atendendo à caracterização antropométrica da amostra, e com possíveis consequências nos nossos resultados de aptidão física e na diferença entre grupos no Índice de comorbilidade de Charlson (ICC), o IMC (índice de massa corporal) do grupo Exercício era à partida para o estudo inferior ao do grupo Controlo. Isto estará relacionado com o facto de a amostra ser de conveniência e não randomizada. Possivelmente o grupo Exercício, que é composto por idosos que voluntariamente frequentam as sessões de treino, tem um percurso de vida física e desportivamente mais activo que o grupo Controlo. Comparando com outros estudos que intervêm através do exercício em populações idosas, podemos observar que o IMC do nosso grupo Exercício apresenta valores semelhantes ao da generalidade das amostras (Shimizu *et al.*, 2011; Mathers *et al.*, 2012; Roma *et al.*, 2013). Ainda assim, vários outros exemplos de intervenções semelhantes apresentam amostras com IMC consideravelmente inferior ou também valores bastante heterogéneos. Nestes casos podemos observar uma maior amplitude na idade dos sujeitos, embora com médias de idade inferiores, assim como amostras maiores (Roma *et al.*, 2013; Furtado *et al.*, 2015; Balachandran *et al.*, 2016).

Nesta faixa etária a medicação para controlo da tensão arterial é vastamente utilizada, o que obriga a que algumas conclusões a retirar desses dados tenham de ser cuidadosamente contextualizadas. Na nossa amostra os valores da pressão arterial sistólica são consideravelmente mais elevados embora com um desvio em relação à média elevado. Podemos correlacionar isto com os piores valores à partida nos testes de aptidão física assim como com a diferença da média de idades da amostra, sendo a nossa amostra, na menor diferença, 10 anos mais velha (Lima *et al.*, 2012; Roma *et al.*, 2013).

A amostra deste estudo envolvia apenas idosos institucionalizados, onde já é esperado que o nível de atividade física diária seja mais reduzido em comparação aos idosos da comunidade

(Król-Zielińska *et al.*, 2011). Isso reflete-se na aptidão física dos indivíduos que, de facto, diferem de outros estudos envolvendo idosos portugueses da comunidade (Branco *et al.*, 2015). Como era esperado, a população de idosos institucionalizados já é reconhecidamente uma população mais debilitada e que, pela natureza da instituição, carece de atendimento de saúde constante. Isso reflete-se nos valores obtidos na avaliação do estado de saúde global do ICC, onde a amostra em sua maioria apresenta três ou mais morbilidades que interferem no seu estado de saúde como um todo. A amostra deste estudo é composta na sua grande maioria por indivíduos que fazem uso de mais de um medicamento por dia o que reforça como credíveis as informações descritas na tabela 4.1 a respeito dos dados do ICC.

Apesar de não ter sido objetivo deste estudo verificar os efeitos do treino combinado sobre as variáveis mencionadas acima, é muito importante previamente considerar a caracterização da amostra antes de qualquer análise posterior sobre os resultados obtidos nas intervenções sobre os níveis da citocina IL-17. Mesmo em comparação com outros estudos envolvendo idosos institucionalizados com idades semelhantes, os nossos resultados apresentam piores valores na aptidão física pré-intervenção. Nos resultados dos testes de aptidão física, no momento pós intervenção, não foram verificadas melhorias significativas na performance, com exceção do teste de flexibilidade (*sit and reach flexibility test*). De forma inesperada, este teste apresentou melhorias significativas em ambos os grupos, com magnitude de efeito semelhante. Ainda assim é importante ressaltar que nos restantes testes as alterações verificadas, ainda que ligeiras, apontam para uma manutenção ou pequena melhoria da performance do grupo intervencionado e para um decréscimo na capacidade física funcional do grupo Controlo. Isto é claramente observado pela tendência da variação entre os valores pré e pós intervenção (tabela 4.4 e figura 4.1). Isto afirma a importância do exercício físico como forma de atenuar as perdas de capacidade provocadas pelos mecanismos fisiológicos de envelhecimento (Telenius, Engedal and Bergland, 2015).

Em comparação com outros protocolos de intervenção semelhantes, onde foram detectadas melhorias na performance, salientamos como grande diferença a duração da intervenção. Com evoluções nas performances em testes que se focam em exercícios de caminhada e de força dos membros inferiores, que são indicadores importantes na avaliação da capacidade funcional, temos protocolos com durações que variam entre 32 semanas e 12 meses de treino aeróbio e combinado (Liu and Fielding, 2011; Roma *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2014). Isto é suportado por estudos que indicam que em idosos é necessário realizar treino diversificado, mais prolongado e a uma intensidade adaptada, mas moderada a vigorosa, de forma a melhorar a capacidade aeróbia e os índices de força muscular. Essa melhoria pode inclusive ser alcançada em idosos com alguns problemas cardiovasculares (Yamamoto *et al.*, 2016). Vai também ao encontro das recomendações do Colégio Americano de Medicina Desportiva (ACSM), no treino para idosos, onde se recomenda 75-100 minutos de treino aeróbio

moderado a vigoroso (150-300 minutos de treino ligeiro a moderado) por semana complementado com cerca de 2 sessões semanais de treino de força.

