

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE
FACULDADE DE CEILÂNDIA

DHIANEY DE ALMEIDA NEVES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À
ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR NA FORÇA MUSCULAR, NA
CAPACIDADE FÍSICA FUNCIONAL E NA IL-6 DE PESSOAS IDOSAS**

Brasília, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com
os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

N 518e

Neves, Dhianey de Almeida

EFETO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À
ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR NA FORÇA MUSCULAR, NA
CAPACIDADE FÍSICA FUNCIONAL E NA IL-6 DE PESSOAS IDOSAS /
Dhianey de Almeida Neves; orientador Margô Gomes
Karnikowski ;
--Brasília, 2023.
113 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde)
-- Universidade de Brasília, 2023.

1. Treinamento de força concomitante a eletroestimulação neuromuscular sobre a força muscular de pessoas idosas. 2. Treinamento de força concomitante a eletroestimulação neuromuscular sobre a capacidade física funcional de pessoas idosas. 3. Treinamento de força concomitante a eletroestimulação neuromuscular sobre a IL-6 de mulheres na senescência. I. Karnikowski, Margô Gomes, orient. III. Título.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE
FACULDADE DE CEILÂNDIA

DHIANEY DE ALMEIDA NEVES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À
ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR NA FORÇA MUSCULAR, NA
CAPACIDADE FÍSICA FUNCIONAL E NA IL-6 DE PESSOAS IDOSAS**

Projeto apresentado à banca examinadora como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde - Área de concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde, linha de pesquisa: Determinantes socio biológicos e cuidado em saúde. Temática da linha: Determinantes da saúde do idoso do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski

Brasília, 2023

DHIANEY DE ALMEIDA NEVES

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À
ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR NA FORÇA MUSCULAR, NA
CAPACIDADE FÍSICA FUNCIONAL E NA IL-6 DE PESSOAS IDOSAS**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski – Orientadora e Presidente
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de
Brasília – PGCTS/UnB – Brasil

Prof. Dr. Gerson Cipriano Júnior – Membro titular interno
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de
Brasília – PGCTS/UnB – Brasil

Prof. Dr. Renato André Sousa da Silva – Membro titular externo
Centro Universitário Euro Americano de Brasília – UNIEURO – Brasil.

Prof. Dr. Fábio Antônio Tenório de Melo – Membro suplente Externo
Universidade Católica de Brasília – UCB – Brasil

Brasília, 20 de dezembro de 2023.

DEDICATÓRIA

À minha família, sempre me apoiando e incentivando a buscar cada vez mais o conhecimento e que sempre são meus maiores motivadores.

AGRADECIMENTOS

Em algumas fases da vida é sempre necessário refletir e revisitar memórias, momentos e pessoas importantes para nossa jornada durante a vida. Isso gera um sentimento de gratidão tanto durante quanto no final de uma caminhada.

Começo agradecendo à Deus, por me iluminar em todos os caminhos da minha vida e por me guiar durante as difíceis jornadas e etapas de cada dia.

Agradeço aos meus pais, João Neves de Sousa e Júlia Maria Almeida de Sousa que sempre estão ao meu lado, me aconselhando, orientando e dando todo apoio que eles podem para minha evolução pessoal e profissional. São as pessoas mais importantes da minha vida.

Agradeço ainda aos meus irmãos, Lyliam Almeida Neves e Jhonatan Almeida Neves, que sempre estão à disposição para me ajudar e dar apoio emocional e intelectual.

Agradeço aos meus amigos professores, Drs. Leonardo Costa Pereira, Frederico Santana, Professor Me. João José Vianna, Rochester Alegia, que sempre me incentivaram a seguir nessa jornada acadêmica e me escrever no mestrado.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Margô Karnikowski, por todos os ensinamentos, oportunidades e confiança que me foram conferidas durante todo esse processo.

Agradeço também a banca examinadora, Prof. Dr. Gerson Cipriano Júnior, Dr. Renato André Sousa da Silva e Dr. Fábio Antônio Tenório de Melo, por terem aceitado o convite para contribuir com a melhora desse trabalho.

Agradeço ao Professor Carlos James Zeidan Silva Filho, Dra. Kerolyn Ramos Garcia, Beatriz dos Santos Faria e todos os colegas e amigos que me ajudaram na construção e elaboração dos trabalhos, e pela paciência.

