



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

RICARDO JOSÉ RODRIGUES

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A FUNÇÃO  
CARDÍACA, FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL,  
APTIDÃO FUNCIONAL E INDICADORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS E SUAS  
IMPLICAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

---

Londrina/PR

2023

RICARDO JOSÉ RODRIGUES

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A FUNÇÃO  
CARDÍACA, FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL,  
APTIDÃO FUNCIONAL E INDICADORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS E SUAS  
IMPLICAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino  
Co-orientador: Prof. Dr. Paolo M. da Cunha Fabro

Londrina/PR

2023

Rodrigues, Ricardo José .

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA, FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL, APTIDÃO FUNCIONAL E INDICADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS E SUAS IMPLICAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO / Ricardo José Rodrigues. - Londrina, 2023. 98 f.

Orientador: Edilson Serpeloni Cyrino Serpeloni Cyrino.

Coorientador: Paolo Marcello da Cunha Fabro.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2023.

Inclui bibliografia.

1. treinamento resistido - Tese. 2. função cardíaca - Tese. 3. envelhecimento - Tese. 4. saúde - Tese. I. Serpeloni Cyrino, Edilson Serpeloni Cyrino. II. da Cunha Fabro, Paolo Marcello . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 61

RICARDO JOSÉ RODRIGUES

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA,  
FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL, APTIDÃO FUNCIONAL E  
INDICADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS E  
SUAS IMPLICAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO CONTROLADO**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso Junior  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Dr. José Maria Santarém Sobrinho  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna  
Universidade de Brasília

Londrina, 29 de novembro de 2023.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família que me acompanha desde o início da minha formação acadêmica e aos meus professores que colaboraram com a minha formação profissional e ética.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao finalizar mais um dos grandes desafios da minha trajetória profissional, gostaria de externar os meus mais profundos agradecimentos a um conjunto de pessoas que contribuíram imensamente para que os meus sonhos se tornassem realidade e para que eu pudesse chegar nessa importante etapa da minha vida com o sentimento de dever cumprido.

Inicialmente, agradeço aos professores da Universidade Estadual de Londrina, representados aqui pelas figuras dos doutores Edilson Serpeloni Cyrino e Paolo Cunha, que além da inestimável contribuição na realização deste trabalho, participaram decisivamente na minha formação acadêmica.

A equipe de trabalho que dedicou grande parte do seu precioso tempo para a supervisão das sessões de treinamento resistido, a aplicação de exames, testes e medidas ao longo de todo o período experimental, com destaque para os pesquisadores, estudantes de graduação e pós-graduação do Grupo de Estudo e Pesquisa em Metabolismo (GPEMENE), a enfermeira Elaine Batistela, aos ecocardiografistas Dr. Luis Carlos Miguita Junior e Dra. Gabriela Alfelli, profissionais do Centro do Coração de Londrina, a minha GRATIDÃO será ETERNA.

As participantes do Estudo Longitudinal Envelhecimento Ativo, pela energia que emanam todos os dias nas rotinas de treinamento, pela orações, pelo inestimável retorno afetivo e pelos constantes ensinamentos que vão muito além do que a ciência pode nos proporcionar, meu MUITO OBRIGADO.

Ao doutores Cezar Mesas e Waldmir Belinati, Cintia Magalhães Grion, Arthur Eumann Mesas, Vinícius Daher Delfino, Luis Carlos Miguita e Laércio Uemura pelo constante incentivo e contribuição na minha formação profissional e acadêmica, e aos amigos e notáveis cientistas, Adonis Moreira e Luis Fernando Alliprandini, deixo aqui meus sentimentos de carinho, amizade e profundo respeito por tudo que me proporcionaram de conhecimento, sabedoria e amizade.

Não poderia deixar de agradecer, também, aos órgãos de fomento à pesquisa, nomeadamente, a CAPES, ao CNPq, ao MEC e a Fundação Araucária pelo suporte financeiro e pelas bolsas de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e de Produtividade em Pesquisa outorgadas aos diversos membros da nossa equipe de trabalho.

Finalmente gostaria de agradecer a essência da minha vida, ou seja, a minha família, em especial, Miguel Calixto Rodrigues, Nadyr Longo Rodrigues, Renato Rodrigues, aos meus filhos Ricardo Beraldi Rodrigues, Carolina Beraldi Rodrigues, Marina Beraldi Rodrigues, Lucas Meda Caetano, Maria Gabriela Barbosa Testa Rodrigues , minha esposa Rosana Aparecida Beraldi Rodrigues, e como não poderia deixar de ser aos meus queridos netos Helena Testa Rodrigues, Alice Testa Rodrigues, Miguel Meda Rodrigues, Samuel Meda Rodrigues pelas inúmeras alegrias que me proporcionaram e que me motivam a acreditar que o dia de amanhã será ainda melhor.

A todos que participaram, direta ou indiretamente dessa trajetória, o meu MUITO OBRIGADO por fazerem parte da MINHA HISTÓRIA.

RODRIGUES, Ricardo José. **Efeito do treinamento resistido sobre a função cardíaca, força muscular, composição corporal, aptidão funcional e indicadores de risco cardiovascular em mulheres idosas e suas implicações para a prevenção de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: ensaio clínico randomizado controlado.** 2023. 98 p. Tese de doutorado (Doutorado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

## RESUMO

O envelhecimento pode acarretar modificações em diversos sistemas biológicos que favorecem o desenvolvimento de inúmeras doenças, como a insuficiência cardíaca. Além do tratamento farmacológico, a prática de exercícios físicos pode ser uma alternativa valiosa para prevenir e/ou retardar tais condições clínicas. Portanto, o propósito desta investigação foi analisar o efeito do treinamento resistido (TR) sobre a função cardíaca, força muscular, composição corporal, aptidão funcional e indicadores de risco cardiovascular em mulheres idosas. Para tanto, 82 mulheres idosas (> 60 anos) foram divididas em grupo treinamento (GT) e grupo controle (GC). Dois ensaios clínicos aleatorizados foram conduzidos, sendo que o primeiro teve duração de 24 semanas de intervenção e se limitou a analisar somente o comportamento da função cardíaca e as modificações na força muscular. No segundo experimento, a função cardíaca foi acompanhada ao longo de dois anos, conjuntamente com a composição corporal, aptidão funcional e indicadores de risco cardiovascular. O programa de TR foi realizado em três sessões semanais e incluiu oito exercícios para o corpo inteiro (três séries, 8-12 repetições, três sessões semanais em dias alternados). Exames de imagens (ecocardiografia e absorptometria radiológica de dupla energia), testes de força máxima (1-RM), testes funcionais e biomarcadores de risco cardiovascular foram utilizados. No primeiro experimento uma interação grupo vs. tempo ( $P < 0,05$ ) foi revelada para o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (GT = -8,3% vs. GC = -0,6%), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (GT = -10,6% vs. GC = +1,1%) e índice de volume atrial esquerdo (GT = -9,1% vs. GC = +3,9%). Um efeito principal do tempo ( $P < 0,05$ ) foi encontrado para o índice de massa ventricular esquerda (GT = +4,9% vs. GC = -0,6%), espessura septal (GT = +3,3% vs. GC = -1,7%), fração de ejeção (GT = +3,7% vs. GC = -0,5%), E'/E septal (GT = -4,8% vs. GC = +0,5%), tempo de desaceleração (GT = -4,1% vs. GC = +3,9%), E septal (GT = +4,6% vs. GC = -0,6%) e E lateral (GT = +5,2% vs. GC = -1,1%). No segundo experimento uma interação grupo vs. tempo ( $P < 0,05$ ) foi revelada para o índice de massa ventricular esquerda (GT = -5,5% vs. GC = +11%), espessura septal (GT = -3,8% vs. GC = +7,3%) e espessura da parede posterior (GT = -2,8% vs. GC = 13,6%), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (GT = -9,0% vs. GC = +20,0%), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (GT = -7,8% vs. GC = +23,3%),

índice de volume atrial esquerdo (GT = -7,1% vs. GC = +28,1%), fração de ejeção (GT = -1,0% vs. GC = -4,9%), E'/E septal (GT = -11,0% vs. GC = +22,1%), E septal (GT = +14,9% vs. GC = -19,2%) e E lateral (GT = +12,7% vs. GC = -22,8%). Um efeito principal do tempo ( $P < 0,05$ ) foi identificado para o tempo de desaceleração (GT = -0,9% vs. GC = +9,0%). Além disso, a prática do TR resultou em melhoria ( $P < 0,05$ ) da glicemia, colesterol total, LDL-c, massa muscular e força muscular quando comparado ao GC. Nossos resultados sugerem que 24 semanas de TR provocam melhoria da função cardíaca e tais mudanças são preservadas ou até mesmo melhoradas ao longo de dois anos de intervenção, sendo acompanhadas de outros benefícios para a saúde de mulheres idosas, com destaque para melhoria da força, massa muscular e indicadores de risco cardiovascular.

**Palavras-chave:** função diastólica, morfologia cardíaca, envelhecimento, treinamento de força, saúde da mulher.

RODRIGUES, Ricardo José. **Effect of resistance training on cardiac function, muscular strength, body composition, functional fitness, and cardiovascular risk indicators in older women and their implications for preventing heart failure: a randomized controlled clinical trial.** 2023. 98 p. Thesis (Doctorate in Health's Sciences) – Center of Health's Sciences. State University of Londrina, Londrina, 2023.

## ABSTRACT

Aging can lead to changes in several biological systems that favor the development of numerous diseases, such as heart failure. In addition to pharmacological treatment, physical exercise can be a valuable alternative to prevent and/or delay such clinical conditions. Therefore, this investigation aimed to analyze the effect of resistance training (RT) on cardiac function, muscular strength, body composition, functional fitness, and cardiovascular risk indicators in older women. To this end, 82 older women (> 60 years) were divided into training (TG) and control groups (CG). Two randomized clinical trials were conducted, the first of which lasted 24 weeks of intervention and was limited to analyzing only the behavior of cardiac function and changes in muscle strength. In the second experiment, cardiac function was followed over two years, along with body composition, functional fitness, and cardiovascular risk indicators. The RT program was performed in three weekly sessions and included eight whole-body exercises (three sets, 8-12 repetitions, three weekly sessions). Imaging exams (echocardiography and dual-energy radiological absorptiometry), maximal strength tests (1-RM), functional tests, and biomarkers of cardiovascular risk were used. In the first experiment, a group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for left ventricular end-diastolic volume (TG = -8.3% vs. CG = -0.6%), left ventricular end-systolic volume (TG = -10.6% vs. CG = +1.1%), and left atrial volume index (TG = -9.1% vs. CG = +3.9%). A main time effect ( $P < 0.05$ ) was found for left ventricular mass index (TG = +4.9% vs. CG = -0.6%), septal thickness (TG = +3.3% vs. CG = -1.7%), ejection fraction (TG = +3.7% vs. CG = -0.5%), septal E'/E (TG = -4.8% vs. CG = +0.5%), deceleration time (TG = -4.1% vs. CG = +3.9%), septal E (TG = +4.6% vs. CG = -0.6%), and lateral E (TG = +5.2% vs. CG = -1.1%). In the second experiment, a group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for left ventricular mass index (TG = -5.5% vs. CG = +11%), septal thickness (TG = -3.8% vs. CG = +7.3%) and posterior wall thickness (TG = -2.8% vs. CG = 13.6%), left ventricular end-diastolic volume (TG = -9.0% vs. CG = +20.0%), left ventricular end-systolic volume (TG = -7.8% vs. CG = +23.3%), left atrial volume index (TG = -7.1% vs. CG = +28.1%), ejection fraction (TG = -1.0% vs. CG = -4.9%), septal E'/E (TG = -11.0% vs. CG = +22.1%), septal E (TG = +14.9% vs. CG = -19.2%) and lateral E (TG = +12.7% vs. CG = -22.8%). A main time effect ( $P < 0.05$ ) was identified for deceleration time (TG = -0.9% vs. CG = +9.0%). In addition, the RT improved ( $P < 0.05$ ) in blood glucose, total cholesterol, LDL-c, skeletal muscle mass, and muscular

strength compared to the CG. Our results suggest that 24 weeks of RT causes improvement in cardiac function, and such changes are preserved or even improved over two years of intervention, accompanied by other health benefits for older women, emphasizing improved muscular strength, skeletal muscle mass, and cardiovascular risk indicators.

**Keywords:** diastolic function, cardiac morphology, aging, strength training, women's health.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

<b>Table 1</b> - General characteristics of the sample at baseline according to groups. .....	51
<b>Table 2</b> - Energy and macronutrient intake of older women in the first and last two weeks of investigation according to groups. ....	52
<b>Table 3</b> - Muscular strength at pre-and post-intervention.....	53
<b>Table 4</b> - Adjusted mean by ANCOVA to post-test.....	54

### ARTIGO 2

<b>Table 1</b> - General characteristics of the sample at baseline.....	72
<b>Table 2</b> - Morphological parameters at pre-and post-intervention. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC.....	73
<b>Table 3</b> - Functional parameters at pre-and post-intervention. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC.....	74
<b>Table 4</b> - Participants' scores of the blood biomarkers at pre-and post-intervention..	76
<b>Table 5</b> - Participants scores of the body composition at pre-and post-intervention..	78
<b>Table 6</b> - Muscle function (strength and functional capacity) scores at pre-and post-intervention.....	79

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

<b>Figure 1</b> - Flowchart and timeline of the investigation.....	47
<b>Figure 2</b> - Morphological variables at pre- and post-intervention.....	48
<b>Figure 3</b> - Functional variables (part 1) at pre-and post-intervention.....	49
<b>Figure 4</b> - Functional variables (part 2) at pre-and post-intervention.....	50

### ARTIGO 2

<b>Figure 1</b> – Flowchart and timeline of the investigation.....	68
--	----

## LISTA DE SIGLAS

A = velocidade de pico diastólica tardia do influxo mitral

CCI = coeficiente de correlação intraclasse

DXA = absorptometria radiológica de dupla energia

E = velocidade de pico diastólica precoce do influxo mitral

E' septal = doppler tissular colhido na diástole e na porção septal do anel mitral

E' lateral = doppler tissular colhido na diástole e na porção lateral do anel mitral

E/E' = velocidade de pico diastólica precoce do influxo mitral / média da velocidade entre o doppler tissular septal (E'septal) e lateral (E'lateral)

E/A = velocidade de fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo/velocidade do fluxo de sangue na contração atrial

EPM = erro padrão de medida

GC = grupo controle

GT = grupo treinamento

HDL-c = lipoproteína de alta densidade colesterol

IC = insuficiência cardíaca

ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IVRT = tempo de relaxamento isovolumétrico

LDL-c = lipoproteína de baixa densidade colesterol

MIGO = massa isenta de gordura e osso

NT-pro-BNP = pro-peptídeo natriurético tipo B

PCR = proteína C-reativa

RM = repetição máxima

SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2

TC6 min = teste de caminhada de seis minutos

TR = treinamento resistido

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 - REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
1.1 Introdução .....	16
1.1.1 Alterações estruturais e funcionais cardíacas.....	17
1.1.2 Impacto da insuficiência cardíaca no sistema público de saúde nacional.....	19
1.1.3 Efeitos do exercício físico sobre parâmetros cardíacos estruturais e funcionais .....	21
1.2 Objetivos .....	24
1.3 Hipóteses .....	25
<b>CAPÍTULO 2 – MÉTODOS</b> .....	26
2.1 Delineamento experimental .....	26
2.2 Participantes .....	26
2.3 Antropometria.....	27
2.4 Composição corporal .....	27
2.6 Aptidão funcional.....	29
2.7 Bioquímica sanguínea .....	30
2.8 Força muscular .....	31
2.9 Treinamento resistido.....	32
2.10 Hábitos alimentares .....	32
2.11 Análise estatística.....	33
<b>CAPÍTULO 3 – RESULTADOS</b> .....	34
3.1 Artigo original 1 .....	34
3.2 Artigo original 2 .....	54
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	81
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	81
<b>APÊNDICES</b> .....	89
<b>Apêndice A</b> – termo de consentimento livre e esclarecido .....	91
<b>ANEXOS</b> .....	94
<b>Anexo A</b> – Carta de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética Pesquisa. ....	94
<b>Anexo B</b> – Modelo do recordatório alimentar. ....	95
<b>Anexo C</b> – Exemplos de porções apresentadas às participantes .....	96

## CAPÍTULO 1 - REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica com sinais e sintomas causados por alterações cardíacas funcionais e estruturais, na presença de elevação da concentração sanguínea de peptídeo natriurético (BNP) e/ou evidência de congestão pulmonar ou sistêmica. Apesar de avanços na terapêutica, a IC mantém-se como uma doença grave, afetando mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016). A sobrevivência após cinco anos de diagnóstico é de apenas 35%, com aumento da prevalência conforme a faixa etária, ou seja, aproximadamente 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos. A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção por implicações terapêuticas e prognósticas em: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER)  $\leq 40\%$ ; IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi), entre 41 a 49%; e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp)  $\geq 50\%$  (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Dados recentes distinguem a mortalidade tardia (um ano) entre portadores de IC crônica, de acordo com a classificação por fração de ejeção, atingindo maior taxa para portadores da ICFER (8,8%), seguida da ICFEi (7,6%) e da ICFEp (6,3%). A ICFEp responde por mais da metade dos diagnósticos de IC na população americana, com maior taxa de prevalência nas mulheres em idade avançada quando comparada a prevalência da ICFER. Tal aumento deve-se principalmente ao envelhecimento da população e ao crescimento da presença de fatores de risco como diabetes *mellitus*, doença arterial coronariana e obesidade (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016). O crescimento da prevalência da ICFEp traz consequências desastrosas para a qualidade de vida, tais como dispneia e fadiga (mesmo para pequenos esforços), diminuição de força muscular, piora dos índices de qualidade de vida, frequentes internamentos, aumento de mortalidade e elevação dos custos do sistema de saúde (SACHDEV *et al.*, 2023).

Vale destacar que existem diferenças importantes entre homens e mulheres portadores de ICFEp. Apesar da piora dos sintomas no sexo feminino,

mais congestão e maior queda na qualidade de vida, as mulheres apresentam a mesma taxa de internamento e maior sobrevida em relação aos homens, assim como o risco de morte súbita, também, é a metade do encontrado entre os homens (DEWAN *et al.*, 2019). Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de ICFEp, os mais prevalentes são a idade avançada e a hipertensão arterial, embora haja evidência de que o tratamento da hipertensão arterial, quando a IC está instalada, tenha efeito positivo restrito. A obesidade ou sobrepeso está presente em 80%, ao passo que diabetes *mellitus* em 25-50% dos pacientes com ICFEp.

### 1.1.1 Alterações estruturais e funcionais cardíacas

As principais alterações estruturais durante o processo de envelhecimento são remodelamento vascular, atrial e ventricular, estenose da válvula aórtica e alterações no pericárdio. Assim, como pontos mais relevantes dessas alterações podemos destacar:

- a) O envelhecimento leva ao enrijecimento das artérias pelo aumento da fibrose em suas camadas, principalmente, pelo estresse oxidativo, encurtamento de telômeros, disfunção mitocondrial, diminuição de óxido nítrico, processos inflamatórios crônicos, aumento da matriz celular e migração de células musculares lisas da camada média para a subendotelial. Estima-se que a espessura dos vasos aumente de uma a três vezes dos 20 aos 90 anos. Tal aumento de espessura e rigidez vasculares elevam a resistência ao fluxo sanguíneo e contribuem para o aumento da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso (OBAS e VASAN, 2018);
- b) Remodelamento atrial: o aumento do volume dos átrios é a maior alteração estrutural presente nas câmaras cardíacas, sendo correlacionado, principalmente, com a crescente fibrose decorrente do envelhecimento, resultando em distúrbios de condução elétrica, arritmias atriais, tais como fibrilação e *flutter*, e disfunção contrátil atrial (LIU *et al.*, 2013);
- c) Remodelamento ventricular: é a principal alteração estrutural no ventrículo esquerdo com o envelhecimento, há aumento da espessura de suas paredes, diminuição do volume diastólico final e aumento do índice de massa. Os

mecanismos moleculares envolvidos são os mesmos que atuam no envelhecimento dos vasos. Há um decréscimo da população de miócitos, hipertrofia das células restantes e aumento de fibrose cardíaca. Com o envelhecimento é comum encontrar, em estudos histológicos, a presença de deposição de amiloide, especialmente, acima de 85 anos (MOHAMMED *et al.*, 2014). Concomitantemente ao aumento da espessura das paredes ventriculares, há diminuição da cavidade levando à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (LIEB *et al.*, 2009);

d) Estenose da válvula aórtica, denominada de valvulopatia, se caracteriza pela degeneração da válvula em processo fisiopatológico muito semelhante ao da aterosclerose e com esta divide os mesmos fatores de risco, sendo mais prevalente em idosos. A principal causa para alteração valvar é a disfunção do endotélio, causada pelo estresse mecânico, inflamação crônica e fibrose, fatores que culminam com a calcificação do anel valvar e de suas valvas (YUTZEY *et al.*, 2014);

e) Pericárdio: as duas maiores alterações são aumento da fibrose e presença de células gordurosas que expressam e sintetizam várias moléculas inflamatórias, contribuindo para a fibrose atrial e arritmias, principalmente, as atriais (OBAS e VASAN, 2018).