Tendo o nosso protocolo de intervenção a duração de 14 semanas podemos associar, após comparação, que a falta de alterações na performance nos testes de aptidão física se possa dever à duração do período da intervenção. Quando comparado com outros protocolos semelhantes podemos observar que os estudos onde são reportadas melhorias na performance têm na sua maioria durações superiores a 6 meses. Essas melhorias são sobretudo em testes de predominância aeróbia. Uma melhoria do VO₂máx também pode ser observada e correlacionada (Roma *et al.*, 2013; Aguirre and Villareal, 2016). Presumivelmente, podemos especular que um período de intervenção mais prolongado seria capaz de promover significância e maior magnitude de efeito nas variáveis de aptidão física.

Os estudos onde a amostra e duração da intervenção se aproxima do nosso caso apresentam resultados dispares. Telenius e colaboradores (Telenius, Engedal and Bergland, 2015) reportaram melhorias na aptidão física funcional após 12 semanas de exercício orientado, sendo que no período após o término da intervenção, o “*follow up*”, foi constatado um decréscimo nos índices de força dos dois grupos, mais acentuado no grupo de controlo. A alta intensidade do exercício prescrito pode ter sido um dos factores mais relevantes na diferença para o nosso estudo. Outros dois estudos em idosos (Liu and Fielding, 2011; Balachandran *et al.*, 2016), utilizaram protocolos onde a duração era semelhante (12 semanas) mas o exercício prescrito era realizado com recurso a aparelhos com incidência em grupos musculares específicos. Este detalhe, assim como a avaliação, pode ter sido determinante nos resultados alcançados. Ainda assim, apenas o trabalho de Liu e Fielding (Liu and Fielding, 2011) reportou melhorias na performance após este período.

Em todo o caso, a maioria dos estudos suporta a ideia de que o treino combinado, em populações idosas e para efeitos da melhoria da capacidade funcional, é mais eficaz do que um método de treino que priorize apenas uma componente fisiológica (força, ou aeróbio, ou flexibilidade isoladamente) (Roma *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2014).

Relativamente à adesão às diferentes intervenções, como ocorre muitas vezes em outras pesquisas envolvendo idosos, a intervenção apresentou algumas dificuldades em manter a aderência de alguns indivíduos às sessões. Para igualar a interferência da adesão entre indivíduos alocados em diferentes grupos, foram aplicados critérios para exclusão das análises para aqueles que tivessem menos de 70% de frequência nas sessões de exercício. Por não participar em nenhum tipo de intervenção supervisionada, o grupo controlo (GC) não esteve sujeito a tal critério de exclusão. É difícil assegurar quais foram os principais fatores responsáveis pela desistência e baixa frequência de alguns indivíduos ao programa, mas pode-se dizer que a desmotivação e a baixa condição física prévia dos sujeitos encabeçaram as

razões para o abandono das sessões de exercício, mesmo com a existência de motivação externa por parte do staff do lar e da equipa de investigação.

Relativamente ao ambiente das aulas e das avaliações, principalmente para o grupo que envolveu exercício, todos os procedimentos foram padronizados, ocorreram no mesmo local, e foram ministrados pelo mesmo professor e auxiliar. Esse cuidado foi tomado para minimizar, o máximo possível, as diferenças de critério, motivação externa, intensidade de exercício, entre outros fatores reconhecidos como capazes de influenciar as sessões.

No que ao hemograma diz respeito, é de notar algumas tendências observadas antes da intervenção e consequentes alterações, embora que não significativas. No ponto de partida, e atendendo à fragilidade já relatada desta amostra, podemos atentar nos valores de hemoglobina. Em comparação com outras investigações em idosos onde este item é avaliado podemos observar que os valores da nossa amostra são substancialmente mais baixos (De Gonzalo-Calvo *et al.*, 2013). Isto é obviamente reafirmado com a menor contagem de eritrócitos da nossa amostra. Os valores de hemoglobina e eritrócitos apresentam uma correlação positiva interessante com o teste “30-second chair stand”, que é um esforço maioritariamente aeróbio ($r=.469$ e $r=.426$, respectivamente).

Nos elementos imunitários avaliados no hemograma, sabemos que após uma única sessão de treino de força em indivíduos jovens treinados o número de leucócitos e monócitos tende a aumentar nos momentos imediatamente a seguir, sendo que no espaço de 24h deverão voltar aos valores “normais” (Brunelli *et al.*, 2014). Todavia, as respostas em indivíduos idosos submetidos a um programa de treino é variável. De forma diferente de um estudo recente envolvendo efeitos do exercício de força com bandas elásticas na imunidade de idosas institucionalizadas (Chupel *et al.*, 2017), os nossos resultados não apresentaram diferenças significativas na contagem de leucócitos após 14 semanas de treino. Isso corrobora com outro estudo de 6 meses envolvendo treino de força (Bobeuf *et al.*, 2009), onde os autores também verificaram que o exercício não mediou alterações significativas na contagem de células brancas. Pode-se presumivelmente assumir que as diferenças no perfil de saúde inicial do idoso e a intensidade do exercício, bem como a metodologia de treino diferente entre os estudos, possam explicar a falta de resultados significativos nos idosos envolvidos na nossa pesquisa.