Agradeço também a toda a equipe do PGCTS e da Faculdade de Ceilândia, que sempre foram prestativos e solícitos quanto as minhas dúvidas. Sempre me ajudaram no cumprimento dos prazos, a superar toda a burocracia acadêmica e dificuldades.

EPÍGRAFE

“Toda ação humana, quer se torne positiva ou negativa, precisa
depende de motivação.” (Dalai Lama)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 ENVELHECIMENTO E SENESCÊNCIA.....	17
3.2 SENESCÊNCIA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT).....	19
3.2.1 Doenças cardiometabólicas.....	20
3.2.2 Doenças Neurodegenerativas.....	21
3.2.3 Doenças Osteomioarticulares.....	21
3.3 INFLAMMAGING	22
3.4 FRAGILIDADE FÍSICA, CAPACIDADE FUNCIONAL RELACIONADAS À SENESCÊNCIA SENILIDADE	23
3.4.1 Capacidade funcional	23
3.4.2 Senilidade	24
3.5 ELETROESTIMULAÇÃO.....	24
3.5.1 Tipos de corrente	24
3.5.2 Corrente de média frequência	25
3.5.3 Corrente elétrica de baixa frequência.....	25
3.6 TREINAMENTO DE FORÇA (TF)	25
3.6.1 Configuração de Protocolo de Treinamento do Força	26
3.6.2 Treinamento de força e Implicações na Senescência.....	27
4. METODOLOGIA.....	28
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	30
5. RESULTADOS	30
5.1 SÍNTESE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA	31
5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	32
6. DISCUSSÃO GERAL	33
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
9. APÊNDICES.....	46

9.1	APÊNDICE 1: IMPACT OF THE ASSOCIATION OF STRENGTH TRAINING WITH NEUROMUSCULAR ELECTROSTIMULATION ON THE FUNCTIONALITY OF INDIVIDUALS WITH FUNCTIONAL DECLINE DURING SENESCENCE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	46
9.2	APÊNDICE 2: EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR, NA IL-6 DE MULHERES ACIMA DE 45 ANOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	70
10.	ANEXOS	91
10.1	ANEXO 1: PARECER COMITÊ DE ÉTICA	91
10.2	ANEXO 2: NORMAS DE PUBLICAÇÃO DOS PERIÓDICOS	96

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1. Efeitos deletérios potenciais de células senescentes. Vários resultados podem ocorrer a partir dos danos às células dentro dos tecidos, regeneração, mutação, apoptose ou senescência.	18
Figura 2. Relação do envelhecimento celular de cada estrutura do organismo com uma doença crônica específica.	20
Figura 3. Elaboração da Metanálise e do ECR de acordo com as variáveis principais do estudo.	29

LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Objetivos específicos e produção científica correspondente.....31

Tabela 2. Produção científica vinculada à dissertação.....32

RELAÇÃO DE ABREVIATURAS, NOMECLATURA E SÍMBOLOS

CA – Corrente Alternada

CC – Corrente Contínua

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DMO – Densidade Mineral Óssea

DP – Desvio Padrão

ECR– Ensaio Clínico Randomizado

EENM – Eletroestimulação Neuro Muscular

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

FCE – Faculdade de Ceilândia

HZ – Hertz

IL-6 – Interleucina-6

KHZ – Quilohertz

LS – Lactato Sanguíneo

PSE – Percepção Subjetiva de Esforço

PPGCTS-UNB – Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília

RR – Repetição de Reserva

RM – Repetição Máxima

TF – Treinamento de Força

RESUMO

EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR NA FORÇA MUSCULAR, NA CAPACIDADE FÍSICA FUNCIONAL E NA IL-6 DE PESSOAS IDOSAS