Além dessas alterações estruturais, modificações funcionais, também, afetam o coração do idoso. A função diastólica do ventrículo esquerdo declina com o avançar da idade pela redução do relaxamento ventricular durante a diástole, em consequência do aumento da rigidez ventricular. Esta é a razão pela qual a idade é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Dos 65 aos 85 anos a prevalência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada dobra em mulheres. Se por um lado, a função diastólica decresce com a idade, o mesmo pode não ser observado com a função sistólica do ventrículo esquerdo em repouso (FERIDOONI, DIBB e HOWLETT, 2015).

Embora as alterações estruturais e funcionais presentes no coração e nos vasos não possam ser interrompidas, há medidas farmacológicas e intervenções não-farmacológicas que podem desacelerar tais alterações deletérias, com destaque para a prática de exercícios físicos. A adoção de um estilo de vida

fisicamente ativo ao longo da vida relaciona-se com aumento do volume sistólico, melhora da função diastólica, diminuição da rigidez arterial e da mortalidade cardiovascular (LI e SIEGRIST, 2012), além de conferir proteção contra os radicais livres, via aumento da expressão de superóxido dismutase. Durante o envelhecimento ocorre uma redução de ~30% da massa do miocárdio, via apoptose e necrose, ao passo que o exercício físico pode contribuir para a redução da apoptose celular, via aumento de expressão gênica antiapoptose (GIELEN, SCHULER e ADAMS, 2010). Portanto, a prática de exercícios físicos tem sido considerada estratégia terapêutica bastante promissora para desacelerar a progressão de doenças e do envelhecimento.

O exercício físico também traz benefícios para a prevenção e tratamento de fatores de risco cardiovasculares, tais como dislipidemia, diabetes *mellitus*, obesidade e hipertensão arterial. Tromp e colaboradores (2017), em estudo retrospectivo com pacientes portadores de IC, demonstraram que, dos 33 parâmetros metabólicos analisados, a proteína C-reativa foi o biomarcador mais prevalente em ICFEp, reforçando o importante papel da inflamação na fisiopatologia da doença (TROMP *et al.*, 2017). Cunha et al. (2021), mediante um ensaio clínico randomizado e controlado, revelaram que 12 semanas de exercício físico resistido em mulheres acima de 60 anos foram suficientes para aumentar HDL-c e reduzir a glicemia, colesterol total, LDL-c e proteína C-reativa.

### **1.1.2 Impacto da insuficiência cardíaca no sistema público de saúde nacional**

A IC consome boa parte dos recursos do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Em 2015, o infarto do miocárdio representou o mais alto custo financeiro (R\$ 22,4 bilhões/6,9 bilhões de dólares), seguido da IC (R\$ 22,1 bilhões/6,8 bilhões de dólares), hipertensão (R\$ 8 bilhões/2,5 bilhões de dólares) e, finalmente, fibrilação atrial (R\$ 3,9 bilhões/1,2 bilhão de dólares) (STEVENS *et al.*, 2018).

O crescimento da prevalência da ICFEp poder gerar consequências desastrosas para a qualidade de vida, em virtude da presença limitante de sintomas, tais como dispneia, fadiga para pequenos esforços, prejuízos para as atividades da vida diária, diminuição de força muscular, frequentes

internamentos, aumento de mortalidade e elevação dos custos do sistema de saúde (SACHDEV *et al.*, 2023). O tratamento farmacológico da ICFEp, embora reduza a congestão, não é capaz de livrar os pacientes da sensação de fadiga e dispneia, interferindo pouco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (SACHDEV *et al.*, 2023).

A maioria dos estudos clínicos envolvendo fármacos para tratamento da ICFEp não conseguiu atingir seus objetivos primários, ou seja, redução da taxa de mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC (PITt *et al.*, 2014; SOLOMON *et al.*, 2019). Tais estudos, também, não demonstraram eficácia para a melhoria do desempenho em teste de caminhada e para o aumento do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ). De forma similar, estudos com intervenção farmacológica usando candesartana cilexetil, digoxina, nebivolol, irbesartana, perindopril, carvedilol e sildenafil não revelaram benefícios para desfecho combinado de diminuição de mortalidade cardiovascular e internação por IC (PARIKH *et al.*, 2018).

Entretanto, recentemente, dois estudos encontraram respostas positivas em relação aos desfechos primários (mortalidade cardiovascular e internações por IC) (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2021). Tais investigações testaram uma nova classe de medicamentos, os inibidores do receptor SGLT2. Os estudos clínicos foram prospectivos, duplo cego e controlados por placebo. Ambos os estudos, EMPEROR-Preserved (ANKER *et al.*, 2021) e DELIVER (SOLOMON *et al.*, 2021), demonstraram redução tanto no número de internações por IC quanto na taxa de mortalidade cardiovascular. No estudo EMPEROR-Preserved foram analisados 6.263 pacientes com ICFEp com seguimento médio de 2,3 anos, com internação ou morte cardiovascular de 16,4% no grupo tratado com empaglifozina e 19,5% no grupo placebo, resultando em diminuição do risco relativo para os eventos primários em 18%. A análise dos dados nos permite concluir que a taxa média de mortalidade cardiovascular ou internação por IC foi de 7,13% por ano no grupo tratado, corroborando a gravidade da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A redução de 18% no risco relativo e no número necessário de tratamento para evitar um evento primário (NNT) em 2,3 anos demonstra que, embora esta seja a única classe de medicamentos que diminui os eventos

primários, os inibidores do SGLT2 representam um avanço ainda discreto na diminuição destes eventos.

Considerando a alta prevalência de ICfEp em idosos, a grande dificuldade no tratamento farmacológico e o elevado impacto negativo na qualidade de vida, sobrevida, na independência para as atividades da vida diária, além do alto custo de internações, a busca por medidas de prevenção primária e alternativas ao tratamento medicamentoso da ICfEp que tenham grande alcance na população idosa e que sejam fáceis de implementar é de fundamental importância.

Entre as estratégias alternativas que apresentam potencial para amenizar o aumento da prevalência e atenuar as desastrosas consequências da ICfEp podemos destacar a prática de exercícios físicos (GOBBO *et al.*, 2015; LI e SIEGRIST, 2012; PU *et al.*, 2001). Considerando que o treinamento resistido (TR) tem sido recomendado para a redução de fatores de risco cardiovascular em idosos (CUNHA *et al.*, 2023), além de prevenir sarcopenia e diminuir a fragilidade (ARNETT *et al.*, 2020), é possível que este tipo de treinamento possa ser uma alternativa bastante interessante para a prevenção e o tratamento da ICfEp. Portanto, estudos nessa direção são necessários, uma vez que existe uma enorme lacuna nessa área do conhecimento, em virtude da ausência de estudos de prevenção primária, utilizando o TR como a principal forma de intervenção.

### **1.1.3 Efeitos do exercício físico sobre parâmetros cardíacos estruturais e funcionais**

As diretrizes atuais para o tratamento da IC indicam o exercício físico como uma ferramenta importante para a melhoria da qualidade de vida, redução das taxas de mortalidade cardiovascular e no número de internações, sendo também importante para o controle de fatores de risco, tais como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e obesidade. No entanto, não há distinção entre ICPEp e ICfEr nos estudos publicados, embora a fisiopatologia destas doenças seja completamente diferente. A maioria das recomendações emanam de exercícios supervisionados e aeróbios (ARNETT *et al.*, 2020; HEIDENREICH *et al.*, 2022; ROHDE *et al.*, 2018). Entretanto, estudos sobre exercício físico e o seu

impacto sobre eventos clínicos e a evolução da ICFEp são incipientes, além de bastante limitados metodologicamente.

Nesse sentido, Fukuta e colaboradores (2019) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise baseada em oito estudos randomizados e controlados, com protocolos envolvendo exercício físico, com 436 pacientes e com tempo de intervenção variando entre 12 a 24 semanas. Os resultados demonstraram aumento do  $VO_2$ máx, melhoria no desempenho em teste de caminhada dos 6 min e na qualidade de vida (avaliada por questionários), sem mudança nos parâmetros de função diastólica. Vale destacar que nenhum dos estudos incluídos adotou o TR com forma isolada de intervenção.

Guo et al. (2022), por sua vez, realizaram um meta-análise a partir de 16 estudos selecionados, com 597 indivíduos. Os resultados revelaram melhoria da qualidade de vida, aumento do  $VO_2$ máx, melhoria do desempenho em teste de caminhada dos 6 min e aumento do limiar anaeróbio. Os parâmetros ecocardiográficos estudados foram volume diastólico final indexado, velocidade de fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo/velocidade do fluxo de sangue na contração atrial (E/A), o *doppler* tecidual medial (E'), volume indexado do átrio esquerdo e relação E/E'. Destes parâmetros somente o E/E' apresentou melhoria, sugerindo ser este o parâmetro mais sensível para avaliação da função diastólica em pacientes com ICFe. Somente dois dos 16 estudos incluídos na revisão sistemática utilizaram exercícios resistidos como forma de intervenção, contudo, apenas como parte do programa de treinamento.

Sachdev et al. (2023) analisaram todos os trabalhos randomizados publicados desde 2010 sobre tratamento de ICFe. Os critérios para inclusão dos estudos foram a presença de medida da aptidão aeróbia como desfecho principal e apresentação separada dos resultados para os grupos com ICFe e ICFe. De todos os estudos randomizados e controlados somente 11 atenderam aos critérios de inclusão preestabelecidos sendo, portanto, selecionados. Embora a melhoria da aptidão aeróbia tenha sido reportada, apenas dois estudos incluíram o exercício resistido como parte do treinamento prescrito (EDELHANN et al., 2017; KALTSATOU et al., 2014).

Edwards et al. (2023), na tentativa de encontrar uma melhor forma de prescrição de exercícios para pacientes com ICFe, realizaram uma revisão sistemática baseada em estudos publicados de 1990 até 2021. Dos 17 estudos

selecionados, somente quatro apresentavam dados comparativos de exercícios de alta (79-89% da frequência cardíaca máxima) e moderada intensidade (55 a 69% da frequência cardíaca máxima) ou, ainda, a combinação de intensidade moderada com exercícios resistidos. Portanto, pouco se sabe sobre o papel isolado do TR em pacientes com ICFEp.

Considerando que a ICFEp é uma doença complexa, com múltiplos fatores de risco e tem como desordens centrais a alteração cardíaca e da função endotelial provocadas pelo envelhecimento e por diversas comorbidades, a prática de exercícios físicos parece ser a única estratégia com potencial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes (GEVAERT *et al.*, 2019). Além disso, um programa de exercícios físicos instituído como prevenção primária pode retardar ou, até mesmo, evitar a ICFEp. Embora a prevalência de ICFEp seja maior em mulheres, a maioria dos estudos apresentam maior participação dos homens. Portanto, acreditamos que a condução de estudos envolvendo a prática de TR em mulheres pode auxiliar, especialmente na prevenção e tratamento de ICFEp, além de gerar informações valiosas para análise da função cardíaca e endotelial.

## 1.2 Objetivos

Considerando que a presente tese foi estruturada no modelo escandinavo, pelo qual a contextualização do problema deu origem ao estabelecimento de diferentes objetivos, que por sua vez são analisados a partir da redação de artigos científicos, a proposta envolverá a redação de dois artigos originais, cujos objetivos específicos serão:

**Artigo 1:** Analisar o efeito de 24 semanas de TR sobre parâmetros morfofuncionais cardíacos em mulheres idosas.

**Artigo 2:** Analisar o efeito de dois anos de acompanhamento sobre a função cardíaca, composição corporal, força muscular, aptidão funcional, biomarcadores metabólicos em mulheres idosas submetidas a TR.

### 1.3 Hipóteses

Baseado nas informações disponíveis na literatura até o presente momento e de acordo com o nosso conhecimento, nenhum estudo analisou a eficácia do TR quando usado como intervenção exclusiva, sobre parâmetros cardíacos morfofuncionais em idosos saudáveis. Considerando que o TR é o modelo de exercício físico mais recomendado para a população, em virtude dos inúmeros benefícios promovidos sobre a saúde e a qualidade de vida (FRAGALA *et al.*, 2019), resta saber se tais benefícios se estendem ou não ao coração, em períodos de intervenção mais curtos e mais longos.

Diante disso, nossas principais hipóteses são de que o TR pode ser uma estratégia eficaz para melhorar parâmetros morfofuncionais cardíacos em mulheres idosas e um período de 24 semanas de intervenção já seria suficiente para gerar tais benefícios. Além disso, um período de acompanhamento mais longo (dois anos) poderá proporcionar preservação ou melhoria dos efeitos proporcionados ao coração, de forma associada com a melhoria na força muscular, aptidão funcional, composição corporal e biomarcadores metabólicos.

## **CAPÍTULO 2 – MÉTODOS**

### **2.1 Delineamento experimental**

O presente estudo faz parte do projeto de pesquisa denominado *Active Aging Longitudinal Study*, iniciado em 2012, cujos propósitos incluem a análise da eficácia e eficiência de programas de TR supervisionados, estruturados e progressivos sobre desfechos neuromusculares, morfológicos, fisiológicos, metabólicos, cognitivos e comportamentais em mulheres idosas. Para tanto, dois experimentos foram conduzidos. O primeiro teve duração de 30 semanas, as três primeiras (semanas 1-3) e as três últimas (semanas 28-30) foram dedicadas as medidas, testes e avaliações, ao passo que as demais (semanas 4-27) foram destinadas as sessões de TR. As avaliações nutricionais ocorreram nas semanas 4-5 e 26-27. O segundo experimento contou com delineamento similar, contudo, as medidas, testes e avaliações foram realizadas na linha de base e no final de um e dois anos de acompanhamento. As avaliações nutricionais ocorreram nesse experimento nas duas primeiras e nas duas últimas semanas no primeiro e segundo ano de intervenção.

### **2.2 Participantes**

O recrutamento foi realizado por meio de anúncios em mídias sociais (*Whatsapp*, Facebook e Instagram) e divulgação entre as participantes que já faziam parte do projeto nos anos anteriores. Uma anamnese foi realizada, inicialmente, para conhecimento do histórico de saúde das voluntárias. Somente foram admitidas no estudo as voluntárias que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: idade > 60 anos; ser do sexo feminino; ser fisicamente independente; não ter disfunção cardíaca, ortopédica ou musculoesquelética que pudesse impedir a realização de exercícios físicos; não ser portadora de diabetes *mellitus* ou hipertensão não-controlada; não estar recebendo terapia de reposição hormonal; e estar afastada há pelo menos três meses da prática regular de exercícios físicos. Posteriormente, as participantes deveriam possuir um laudo favorável de um cardiologista liberando para praticar o TR sem restrições (teste de eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, entrevista pessoal e teste de

esforço em esteira quando necessário). A reduzida frequência ao TR (< 85% das sessões), a ausência aos testes, medidas e avaliações nos períodos pré-determinados e o envolvimento em outros programas de exercício físico durante o período experimental foram adotados como critérios de exclusão.

Todas as participantes receberam informações sobre a finalidade, os riscos e benefícios e, também, sobre procedimentos do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade (ANEXO A).

### **2.3 Antropometria**

A massa corporal foi mensurada em uma balança de leitura digital (Balmak Indústria e Comércio Ltda, Santa Bárbara d'Oeste, SP, Brasil), com escala de 0,1 kg, ao passo que a estatura foi determinada por meio de um estadiômetro acoplado à mesma, com escala de 0,1 cm, com selo do INMETRO, de acordo com os procedimentos descritos na literatura (GORDON, CHUNLEA e ROCHE, 1988). A partir dessas medidas, foi calculado o índice de massa corporal (IMC), por meio da razão entre a massa corporal e o quadrado da estatura, sendo a massa corporal expressa em quilogramas (kg) e a estatura em metros (m).

### **2.4 Composição corporal**

Exames de absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), com escaneamento de corpo inteiro, foram realizados em um equipamento Lunar, modelo NRL 419900 (GE Lunar, Madison, WI, USA), para determinação da massa isenta de gordura e osso (MIGO) de tronco, membros superiores e inferiores, gordura corporal absoluta e relativa, bem como a distribuição da gordura (androide e ginoide). Para tanto, as participantes foram instruídas a remover todos os objetos móveis contendo metal, antes de serem avaliadas. Durante o exame as participantes foram posicionadas na mesa do equipamento em decúbito dorsal. Os pés foram fixados paralelamente para imobilizar as pernas por meio de uma fita de velcro, enquanto as mãos foram mantidas na posição pronada dentro da região de varredura. A calibração do equipamento seguiu as recomendações do fabricante.

Um software específico gerou linhas padrão que separaram membros, tronco e cabeça, utilizando pontos anatômicos específicos determinados pelo fabricante. Um técnico de laboratório com experiência nesse tipo de exame realizou calibrações do equipamento, ajustes das linhas e as análises. Exames anteriores do nosso laboratório com 13 participantes do projeto conferiram confiabilidade satisfatória para todas as medidas realizadas ( $ICC \geq 0,98$ ).

## 2.5 Parâmetros cardiológicos

Os exames ecocardiográficos foram realizados de acordo com as diretrizes atuais de ecocardiografia (GOTTDIENER *et al.*, 2004; NAGUEH *et al.*, 2016), por um médico radiologista, em um delineamento cego. As medidas foram determinadas em um equipamento de ultrassom Philips, modelo iE33 (Philips Medical Solutions, Noord Brabant, Holanda), equipado com transdutor S5-1 e X5-1. As dimensões, os volumes e a massa do ventrículo esquerdo das câmaras cardíacas foram analisadas. As velocidades de influxo mitral foram avaliadas por *doppler* pulsado no corte apical das quatro câmaras, com o volume da amostra sendo posicionado entre as pontas dos folhetos mitrais e as velocidades sendo registradas no final da expiração. Adicionalmente, as velocidades do *doppler* tecidual foram adquiridas no final da expiração, no corte apical das quatro câmaras, com a amostra posicionada no anel mitral septal e lateral para determinação das velocidades sistólica (S') e diastólica precoce (E'). Para todos os parâmetros, a média de três batimentos cardíacos consecutivos foi registrada.

A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada de acordo com as diretrizes de consenso da EAE/ASE sobre avaliação da função diastólica (GOTTDIENER *et al.*, 2004). A avaliação consistiu da determinação das velocidades de pico diastólica precoce (E) e tardia (A) do influxo mitral, tempo de desaceleração do enchimento ventricular esquerdo precoce (DT), relação E/A, velocidades diastólicas precoces do miocárdio no lado septal e lateral do anel mitral (E' septal, E' lateral e relação E/E' - média de E' septal e E'' lateral). O volume do átrio esquerdo (AE) foi determinado pela técnica de soma de discos (biplano modificado). A borda interna do AE foi traçada, excluindo a área sob o anel da VM, as veias pulmonares e o apêndice do AE, dos cortes apicais de quatro e duas câmaras.

## 2.6 Aptidão funcional

O teste de caminhada de seis minutos (TC6min) foi utilizado como indicador de aptidão cardiorrespiratória. Cada participante percorreu a maior distância possível, sem correr, em torno de um trajeto retangular (4,6 x 18,4 m, perímetro total: 46,0 m) demarcado com fitas e cones no chão. Um avaliador cronometrou o tempo de duração do teste e calculou a distância total percorrida, com precisão de um metro.