Nos valores de IL-17 a diferença no momento pré intervenção é bem notória. Estes valores denotam uma maior quantidade desta citocina no grupo Controlo, o que pode ser indício de uma maior tendência inflamatória neste grupo. Como a amostra não é randomizada, é possível que os indivíduos que não participam nas sessões de treino combinado sejam aqueles que possuem mais comorbilidades e uma maior concentração de citocinas pró-inflamatórias. Ainda assim é de notar os elevadíssimos desvios padrão nos dois grupos, o que comprova uma grande variabilidade de valores em ambos os grupos e cria a necessidade de ter ainda

mais reservas quanto às conclusões a retirar. Por esse motivo seria interessante no futuro, utilizando um protocolo semelhante, dividir a amostra de acordo com o ICC e explorar os resultados obtidos.

Após a intervenção não foram encontradas diferenças entre os valores de IL-17 nos dois momentos, comparando o mesmo grupo isoladamente. Mantém-se sim a diferença entre o grupo Exercício e o grupo Controlo. Uma alteração a explorar é a diminuição da relação entre o desvio padrão e a média no grupo Exercício, sendo que no grupo Controlo o impacto do desvio padrão na média mantém-se nos mesmos valores. Isto pode indiciar que, embora não sejam reportadas diferenças entre a concentração de IL-17 nos dois momentos, a intervenção possa ter originado uma estabilização e até ligeira redução da concentração da citocina. Este tipo de tendência (diminuição da heterogeneidade inflamatória de um grupo submetido ao exercício), parece ser comum neste tipo de intervenção, uma vez que os valores de desvio padrão de diversos marcadores inflamatórios num grupo submetido a treino apresentou diminuição após um período (Santos *et al.*, 2012).

No exercício agudo, as concentrações de IL-17 associadas ao exercício parecem ser influenciadas pela intensidade e duração do mesmo, sendo que intensidades de treino mais elevadas originam maior produção de IL-17 pós exercício. O treino aplicado no nosso estudo foi orientado de forma a contemplar uma intensidade moderada, a qual não tem o mesmo impacto no aumento das concentrações da citocina, conforme pode ser observado num outro estudo em modelo animal (Duzova *et al.*, 2009).

Um estudo em ratos (Alizadeh *et al.*, 2015) reporta um aumento marcado da IL-17 após treino anaeróbio em comparação ao treino aeróbio. Embora a IL-17 também possa ser considerada como um marcador de inflamação no músculo esquelético é necessário notar que o estudo é realizado em modelo animal e como tal são necessárias mais informações para fazer uma ligação com os idosos da amostra. Andrade e colaboradores (Andrade *et al.*, 2014), também não encontraram alterações nas concentrações de IL-17 em jovens asmáticos após 6 semanas de treino aeróbio. Sabe-se, no entanto, que a concentração de células Th17, e consequente potencial produtivo de IL-17, é maior em jovens do que em idosos. (Duzova *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2011; Alizadeh *et al.*, 2015).

De interesse, o estudo de Golzari e colaboradores (Golzari *et al.*, 2010), concluiu que o treino combinado frequente e prolongado no tempo (8 semanas), além dos benefícios na melhoria da aptidão física de indivíduos com esclerose múltipla, tem um efeito anti-inflamatório a médio prazo, observado na redução, entre outras moléculas inflamatórias, da concentração de IL-17.

Em baseline, os nossos resultados mostram que os valores de IL-17 apresentam uma correlação positiva com os valores de massa corporal ($r=.389$). Procurando na literatura encontramos informações que nos ajudam a compreender como pode surgir esta relação. A

obesidade tem associada a si uma predisposição para situações inflamatórias. A citocina IL-17 através da influência das células MAIT (Células T invariáveis associadas à mucosa) que actuam na resposta inflamatória através da sua capacidade de rápida produção de citocinas. A maior produção de IL-17 pode estar relacionada com uma maior resistência à insulina e como tal diretamente ligado à diabetes tipo 2. Curiosamente a IL-17 é reportada como um elemento inibidor da adipogénese (Ahmed and Gaffen, 2012; Carolan *et al.*, 2015). Além disso, em baseline, os níveis de IL-17 apresentaram uma forte associação inversa com os valores de pressão arterial sistólica e diastólica ($r=-.562$ e $r=-.394$, respectivamente). Entretanto, a razão pela qual estes valores apresentam uma forte correlação ainda necessita de ser melhor explorada.

Sabendo do papel central da IL-6 na diferenciação das células T naive em células Th17, potencialmente produtoras de IL-17, da mais elevada presença em situações de menores índices de força muscular, baixa mobilidade e sabendo do impacto do exercício físico e mais concretamente do treino orientado e regular, poderia ser interessante investigar a relação entre estas citocinas na resposta ao mesmo tipo de protocolo mas com uma intervenção mais longa (C. Córdova *et al.*, 2011; Aguirre and Villareal, 2016).

6. Limitações do Estudo

Primeiramente, deve-se salientar que este estudo é passível de limitações inerentes à investigação com exercício em idosos.

À partida, a amostra de estudo não foi randomizada, tendo sido selecionada por critério de conveniência. Presumivelmente, pode-se dizer que a não-randomização do estudo dificulta a comparação de alguns efeitos (nomeadamente sobre variáveis biológicas), da mediação do exercício em comparação ao grupo de controlo, uma vez que a amostra tende a apresentar maior heterogeneidade em diversas variáveis.