Para avaliação da aptidão funcional foram adotados mais três testes motores: teste de caminhada de 4 m, teste de agilidade de caminhada e teste sentar-se e levantar da cadeira por 30 s (RIKLI e JONES, 2013). Para o teste de caminhada de 4 m, três avaliadores utilizaram cronômetros para medir o tempo gasto pelas participantes para percorrer um trajeto de 4 m na velocidade normal de caminhada. Fitas adesivas no chão demarcaram essa distância com remendos adicionais de 2 m antes e depois do remendo principal de 4 m. As participantes caminharam 8 m completos, mas apenas o tempo gasto para caminhar 4 m do meio foi cronometrado com aproximação de 0,01 s. As participantes completaram três tentativas, sendo registrado o valor médio entre as tentativas. Para o teste de agilidade, as participantes foram sentadas em uma cadeira apoiada em uma parede, com as costas em contato com o encosto, os pés totalmente apoiados no chão e as mãos apoiadas nas coxas. As participantes foram solicitadas a levantar-se, caminhar ao redor de um cone a uma distância de 3 m em frente à cadeira, retornar à cadeira e sentar-se. As participantes foram instruídas a completar o trajeto no menor tempo possível, sem correr. O tempo foi registrado com precisão de 0,01 s com um cronômetro do movimento inicial para se levantar da cadeira até o retorno para sentar-se, novamente. As participantes completaram três tentativas, sendo registrada a melhor tentativa. Para o teste sentar-se e levantar da cadeira de 30 s, as participantes foram posicionadas sentadas em uma cadeira apoiada em uma parede, com as costas em contato com o encosto, os pés totalmente apoiados no chão e as mãos cruzadas para repousar sobre os ombros opostos. As participantes realizaram o máximo de repetições possíveis em 30 s.

## 2.7 Bioquímica sanguínea

Coletas de sangue venoso (14 ml) foram realizadas na porção antecubital, no período matutino, após jejum de 12 h, por um experiente técnico de laboratório, em sala adaptada para este fim, para a determinação dos seguintes biomarcadores: glicose, hemoglobina glicada, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, colesterol total, proteína C-reativa ultrasensível (PCR) e N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-Pro-BNP). As dosagens foram realizadas em laboratório especializado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Para a coleta de sangue, as participantes permaneceram sentadas em uma cadeira, com o antebraço apoiado sobre um suporte, localizado aproximadamente na altura dos ombros. Após o braço ser garroteado no ponto médio do úmero foi realizada a assepsia com algodão embebido em álcool 70%. A punção foi realizada com agulha descartável de 25 X 8 mm no referido local. O sangue venoso foi aspirado em quatro tubos de coleta a vácuo (dois tubos com gel separador, um tubo com fluoreto e um tubo com EDTA como anticoagulantes e conservantes). As agulhas foram descartadas, seguindo o disposto nos procedimentos operacionais padrão do laboratório clínico, assim como todos os outros materiais descartáveis contaminados, tanto no procedimento de coleta, quanto nas análises sanguíneas. As amostras e centrifugadas por 10 min a 3.000 rpm para separação do soro e/ou plasma. Imediatamente após a coleta, foram determinadas as concentrações de triglicerídeos, colesterol total e sua fração HDL-c, proteína PCR-us e glicose em um auto-analisador bioquímico Dimension RxL Max (Siemens Healthcare Diagnostics, Malvern, PA, USA) de acordo com métodos consagrados na literatura especializada, seguindo os protocolos recomendados pelos fabricantes, utilizando-se kits Siemens. Para a determinação de LDL-c foi utilizada a seguinte equação (FRIEDEWALD, LEVY e FREDRICKSON, 1972):  $LDL-c = CT - HDL-c + (triglicerídeos/5)$ . Para as demais análises, o soro foi liquotado e armazenado em freezer a -80°C (Indrel®) até a realização do doseamento. A dosagem de NT-Pro-BNP foi realizada por eletroquimioluminescência, em um analisador Cobas 8000, especificamente no módulo de imunoensaio Cobas e801, kit Elecsys proBNP II Roche (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, Alemanha).

## 2.8 Força muscular

A força dinâmica máxima foi avaliada por meio de testes de 1RM executados nos exercícios *chest press*, cadeira extensora e rosca *scott*, respectivamente. Três sessões de testes de 1RM foram realizados em cada momento das avaliações, separadas por 48-72 h. Três pesquisadores experientes supervisionaram todas as sessões para a segurança e integridade das participantes. A técnica de execução de cada exercício foi padronizada e continuamente monitorada para garantir a confiabilidade das medidas. Para cada sessão de teste, as participantes realizaram um aquecimento específico (10-15 repetições), em cada exercício, com aproximadamente 50% da carga estimada para a primeira tentativa. No primeiro dia de testes, a carga selecionada foi baseada na experiência dos pesquisadores, na carga utilizada individualmente na familiarização e na percepção da dificuldade (esforço) em que os sujeitos realizaram o aquecimento. Durante os testes de 1RM, as participantes foram incentivadas a tentarem executar duas repetições com a carga selecionada. Incentivo verbal, acompanhado de palmas, foi fornecido as participantes pelos avaliadores em todas as tentativas, nos diferentes exercícios (NUNES *et al.*, 2020). Nas situações cujas tentativas foram executadas com sucesso, a carga foi aumentada para a próxima tentativa na ordem de 2-10%. Por outro lado, nas situações cujas tentativas não foram executadas com sucesso, a carga foi reduzida na mesma proporção. O período de descanso foi de três a cinco minutos entre cada tentativa e cinco minutos entre os exercícios. A carga para a primeira tentativa, na segunda e terceira sessão de testes foi a carga máxima obtida individualmente em cada exercício na sessão anterior. O valor de 1RM em cada exercício foi registrado como a carga mais alta levantada em uma única ação voluntária máxima concêntrica e excêntrica nas três sessões de testes (AMARANTE DO NASCIMENTO *et al.*, 2013). Os valores de erro padrão de medida (EPM) e o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) obtidos da atual amostra foram satisfatórios para o *chest press* (EPM = 1,7 kg; CCI = 0,98), cadeira extensora (EPM = 2,0 kg; CCI = 0,97) e rosca *scott* (EPM = 0,4 kg; CCI = 0,99).

## **2.9 Treinamento resistido**

O programa de treinamento foi estruturado com a finalidade de proporcionar melhoria da força e da massa muscular em idosos (ACSM, 2009). Todas as participantes foram supervisionadas individualmente por profissionais e estudantes de Educação Física com experiência em TR (dois por exercício), na tentativa de manter a qualidade de execução dos exercícios e garantir a segurança das participantes. O programa de TR foi executado em máquinas e pesos livres (Ipiranga Fitness, Presidente Prudente, SP, Brasil) e incluiu oito exercícios para os diferentes segmentos corporais (braços, pernas e tronco). As participantes realizaram três séries de 8-12 ou 10-15 repetições, de acordo com o período de treinamento. A ordem de execução dos exercícios e o número de repetições foi modificado a cada 12 semanas para evitar o platô adaptativo. As participantes foram instruídas a manterem a velocidade de execução dos movimentos na razão de 1:2 (ação muscular concêntrica e excêntrica, respectivamente). O intervalo de descanso entre as séries foi de um a dois minutos, ao passo que o intervalo de transição entre os exercícios foi de dois a três minutos. Durante todo o período de treinamento, as cargas foram ajustadas individualmente em cada exercício sempre que o limite superior de repetições da zona-alvo estabelecida fosse atingido (8-12 ou 10-15 repetições) por duas sessões consecutivas, nas três séries. Os aumentos de carga foram na ordem de 2% a 5% para os exercícios de membros superiores e 5% a 10% para os exercícios de membros inferiores, conforme as recomendações da literatura (ACSM, 2009).

## **2.10 Hábitos alimentares**

A ingestão alimentar foi estimada a partir de recordatórios de 24 h, nas duas primeiras e nas duas últimas semanas de cada etapa do estudo, de forma similar nos dois experimentos. As entrevistas foram realizadas em três dias não consecutivos, com informações relativas a dois dias no meio da semana e outro do final de semana. Para auxiliar as entrevistas, foi utilizado um registro fotográfico padronizado contendo fotos dos alimentos e porções. O valor energético total e a quantidade de macronutrientes ingeridos foram calculados por meio do programa de análise nutricional Virtual Nutri Plus (Keeple, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). Todos

os alimentos não encontrados no banco de dados do programa foram adicionados nas tabelas de alimentos. O programa estatístico do método de fontes múltiplas foi utilizado para reduzir erros na estimativa do consumo alimentar habitual (<https://msm.dife.de>). Esse programa gera informações sobre a ingestão habitual estimada, a partir da combinação das probabilidades, usando repetições de recordatórios alimentares de 24 h (HAUBROCK *et al.*, 2011).

## 2.11 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011), de modo que adotamos um poder estatístico (probabilidade de erro  $1 - \beta$ ) de 0,80, um tamanho de efeito  $F = 0,27$  e um nível  $\alpha$  geral de 0,05. Uma amostra de 66 sujeitos foi indicada de acordo com o delineamento adotado nos dois experimentos. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para análise da distribuição dos dados. As características gerais das participantes foram comparadas por meio ANOVA *one-way* e qui-quadrado, para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Análise de covariância (ANCOVA) da diferença bruta entre as medidas pré e pós-intervenção foi empregada para comparar as mudanças dentro e entre os grupos, com os valores de linha de base usados como covariável. A interpretação dos dados foi baseada no intervalo de confiança de 95%, ou seja, quando o IC95% do delta bruto não se sobrepôs a 0, houve uma diferença significativa entre a pontuação da linha de base. Embora tenhamos apresentado dados ajustados e não ajustados pela ANCOVA para os desfechos principais, as interpretações estatísticas foram feitas com base nos resultados da ANCOVA. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%. O tamanho do efeito foi calculado como a média pós menos a média pré dividida pelo desvio-padrão agrupado (COHEN, 1988). Tamanho do efeito de 0,00–0,19 foi considerado trivial, 0,20–0,49 foi considerado pequeno, 0,50–0,79 foi considerado moderado e  $\geq 0,80$  foi considerado grande. Os dados foram analisados pelo software Statistica para Windows, versão 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

## **CAPÍTULO 3 – RESULTADOS**

### **3.1 Artigo original 1**

#### **RESISTANCE TRAINING IMPROVES MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS IN THE HEART OF OLDER WOMEN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

**Running title:** Resistance training and cardiac parameters

## Abstract

**Purpose:** This investigation aimed to determine the effect of 24 weeks of resistance training (RT) on cardiac function in older women. **Methods:** Seventy-three physically independent older women ( $\geq 60$  years), were selected for this investigation. Participants were randomized into a training group (TG,  $n = 38$ ) and a control group (CG,  $n = 35$ ). The RT program was conducted over 24 weeks and consisted of three sessions a week, on nonconsecutive days, in the morning hours. Participants performed eight exercises for the whole body in three sets of 8-12 repetitions. The tissue doppler echocardiography was performed according to current guidelines before and after 24 weeks by an experienced echocardiographer blinded to patient status and group assignment. One-repetition maximum (1-RM) tests were used for assessing muscular strength. **Results:** A group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for left ventricular end-diastolic volume (TG = -8.3% vs. CG = -0.6%), left ventricular end-systolic volume (TG = -10.6% vs. CG = +1.1%), and left atrial volume index (TG = -9.1% vs. CG = +3.9%). A main time effect ( $P < 0.05$ ) was found for left ventricular mass index (TG = +4.9% vs. CG = -0.6%), septal thickness (TG = +3.3% vs. CG = -1.7%), left ventricular ejection fraction (TG = +3.7% vs. CG = -0.5%), E'/E septal (TG = -4.8% vs. CG = +0.5%), deceleration time (TG = -4.1% vs. CG = +3.9%), E septal (TG = +4.6% vs. CG = -0.6%), and E lateral (TG = +5.2% vs. CG = -1.1%). **Conclusion:** These results suggest that 24 weeks of RT improves cardiac morphofunctional characteristics and both diastolic and systolic functions.

**Keywords:** diastolic function, cardiac morphological, aging, cardiovascular, strength training.

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality worldwide, affecting particularly older women (PAGIDIPATI E GAZIANO, 2013). Several epidemiological studies have shown that women often outlive males almost everywhere in the globe, a condition that contributes to more co-morbid conditions and major illnesses, which negatively affects their quality of life. Of note, a number of CVD risk factors seem to get worse after menopause (MALTAIS, DESROCHES e DIONNE, 2009; MOSCA *et al.*, 2007; ROSSI *et al.*, 2005), and alterations in cardiac morphofunctional variables are independent predictors of CVD events and mortality (LAKATTA e LEVY, 2003; OBAS e VASAN, 2018) in this population.

Furthermore, some deleterious effects of aging on cardiac functions deserve to be highlighted, such as decreased autophagy which, in turn, is related to cardiac hypertrophy; increased oxidative stress that has a profibrotic role in cardiac tissues; increased fibrosis; atrial and ventricular remodeling (fibrosis in the left atrial myocardium, increased wall thickness and reduced of left ventricular end-diastolic dimensions); consequently, these and other age-related alterations play a significant role in the development of diastolic dysfunction in this population (OBAS e VASAN, 2018). Additionally, aging is associated with a wall thickness increase, whereas ventricular contractility decline can be observed (LAKATTA e LEVY, 2003). Although there is currently no recognized gold standard method to reduce the negative effects of aging on cardiac morphofunctional function, several pharmaceutical and physical activity treatments may reduce negative occurrences in older adult individuals (HOLLAND *et al.*, 2011).

The use of physical exercise is a promising adjunct treatment that has the potential to slow the progression of the disease, since it minimizes the need for medication and functional limitations, improving the quality of life (ROH *et al.*, 2016). Resistance training (RT), one of various exercise modalities, has been strongly advised for reducing cardiovascular disease risk factors in older individuals, such as glucose levels, body fat, and C-reactive protein, as well as for enhancing lipid profiles (CUNHA *et al.*, 2019, 2021). To the best of our knowledge, the only investigation that has examined the impact of RT on cardiac function in older individuals failed to find any modifications in women with chronic

heart failure after 10 weeks of intervention (PU *et al.*, 2001). In patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF) on diastolic function, structured exercise training (endurance plus RT), induced improvement in physical function and quality of life, and these benefits were associated with atrial reverse remodeling and improved left ventricular diastolic function (morphological and functional parameters) (EDELMANN *et al.*, 2011). The results revealed an improvement in physical function and quality of life, and these benefits were associated with atrial reverse remodeling and improved left ventricular diastolic function (morphological and functional characteristics). In contrast, no improvements in cardiac parameters were found in an eight-week intervention with endurance training plus RT in patients after a one-month acute myocardial infarction (FONTES-CARVALHO *et al.*, 2015). Overall, it is very challenging to identify a reason for the lack of effect on cardiac function in these precious studies, but one possible explanation for the lack of effectiveness is that the experimental protocol was just eight weeks long, which may be not long enough for producing alterations in diastolic function. Therefore, additional long-term randomized clinical trials are warranted in order to verify the effectiveness of RT as a strategy for preventing cardiovascular clinical conditions in older persons. As a result, the purpose of this investigation was to investigate the effects of 24 weeks of RT on the cardiac morphofunctional features of older women.

## **MATERIALS AND METHODS**

**Study overview.** The present investigation is part of the “Active Aging Longitudinal Study,” a research project designed to analyze the effects of supervised, structured, and progressive RT programs on neuromuscular, morphological, physiological, metabolic, behavioral, and cognitive outcomes in older women. This randomized controlled trial had a total duration of 30 weeks. Echocardiography measurements, biochemical analysis, and muscular strength tests were performed pre- and post-intervention (weeks 1-3 and 28-30). Twenty-four weeks were adopted for the supervised RT program (weeks 4-27).

**Participants.** The participants were recruited through television, radio, and newspaper announcements and social media (Whatsapp, Facebook, and Instagram). Volunteers completed detailed health history questionnaires and were subsequently admitted to the investigation if they met the following inclusion

criteria: females aged  $\geq 60$  years; physically independent; had no cardiac, orthopedic, or musculoskeletal dysfunction that could impede physical exercise; not having uncontrolled diabetes mellitus or hypertension; and not be involved in the practice of regular physical activity performed more than once a week over the three months before the start of the investigation. Meanwhile, eligible participants should present cardiologist medical clearance (resting 12-lead electrocardiogram test, personal interview, and treadmill stress test when deemed necessary) to attend RT without restriction. One hundred-five older women were interviewed, and eighty-two were selected and divided into two groups, a training group (TG,  $n = 41$ ) and a control group (CG,  $n = 41$ ). Nine participants dropped out of the experiment during the follow-up period (TG,  $n = 3$  vs. CG,  $n = 6$ ). Therefore, the final sample comprised 73 older women (TG,  $n = 38$  vs. CG,  $n = 35$ ). Participants in the control condition agreed to maintain their usual lifestyle without attending any structured exercise or behavioral training during this intervention period. Figure 1 shows the flowchart and timeline of this investigation.

**\*\*\*INSERT FIGURE 1 NEAR HERE\*\*\***

Based on data from previous studies (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011), we adopted an a priori sample size for the F test (within-between interaction) calculated using G\*Power (version 3.1.9.7, Universitat Kiel, Germany). Based on a statistical power ( $1-\beta$  error probability) of 0.80, an effect size  $F = 0.27$ , and an overall  $\alpha$  level of 0.05, a sample size of 66 individuals was required for this investigation. Participants signed a written informed consent after receiving a detailed description of the investigation procedures. All investigation procedures were approved by the institutional research committee (no. 4.663.555/CAAE: 30300420.1.0000.5231) in accordance with the Declaration of Helsinki. Subjects provided a written informed consent form before participation.

**Doppler-echocardiography.** Echocardiography exams were performed according to current guidelines (GOTTDIENER *et al.*, 2004), at baseline and the end of the investigation, by an experienced echocardiographer blinded to patient status and group assignment using a Philips ultrasound machine, model iE33 (Philips Medical Solutions, Noord Brabant, The Netherlands), equipped with S5-

1 and X5-1 transducer. According to current recommendations, cardiac chamber dimensions, volumes, and left ventricular mass were measured. Mitral inflow velocities were assessed using pulsed-wave Doppler in the apical four-chamber view, with the sample volume placed between the tips of the mitral leaflets; velocities were recorded at end-expiration. Tissue Doppler velocities were acquired at end-expiration, in the apical four-chamber view, with the sample positioned at the septal and lateral mitral annulus for determination of systolic (S'), early diastolic (E'), and late diastolic (A') velocities. Pulsed wave Doppler velocities at the upper right pulmonary vein were also recorded. For all variables, the average of three consecutive heartbeats was recorded.

Left ventricular diastolic function was assessed according to the EAE/ASE consensus guidelines on diastolic function evaluation (GOTTDIENER *et al.*, 2004), which included determination of peak early (E) and late (A) diastolic mitral inflow velocities, deceleration time of early left ventricular filling (DT), E/A ratio, myocardial early diastolic velocities at the septal and lateral side of the mitral annulus (E'septal, E'lateral, E'mean), E/E' ratio (including septal, lateral, and mean E/E'), pulmonary vein flow analysis (to calculate the Ard-Ad relation: the time difference between the duration of the atrial reverse wave of the pulmonary flow—Ard—and the mitral A-wave duration), and isovolumetric relaxation time (IVRT).

**Dietary intake.** The 24-hour dietary recall method was used to analyze the participants' habitual intake throughout the investigation. Assessments were performed on three non-consecutive days of the week, in the first and last two weeks of each intervention phase. During the interviews, a photographic manual of food portion size was presented to the participants to improve the quality of food intake reports. Homemade measurements of the nutritional values of food were converted into grams and milliliters by the online software Virtual Nutri Plus (Keeple®, Rio de Janeiro, RJ, Brazil) for diet analysis. All foods not found in the program database were added to food tables.

**Muscular strength.** Maximal dynamic strength was evaluated using one-repetition maximum (1RM) tests on the chest press, leg extension, and preacher curl exercises (Ipiranga Fitness, Presidente Prudente, SP, Brazil), respectively, following standard procedures (AMARANTE DO NASCIMENTO *et al.*, 2013; NUNES *et al.*, 2020). Three 1RM testing sessions were performed in the morning, separated by 48-

hour intervals. In each session, participants completed a warm-up of 10-15 repetitions before each exercise with approximately 50% of the estimated load to the first attempt, followed by three maximal attempts. For the first day of testing, the first selected load was based on the researchers' experience and perception of the difficulty (effort) with which participants performed the warm-up. If the first attempt was completed, the load was added for the subsequent attempts (3-10% of the previous effort). If an attempt was unsuccessful, the load was removed in the same proportion. The rest period was three to five minutes between attempts and five minutes between exercises. The load for the first attempt in the second and third sessions was the maximal obtained in the previous session. Participants were encouraged to perform two repetitions with the selected load during each effort in the three exercises. The 1RM was recorded as the heaviest load lifted in which participants could complete only one voluntary muscle action among the three sessions. In addition, a total muscular strength score was calculated as the sum of the highest scores in each of the three exercises. Two experienced researchers supervised each exercise during testing sessions to standardize technique reliability and ensure the safety of participants. Standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficient (ICC) were satisfactory for chest press (SEM = 1.7 kg; ICC = 0.98), leg extension (SEM = 2.0 kg; ICC = 0.97), and preacher curl (SEM = 0.4 kg; ICC = 0.99).