Além disso, apesar de um esforço para motivar e manter a aderência dos idosos ao programa de exercício combinado, existiram algumas desistências das sessões de exercício e, obviamente, diminuíram o tamanho da amostra. É provável que uma amostra mais alargada possa potencializar maior magnitude de efeito aos parâmetros médios avaliados em grupos de exercício.

Outra limitação do estudo que pode ser mencionada é o facto de que a intensidade de exercício foi controlada (principalmente) pela utilização de uma escala de percepção subjetiva do esforço. Todavia, como se pode esperar de idosos com idade avançada – muitos dos quais podem apresentar fragilidade física e cognitiva – a percepção subjetiva de esforço relatada pode (nem sempre) ser aquela experimentada durante a sessão com exercício.

7. Aplicabilidade do Estudo

Apesar das limitações do estudo acima mencionadas, alguns aspectos positivos podem ser relatados através dos resultados do presente trabalho:

Em primeiro lugar, o estudo foi aplicado com grande critério de controle do exercício, desde o mesmo professor e auxiliar durante as aulas, bem como a mesma localização para execução das sessões de avaliação. Além disso, todas as recolhas foram efetuadas pelos mesmos indivíduos do staff de investigação, o que diminui consideravelmente o erro mediado por diferentes critérios entre avaliadores.

A idade da amostra é um fator a ser considerado também, uma vez que conforme mencionado anteriormente, a maior parte das investigações com idosos e exercício em variáveis semelhantes à do nosso estudo possui amostra significativamente mais jovem (média de 60 e 70 anos de idade). O controlo de um estudo de intervenção com exercício, por 14 semanas, em idosos com média de idade de aproximadamente 82 anos (como foi o caso deste trabalho), é um fator muito interessante a considerar, pois auxilia às conclusões reais sobre o efeito do exercício em idades bastante avançadas (envelhecimento). Considera-se ainda o facto de que a amostra do estudo é institucionalizada, o que favorece o grande controlo de diversas variáveis que poderiam influenciar os resultados, uma vez que todos os indivíduos compartilhavam o mesmo tipo de alimentação, bem como os padrões de lazer e cuidados especiais e assim torna a amostra mais homogênea nos aspectos básicos.

8. Orientações para futuras pesquisas e conclusão do estudo

Como orientação para futuras investigações, menciona-se o prolongamento da atividade com exercício, uma vez que o tempo de intervenção parece influenciar significativamente a magnitude dos efeitos físicos e imunitários.

Além disso, a análise de IL-17 com outras citocinas inflamatórias (tais como IL-6 e TNF- α), pode acrescentar mais informações a respeito da mediação do exercício sobre estes mecanismos de inflamação crônica. Dessa forma, recomenda-se verificar a influência deste método de treino sobre um leque mais alargado de marcadores inflamatórios, que podem explicar melhor a relação entre imunidade global, exercício e IL-17.

Como conclusão, o presente estudo mostra que uma intervenção com exercício combinado, durante 14 semanas em idosos institucionalizados, promove a manutenção dos níveis de IL-17. Apesar de não significativa, uma leve diminuição desta citocina foi verificada no grupo de exercício com maior magnitude de efeito do que no grupo controle, mostrando que o exercício físico parece exercer um efeito sobre este parâmetro de imunidade. A aptidão física dos indivíduos praticantes do programa de exercício apresentou uma suave melhoria/manutenção, que não foi observada no grupo controle.

9. Referências Bibliográficas

- Abdel Galil, S. M., Ezzeldin, N. and El-Boshy, M. E. (2015) 'The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis', *Cytokine*. Elsevier Ltd, 76(2), pp. 280–287. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.007.
- Abrahin, O., Rodrigues, R. P., Nascimento, V. C., Da Silva-Grigoletto, M. E., Sousa, E. C. and Marçal, A. C. (2014) 'Single- and multiple-set resistance training improves skeletal and respiratory muscle strength in elderly women', *Clinical Interventions in Aging*, 9, pp. 1775–1782. doi: 10.2147/CIA.S68529.
- Aguirre, L. E. and Villareal, D. T. (2016) 'Physical Exercise as Therapy for Frailty'. doi: 10.1159/000382065.Physical.
- Ahmed, M. and Gaffen, S. L. (2012) 'IL17 in obesity and adipogenesis', *Cytokine Growth Factor*, 21(6), pp. 449–453. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.005.IL-17.
- Alizadeh, H., Daryanoosh, F., Moatari, M. and Hoseinzadeh, K. (2015) 'Effects of aerobic and anaerobic training programs together with omega-3 supplement on interleukin-17 and CRP plasma levels in male mice', *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MJIRI)*.
- Alzheimer's Disease International (ADI) (2015) *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*.
- Andrade, L. B. De, Britto, M. C. A., Lucena-Silva, N., Gomes, R. G. and Figueroa, J. N. (2014) 'The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial', *Respiratory Medicine*, 108(10), pp. 1438–1445. doi: 10.1016/j.rmed.2014.07.009.
- Baker, M. K., Atlantis, E. and Fiatarone Singh, M. A. (2007) 'Multi-modal exercise programs for older adults', *Age and Ageing*, 36(4), pp. 375–381. doi: 10.1093/ageing/afm054.
- Balachandran, A., Martins, M. M., De Faveri, F. G., Alan, O., Centinkaya, F. and Signorile, J. F. (2016) 'Functional strength training: Seated machine vs standing cable training to improve physical function in elderly', *Experimental Gerontology*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.012.
- Beringer, A., Noack, M. and Miossec, P. (2016) 'IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting.', *Trends in molecular medicine*, 22(3), pp. 230–241. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
- Bobef, F., Labonté, M., Khalil, A. and Dionne, I. J. (2009) 'Effect of resistance training on hematological blood markers in older men and women: a pilot study.', *Current gerontology and geriatrics research*, 2009, p. 156820. doi: 10.1155/2009/156820.
- Branco, J. C., Jansen, K., Sobrinho, J. T., Carrapatoso, S., Spessato, B., Carvalho, J., Mota, J. and da Silva, R. A. (2015) 'Physical benefits and reduction of depressive symptoms among the elderly: results from the Portuguese "National Walking Program".'. *Ciência & saúde coletiva*, 20(3), pp. 789–95. doi: 10.1590/1413-81232015203.09882014.
- Brunelli, D. T., Caram, K., Nogueira, F. R. D., Libardi, C. A., Prestes, J. and Cavaglieri, C. R. (2014) 'Immune responses to an upper body tri-set resistance training session', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 34(1), pp. 64–71. doi: 10.1111/cpf.12066.
- C. Córdova, C., Lopes-E-Silva, F., Pires, A. S., Souza, V. C., Brito, C. J., Moraes, C. F., Sposito, A. C. and Nóbrega, O. T. (2011) 'Long-term resistance training is associated with reduced circulating levels of