**Resistance training program.** The RT program was performed over 24 weeks, three times per week (Mondays, Wednesdays, and Fridays), during the morning, in the University fitness facility. Participants were personally supervised by Physical Education professionals (1-2 supervisors per exercise) with substantial RT experience to ensure consistent and safe exercise performance. Throughout the intervention period, the RT program was carried out using machines and free weights (Ipiranga Fitness, Presidente Prudente, SP, Brasil).

Participants performed four exercises for the trunk and upper limbs (chest press, seated row, triceps pushdown, preacher curl) and four exercises for the lower limbs (horizontal leg press, leg extension, lying leg curl, seated calf raise) in three sets of 8-12 repetitions. The participants were instructed to inhale during the eccentric phase and exhale during the concentric phase while maintaining a constant movement velocity at a ratio of approximately 1:2 s (concentric and eccentric muscle actions, respectively). Rest intervals were 1-2 and 2-3 min

between sets and exercises, respectively. The training load was individually adjusted for each exercise weekly, according to the number of repetitions performed during the last training session, to ensure that the subjects kept performing at the ideal intensity for the repetition zone. In these situations, training loads were increased by 2-5% for upper-limb exercises and 5-10% for lower-limb exercises.

**Statistical analyses.** The Shapiro-Wilk test verified data distribution. Missing values were imputed with intention-to-treat analyses. Analysis of covariance (ANCOVA) of the raw difference between pre- and post-intervention measures was employed for comparing changes within- and between groups, with the baseline scores used as a covariate. Interpretation of data was based on a 95% confidence interval (i.e., when 95%CI of the raw delta did not overlap the 0, there was a significant difference between baseline scores). Although we presented both ANCOVA-adjusted and unadjusted data for the cardiac outcomes and muscular strength, statistical interpretations were made with results from the ANCOVA-adjusted models. For dietary intake, repeated-measures ANOVA was used. For all analyses, a  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant. An effect size of 0.00–0.19 was considered trivial, 0.20–0.49 small, 0.50–0.79 moderate, and  $\geq 0.80$  large (Cohen, 1992). The data were stored and analyzed in STATISTICA software v. 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

## RESULTS

Adherence to the RT program was satisfactory, with all subjects participating in at least 85% of the sessions. The general characteristics and medical history of the participants are described in Table 1. There was no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ) for all variables at baseline. Table 2 presents the macronutrients and energy intake for both groups. No changes were found between them ( $P > 0.05$ ).

**\*\*\*INSERT TABLE 1 NEAR HERE\*\*\***

**\*\*\*INSERT TABLE 2 NEAR HERE\*\*\***

Table 3 presents the results for muscular strength. Significant improvements were found for total strength (+31%, ES = 1.5), chest press (+48.6%, ES = 4.2),

leg extension (+19.4%, ES = 0.5), and preacher curl (+12%, ES = 1.4) for the training group ( $P < 0.05$ ). In contrast, a significant reduction in muscular strength ( $P < 0.05$ ) was revealed in the control group for total strength (-21.8%, ES = -0.8), chest press (-38%, ES = -2.5), leg extension (-12%, ES = -0.24), and preacher curl (-16%, ES = -1.6). A significant interaction effect was identified for all exercises ( $P < 0.05$ ).

**\*\*\*INSERT TABLE 3 NEAR HERE\*\*\***

Figure 2 presented participants' scores of morphological echocardiography variables and NT-proBNP pre- and post-intervention. No group vs. time interaction was found after 24 weeks ( $P > 0.05$ ). However, a significant main time effect ( $P < 0.05$ ) was revealed for LVMI (TG = +4.9% [95%CI, -7.7 – -0.4], ES= -0.39 vs. CG = -0.6% [95%CI, -3.2 – 3.8], ES= -0.05) and Septal thickness (TG = +3.3% [95%CI, -5.8 – -0.7], ES= -0.37 vs. CG = -1.7% [95%CI, -31.5 – -4.7], ES= -0.19).

**\*\*\*INSERT FIGURE 2 NEAR HERE\*\*\***

The functional echocardiography variables are presented in Figures 3 and 4. A group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for LVEDEV (TG = -8.3% [95%CI, -10.7 – -2.7], ES= -0.36 vs. CG = -0.6% [95%CI, -2.4 – 20.4], ES= 0.18), LVESV (TG = -10.6% [95%CI, -14.8 – -3.4], ES= -0.49 vs. CG = +1.1% [95%CI, -4.5 – 8.0], ES= 0.05), and LAVI (TG = -9.1% [95%CI, -9.5 – -1.8], ES= -0.46 vs. CG = +3.9% [95%CI, -0.2 – 11.3], ES= 0.19). A main time effect ( $P < 0.05$ ) was found for LV ejection fraction (TG = +3.7% [95%CI, 1.5 – 6.4], ES= 0.48 vs. CG = -0.5% [95%CI, -0.9 – 2.5], ES= -0.07), E'/e septal (TG = -4.8% [95%CI, -7.5 – 0.6], ES= -0.18 vs. CG = +0.5% [95%CI, -3.2 – 7.8], ES= 0.02), deceleration time (TG = -4.1% [95%CI, -8.2 – 1.9], ES= -0.21 vs. CG = +3.9% [95%CI, -31.9 – 0.9], ES= 0.20), E septal (TG = +4.6% [95%CI, 0.03 – 15.0], ES= 0.19 vs. CG = -0.6% [95%CI, -4.9 – 4.3], ES= -0.03), and E lateral (TG = +5.2% [95%CI, 1.2 – 11.5], ES= 0.21 vs. CG = -1.1% [95%CI, -6.0 – 6.5], ES= -0.05). The covariate means as well as the adjusted post-training scores are presented in Table 4.

**\*\*\*INSERT TABLE 4 NEAR HERE\*\*\***

## **DISCUSSION**

The primary finding of the present investigation showed that, after 24 weeks of intervention, RT can significantly enhance the cardiac morphofunctional characteristics of older women. Additionally, 24 weeks of the RT program promoted increments in total and segmental muscular strength (trunk, upper and lower). These strength improvements confirm the RT program's efficacy in older women and contribute to preserving autonomy and reducing fall risk in this population (CADORE *et al.*, 2013). Such modifications occurred without alterations in dietary intake.

Physical exercise programs, including aerobic and resistance training, have been extensively studied in a variety of physiological and pathological circumstances. The RT enables individual prescription based on the practitioner's needs and objectives for the permutation of several variables of the training program, such as the number of exercises, sets, and repetitions, load intensity, velocity of execution, rest intervals between sets and exercises, and others (ACSM, 2009). As a result, manipulating these variables can alter RT's short- and long-term adaptation (FRAGALA *et al.*, 2019). A plethora of studies have advocated RT practice for older adults because of multiple health benefits, including improvements in body composition, metabolic blood biomarkers, functionality, and mental health in a variety of clinical problems (CUNHA *et al.*, 2023; FRAGALA *et al.*, 2019). However, little is known regarding the effect of RT on cardiac functioning, particularly in older women. In this regard, our investigation generated data that can help advance our understanding of the prescription of physical exercise programs to enhance the cardiovascular health of older women.

Aging is associated with numerous changes and adaptations in the cardiovascular system. Studies have reported vascular and ventricular wall thickness increases, whereas arterial compliance, endothelial function, and ventricular contractility decline (JAKOVLJEVIC, 2018; KITZMAN *et al.*, 2002; LAKATTA e LEVY, 2003). Our study provides further evidence promoting the use of RT as a non-pharmacological intervention that can reduce/delay the ill adaptations occurring in the cardiovascular system with age. The improvements

in LVMI and septal thickness as well as in functional features (increased LV ejection fraction; decreased E/e' septal, deceleration time, LVEDEV, and LVESV; increased E septal and E lateral) observed in the present investigation support earlier research in animals and heart failure patients (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011; QUINTEIRO *et al.*, 2015). Additionally, the TG had a better E/e' and LAVI, which indicated an improvement in left ventricular filling pressures (OMMEN *et al.*, 2000). This suggests that RT may cause reversal remodeling and enhance diastolic function.

Regardless of reports from research in both humans and animals (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011) demonstrating the benefits of exercise on diastolic function, the overall findings in the literature remain equivocal (BARBOZA *et al.*, 2016; CHRISTENSEN *et al.*, 2019; SMART *et al.*, 2007). In a group of male patients who had undergone myocardial infarction, it was found no improvement in cardiac function following an 8-week exercise program (aerobic plus RT) (FONTES-CARVALHO *et al.*, 2015). Since the present investigation's RT program was carried out over 24 weeks, the sample health status and the duration of the intervention may have had an important contribution. On top of that, older women in our sample were all functionally independent. Nevertheless, it is also unknown whether there are sex differences in cardiac adaptative mechanisms to resistance training, and hence more research is needed.

It is also controversial how exercise training affects left ventricular systolic function (COBB *et al.*, 1982; JENSEN *et al.*, 1980; YU *et al.*, 2004). These studies have significant methodological flaws, such as relying on their assessment of systolic function solely on the ejection fraction. Ejection fraction has known limitations in determining overall left ventricular systolic performance and is preload and afterload dependent. Based on our preliminary findings, which are summarized in this paper, we saw improvements in the ejection fraction, E septal, and E lateral, which shows the efficacy of the RT program in enhancing systolic function. Of note, in the present investigation, NT-pro-BNP concentrations showed no significant changes after following the 24-week intervention. One possible explanation is that the baseline values were already considered appropriate for this group of individuals.

We found increases in muscular strength only in the TG. In contrast, the absence of RT led to a reduction in muscular strength in the CG. The differences found in the comparison between groups after the intervention were 86.6% for the chest press, 31.4% for leg extension, 28% for preacher curl 1RM, and 52% for total muscular strength. Therefore, our results showed that RT was necessary to increase muscular strength and prevent declines during aging. It is worth highlighting that the repetition zone adopted for this investigation for each exercise of the RT program was established according to another recent investigation of our laboratory that demonstrated the superiority of the use of 8-12 RM to increase muscular strength in older women compared to 10-15 RM (CAVALCANTE *et al.*, 2023).

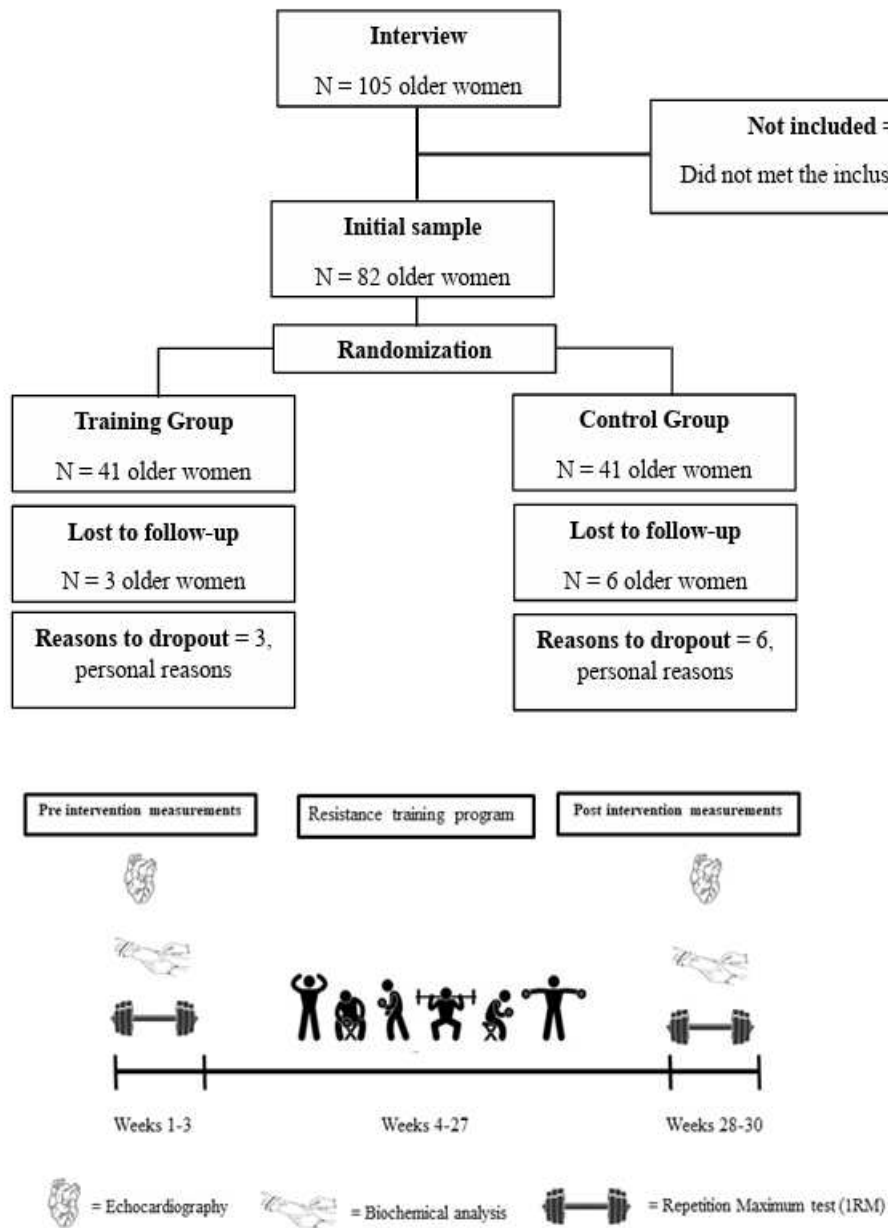
Our investigation acknowledges some limitations. First, the physical activity outside the training was not controlled for, so its impact on the results found in this investigation should not be negligence. However, we recommended that the participants maintain normal activities throughout the intervention. Second, our investigation involved older women only, and therefore the results should not be extrapolated to other populations, particularly older men. In contrast, some strength points deserve to be highlighted, such as the blinding of evaluators for the analysis of main variables; the investigation was conducted over 24 weeks; dietary intake was monitored at the beginning and end of the intervention; the RT program included exercises for the whole body, following major guidelines for RT (FRAGALA *et al.*, 2019); and the participants were supervised during all exercise and sessions of RT, ensuring safety, quality, and intensity of the training.

Our results suggest that 24 weeks of RT can improve cardiac morphofunctional characteristics in older women. The efficacy of RT was confirmed mainly to increase muscular strength and improve diastolic and systolic functions. Our findings provide evidence that RT can be an effective non-pharmacological approach for improving cardiac morphofunctional parameters in older adult women, particularly women. From a practical point of view, such data can contribute to the prescription of physical exercise programs by health experts like trainers, exercise physiologists, physiotherapists, and physicians. In this way, the most important finding was that the RT program can be used with the aim of

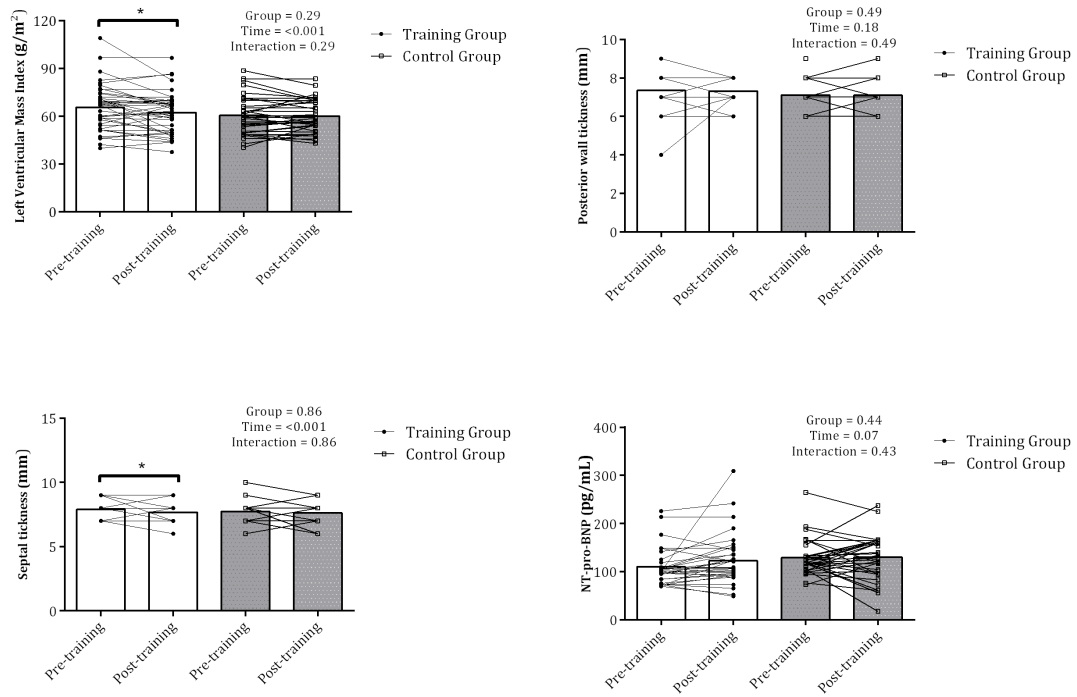
prevention and cardiac rehabilitation in older adults, as well as regular RT practice was effective in promoting such cardiac adaptations.

### **Acknowledgments**

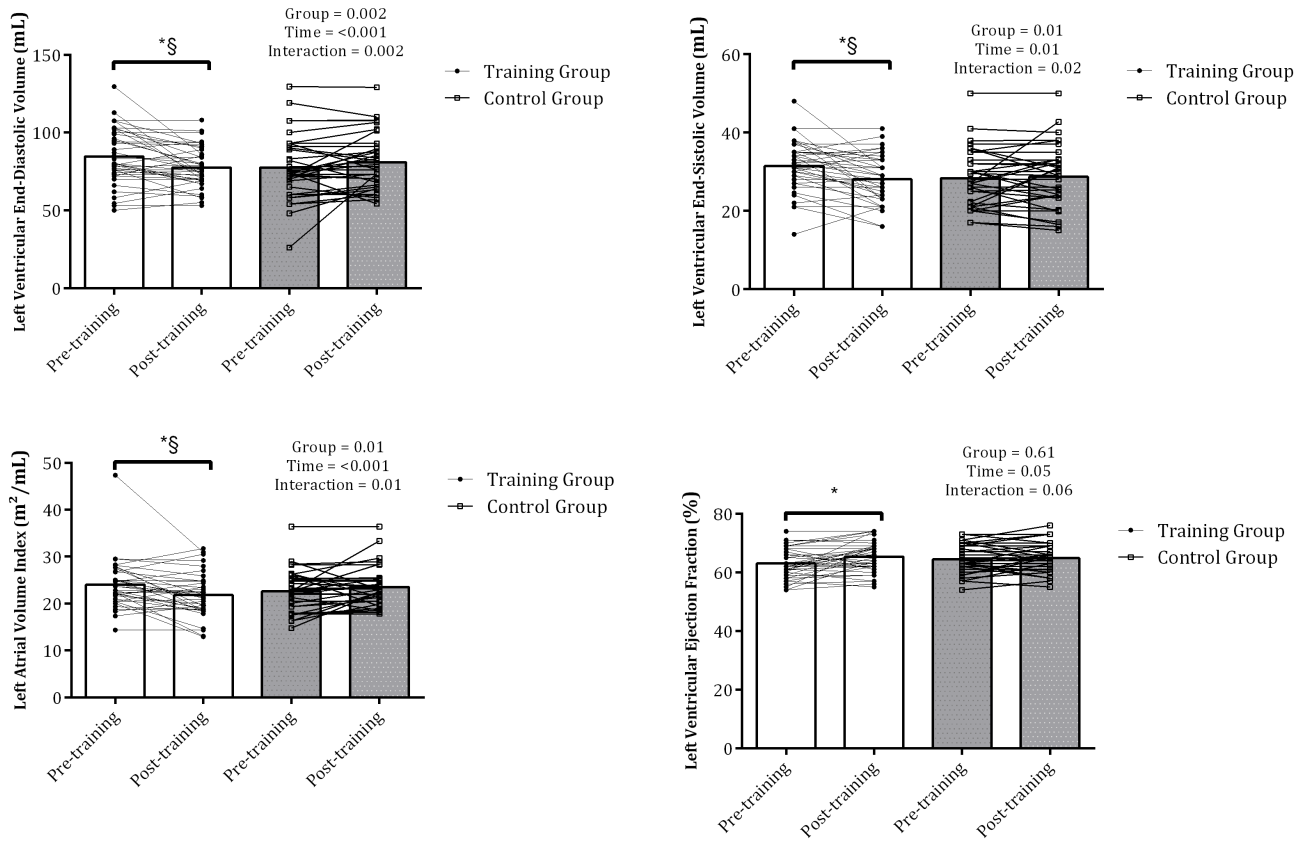
The authors thank all subjects for engaging in the study, the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES/Brazil), and the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq/Brazil).



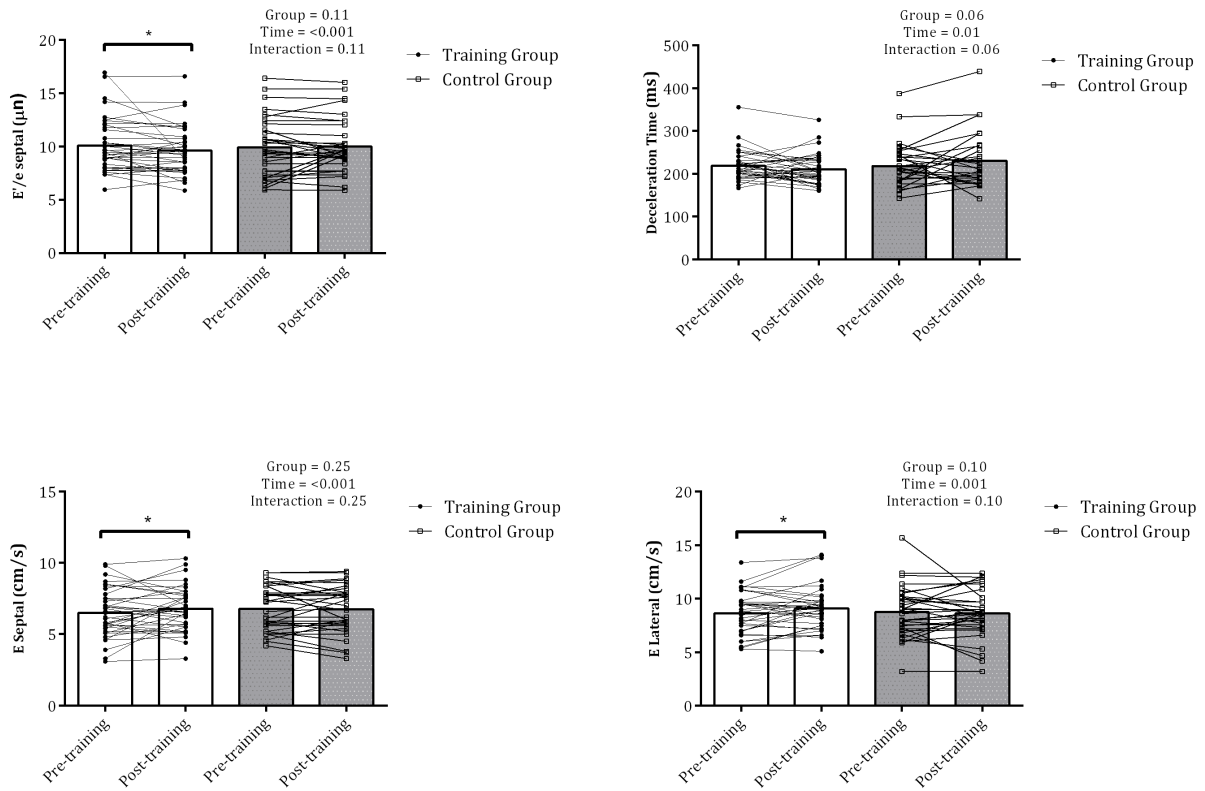
**Figure 1** - Flowchart and timeline of the investigation.



**Figure 2** - Morphological variables at pre-and post-intervention. Data are presented in individual values. \* $P < 0.05$  vs pre-training. § $P < 0.05$  vs control group.



**Figure 3** - Functional variables (part 1) at pre-and post-intervention. Data are presented in individual values. \* $P < 0.05$  vs pre-training. § $P < 0.05$  vs control group.



**Figure 4** - Functional variables (part 2) at pre-and post-intervention. Data are presented in individual values. \* $P < 0.05$  vs pre-training. § $P < 0.05$  vs control group.

<b>Table 1 - General characteristics of the sample at baseline according to groups.</b>			
<b>Variables</b>	<b>Training Group (n = 38)</b>	<b>Control Group (n = 35)</b>	<b>P</b>
<b>Age (years)</b>	67.2 ± 5.7	70.4 ± 5.7	0.60
Body mass (kg)	67.7 ± 12.0	69.4 ± 12.1	0.54
Height (m)	1.57 ± 0.06	1.58 ± 0.06	0.86
Body mass index (kg.m <sup>-2</sup> )	27.5 ± 4.9	27.8 ± 4.3	0.78
<b>Medical history*</b>			
Type 2 diabetes (%)	50.0	50.0	0.80
Hypertension (%)	42.4	57.6	0.09
Dyslipidemia (%)	60.0	40.0	0.48
Other diseases (%)	22.2	77.8	0.02
<b>Medical treatments*</b>			
Statins (%)	48.0	52.0	0.51
Anti-hypertensive (%)	42.4	57.6	0.09
Anti-glycemic (%)	44.4	55.6	0.56
<b>Note.</b> Data are presented in means and standard deviation or percentages (%). One-way ANOVA (mean and standard deviation). * $\chi^2$ (%) were used to compare the groups.			

**Table 2** - Energy and macronutrient intake of older women in the first and last two weeks of investigation according to groups.

Variables	Training Group (n = 38)	Control Group (n = 35)	ANOVA		
			Effects	F	P
<b>Energy (kcal/kg/d)</b>			Group	0.24	0.62
Weeks 1-2	25.6 ± 4.6	24.3 ± 5.6	Time	1.52	0.28
Weeks 23-24	25.3 ± 5.2	25.5 ± 5.1	Interaction	3.02	0.08
<b>Proteins (g/kg/d)</b>			Group	0.80	0.37
Weeks 1-2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	Time	2.42	0.12
Weeks 23-24	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	Interaction	1.12	0.29
<b>Carbohydrates (g/kg/d)</b>			Group	0.09	0.75
Weeks 1-2	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.8	Time	0.08	0.92
Weeks 23-24	3.2 ± 0.7	3.5 ± 0.7	Interaction	6.59	0.10
<b>Lipids (g/kg/d)</b>			Group	2.55	0.11
Weeks 1-2	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2	Time	1.45	0.23
Weeks 23-24	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1	Interaction	0.70	0.40

**Note.** Data are expressed as mean ± standard deviation.

	<b>Training Group</b> (n= 38)		<b>Control Group</b> (n= 35)		<b>ANCOVA Effects</b>		
<b>Variables</b>							
<b>Chest press 1RM (kg)</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>ES</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>ES</b>		<b>F</b>	<b>P-value</b>
<b>Pre-training</b>	48.3 ± 10.1	4.2	50.5 ± 10.2	-2.5	<b>Group</b>	55.5	<0.001
<b>Post-training</b>	71.8 ± 12.2*§		36.4 ± 8.7*		<b>Time</b>	23.4	<0.001
<b>Covariate mean = 49.3</b>	72.7 (70.1 – 75.2)		35.7 (33.1 – 38.4)		<b>Interaction</b>	374.6	<0.001
<b>Leg extension 1RM (kg)</b>		<b>ES</b>		<b>ES</b>			
<b>Pre-training</b>	61.2 ± 13.1	0.49	54.1 ± 11.1	-0.24	<b>Group</b>	27.8	<0.001
<b>Post-training</b>	73.1 ± 17.3*§		48.3 ± 12.2*		<b>Time</b>	7.69	<0.007
<b>Covariate mean = 57.8</b>	69.5 (66.4 – 72.6)		51.5 (48.1 – 54.8)		<b>Interaction</b>	65.1	<0.001
<b>Preacher curl 1RM (kg)</b>		<b>ES</b>		<b>ES</b>			
<b>Pre-training</b>	26.9 ± 3.8	1.4	26.8 ± 4.2	-1.6	<b>Group</b>	15.5	<0.001
<b>Post-training</b>	30.3 ± 4.0*§		23.1 ± 4.4*		<b>Time</b>	4.4	0.03
<b>Covariate mean = 26.9</b>	30.3 (29.5 – 31.1)		23.2 (22.3 – 24.0)		<b>Interaction</b>	143.4	<0.001
<b>Total strength 1RM (kg)</b>		<b>ES</b>		<b>ES</b>			
<b>Pre-training</b>	133.1 ± 32.1	1.5	131.5 ± 22.7	-0.8	<b>Group</b>	32.8	<0.001
<b>Post-training</b>	174.4 ± 29.3*§		107.9 ± 23.4*		<b>Time</b>	15.5	<0.001
<b>Covariate mean =132.4</b>	173.9 (168.3 – 179.5)		108.6 (102.6 – 114.6)		<b>Interaction</b>	209.0	<0.001

**Note = ES, effect size; Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC. 1RM, 1-repetition maximum. \*P < 0.05 vs pre-training. §P < 0.05 vs control group.**

**Table 4. Adjusted mean by ANCOVA to post-test.**

		<b>Training Group (n = 38)</b>	<b>Control Group (n = 35)</b>
<b>Variables</b>	<b>Covariate mean</b>	<b>Mean (95%CI)</b>	<b>Mean (95%CI)</b>
<b>LVMI (g/m<sup>2</sup>)</b>	63.2	60.5 (59.5 – 62.5)	62.1 (60.0 – 64.3)
<b>Posterior wall thickness (mm)</b>	7.2	7.2 (7.0 – 7.5)	7.2 (6.9 – 7.4)
<b>Septal thickness (mm)</b>	7.8	7.6 (7.4 – 7.8)	7.6 (7.4 – 7.9)
<b>NT-pro-BNP (pg/mL)</b>	119.2	129.5 (116.9 – 142.1)	122.2 (108.7 – 135.7)
<b>LVEDEV (mL)</b>	81.2	75.5 (72.2 – 78.8)	83.2 (79.6 – 86.7)
<b>LVESV (mL)</b>	30.0	27.0 (25.4 – 28.6)	29.9 (28.2 – 31.6)
<b>LAVI (mL/m<sup>2</sup>)</b>	23.3	21.4 (20.3 – 22.4)	23.9 (22.8 – 25.0)
<b>LV ejection fraction (%)</b>	63.6	65.8 (64.6 – 67.6)	64.3 (63.0 – 65.6)
<b>E'/e septal</b>	10.0	9.5 (9.1 – 9.9)	10.0 (9.6 – 10.4)
<b>Deceleration time (ms)</b>	220.0	210.5 (197.9 – 223.1)	229.2 (214.4 – 244.0)
<b>E septal (cm/s)</b>	6.6	6.9 (6.6 – 7.2)	6.6 (6.3 – 6.9)
<b>E lateral (cm/s)</b>	8.7	9.1 (8.7 – 9.5)	8.6 (8.1 – 9.0)

**Note:** LVMI, left ventricular mass index; ; LVEDEV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LAVI, left atrial volume index.

### **3.2 Artigo original 2**

**EFFECT OF TWO YEARS OF RESISTANCE TRAINING CARDIAC FUNCTION, MUSCULAR STRENGTH, BODY COMPOSITION, FUNCTIONAL FITNESS AND CARDIOVASCULAR RISK INDICATORS IN OLDER WOMEN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

**Running title:** Resistance Training and Cardiac Parameters

## ABSTRACT

**Purpose:** This study aimed to analyze the effect of two years of resistance training (RT) on cardiac function, muscular strength, body composition, functional fitness, and cardiovascular risk indicators in older women. **Methods:** Sixty-four older women (> 60 years), physically independent, were selected for this study. Participants were randomized into a training group (TG, n = 33) and a control group (CG, n = 31). The TG performed eight exercises (three sets of 8-12 repetitions) for the whole body (chest press, horizontal leg press, seated row, leg extension, triceps pushdown, lying leg curl, preacher curl, seated calf raise) in three sessions a week, on nonconsecutive days. The echocardiography was performed according to current guidelines in baseline and after two years of follow-up by an experienced echocardiographer blinded to patient status and group assignment. One-repetition maximum (1-RM) tests were used to analyze muscular strength. Glucose, lipid profile, and C-reactive protein were measured. Body fat and skeletal muscle mass were determined from dual-energy x-ray absorptiometry. **Results:** A group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for left ventricular mass index (TG = -5.5% vs. CG = +11%), septal thickness (TG = -3.8% vs. CG = +7.3%) and posterior wall thickness (TG = -2.8% vs. CG = 13.6%), left ventricular end-diastolic volume (TG = -9.0% vs. CG = +20.0%), left ventricular end-systolic volume (TG = -7.8% vs. CG = +23.3%), left atrial volume index (TG = -7.1% vs. CG = +28.1%), ejection fraction (TG = -1.0% vs. CG = -4.9%), septal E'/E (TG = -11.0% vs. CG = +22.1%), septal E (TG = +14.9% vs. CG = -19.2%) and lateral E (TG = +12.7% vs. CG = -22.8%). A main effect of time ( $P < 0.05$ ) was identified for deceleration time (TG = -0.9% vs. CG = +9.0%). In addition, the RT decreased glucose, total cholesterol, and LDL-c and increased skeletal muscle mass and muscular strength compared to the CG ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Our results suggest that two years of RT improves cardiac morphofunctional characteristics and diastolic and systolic functions and is accompanied by other health benefits, particularly improved muscular strength, skeletal muscle mass, and cardiovascular risk indicators in older women.

**Key words:** aging, cardiovascular, cardiac morphological, diastolic function, strength training.

## Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality worldwide, affecting particularly older women (PAGIDIPATI e GAZIANO, 2013). Of note, several CVD risk factors seem to get worse after menopause (MALTAIS, DESROCHES e DIONNE, 2009; MOSCA *et al.*, 2007; ROSSI *et al.*, 2005), and alterations in cardiac morphofunctional variables are independent predictors of CVD events and mortality (LAKATTA e LEVY, 2003; OBAS e VASAN, 2018) in this population. In this regard, women have more chances to develop such health problems (SACHDEV *et al.*, 2023).

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) affects approximately half of all patients with Heart Failure (HF) (i.e., >3 million Americans), with women disproportionately affected compared with men. Its prevalence is increasing relative to Heart Failure with reduced ejection fraction (HFrEF), mainly because of the aging of the population and an increasing burden of comorbidities that contribute to its development (OBAS e VASAN, 2018). HFpEF has profound health consequences, including severe exercise intolerance manifested by exertional dyspnea and early-onset fatigue with even brief bouts of mild physical activity, impaired health-related quality of life, frequent hospitalizations, loss of functional independence, increased death, and high healthcare use and costs. Pharmacologic and device therapy are advancing but still have limited benefits for this patient population (HOLLAND, 2011).

Furthermore, some deleterious effects of aging on cardiac functions deserve to be highlighted, such as (a) decreased autophagy, which, in turn, is related to cardiac hypertrophy; (b) increased oxidative stress that has a profibrotic role in cardiac tissues; (c) increased fibrosis; (d) atrial and ventricular remodeling (fibrosis in the left atrial myocardium, increased wall thickness and reduced of left ventricular end-diastolic dimensions); consequently, these and other age-related alterations play a significant role in the development of diastolic dysfunction in this population (OBAS e VASAN, 2018). Additionally, aging is associated with a wall thickness increase, whereas ventricular contractility decline can be observed (LAKATTA e LEVY, 2003). Although there is currently no recognized gold standard method to reduce the harmful effects of aging on cardiac morphofunctional function, several pharmaceutical and physical activity

treatments may reduce negative occurrences in older individuals (HOLLAND *et al.*, 2011).

Physical exercise is a primary prevention tool and a promising adjunct treatment that can slow the progression of the disease, minimize the need for medication, enhance the quality of life, several cardiometabolic parameters (FRAGALA *et al.*, 2019), and functional limitations (ROH *et al.*, 2016). Among the several types of physical exercises, resistance training (RT) has been strongly advised for reducing cardiovascular disease risk factors in older individuals, such as glucose levels, body fat, and C-reactive protein, as well as for enhancing lipid profiles (CUNHA *et al.*, 2019, 2021), and muscle function (muscular strength and functional capacity) (FRAGALA *et al.*, 2019).

To the best of our knowledge, the only study that examined the impact of RT on cardiac function in older individuals failed to find any modifications in women with chronic heart failure after 10 weeks of intervention (PU *et al.*, 2001). Furthermore, Edelmann *et al.* (EDELDMANN *et al.*, 2011) investigated the effect of structured exercise training (endurance plus RT) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) on diastolic function, peak VO<sub>2</sub>, NT-pro-BNP, and physical function. The results revealed an improvement in physical function and quality of life, and these benefits were associated with atrial reverse remodeling and improved left ventricular diastolic function (morphological and functional characteristics). However, after eight weeks of endurance training combined with RT in individuals who had undergone a one-month acute myocardial infarction, Fontes-Carvalho *et al.* (FONTES-CARVALHO *et al.*, 2015) did not observe any significant enhancement in heart function. One possible explanation for the lack of effectiveness is that the experimental protocol was just eight weeks long, which may need longer to produce alterations in diastolic function.

A previous study conducted by our research group showed that RT was effective in improving diastolic and systolic function in older women after 24 weeks of intervention (data not published yet). It is worth mentioning that although some beneficial adaptations have been observed, some variables have not undergone any significant changes after the RT program. There are some possible explanations for these previous results: (a) participants had no heart problems, and (b) the duration of the RT program may not have lasted long

enough to generate all the desired adaptations. Therefore, it seems reasonable to hypothesize that a longer-term RT program would generate higher adaptations compared to a shorter-term RT program.

Thus, this investigation aimed to analyze the effect of two years of resistance training (RT) on cardiac function, muscular strength, body composition, functional fitness, and cardiovascular risk indicators in older women.

## **Methods**

### *Experimental Design*

The present study is part of the “Active Aging Longitudinal Study,” a research project designed to analyze the effects of supervised, structured, and progressive RT programs on neuromuscular, morphological, physiological, metabolic, behavioral, and cognitive outcomes in older women. This randomized controlled trial has a total duration of two years. Echocardiography measurements, biochemical analysis, and muscular strength tests were performed pre- and post-intervention (first and last three weeks).

### *Participants*

The participants were recruited through TV, radio, newspaper announcements, and social media (Whatsapp, Facebook, and Instagram). Volunteers completed detailed health history questionnaires and were subsequently admitted to the study if they met the following inclusion criteria: (a) females aged  $\geq 60$  years; (b) physically independent; (c) had no cardiac, orthopedic, or musculoskeletal dysfunction that could impede physical exercise; (d) not having uncontrolled diabetes mellitus or hypertension; and (e) not be involved in the practice of regular physical activity performed more than once a week over the three months before the start of the study. Meanwhile, eligible participants should present release from a cardiologist (resting 12-lead electrocardiogram test, personal interview, and treadmill stress test when deemed necessary) to attend RT without restriction. One hundred-five older women were interviewed, and eighty-two were selected and divided into two groups: a training group (TG,  $n = 41$ ) and a control group (CG,  $n = 41$ ). Nineteen

participants dropped out of the experiment during the follow-up period (TG,  $n = 8$  vs. CG,  $n = 10$ ). Therefore, the final sample comprised 64 older women (TG,  $n = 33$  vs. CG,  $n = 31$ ). Participants in the control condition agreed to maintain their usual lifestyle without attending any structured exercise or behavioral training during this intervention period. Figure 1 shows the flowchart and timeline of this study.

**\*\*\*INSERT FIGURE 1 NEAR HERE\*\*\***

Based on data from previous studies (Barboza *et al.*, 2016; Edelmann *et al.*, 2011), we adopted an a priori sample size for the F test (within-between interaction) calculated using G\*Power (version 3.1.9.7, Universitat Kiel, Germany). Based on a statistical power ( $1-\beta$  error probability) of 0.80, an effect size  $F = 0.27$ , and an overall  $\alpha$  level of 0.05, a sample size of 66 individuals was required for this study. Participants signed a written informed consent after receiving a detailed description of the investigation procedures. This study was conducted according to the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee (no. 4.663.555/CAAE: 30300420.1.0000.5231).

### **Anthropometry**

Body mass was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated electronic scale Balmak (Laboratory Equipment Labstore, Curitiba, PR, Brazil). Height was measured with a stadiometer attached to the scale to the nearest 0.1 cm. All participants wore light workout clothing and no shoes during the measurements. Body mass index (BMI) was calculated as body mass in kilograms divided by the square of height in meters.