IL-6, IFN-gamma and TNF-alpha in elderly women', *NeuroImmunoModulation*, 18(3), pp. 165–170. doi: 10.1159/000323396.

Carolan, E., Tobin, L. M., Mangan, B. A., Corrigan, M., Gaoatswe, G., Byrne, G., Geoghegan, J., Cody, D., O'Connell, J., Winter, D. C., Doherty, D. G., Lynch, L., O'Shea, D. and Hogan, A. E. (2015) 'Altered Distribution and Increased IL-17 Production by Mucosal-Associated Invariant T Cells in Adult and Childhood Obesity', *The Journal of Immunology*, 194(12), pp. 5775–5780. doi: 10.4049/jimmunol.1402945.

Cazzola, M. and Matera, M. G. (2017) 'IL-17 in chronic obstructive pulmonary disease', (May). doi: 10.1586/ers.12.7.

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. and MacKenzie, C. R. (1987) 'A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.', *Journal of chronic diseases*, 40(5), pp. 373–83.

Chupel, M. U., Direito, F., Furtado, G. E., Minuzzi, L. G., Filipa, A. M., Colado, J., Ferreira, J. P., Filaire, E. and Teixeira, A. M. (2017) 'Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment', *Frontiers in Physiology*, 8, pp. 1–13. doi: 10.3389/fphys.2017.00377.

Curtis, E., Litwic, A., Cooper, C. and Dennison, E. (2015) 'Determinants of Muscle and Bone Aging', *Journal of Cellular Physiology*, 230(11), pp. 2618–2625. doi: 10.1002/jcp.25001.

Duzova, H., Karakoc, Y., Emre, M. H., Dogan, Z. Y. and Kilinc, E. (2009) 'Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats', *Journal of Sports Science and Medicine*, 8(2), pp. 219–224.

Ferraro, E., Pin, F., Gorini, S., Pontecorvo, L., Ferri, A., Mollace, V., Costelli, P. and Rosano, G. (2016) 'Improvement of skeletal muscle performance in ageing by the metabolic modulator Trimetazidine'. doi: 10.1002/jcsm.12097.

Franceschi, C. and Campisi, J. (2014) 'Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases', *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69, pp. S4–S9. doi: 10.1093/gerona/glu057.

Furtado, H. L., Sousa, N., Simão, R., Pereira, F. D. and Vilaça-Alves, J. (2015) 'Physical exercise and functional fitness in independently living vs institutionalized elderly women: A comparison of 60- to 79-year-old city dwellers', *Clinical Interventions in Aging*, 10, pp. 795–801. doi: 10.2147/CIA.S80895.

Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., Nieman, D. C. and Swain, D. P. (2011) 'Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7), pp. 1334–1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.

Della Gatta, P. A., Garnham, A. P., Peake, J. M. and Cameron-Smith, D. (2014) 'Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly', *Brain, Behavior, and Immunity*. Elsevier Inc., 39, pp. 80–86. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.006.

Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S. and Nimmo, M. a (2011) 'The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and

treatment of disease', *Nature reviews. Immunology*, 11(9), pp. 607–15. doi: 10.1038/nri3041.

Goldhammer, E., Tanchilevitch, A., Maor, I., Beniamini, Y., Rosenschein, U. and Sagiv, M. (2005) 'Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients', *International Journal of Cardiology*, 100(1), pp. 93–99. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.073.

Golzari, Z., Shabkhiz, F., Soudi, S., Kordi, M. R. and Hashemi, S. M. (2010) 'Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis', *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V., 10(11), pp. 1415–1419. doi: 10.1016/j.intimp.2010.08.008.

De Gonzalo-Calvo, D., Fernández-García, B., De Luxán-Delgado, B., Rodríguez-González, S., García-Macia, M., Suárez, F. M., Solano, J. J., Rodríguez-Colunga, M. J. and Coto-Montes, A. (2013) 'Chronic training increases blood oxidative damage but promotes health in elderly men', *Age*, 35(2), pp. 407–417. doi: 10.1007/s11357-011-9358-6.