### *Primary Outcomes*

### **Doppler-echocardiography**

Echocardiography exams were performed according to current guidelines (Gottdiener *et al.*, 2004), at baseline and the end of the study, by an experienced echocardiographer blinded to patient status and group assignment in a Philips ultrasound machine, model iE33 (Philips Medical Solutions, Noord Brabant, The

Netherlands), equipped with S5-1 and X5-1 transducer. According to current recommendations, cardiac chamber dimensions, volumes, and left ventricular mass were measured. Mitral inflow velocities were assessed using pulsed-wave Doppler in the apical four-chamber view, with the sample volume placed between the tips of the mitral leaflets; velocities were recorded at end-expiration. Tissue Doppler velocities were acquired at end-expiration, in the apical four-chamber view, with the sample positioned at the septal and lateral mitral annulus for determination of systolic (S'), early diastolic (E'), and late diastolic (A') velocities. Pulsed wave Doppler velocities at the upper right pulmonary vein were also recorded. For all parameters, the average of three consecutive heartbeats was recorded.

Left ventricular diastolic function was assessed according to the EAE/ASE consensus guidelines on diastolic function evaluation (Gottdiener *et al.*, 2004), which included determination of peak early (E) and late (A) diastolic mitral inflow velocities, deceleration time of early left ventricular filling (DT), E/A ratio, myocardial early diastolic velocities at the septal and lateral side of the mitral annulus (E'septal, E'lateral, E'mean), E/E' ratio (including septal, lateral, and mean E/E'), pulmonary vein flow analysis (to calculate the Ard-Ad relation: the time difference between the duration of the atrial reverse wave of the pulmonary flow—Ard—and the mitral A-wave duration), and isovolumetric relaxation time (IVRT).

### *Secondary outcomes*

#### **Dietary intake**

The 24-hour dietary recall method was used to analyze the participants' habitual intake throughout the study. Assessments were performed on three non-consecutive days of the week, in the first and last two weeks of each intervention phase. During the interviews, a photographic manual of food portion size was presented to the participants to improve the quality of food intake reports. Homemade measurements of the nutritional values of food were converted into grams and milliliters by the online software Virtual Nutri Plus (Keeple®, Rio de Janeiro, RJ, Brazil) for diet analysis. All foods not found in the program database were added to food tables.

### **Muscular strength**

Maximal dynamic strength was evaluated using one-repetition maximum (1RM) tests on the chest press, leg extension, and preacher curl exercises (Ipiranga Fitness, Presidente Prudente, SP, Brazil), respectively, following standard procedures (Amarante do Nascimento *et al.*, 2013; Nunes *et al.*, 2020). Three 1RM testing sessions were performed in the morning, separated by 48-hour intervals. In each session, participants completed a warm-up of 10-15 repetitions before each exercise with approximately 50% of the estimated load to the first attempt, followed by three maximal attempts. For the first day of testing, the first selected load was based on the researchers' experience and perception of the difficulty (effort) with which participants performed the warm-up. If the first attempt was completed, the load was added for the subsequent attempts (3-10% of the previous effort). If an attempt was unsuccessful, the load was removed in the same proportion. The rest period was three to five minutes between attempts and five minutes between exercises. The load for the first attempt in the second and third sessions was the maximal obtained in the previous session. Participants were encouraged to perform two repetitions with the selected load during each effort in the three exercises. The 1RM was recorded as the heaviest load lifted in which participants could complete only one voluntary muscle action among the three sessions. In addition, a total muscular strength score was calculated as the sum of the highest scores in each of the three exercises. Two experienced researchers supervised each exercise during testing sessions to standardize technique reliability and ensure the safety of participants. Standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficient (ICC) were satisfactory for chest press (SEM = 1.7 kg; ICC = 0.98), leg extension (SEM = 2.0 kg; ICC = 0.97), and preacher curl (SEM = 0.4 kg; ICC = 0.99).

### **Body composition**

Dual-energy X-ray absorptiometry exams were performed in a Lunar Prodigy device, model NRL 41990 (General Electric, Madison, USA), to determine the total, regional lean soft tissue (LST), appendicular LST (ALST), and the total body, trunk, gynoid, and android fat masses. Participants were instructed to remove all metal objects before scanning to minimize possible estimation errors. Scans were performed with participants lying in the supine position along the table's longitudinal centerline axis. Feet were secured together at the toes to immobilize the legs while

the hands were maintained in a pronated position within the scanning region. A skilled researcher performed calibration and analysis, following the manufacturer's recommendations. The software generated standard lines that separated the limbs from the trunk and head. The same technician adjusted these lines using specific anatomical points determined by the manufacturer and performed all analyses during the intervention. A predictive equation estimated total-body skeletal muscle mass from ALST (KIM *et al.*, 2002). The SEM and ICC were satisfactory for upper limbs LST (SEM = 0.1 kg; ICC = 0.99), lower limbs LST (SEM = 0.2 kg; ICC = 0.99), trunk LST (SEM = 0.3 kg; ICC = 0.99), total body fat (SEM = 0.1 kg; ICC = 0.99), trunk fat (SEM = 0.6 kg; ICC = 0.99), gynoid fat (SEM = 0.1 kg; ICC = 0.99), and android fat (SEM = 0.2 kg; ICC = 0.99).

### **Functional fitness tests**

Four motor tests determined functional fitness: gait speed (4-m usual walking speed), walking agility, 30-s chair stand, and 6-min walk (6MWT). Three evaluators used stopwatches (KIKOS, São Paulo, SP, Brazil) to measure participants' time walking at a 4-m usual speed. Adhesive tapes on the floor demarcated this distance with additional 2-m patches before and after the 4-m main patch. Participants walked 8 m, but only the time spent walking the middle 4 m was timed to the nearest 0.01 s. Participants completed three attempts, with the mean used for analysis. For the walking agility test, participants were seated on a chair supported by a wall, with their back in contact with the backrest, feet fully supported on the floor, and hands rested on the thighs. Participants were requested to stand up, walk around a cone at a distance of 2.44 m in front of the chair, return to the chair, and sit down. Participants were instructed to complete the path as quickly as possible without running. Time was recorded to the nearest 0.01 s with a stopwatch from the initial movement to rise from the chair until returning to sit down again. Participants completed three trials, with the best one recorded for analysis. For the 30-s chair stand test, participants were seated on a chair supported by a wall, with their back in contact with the backrest, feet fully supported on the floor, and hands crossed to rest on their opposite shoulders. Participants performed the maximum sit-to-stand repetitions possible within 30 seconds. An evaluator recorded the time and counted the number of completed repetitions performed. For the 6MWT, each participant was instructed to walk as far as possible, without running, around a rectangular path (4.6 x 18.4 m,

total perimeter: 46.0 m) marked with ribbons and cones on the floor for 6 minutes. An evaluator timed the test time, counted the number of laps, and calculated the total distance covered with an accuracy of one meter. The 6MWT assesses walking ability and endurance.

### **Metabolic biomarkers**

The blood sample (venous) was collected in a tube containing a dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid (12 ml, vacuum-sealed system; Vacutainer, England) between 7:00 and 9:00 a.m. by a trained laboratory technician after an overnight fast of at least 12 h. Participants rested seated for at least five minutes before withdrawing 5 ml of blood from a prominent superficial vein in the antecubital space. All samples were centrifuged at 3,000 rpm for 15 min, and plasma or serum aliquots were stored at -80° C until assayed. As determined in human plasma, inter- and intra-assay coefficients of variation were < 10%. Measurements of serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and triglycerides (TG) were determined by standard methods in a specialized laboratory at University Hospital. The low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated using the following equation:  $LDL-c = TC - (HDL-c + TG/5)$ . The analyses were performed using a Dimension RxL Max biochemical auto-analyzer system (Siemens Dade Behring, Erlangen, Germany) according to established methods in the literature consistent with the manufacturer's protocol.

### **Resistance training program**

The RT program was performed over 48 weeks, thrice a week (Mondays, Wednesdays, and Fridays), in the morning, in the University fitness facility. Participants were personally supervised by Physical Education professionals (1-2 supervisors per exercise) with substantial RT experience to ensure consistent and safe exercise performance. Throughout the intervention period, the RT program was carried out on machines and free weights (Ipiranga Fitness, Presidente Prudente, SP, Brasil).

Participants performed four exercises for the trunk and upper limbs (chest press, seated row, triceps pushdown, preacher curl) and four exercises for the lower limbs (horizontal leg press, leg extension, lying leg curl, seated calf raise) in three

sets of 8-12 repetitions. The participants were instructed to inhale during the eccentric phase and exhale during the concentric phase while maintaining a constant movement velocity at a ratio of approximately 1:2 s (concentric and eccentric muscle actions, respectively). Rest intervals were 1-2 and 2-3 min between sets and exercises. The training load was individually adjusted for each exercise weekly, according to the number of repetitions performed during the last training session, to ensure that the subjects kept performing at the ideal intensity for the repetition zone. In these situations, training loads were increased by 2-5% for upper-limb exercises and 5-10% for lower-limb exercises.

### **Statistical Analyses**

The Shapiro-Wilk test verified data distribution. Missing values were imputed with intention-to-treat analyses. Analysis of covariance (ANCOVA) of the raw difference between pre- and post-intervention measures was employed for comparing changes within- and between groups, with the baseline scores used as a covariate. Interpretation of data was based on a 95% confidence interval (i.e., when 95%CI of the raw delta did not overlap the 0, there was a significant difference between baseline scores). Although we presented both ANCOVA-adjusted and unadjusted data for the cardiac outcomes and muscular strength, statistical interpretations were made with results from ANCOVA. For dietary intake, repeated-measures ANOVA was used. For all analyses, a  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant. An ES of 0.00–0.19 was considered trivial, 0.20–0.49 small, 0.50–0.79 moderate, and  $\geq 0.80$  large (Cohen, 1992). The data were stored and analyzed in STATISTICA software v. 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

### **Results**

Adherence to the RT program was satisfactory, with all subjects participating in at least 85% of the sessions. The general characteristics and medical history of the participants are described in Table 1. There is no significant difference between groups ( $P > 0.05$ ) for all variables at baseline. Additionally, we observed no significant changes in the macronutrients (Proteins, TG = 0.0% vs. CG = -5.0% / Carbohydrates, TG = -3.0% vs. CG = -9.0% / Lipids, TG = -8.0%

vs. CG = -9.0%) and energy intake for both groups (TG = -7.7% vs. CG = -6.1%) ( $P > 0.05$ ).

**\*\*\*INSERT TABLE 1 NEAR HERE\*\*\***

### **Primary outcomes**

Table 2 presented participants' scores of morphological echocardiography parameters and NT-proBNP pre-and post-intervention. Significant interaction effects ( $P < 0.05$ ) were revealed for LVMI (TG = -5.5% vs. CG = +11%), Septal thickness (TG = -3.8% vs. CG = +7.3%), and Posterior wall thickness (TG = -2.8% vs. CG = +13.6%). However, no significant changes were observed to NT-pro-BNP (TG = +4.5% VS. GC = -13.9%).

**\*\*\*INSERT TABLE 2 NEAR HERE\*\*\***

The functional echocardiography parameters are presented in Table 3. A group vs. time interaction ( $P < 0.05$ ) was revealed for LVEDEV (TG = -9.0% vs. CG = +20.0%), LVESV (TG = -7.8% vs. CG = +23.3%), LAVI (TG = -7.1% vs. CG = +28,1%), LV ejection fraction (TG = -1.0% vs. CG = -4.9%), E'/E septal (TG = -11.0% vs. CG = +22.1%), E septal (TG = +14.9% vs. CG = -19.2%), and E lateral (TG = +12.7% vs. CG = -22.8%). Otherwise, a time effect was observed for deceleration time ( $P < 0.05$ ), where we found an increased time in the CG (TG = -0.9% vs. CG = +9.0%).

**\*\*\*INSERT TABLE 3 NEAR HERE\*\*\***

### **Secondary outcomes**

Table 4 shows the scores of the blood biomarkers pre- and post-intervention period. A significant interaction effect ( $P < 0.05$ ) was found for Glucose (TG = -8.9% vs. CG = +3.0), Cholesterol total (TG = -7.9% vs. CG = +13.9%), and LDL-c (TG = -10.0% vs. CG = +18.9%). However, no significant changes were observed for Triglycerides, HDL-c, and C-reactive protein ( $P > 0.05$ ).

Table 5 presents the body composition outcomes. No changes were observed in any groups ( $P > 0.05$ ) for percentage of the body fat. On the other hand, it was found significant interaction effects in lean tissue appendicular (TG = +6.9 vs. CG = -5.3%) and skeletal muscle mass (TG = +6.9 vs. CG = -5.3%) ( $P < 0.05$ ).

Table 6 presents the muscle function parameters – muscular strength and functional capacity. We found a significant interaction effect between groups ( $P < 0.05$ ) for all muscular strength parameters. We observed an increase in total strength (TG = +18.1% vs. CG = -41.5%), chest press RM (TG = +45.9% vs. CG = -77.3%), leg extension RM (TG = +19.6% vs. CG = -28.0%), and preacher curl (TG = +13.6% vs. CG = -19.0%). Furthermore, for functional capacity parameters, it was observed a significant interaction effect for Gait speed (TG = -12.1% vs. CG = 9.7%), walking agility (TG = -1.7% vs. CG = 24.0%), 30-s chair stand (TG = +27.7% vs. CG = -14.8%), and 6MWT (TG = +5.0% vs. CG = -1.1%).

## Discussion

The main finding of the present investigation demonstrated that two years of an RT program improved the cardiac morphofunctional parameters in older women. Further, the two years of the RT program promoted essential improvements in several biomarkers (reduction of glucose, cholesterol total, and LDL-c), body composition (lean tissue appendicular and skeletal muscle mass gains), and muscle function (increase of muscular strength and functional capacity). In contrast, the CG showed significantly worse in almost all cardiac and other outcomes. Thus, RT is an efficient strategy for counteracting several negative alterations caused by aging. In this regard, RT can be used for the prevention and/or treatment of cardiac events, improvement of cardiac diastolic function, and other health problems.

The RT adaptation can be impacted by manipulating several training program variables, such as the number of exercises, sets, and repetitions; load intensity; velocity of execution; rest intervals between sets and exercises; orders of exercises; frequency; and others (ACSM, 2009). Additionally, the intervention's duration can be necessary to promote several adaptations (FRAGALA *et al.*, 2019). Many studies have advocated RT practice for older adults because of multiple health benefits, including improvements in body composition, metabolic

blood biomarkers, functionality, and mental health in various clinical problems (CUNHA *et al.*, 2023; FRAGALA *et al.*, 2019). However, little is known regarding the effect of RT, especially when it is a unique intervention, on cardiac functioning, particularly in this population. In this regard, our study generated data that can help advance our understanding of the prescription of physical exercise programs to enhance the cardiovascular health of older women.

Aging is associated with numerous changes and adaptations in the cardiovascular system. Studies have reported an increase in vascular and ventricular wall thickness, whereas arterial compliance, endothelial function, and ventricular contractility decline (JAKOVLJEVIC, 2018; KITZMAN *et al.*, 2002; LAKATTA e LEVY, 2003). Our findings can lead to new understandings and the development of novel non-pharmacological therapies. The improvements in LVMI, posterior wall, and septal thickness, as well as in functional features (decreased E/E' septal, LAVI, LVEDEV, and LVESV; increased E' septal and E' lateral) observed in the present investigation support earlier research in animals and heart failure patients (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011; QUINTEIRO *et al.*, 2015). Additionally, the TG had a better E/E' and LAVI, which indicated an improvement in left ventricular filling pressures (OMMEN *et al.*, 2000). This suggests that RT may cause reversal remodeling and enhance diastolic function. It is worth mentioning that CG showed worsening in all of these evaluated parameters.

Despite reports from research in both humans and animals (BARBOZA *et al.*, 2016; EDELMANN *et al.*, 2011) demonstrating the benefits of exercise on diastolic function, the overall findings in the literature remain equivocal (BARBOZA *et al.*, 2016; CHRISTENSEN *et al.*, 2019; SMART *et al.*, 2007). In a group of male patients who had undergone myocardial infarction, Fontes-Carvalho *et al.* (2015) found no improvement in cardiac function following an 8-week exercise program (aerobic plus RT). On the other hand, data from our research groups (data not published yet) shows that several of these cardiac parameters were improved after 24 weeks of the intervention. However, when we compared the magnitude of the effects, the present investigation shows higher adaptation, thus demonstrating that longer-term intervention seems better for promoting cardiac adaptation in older women without cardiac diseases.

It is also controversial how exercise training affects left ventricular systolic function (COBB *et al.*, 1982; JENSEN *et al.*, 1980; YU *et al.*, 2004). These studies have significant methodological flaws, such as relying on their assessment of systolic function solely on the ejection fraction. Ejection fraction has known limitations in determining overall left ventricular systolic performance and is preload and afterload dependent. It is worth mentioning that the ejection fraction was not altered in TG, but it suffered an essential worsening in CG. In the present study, NT-pro-BNP concentrations showed no significant changes following the two years of intervention. One possible explanation is that the baseline values were already considered appropriate for this group of individuals.

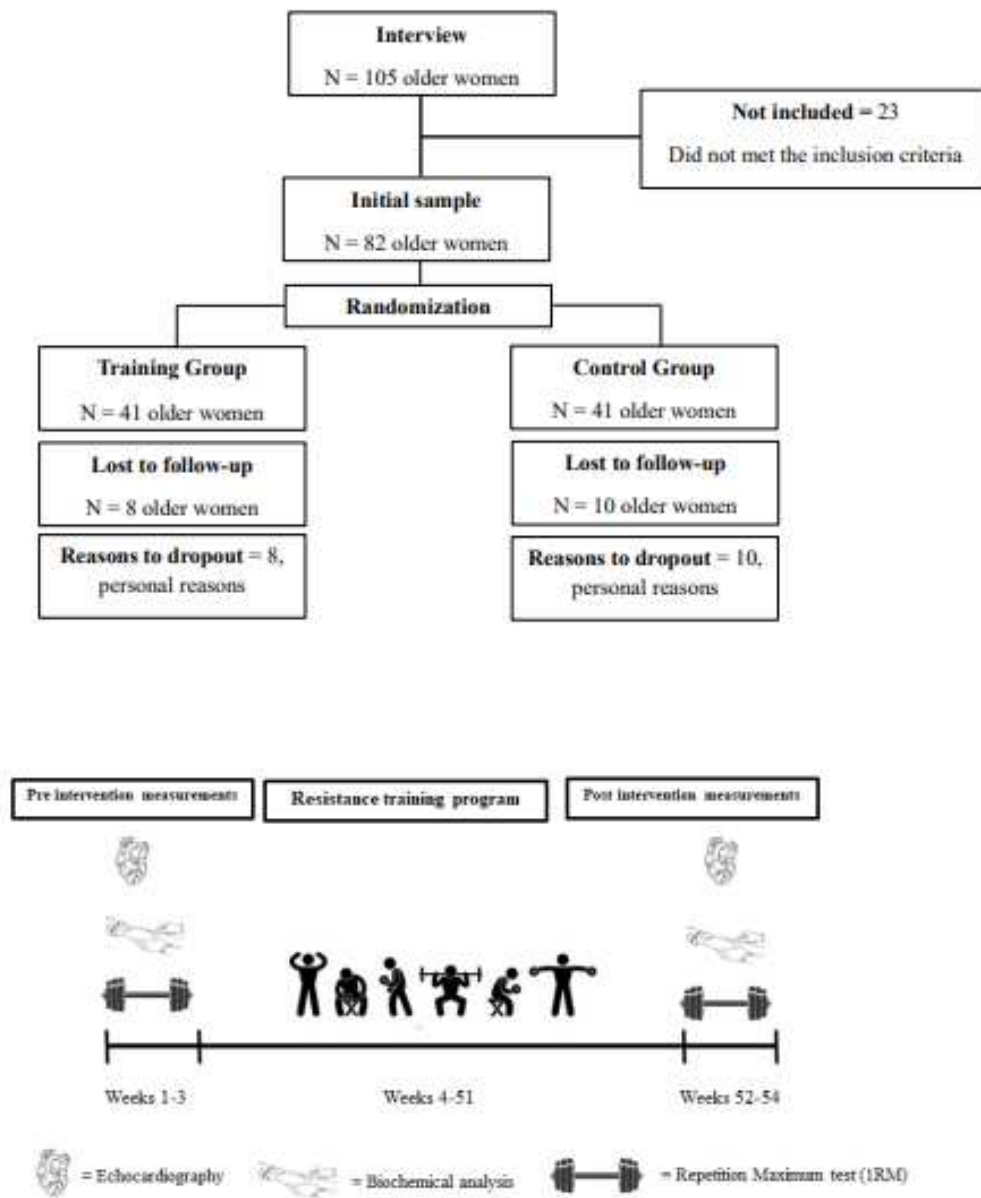
In addition to the cardiac variables, we analyzed several blood biomarkers, body composition, and muscular function. As observed in several other studies (CAVALCANTE *et al.*, 2023; CUNHA *et al.*, 2023; TOMELERI *et al.*, 2023), RT effectively enhanced blood biomarkers such as glucose, cholesterol total, and LDL-c. As expected, RT also increased skeletal muscle mass and muscular strength. In contrast, the absence of RT reduced skeletal muscle mass and strength after two years in the CG. Therefore, our results showed that RT is necessary to increase skeletal muscle mass and muscular strength and prevent decline during aging. Finally, the RT improved all functional tests, except for walking agility. In contrast, the CG revealed worsening in all these tests. These results corroborate with many studies in the literature that RT can improve some functional capacity (FRAGALA *et al.*, 2019).