Han, X., Yang, Q., Lin, L., Xu, C., Zheng, C., Chen, X., Han, Y., Li, M., Cao, W., Cao, K., Chen, Q., Xu, G., Zhang, Y., Zhang, J., Schneider, R. J., Qian, Y., Wang, Y., Brewer, G. and Shi, Y. (2014) 'Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells', *Cell Death and Differentiation*, 21(11), pp. 1758–1768. doi: 10.1038/cdd.2014.85.

Hofmann, M., Schober-Halper, B., Oesen, S., Franzke, B., Tschan, H., Bachl, N., Strasser, E. M., Quittan, M., Wagner, K. H. and Wessner, B. (2016) 'Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on muscle quality and circulating muscle growth and degradation factors of institutionalized elderly women: the Vienna Active Ageing Study (VAAS)', *European Journal of Applied Physiology*. Springer Berlin Heidelberg, 116(5), pp. 885–897. doi: 10.1007/s00421-016-3344-8.

Honka, M.-J., Bucci, M., Andersson, J., Huovinen, V., Guzzardi, M. A., Sandboge, S., Savisto, N., Salonen, M. K., Badeau, R. M., Parkkola, R., Kullberg, J., Iozzo, P., Eriksson, J. G. and Nuutila, P. (2016) 'Resistance training enhances insulin suppression of endogenous glucose production in elderly women', *Journal of Applied Physiology*, 120(6), pp. 633–639. doi: 10.1152/jappphysiol.00950.2015.

Hopkins, W. G., Marshall, S. W., Batterham, A. M. and Hanin, J. (2009) 'Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(1), pp. 3–12. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818cb278.

Jager, C. De (2003) 'Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease', *Psychological ...*, pp. 1039–1050. doi: 10.1017/S0033291703008031.

Jones, C. J. and Rikli, R. E. (2002) 'Measuring functional', (April), pp. 24–30.

Król-Zielińska, M., Kusy, K., Zieliński, J. and Osiński, W. (2011) 'Physical activity and functional fitness in institutionalized vs. independently living elderly: A comparison of 70-80-year-old city-dwellers', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(1), pp. 10–16. doi: 10.1016/j.archger.2010.07.013.

Law, L. L. F., Barnett, F., Yau, M. K. and Gray, M. A. (2014) 'Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review', *Ageing Research Reviews*. Elsevier B.V., 15(1), pp. 61–75. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.008.

Lee, B.-A., Kim, J.-G. and Oh, D.-J. (2013) 'The effects of combined exercise intervention on body

- composition and physical fitness in elderly females at a nursing home.', *Journal of exercise rehabilitation*, 9(2), pp. 298–303. doi: 10.12965/jer.130014.
- Lee, J. S., Lee, W.-W., Kim, S. H., Kang, Y., Lee, N., Shin, M. S., Kang, S. W. and Kang, I. (2011) 'Age-associated alteration in naive and memory Th17 cell response in humans.', *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. Elsevier Inc., 140(1), pp. 84–91. doi: 10.1016/j.clim.2011.03.018.
- Lee, Y. H. and Bae, S.-C. (2017) 'Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: a meta-analysis', *Postgraduate Medical Journal*, p. postgradmedj-2016-134637. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134637.
- Li, X. F., Pan, D., Zhang, W. L., Zhou, J. and Liang, J. J. (2016) 'Association of NT-proBNP and interleukin-17 levels with heart failure in elderly patients', *Genetics and Molecular Research*, 15(2), pp. 1–7.
- Liang, Y., Pan, H.-F. and Ye, D.-Q. (2015) 'Tc17 Cells in Immunity and Systemic Autoimmunity', *International Reviews of Immunology*, 34(4), pp. 318–331. doi: 10.3109/08830185.2014.954698.
- Lima, L. G., Moriguti, J. C., Ferriolli, E. and Lima, N. K. C. (2012) 'Effect of a single session of aerobic walking exercise on arterial pressure in community-living elderly individuals', *Hypertension Research*, 35(4), pp. 457–462. doi: 10.1038/hr.2011.227.
- Liu, C. K. and Fielding, R. A. (2011) 'Exercise as an Intervention for Frailty', *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(1), pp. 101–110. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.001.
- Lobo, A., Carvalho, J. and Santos, P. (2010) 'Effects of Training and Detraining on Physical Fitness, Physical Activity Patterns, Cardiovascular Variables, and HRQoL after 3 Health-Promotion Interventions in Institutionalized Elders', *International Journal of Family Medicine*, 2010, pp. 1–10. doi: 10.1155/2010/486097.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L. and Serrano, M. (2013) 'The Hallmarks of Aging', 153(6), pp. 1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.The.
- Marques, M., Chupel, M. U., Furtado, G. E., Minuzzi, L. G., Rosado, F., Pedrosa, F., Ferreira, J. P. and Teixeira, A. M. (2017) 'Influence of chair-based yoga on salivary anti-microbial proteins, functional fitness, perceived stress and well-being in older women: A randomized pilot controlled trial', *European Journal of Integrative Medicine*. Elsevier, 12(April), pp. 44–52. doi: 10.1016/j.eujim.2017.04.008.
- Mathers, J. L., Farnfield, M. M., Garnham, A. P., Caldwell, M. K., Cameron-Smith, D. and Peake, J. M. (2012) 'Early inflammatory and myogenic responses to resistance exercise in the elderly', *Muscle and Nerve*, 46(3), pp. 407–412. doi: 10.1002/mus.23317.
- Miossec, P. (2017) 'Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice', *RMD Open*, 3(1), p. e000284. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000284.
- Naoum, P. C. (2007) 'Interpretação laboratorial do hemograma', 3, pp. 1–11.
- Neill, D. (2014) 'Evolution of lifespan', *Journal of Theoretical Biology*. Elsevier, 358, pp. 232–245. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.06.014.
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A. and Castaneda-Sceppa, C. (2007) 'Physical activity and public health in older adults: Recommendation