Our study has some limitations. First, the physical activity diary was not controlled, so its impact on the results found in this investigation should not be negligence. However, we recommended that the participants maintain normal activities throughout the intervention. Second, our study only involved older women; therefore, the results should not be extrapolated to other populations, particularly older men. In contrast, some strength points deserve to be highlighted, such as the evaluators were blinded for the analysis of primary outcomes; the study was conducted over two years; dietary intake was monitored at the beginning and end of the intervention; the RT program included exercises for the whole body, following major guidelines for RT (Fragala *et al.*, 2019); and the participants were supervised in all exercise and sessions of RT, ensuring safety, quality, and intensity of the training.

The findings of our study indicate that RT can be a practical non-pharmacological approach for improving cardiac morphofunctional in the elderly population, particularly diastolic function in women, and can be used as a primary prevention tool of HFpEF. Such data can help health experts like trainers, physiotherapists, and physicians prescribe exercise programs.

### **Conclusion**

Our results suggest that two years of RT can improve cardiac morphofunctional characteristics in older women. Additionally, not performing RT for an extended period can generate significant adverse changes in the heart. Lastly, RT efficiently improved blood biomarkers, skeletal muscle mass, and muscular function.



**Figure 1.** Flowchart of the investigation.

**Table 1.** General characteristics of the sample at baseline.

	<b>Training Group (n = 33)</b>	<b>Control Group (n = 31)</b>	<b>P</b>
<b>Age (years)</b>	67.9 ± 5.9	68.1 ± 5.9	0.91
<b>Body mass (kg)</b>	67.7 ± 13.3	70.2 ± 11.4	0.22
<b>Height (m)</b>	1.56 ± 0.06	1.58 ± 0.04	0.98
<b>Body mass index (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	27.2 ± 4.1	28.7 ± 4.0	0.11
<b>Medical history*</b>			
<b>Type 2 diabetes (%)</b>	3.0	7.0	0.44
<b>Hypertension (%)</b>	53.0	60.0	0.58
<b>Dyslipidemia (%)</b>	34.0	40.0	0.59
<b>Other diseases (%)</b>	38.0	33.0	0.71
<b>Medical treatments*</b>			
<b>Statins (%)</b>	34.0	40.0	0.59
<b>Anti-hypertensive (%)</b>	53.0	55.0	0.88
<b>Anti-glycemic (%)</b>	16.0	26.0	0.20

**Note.** Data are presented in means and standard deviation or percentages (%). One-way ANOVA (mean and standard deviation). \* $\chi^2$  (%) were used to compare the groups.

**Table 2.** Morphological parameters at pre-and post-intervention. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC.

Variables	Training Group	ES	Control Group	ANCOVA			
	(n = 33)		(n = 31)	ES	Effects	F	P
<b>LVMI (g/m<sup>2</sup>)</b>							
Pre	63.57 ± 11.56	-0.62	63.17 ± 11.02	1.38			
Post	60.07 ± 11.75*§		70.98 ± 13.10*		<b>Time</b>	15.0	<0.001
<i>Covariate mean = 63.3</i>	59.9 (55.8 – 63.3)		71.0 (67.7 – 74.4)		<b>Interaction</b>	18.0	<0.001
<b>Posterior wall thickness (mm)</b>							
Pre	7.13 ± 0.86	-0.24	7.30 ± 0.78	1.40			
Post	6.93 ± 0.66*§		8.45 ± 0.63*		<b>Time</b>	72.1	<0.001
<i>Covariate mean = 7.2</i>	6.9 (6.7 – 7.1)		8.4 (8.2 – 8.6)		<b>Interaction</b>	88.1	<0.001
<b>Septal thickness (mm)</b>							
Pre	7.90 ± 0.71	-0.45	7.88 ± 0.63	0.93			
Post	7.60 ± 0.62*§		8.50 ± 0.63*		<b>Time</b>	36.4	<0.001
<i>Covariate mean = 7.8</i>	7.5 (7.3 – 7.7)		8.5 (8.3 – 8.6)		<b>Interaction</b>	43.5	<0.001
<b>NT-pro-BNP (pg/mL)</b>							
Pre	94.8 ± 55.9	0.07	113.3 ± 62.5	-0.23			
Post	99.1 ± 59.4		99.5 ± 66.1		<b>Time</b>	1.8	0.17
<i>Covariate mean = 103.3</i>	107.3 (92.7 – 121.9)		93.0 (77.0 – 109.0)		<b>Interaction</b>	1.7	0.19

**Note.** ES, effect size; LVMI, left ventricular mass index. \* $P < 0.05$  vs pre.  $P$  values refer to groups' comparisons from ANCOVA.

**Table 3.** Functional parameters at pre-and post-intervention. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC.

Variables	Training Group	ES	Control Group	ES	ANCOVA		
	(n = 33)		(n = 31)		Effects	F	P
<b>LVEDEV (mL)</b>							
Pre	83.12 ± 17.15	-0.47	78.76 ± 14.65	1.24			
Post	75.60 ± 12.60*§		98.40 ± 17.87*		<b>Time</b>	46.6	<0.001
<i>Covariate mean = 80.6</i>	75.0 (69.4 – 80.6)		98.9 (94.1 – 103.7)		<b>Interaction</b>	42.3	<0.001
<b>LVESV (mL)</b>							
Pre	30.33 ± 6.69	-0.34	28.82 ± 7.20	1.26			
Post	27.97 ± 6.11*§		37.56 ± 7.58*		<b>Time</b>	44.3	<0.001
<i>Covariate mean = 29.4</i>	27.0 (25.2 – 30.0)		37.7 (35.7 – 39.8)		<b>Interaction</b>	40.8	<0.001
<b>LAVI (mL/m<sup>2</sup>)</b>							
Pre	23.90 ± 3.56	-0.44	23.91 ± 4.20	2.41			
Post	22.20 ± 3.23*§		33.26 ± 6.10*		<b>Time</b>	22.1	<0.001
<i>Covariate mea= 23.9</i>	22.2 (20.4 – 23.9)		33.2 (31.7 – 34.7)		<b>Interaction</b>	92.5	<0.001
<b>LV ejection fraction (%)</b>							
Pre	63.93 ± 5.98	-0.12	64.11 ± 4.86	-0.55			
Post	63.26 ± 5.00		61.14 ± 3.56*§		<b>Time</b>	64.8	<0.001
<i>Covariate mean = 63.5</i>	63.7 (62.4 – 65.1)		61.0 (59.8 – 62.2)		<b>Interaction</b>	5.0	<0.001
<b>E'/E septal</b>							
Pre	9.93 ± 2.51	-0.47	9.08 ± 2.09	1.12			
Post	8.84 ± 2.00*§		11.66 ± 2.70*		<b>Time</b>	15.9	<0.001

<i>Covariate mean</i> = 9.4	8.6 (7.8 – 9.3)		11.9 (11.3 – 12.5)		<b>Interaction</b>	42.2	<0.001
<b>Deceleration time (ms)</b>							
Pre	223.14 ± 38.20	-0.05	221.10 ± 43.18	0.54			
Post	221.17 ± 51.10		242.90 ± 39.83*		<b>Time</b>	22.6	<0.001
<i>Covariate mean</i> = 221.2	220.2 (205.7 – 234.7)		243.1 (230.8 – 255.4)		<b>Interaction</b>	5.4	0.02
<b>E septal (cm/s)</b>							
Pre	6.36 ± 1.59	0.62	7.21 ± 1.48	-0.76			
Post	7.31 ± 1.53*§		6.05 ± 1.26*		<b>Time</b>	34.3	<0.001
<i>Covariate mean</i> = 6.8	7.3 (6.9 – 7.8)		5.8 (5.4 – 6.2)		<b>Interaction</b>	25.4	<0.001
<b>E lateral (cm/s)</b>							
Pre	8.67 ± 1.92	0.55	9.75 ± 2.11	-0.90			
Post	9.77 ± 1.99*§		7.94 ± 1.79*		<b>Time</b>	11.0	<0.001
<i>Covariate mean</i> = 9.3	10.2 (9.7 – 10.7)		7.6 (7.2 – 8.0)		<b>Interaction</b>	2.6	<0.001
<b>Note.</b> ES, effect size; LVEDEV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LAVI, left atrial volume index; MPI, myocardial performance index. * <i>P</i> < 0.05 vs. pre; § <i>P</i> < 0.05 vs. Control Group. <i>P</i> values refer to groups' comparisons from ANCOVA.							

**Table 4.** Participants' scores of the blood biomarkers at pre-and post-intervention.

Variables	Training Group	ES	Control Group	ANCOVA			
	(n = 33)		(n = 31)	ES	Effects	F	P
<b>Glucose (mg/dL)</b>							
Pre	107.3 ± 12.2	-1.06	102.8 ± 23.5	0.36	<b>Time</b>	20.4	<0.001
Post	97.8 ± 10.8*§		106.0 ± 36.1*		<b>Interaction</b>	23.2	<0.001
<i>Covariate mean = 104.7</i>	96.5 (92.9 – 100.1)		108.8 (105.8 – 111.9)				
<b>Triglycerides (mg/dL)</b>							
Pre	109.9 ± 51.8	0.01	121.3 ± 48.0	-0.06	<b>Time</b>	8.0	0.06
Post	110.5 ± 49.7		118.1 ± 52.2		<b>Interaction</b>	0.1	0.98
<i>Covariate mean = 116.5</i>	114.6 (99.5 – 129.7)		114.5 (101.6 – 127.4)				
<b>Cholesterol total (mg/dL)</b>							
Pre	203.9 ± 34.8	-0.45	190.0 ± 37.4	0.85	<b>Time</b>	10.4	0.01
Post	187.8 ± 31.0*§		220.7 ± 42.1*		<b>Interaction</b>	43.8	<0.001
<i>Covariate mean = 196.0</i>	183.2 (173.4 – 193.1)		225.8 (217.4 – 234.2)				
<b>HDL-c (mg/dL)</b>							
Pre	55.6 ± 12.3	0.16	55.4 ± 12.0	0.25	<b>Time</b>	3.2	0.07
Post	56.6 ± 12.6		56.9 ± 12.8		<b>Interaction</b>	1.8	0.60
<i>Covariate mean = 55.5</i>	56.5 (55.1 – 58.0)		57.0 (55.2 – 58.7)				
<b>LDL-c (mg/dL)</b>							
Pre	118.7 ± 27.9	-0.39	110.8 ± 33.9	0.84	<b>Time</b>	8.1	0.005
Post	106.8 ± 27.4*§		136.7 ± 39.7*		<b>Interaction</b>	33.8	<0.001
<i>Covariate mean = 113.9</i>	104.6 (95.5 – 113.8)		139.5 (131.8 – 147.2)				

<b>C-reactive protein (mg/dL)</b>							
Pre	3.3 ± 1.6	-0.29	3.0 ± 1.9	0.06	<b>Time</b>	0.1	0.65
Post	2.8 ± 2.0		3.1 ± 2.1		<b>Interaction</b>	1.1	0.29
<i>Covariate mean = 3.1</i>	2.6 (1.9 – 3.4)		3.2 (2.5 – 3.8)				
<b>Note.</b> ES, effect size. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC. * <i>P</i> < 0.05 vs pre-training. § <i>P</i> < 0.05 vs control group. <i>P</i> values refer to groups' comparisons from ANCOVA.							

**Table 5.** Participants scores of the body composition at pre-and post-intervention.

	<b>Training Group</b>		<b>Control Group</b>	<b>ANCOVA</b>			
<b>Variables</b>	<b>(n = 33)</b>	<b>ES</b>	<b>(n = 31)</b>	<b>ES</b>	<b>Effects</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Body fat (%)</b>							
Pre	39.5 ± 7.3	-0.02	41.6 ± 6.0	0.09	<b>Time</b>	0.009	0.92
Post	39.4 ± 7.7		42.2 ± 6.3		<b>Interaction</b>	2.47	0.12
<i>Covariate mean = 40.7</i>	40.6 (39.9 - 41.3)		41.3 (40.7 – 41.9)				
<b>Lean tissue appendicular (kg)</b>							
Pre	16.0 ± 2.6	0.42	18.0 ± 2.7	-0.34	<b>Time</b>	5.4	0.02
Post	17.1 ± 2.7*§		17.1 ± 2.4*		<b>Interaction</b>	69.1	<0.001
<i>Covariate mean =17.1</i>	18.2 (17.9 – 18.5)		16.3 (16.0 – 16.6)				
<b>Skeletal muscle mass (kg)</b>							
Pre	17.5 ± 2.8	0.41	19.9 ± 3.1	-0.34	<b>Time</b>	3.2	0.07
Post	18.7 ± 3.0*§		18.9 ± 2.8*		<b>Interaction</b>	62.8	<0.001
<i>Covariate mean =18.9</i>	20.1 (19.7 – 20.5)		18.0 (17.7 – 18.3)				

**Note.** ES, effect size. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC. \**P* < 0.05 vs pre-training. §*P* < 0.05 vs control group. *P* values refer to groups' comparisons from ANCOVA.

**Table 6.** Muscle function (strength and functional capacity) scores at pre-and post-intervention.

	<b>Training Group</b>		<b>Control Group</b>		<b>ANCOVA</b>		
<b>Variables</b>	<b>(n = 33)</b>	<b>ES</b>	<b>(n = 31)</b>	<b>ES</b>	<b>Effects</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Total strength (kg)</b>							
Pre	127.8 ± 21.5	0.88	162.7 ± 31.3	-1.81	<b>Time</b>	5.4	0.02
Post	150.9 ± 49.8*§		115.0 ± 25.5*		<b>Interaction</b>	47.4	<0.001
<i>Covariate mean = 147.6</i>	167.8 (152.1 – 183.4)		104.4 (93.4 – 115.5)				
<b>Chest press RM (kg)</b>							
Pre	44.0 ± 8.6	1.81	64.0 ± 13.7	-2.50	<b>Time</b>	19.2	<0.001
Post	64.2 ± 12.0*§		36.1 ± 8.3*		<b>Interaction</b>	338.6	<0.001
<i>Covariate mean = 55.6</i>	77.3 (73.4 – 81.1)		32.2 (29.9 – 34.4)				
<b>Leg extension RM (kg)</b>							
Pre	57.2 ± 12.5	0.72	69.9 ± 18.5	-0.99	<b>Time</b>	4.54	0.03
Post	68.4 ± 19.2*§		54.6 ± 15.5*§		<b>Interaction</b>	80.2	<0.001
<i>Covariate mean = 64.6</i>	77.2 (72.9 – 81.5)		50.9 (47.6 – 54.1)				
<b>Preacher curl RM (kg)</b>							
Pre	25.8 ± 3.8	1.08	28.8 ± 2.7	-1.42	<b>Time</b>	0.1	0.01
Post	29.3 ± 3.3*§		24.2 ± 5.7*		<b>Interaction</b>	57.9	<0.001
<i>Covariate mean = 27.6</i>	30.2 (28.7 – 31.7)		22.4 (21.2 – 23.6)				
<b>Gait speed (s)</b>							
Pre	3.3 ± 0.4	-1.0	2.8 ± 0.4	0.75	<b>Time</b>	27.9	<0.001
Post	2.9 ± 0.4*§		3.1 ± 0.4*		<b>Interaction</b>	15.8	<0.001

<i>Covariate mean = 3.0</i>	2.8 (2.6 – 2.9)		3.2 (3.1 – 3.3)				
<b>Walking agility (s)</b>							
Pre	5.9 ± 0.8	-0.13	5.7 ± 0.7	2.40	<b>Time</b>	2.3	0.12
Post	5.8 ± 1.0		7.5 ± 1.1*§		<b>Interaction</b>	110.3	<0.001
<i>Covariate mean = 5.8</i>	5.7 (5.4 – 6.0)		7.6 (7.3 – 7.8)				
<b>30-s chair stand (reps)</b>							
Pre	13.0 ± 2.3	1.09	17.1 ± 4.3	-0.67	<b>Time</b>	28.9	<0.001
Post	16.6 ± 3.5*§		14.9 ± 3.2*		<b>Interaction</b>	27.4	<0.001
<i>Covariate mean = 15.4</i>	18.7 (17.3 – 20.1)		14.1 (13.2 – 15.0)				
<b>6-min walk test (m)</b>							
Pre	509.6 ± 62.6	0.39	524.1 ± 69.1	-0.09	<b>Time</b>	21.7	<0.001
Post	535.3 ± 72.6*§		518.4 ± 54.1		<b>Interaction</b>	5.18	0.02
<i>Covariate mean = 518.1</i>	541.2 (523.7 – 558.6)		514.9 (500.2 – 529.6)				
<b>Note.</b> ES, effect size. Data are presented as mean and standard deviation and 95% IC. * <i>P</i> < 0.05 vs pre-training. § <i>P</i> < 0.05 vs control group. <i>P</i> values refer to groups' comparisons from ANCOVA.							

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A redução da atividade física moderada e vigorosa, particularmente em idades avançadas, tem sido considerada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Por outro lado, a prática de exercícios físicos tem sido amplamente recomendada, especialmente, para idosos e populações clínicas, na tentativa de atenuar ou reverter diversos efeitos deletérios associados ao envelhecimento ou acarretados por disfunções e doenças metabólicas, cardíacas, neuromusculares, entre outras.

A ICFEp é uma doença que tem sido pouco investigada no âmbito do exercício físico, apesar de apresentar alta taxa de mortalidade, necessidade de frequentes internamentos, prejuízos para a qualidade de vida e para a execução de atividades da vida diária, além de consumir grande parte do orçamento destinado ao Sistema de Saúde. Logo, a eficácia ou não de programas de exercícios físicos de diferentes naturezas (aeróbico, resistido ou combinado) para prevenção e tratamento de ICFEp, ainda, permanece desconhecida.

Embora, algumas desses diferentes tipos de exercício físico venham sendo investigados, de forma combinada com o uso de medicação e, até mesmo, dieta, os resultados não são conclusivos, em virtude, sobretudo, dos delineamentos experimentais adotados, pelas diferenças entre os protocolos de treinamento físico empregados, pela curta duração das intervenções, pelas limitações metodológicas e procedimentais utilizadas para análise dos desfechos principais, entre outras. Tais fatores têm dificultado uma análise mais consistente dos efeitos do exercício físico para prevenção e tratamento de ICFEp e, conseqüentemente, a sua implementação em larga escala.

Nesse sentido, procuramos investigar o impacto do TR sobre a função cardíaca em mulheres idosas fisicamente independentes, ao longo de dois anos de acompanhamento. O primeiro estudo, com duração de 24 semanas, revelou respostas adaptativas bastante interessantes, com destaque para a diminuição da rigidez ventricular, a partir da análise dos parâmetros de função diastólica. Já o segundo estudo permitiu avaliar se tais mudanças seriam ou não preservadas ou, até mesmo, melhoradas ao longo de dois anos de intervenção, com uma

análise associada a outros desfechos importantes relacionados à saúde do idoso (composição corporal, aptidão funcional e indicadores de risco cardiovascular).

Nosso trabalho demonstrou os benefícios do TR sobre a função diastólica, mediante a adoção de exames laboratoriais e de testes e medidas funcionais de elevada precisão e consistência. De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo com mulheres idosas submetidas, exclusivamente, a programas de TR que adotou como desfecho principal a função diastólica. Vale destacar que em nossa investigação a melhoria dos parâmetros cardíacos analisados foi acompanhado pela redução da glicose, do colesterol total, da LDL-c, pelo aumento da massa muscular, força e aptidão funcional. Além disso, o TR mostrou-se bastante seguro às diferentes condições clínicas das participantes (hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, etc...), permitiu boa adaptabilidade às necessidades individuais (artrose, discopatia, meniscopatia, tendinopatia, etc...) e, pela forma de estruturação adotada, ou seja, oito exercícios para o corpo inteiro que podem ser executados em máquinas de musculação, nas posições sentada, deitada, reclinada e em pé, demonstrou ser aplicável em diferentes ambientes de prática (clínicas, hospitais, academias, clubes, condomínios residenciais, entre outros).

Portanto, para uma condição clínica tão grave e com poucos recursos terapêuticos, a busca de novas estratégias que levem à melhoria dos programas de prevenção primária da ICFEp são altamente desejáveis e necessárias. Assim, os resultados do nosso trabalho são bastante promissores, sobretudo, para a prevenção e o tratamento dessa doença. Acreditamos que nossos achados possam contribuir sobremaneira para as diretrizes futuras de prescrição de exercícios físicos para mulheres em idade avançada e para a prevenção da ICFEp.

Por fim, os nossos dados sugerem que a prática do TR, além de ser uma estratégia bastante segura e de ampla aplicabilidade, sobretudo, para mulheres com idade avançada, pode oferecer um conjunto de benefícios que vão além de práticas usualmente recomendadas para essa população, por grande parte dos profissionais da área da saúde, embora apresentem, em muitos casos, uma eficácia no mínimo questionável, tais como caminhada, natação e hidroginástica.

## REFERÊNCIAS

ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 41, n. 3, p. 687–708, mar. 2009.

AMARANTE DO NASCIMENTO, M. *et al.* Familiarization and reliability of one repetition maximum strength testing in older women. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 6, p. 1636–1642, jun. 2013.

ANKER, S. D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451-1461, out. 2021.

ARNETT, D. K. *et al.* Correction to: 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 141, n. 16, p. E774, abr. 2020.

BARBOZA, C. *et al.* Cardioprotective properties of aerobic and resistance training against myocardial infarction. **International Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 6, p. 421-430, fev. 2016.

CADORE, E. L. *et al.* Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: A systematic review. **Rejuvenation Research**, v. 16, n. 2, p. 105–114, abr. 2013.

CAVALCANTE, E. F. *et al.* Resistance training for older women: Do adaptive responses support the ACSM and NSCA position stands? **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 55, n. 9, p. 1651–1659, set. 2023.

CHRISTENSEN, R. H. *et al.* Effect of aerobic and resistance exercise on cardiac adipose tissues. **JAMA Cardiology**, v. 4, n. 8, p. 778, 1 ago. 2019.

COBB, F. R. *et al.* Effects of exercise training on ventricular function in patients with recent myocardial infarction. **Circulation**, v. 66, n. 1, p. 100–108, jul. 1982.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2. ed. Hillsdale: Routledge, 1988.

COHEN, J. A power primer. **Psychological Bulletin**, v. 112, n. 1, p. 155–159, jul. 1992.

CUNHA, P. M. *et al.* Resistance training performed with single-set is sufficient to reduce cardiovascular risk factors in untrained older women: The randomized clinical trial. Active Aging Longitudinal Study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 81, p. 171–175, mar-abr. 2019.

CUNHA, P. M. *et al.* Comparison of low and high volume of resistance training on body fat and blood biomarkers in untrained older women: a randomized clinical trial. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 35, n. 1, p. 1–8, jan. 2021.

CUNHA, P. M. *et al.* Effect of resistance exercise orders on health parameters in trained older women: A randomized crossover trial. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 55, n. 1, p. 119–132, jan. 2023.

DEWAN, P. *et al.* Sex-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. **Circulation: Heart Failure**, v. 12, n. 12, p. 1–10, dez. 2019.

EDELMANN, F. *et al.* Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 17, p. 1780–1791, out. 2011.

EDELMANN, F. *et al.* Exercise training in diastolic heart failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. **European Journal of Heart Failure**, v. 19, n. 8, p. 1067–1074, ago. 2017.

FERIDOONI, H. A.; DIBB, K. M.; HOWLETT, S. E. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 83, p. 62–72, jun. 2015.

FONTES-CARVALHO, R. *et al.* The effect of exercise training on diastolic and systolic function after acute myocardial infarction. **Medicine**, v. 94, n. 36, p. e1450, set. 2015.

FRAGALA, M. S. *et al.* Resistance training for older adults. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 33, n. 8, p. 2019–2052, ago. 2019.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.

GEVAERT, A. B. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: A review of cardiac and noncardiac pathophysiology. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 638, maio. 2019.

GIELEN, S.; SCHULER, G.; ADAMS, V. Cardiovascular effects of exercise training. **Circulation**, v. 122, n. 12, p. 1221-1238, set. 2010.

GOBBO, L. C. DEL *et al.* Contribution of major lifestyle risk factors for incident heart failure in older adults. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 7, p. 520-528, jul. 2015.

GORDON, C.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Stature, recumbent length, and weight. *In*: LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. (eds.). **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics, 1988. p. 3-8.

GOTTDIENER, J. S. *et al.* American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 17, n. 10, p. 1086–1119, out. 2004.

HAUBROCK, J. *et al.* Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 5, p. 914–920, maio. 2011.

HEIDENREICH, P. A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 145, n. 18, p. E895–E1032, maio. 2022.

HOLLAND, D. J. *et al.* Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 16, p. 1676–1686, abr. 2011.

JAKOVLJEVIC, D. G. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. **Experimental Gerontology**, v. 109, p. 67–74, ago. 2018.

JENSEN, D. *et al.* Improvement in ventricular function during exercise studied with radionuclide ventriculography after cardiac rehabilitation. **The American Journal of Cardiology**, v. 46, n. 5, p. 770–777, nov. 1980.

KALTSATOU, A. C. H. *et al.* Functional and psychosocial effects of either a traditional dancing or a formal exercising training program in patients with chronic heart failure: a comparative randomized controlled study. **Clinical Rehabilitation**, v. 28, n. 2, p. 128–138, fev. 2014.

KIM, J. *et al.* Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 378–83, ago. 2002.

KITZMAN, D. W. *et al.* Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 17, p. 2144–2150, nov. 2002.

LAKATTA, E. G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. **Circulation**, v. 107, n. 2, p. 346–354, jan. 2003.

LI, J.; SIEGRIST, J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 9, n. 2, p. 391–407, jan. 2012.

LIEB, W. *et al.* Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course. **Circulation**, v. 119, n. 24, p. 3085–3092, jun. 2009.

LIU, C.-Y. *et al.* Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced t1 mapping. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 14, p. 1280-1287, out. 2013.

MALTAIS, M. L.; DESROCHES, J.; DIONNE, I. J. Changes in skeletal muscle mass and strength after menopause. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v. 9, n. 4, p. 186–197, out-dez. 2009.

MOHAMMED, S. F. *et al.* Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **JACC: Heart Failure**, v. 2, n. 2, p. 113–122, abr. 2014.

MOSCA, L. *et al.* Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. **Circulation**, v. 115, n. 11, p. 1481–501, mar. 2007.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2016 update. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. e38–e48, jan. 2016.

NAGUEH, S. F. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 17, n. 12, p. 1321–1360, dez. 2016.

NUNES, J. P. *et al.* The generality of strength: relationship between different measures of muscular strength in older women. **International Journal of Exercise Science**, v. 13, n. 3, p. 1638–1649, dez. 2020.

OBAS, V.; VASAN, R. S. The aging heart. **Clinical Science**, v. 132, n. 13, p. 1367–1382, jul. 2018.

OMMEN, S. R. *et al.* Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. **Circulation**, v. 102, n. 15, p. 1788–1794, out. 2000.

PAGIDIPATI, N. J.; GAZIANO, T. A. Estimating deaths from cardiovascular disease: A review of global methodologies of mortality measurement. **Circulation**, v. 127, n. 6, p. 749–756, fev. 2013.

PARIKH, K. S. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 8, p. 619-632, ago. 2018.

PITT, B. *et al.* Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 15, p. 1383–1392, abr. 2014.

PU, C. T. *et al.* Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 6, p. 2341–2350, jun. 2001.

QUINTEIRO, H. *et al.* Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. **Menopause**, v. 22, n. 5, p. 534–541, maio 2015.

ROH, J. *et al.* The role of exercise in cardiac aging. **Circulation Research**, v. 118, n. 2, p. 279–295, jan. 2016.

ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, mar. 2018.

ROSSI, R. *et al.* Menopause and cardiovascular risk. **Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis**, v. 32, n. 5–6, p. 325–8, jan. 2005.

SACHDEV, V. *et al.* Supervised exercise training for chronic heart failure with preserved ejection fraction: A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. **Circulation**, v. 147, n. 16, p. E699–E715, abr. 2023.

SMART, N. *et al.* Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: Effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. **American Heart Journal**, v. 153, n. 4, p. 530–536, abr. 2007.

SOLOMON, S. D. *et al.* Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 17, p. 1609–1620, out. 2019.

STEVENS, B. *et al.* The economic burden of heart conditions in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 1, p. 29–36, jul. 2018.

TOMELERI, C. M. *et al.* Effect of Resistance exercise order on cardiovascular disease risk factors in older women: a randomized controlled trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 1165, jan. 2023.

TROMP, J. *et al.* Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 4, p. e003989, mar. 2017.

YU, C. M. *et al.* Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: Experience from a randomized, controlled study. **American Heart Journal**, v. 147, n. 5, p. 874, maio. 2004.

YUTZEY, K. E. *et al.* Calcific aortic valve disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 11, p. 2387–2393, nov. 2014.

## APÊNDICES

### Apêndice A – termo de consentimento livre e esclarecido



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Senhora,

Gostaríamos de convidá-la a participar da pesquisa **“Efeito do treinamento resistido sobre a função cardíaca, força muscular, composição corporal, aptidão funcional e indicadores de risco cardiovascular em mulheres idosas e suas implicações para a prevenção de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: ensaio clínico randomizado controlado”** a ser realizada no município de Londrina/PR. O objetivo desta pesquisa será analisar o efeito de um programa de treinamento com pesos sobre parâmetros morfológicos, metabólicos, cardíacos e de desempenho de mulheres idosas.

Todas as avaliações serão realizadas por profissionais previamente treinados para tal finalidade. A assinatura deste termo permitirá que você participe das seguintes atividades:

- (1) Programa de treinamento com pesos com duração de 24 semanas;
- (2) Preenchimento de questionários sobre prática de atividades físicas, hábitos alimentares e fumo;
- (3) Medidas de peso, estatura e pressão arterial/frequência cardíaca em repouso;
- (4) Avaliação da composição corporal pelos métodos de impedância bioelétrica (teste com duração de 30s: deitado em um colchonete, dois pequenos eletrodos serão colocados na mão e pé direito e transmitirão uma pequena corrente elétrica que indicará a quantidade de água [procedimento indolor e sem qualquer tipo de risco]), DEXA (teste com duração de aproximadamente sete minutos: deitado em uma mesa no próprio equipamento, sem portar qualquer tipo de objeto metálico, vestindo apenas roupas). O equipamento fará um

escaneamento do corpo todo para determinação da massa livre de gordura (procedimento indolor e sem qualquer tipo de risco);

(5) Coleta de sangue venoso em jejum de 12 h feito por um técnico capacitado e habilitado para a avaliação de indicadores metabólicos;

(6) Avaliação da aptidão neuromuscular pelos testes de uma repetição máxima (teste realizado em três exercícios para os segmentos de membros superiores, inferiores e tronco, que consiste na realização de três tentativas com o objetivo de levantar a maior quantidade de peso possível em apenas uma repetição para determinação da força muscular máxima);

(7) Testes de aptidão funcional;

(8) Ecocardiograma.

Gostaríamos de esclarecer que a participação é totalmente voluntária. O participante pode recusar-se a participar/desistir a qualquer momento sem sofrer prejuízo algum. As informações serão utilizadas somente para fins de pesquisa e todos os documentos e amostras utilizados serão identificados por um código numérico sem identificação nominal para preservar a identidade do participante. Lembramos que não será cobrada taxa alguma por estas avaliações. Da mesma forma, não será paga quantia alguma aos participantes.

Ao final do estudo, comprometemo-nos a retornar com os resultados de todas as avaliações, que serão entregues aos participantes. Espera-se, com essa pesquisa, proporcionar informações que possam favorecer a melhoria da saúde e qualidade de vida de indivíduos adultos idosos por meio da prática de treinamento e associação com aspectos nutricionais, além de possibilitar a melhoria de parâmetros morfológicos, neuromusculares e metabólicos dos participantes. Apesar de considerados mínimos, os possíveis riscos são: desconfortos na coleta sanguínea e cansaço durante os testes físicos. É possível também que alguns grupamentos musculares exigidos nos testes de esforço fiquem doloridos entre 24 e 48 horas após a realização dos mesmos.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode contactar o Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino, no Laboratório de Metabolismo, Nutrição e Exercício, localizado no Centro de Educação Física e Esporte, da Universidade Estadual de Londrina, pelo telefone (43) 3371-4772 / 9139-4509 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Rodovia Celso Garcia Cid, km 380 – Campus Universitário, telefone (43) 3371-4000. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.



---

Edilson Serpeloni Cyrino

Eu, \_\_\_\_\_ (**nome por extenso do sujeito de pesquisa**), portadora do RG: \_\_\_\_\_ tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/2018

## ANEXOS

## Anexo A – Carta de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética Pesquisa.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DIRETORIA SUPERINTENDENTE  
**PARECER Nº429**  
**PROCESSO 9544.2019.84**

Ao Pesquisador  
João Pedro Alves Nunes

Considerando o Projeto de Pesquisa com o título: **“EFEITO DE QUATRO ORDENS DE EXECUÇÃO DOS EXERCÍCIOS EM PROGRAMA DE TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL, FORÇA MUSCULAR, CAPACIDADE FUNCIONAL, BIOMARCADORES SANGUÍNEOS E COGNIÇÃO EM MULHERES IDOSAS TREINADAS”** apresentado a esse Hospital Universitário, estando vinculado ao Programa de Pós-graduação em Educação Física do Centro de Educação Física e Esporte da Universidade Estadual de Londrina;

Considerando o parecer favorável apresentado nas instâncias administrativas que envolvem a realização do estudo.

Informamos que o nosso **parecer é favorável** à realização do projeto acima nominado, resguardando-se o atendimento da legislação vigente.

Atendendo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde o projeto deverá ser analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL) para posterior operacionalização.

Conforme **Ofício Circular da Diretoria Superintendente do HU nº 214/2015**, a cópia do parecer de aprovação do CEP/UEL deverá ser apresentada à Chefia e/ou Gerente das unidades envolvidas antes do início da coleta de dados.

Solicitamos que, tão logo o Comitê de Ética emita parecer, essa Diretoria Superintendente seja notificada, para os procedimentos cabíveis relacionados à documentação da pesquisa.

Solicitamos também que, uma vez realizado o estudo, uma cópia seja apresentada a esta Diretoria, para ciência e divulgação.

Em 01/08/2019

Enfa. Ma. Vivian Brazon El Reda Feijó  
Diretora Superintendente

Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa Científica (CAPPC) do HU  
Fone: (43)3371-2301

**Anexo B – Modelo do recordatório alimentar.**

Nome: _____		Data: ____/____/____	
Dia da semana do Recordatório: _____		Avaliador: _____	
<b>REFEIÇÃO E O HORARIO</b>	<b>Alimentos, bebidas e/ou preparações</b>	<b>Quantidades (gramas ou medida caseira)</b>	
Café da manhã Horário: _____			
Lanche manhã Horário: _____			
Almoço Horário: _____			
Lanche tarde Horário: _____			
Jantar Horário: _____			
Ceia Horário: _____			

## Anexo C – Exemplos de porções apresentadas às participantes

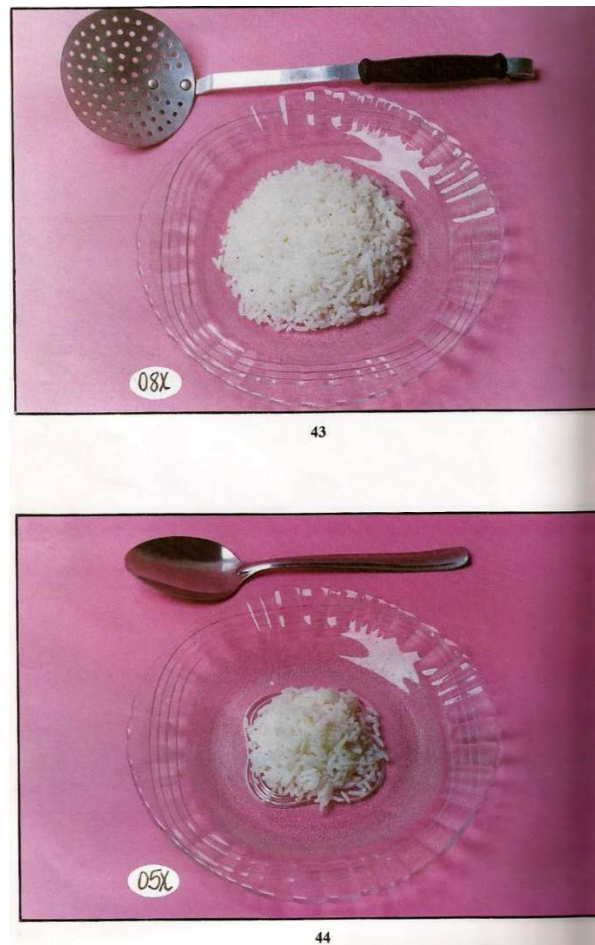


Uma concha pequena

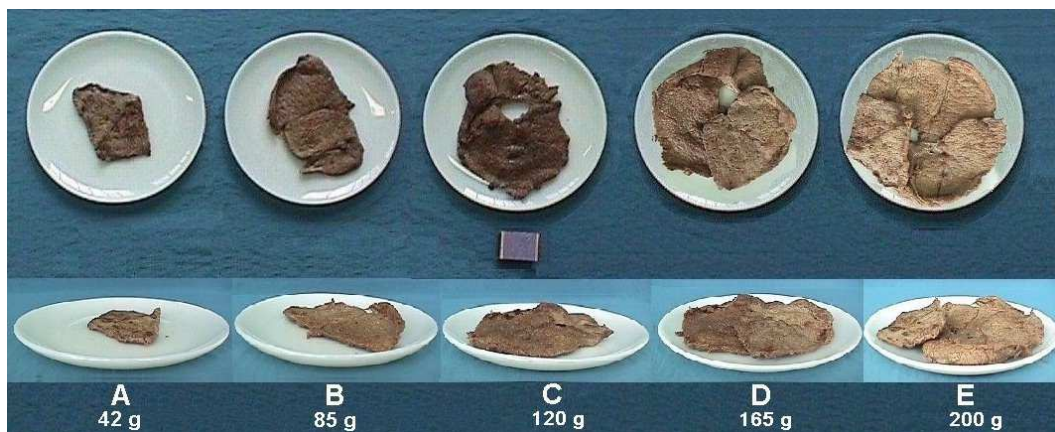


Uma concha média

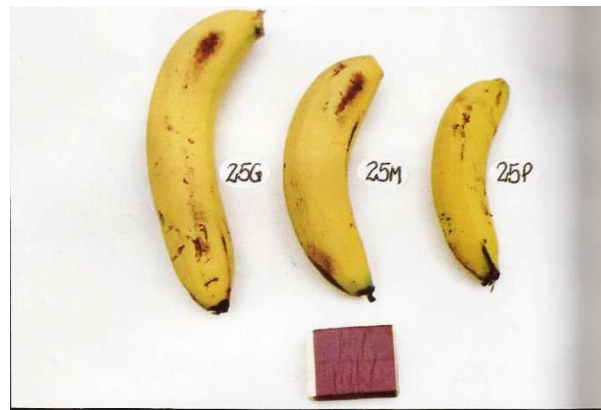
### Exemplo 1. Porções de feijão



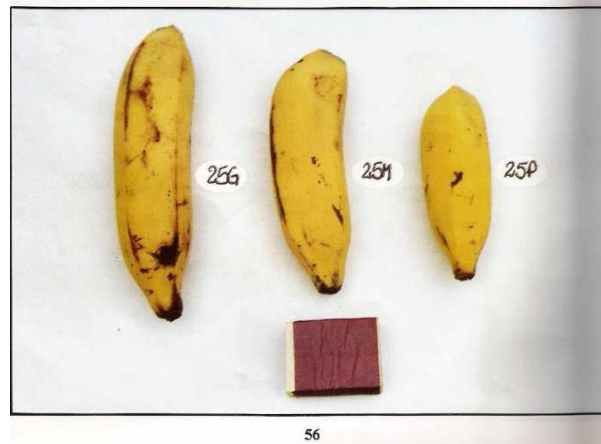
**Exemplo 2. Porções de arroz**



**Exemplo 3. Porções de carne bovina**



55



56

**Exemplo 4.** Diferentes tamanhos de banana.