from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association', *Circulation*, 116(9), pp. 1094–1105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185650.

Nishida, Y., Tanaka, K., Hara, M., Hirao, N., Tanaka, H., Tobina, T., Ikeda, M., Yamato, H. and Ohta, M. (2015) 'Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: A randomized controlled trial', *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd, 61(3), pp. 443–451. doi: 10.1016/j.archger.2015.06.017.

Nishida, Y., Tanaka, K., Hara, M., Hirao, N., Tanaka, H., Tobina, T., Ikeda, M., Yamato, H. and Ohta, M. (2017) 'Influence of a home-based exercise program on the urine pH in elderly female subjects: a secondary analysis of a randomized controlled trial', *European Review of Aging and Physical Activity*. European Review of Aging and Physical Activity, 14(1), p. 7. doi: 10.1186/s11556-017-0176-4.

de Oliveira, M. R., da Silva, R. A., Dascal, J. B. and Teixeira, D. C. (2014) 'Effect of different types of exercise on postural balance in elderly women: A randomized controlled trial', *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier Ireland Ltd, 59(3), pp. 506–514. doi: 10.1016/j.archger.2014.08.009.

Ortega, C., Fernández, S., Estévez, O. A., Aguado, R., Molina, I. J. and Santamaría, M. (2013) 'IL-17 Producing T Cells in Celiac Disease: Angels or Devils?', *International Reviews of Immunology*, 32(5–6), pp. 534–543. doi: 10.3109/08830185.2013.834898.

Pappu, R., Ramirez-Carrozzi, V., Ota, N., Ouyang, W. and Hu, Y. (2010) 'The IL-17 family cytokines in immunity and disease', *Journal of Clinical Immunology*, 30(2), pp. 185–195. doi: 10.1007/s10875-010-9369-6.

Pinto, C. L., Botelho, P. B., Carneiro, J. A. and Mota, J. F. (2016) 'Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. doi: 10.1002/jcsm.12094.

Rikli, R. E. and Jones, C. J. (2012) 'Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years', *Gerontologist*, 53(2), pp. 255–267. doi: 10.1093/geront/gns071.

Robertson, R. J., Goss, F. L., Rutkowski, J., Lenz, B., Dixon, C., Timmer, J., Frazee, K., Dube, J. and Andreacci, J. (2003) 'Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(2), pp. 333–341. doi: 10.1249/01.MSS.0000048831.15016.2A.

Rodríguez-Miguel, P., Fernandez-Gonzalo, R., Almar, M., Mejías, Y., Rivas, A., de Paz, J. A., Cuevas, M. J. and González-Gallego, J. (2014) 'Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects', *Age*, 36(6), pp. 2–13. doi: 10.1007/s11357-014-9734-0.

Roma, M. F. B., Busse, A. L., Betoni, R. A., Melo, A. C. de, Kong, J., Santarem, J. M. and Jacob Filho, W. (2013) 'Effects of resistance training and aerobic exercise in elderly people concerning physical fitness and ability: a prospective clinical trial.', *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 11(2), pp. 153–7. doi: 10.1590/S1679-45082013000200003.

Santos, R. V. T., Viana, V. A. R., Boscolo, R. A., Marques, V. G., Santana, M. G., Lira, F. S., Tufik, S. and de Mello, M. T. (2012) 'Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people', *Cytokine*. Elsevier Ltd, 60(3), pp. 731–735. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.028.

- Saraiva, M. and O'Garra, A. (2010) 'The regulation of IL-10 production by immune cells.', *Nature reviews. Immunology*, 10(3), pp. 170–181. doi: 10.1038/nri2711.
- Sasaki, H., Kasagi, F., Yamada, M. and Fujita, S. (2007) 'Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons.', *The American journal of medicine*, 120(4), pp. 337–342. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.04.018.
- Schminke, B., Trautmann, S., Mai, B., Miosge, N. and Blaschke, S. (2016) 'Interleukin 17 inhibits progenitor cells in rheumatoid arthritis cartilage', *European Journal of Immunology*, 46(2), pp. 440–445. doi: 10.1002/eji.201545910.
- Shimizu, K., Suzuki, N., Imai, T., Aizawa, K. and Hideyuki, N. (2011) 'Monocyte and T-Cell Responses to Exercise Training in Elderly Subjects', 25(9), pp. 2565–2572.
- Sousa, N., Mendes, R., Abrantes, C., Sampaio, J. and Oliveira, J. (2014) 'Effectiveness of combined exercise training to improve functional fitness in older adults: A randomized controlled trial', *Geriatrics & Gerontology International*, 14(4), pp. 892–898. doi: 10.1111/ggi.12188.
- Srenathan, U., Steel, K. and Taams, L. S. (2016) 'IL-17+ CD8+ T cells: Differentiation, phenotype and role in inflammatory disease', *Immunology Letters*. Elsevier B.V., 178, pp. 20–26. doi: 10.1016/j.imlet.2016.05.001.
- Sugawara, R., Lee, E.-J., Jang, M. S., Jeun, E.-J., Hong, C.-P., Kim, J.-H., Park, A., Yun, C. H., Hong, S.-W., Kim, Y.-M., Seoh, J.-Y., Jung, Y., Surh, C. D., Miyasaka, M., Yang, B.-G. and Jang, M. H. (2016) 'Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist.', *The Journal of experimental medicine*, 213(4), pp. 555–67. doi: 10.1084/jem.20141388.
- Tan, H.-L. and Rosenthal, M. (2013) 'IL-17 in lung disease: friend or foe?', *Thorax*, 68(8), pp. 788–790. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203307.
- Teixeira, A. M., Ferreira, J. P., Hogervorst, E., Braga, M. F., Bandelow, S., Rama, L., Figueiredo, A., Campos, M. J., Furtado, G. E., Chupel, M. U. and Pedrosa, F. M. (2016) 'Study Protocol on Hormonal Mediation of Exercise on Cognition, Stress and Immunity (PRO-HMECSI): Effects of Different Exercise Programmes in Institutionalized Elders', *Frontiers in Public Health*, 4(June), p. 133. doi: 10.3389/fpubh.2016.00133.
- Teixeira, A. R., Wender, M. H., Gonçalves, A. K., Freitas, C. D. L. R., Santos, A. M. P. V. Dos and Soldera, C. L. C. (2016) 'Dizziness, physical exercise, falls, and depression in adults and the elderly', *International Archives of Otorhinolaryngology*, 20(2), pp. 124–131. doi: 10.1055/s-0035-1566304.
- Telenius, E. W., Engedal, K. and Bergland, A. (2015) 'Long-term effects of a 12 weeks high-intensity functional exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: a single blinded randomized controlled trial', *BMC Geriatrics*. BMC Geriatrics, 15(1), p. 158. doi: 10.1186/s12877-015-0151-8.
- Trollor, J. N., Smith, E., Baune, B. T., Kochan, N. A., Campbell, L., Samaras, K., Crawford, J., Brodaty, H. and Sachdev, P. (2010) 'Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: The Sydney memory and aging study', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(6), pp. 569–578. doi: 10.1159/000322092.
- Turner, J. E. (2016) 'Is immunosenescence influenced by our lifetime "dose" of exercise?', *Biogerontology*. doi: 10.1007/s10522-016-9642-z.

- Vaughan, S., Morris, N., Shum, D., O'Dwyer, S. and Polit, D. (2012) 'Study protocol: a randomised controlled trial of the effects of a multi-modal exercise program on cognition and physical functioning in older women', *BMC Geriatrics*. *BMC Geriatrics*, 12(60), pp. 1–11. doi: 10.1186/1471-2318-12-60.
- Vaughan, S., Wallis, M., Polit, D., Steele, M., Shum, D. and Morris, N. (2014) 'The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women : a randomised controlled trial', pp. 1–6. doi: 10.1093/ageing/afu010.
- Wing, A. C., Hygino, J., Ferreira, T. B., Kasahara, T. M., Barros, P. O., Sacramento, P. M., Andrade, R. M., Camargo, S., Rueda, F., Alves-Leon, S. V., Vasconcelos, C. C., Alvarenga, R. and Bento, C. A. M. (2016) 'Interleukin-17- and interleukin-22-secreting myelin-specific CD4+ T cells resistant to corticoids are related with active brain lesions in multiple sclerosis patients', *Immunology*, 147(2), pp. 212–220. doi: 10.1111/imm.12552.
- Woods, J. A., Ceddia, M. A., Wolters, B. W., Evans, J. K., Lu, Q. and McAuley, E. (1999) 'Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly', *Mechanisms of Ageing and Development*, 109(1), pp. 1–19. doi: 10.1016/S0047-6374(99)00014-7.
- Woods, J. A., Wilund, K. R., Martin, S. a and Kistler, B. M. (2012) 'Exercise, inflammation and aging.', *Aging and disease*, 3(1), pp. 130–40.
- Yamamoto, S., Hotta, K., Ota, E., Mori, R. and Matsunaga, A. (2016) 'Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis', *Journal of Cardiology*. Japanese College of Cardiology, 68(2), pp. 125–134. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005.
- Yuan, Q., Zhao, Y., Zhu, X. and Liu, X. (2017) 'Low regulatory T cell and high IL-17 mRNA expression in a mouse Graves' disease model', *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing, 40(4), pp. 397–407. doi: 10.1007/s40618-016-0575-9.
- Zhang, S., Huang, D., Weng, J., Huang, Y., Liu, S., Zhang, Q., Li, N., Wen, M., Zhu, G., Lin, F. and Gu, W. (2016) 'Neutralization of Interleukin-17 Attenuates Cholestatic Liver Fibrosis in Mice', *Scandinavian Journal of Immunology*, 83(2), pp. 102–108. doi: 10.1111/sji.12395.