A diminuição das respostas neuromusculares, que é atribuída ao estilo de vida moderno, é um dos parâmetros observados na funcionalidade ao longo dos anos, tanto quanto o aumento da inflamação. Assim, tem aumentado a necessidade de intervenções que melhorem a capacidade física funcional e reduzam a inflamação em pessoas idosas, com um menor risco de lesões e uma menor sobrecarga articular. A eletroestimulação neuromuscular (EENM) e o treinamento de força (TF) vem sendo associados para potencializar a melhora da função neuromuscular e no controle da inflamação. Porém, devido aos inúmeros protocolos a serem executados, são escassas as informações sobre os efeitos dessa associação em indivíduos na senescência. Além disso, para que as adaptações do TF sejam observadas, é necessário o controle das cargas de treinamento e a manipulação de suas variáveis. Diante do exposto, essa dissertação tem como objetivo verificar como o TF e a EENM afetam a força muscular, a capacidade funcional e a interleucina-6 (IL-6) de pessoas idosas. A metodologia proposta elaborou uma revisão sistemática e um Ensaio Clínico Randomizado (ECR). O resultado foi apresentado em forma de dois manuscritos, no qual um foi uma metanálise submetida para publicação, que revelou benefícios da associação do TF à EENM, para a capacidade cardiorrespiratória, e o outro um ECR. Os resultados preliminares do ECR apresentaram uma cinética divergente entre o grupo EENM e os demais, ocorrendo uma redução da IL-6 ao longo dos momentos, porém, sem diferenças significativas entre os grupos e momentos. Apesar dos benefícios apresentados pelos estudos na associação do TF à EENM, ainda não estão claros os reais efeitos, necessitando de novos estudos com protocolos variados, com um maior rigor metodológico. Este estudo contribuiu para esclarecer aos profissionais de saúde, a importância de se desenvolver novos estudos com o uso da EENM sobreposta ao TF, e de seu efeito na redução da sobrecarga articular reduzindo lesões e como um possível método de treinamento para aumentar os efeitos do treinamento.

Palavras chaves

Treinamento resistido; Eletroestimulação neuromuscular; Capacidade funcional; Inflamação.

ABSTRACT

EFFECT OF STRENGTH TRAINING CONCOMITTED TO NEUROMUSCULAR ELECTROSTIMULATION, ON MUSCLE STRENGTH, FUNCTIONAL PHYSICAL CAPACITY AND IL-6 OF ELDERLY PEOPLE

The decrease in neuromuscular responses, which is attributed to the modern lifestyle, is one of the parameters observed in functionality over the years, as much as the increase in inflammation. Therefore, the need for interventions that improve functional physical capacity and reduce inflammation in elderly people has increased, with a lower risk of injuries and less joint overload. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) and strength training (TF) have been associated to enhance the improvement of neuromuscular function and control inflammation. However, due to the numerous protocols to be carried out, there is little information on the effects of this association in senescent individuals. Furthermore, for TF adaptations to be observed, it is necessary to control training loads and manipulate their variables. Given the above, this dissertation aims to verify how TF and NMES affect muscle strength, functional capacity and interleukin-6 (IL-6) in elderly people. The proposed methodology created a systematic review and a Randomized Clinical Trial (RCT). The result was presented in the form of two manuscripts, one of which was a meta-analysis submitted for publication, which revealed benefits of the association of TF with NMES, for cardiorespiratory capacity, and the other an RCT. The preliminary results of the RCT showed divergent kinetics between the NMES group and the others, with a reduction in IL-6 throughout the moments, however, without significant differences between the groups and moments. Despite the benefits presented by studies in the association of TF with NMES, the real effects are still unclear, requiring new studies with varied protocols, with greater methodological rigor. This study contributed to clarifying for health professionals the importance of developing new studies using NMES superimposed on TF, and its effect on reducing joint overload, reducing injuries and as a possible training method to increase the effects of training.

Key words

Resistance training; Neuromuscular electrical stimulation; Functional capacity; Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a capacidade do ser humano para conceber e executar tarefas diárias de maneira autônoma e independente diminui ¹⁻³. Esse conjunto de habilidades é comumente denominado como capacidade funcional ⁴. A diminuição das respostas neuromusculares emerge como um indicador significativo da deterioração da capacidade funcional ⁵. Esta condição está intrinsecamente relacionada ao estilo de vida contemporâneo, que reduz a intensidade e o volume de atividade física diária que cada indivíduo deveria realizar. Nesse contexto, torna-se cada vez mais imperativo buscar intervenções que melhorem a funcionalidade e atenuem a inflamação em pessoas idosas. É crucial implementar intervenções que levem em consideração possíveis efeitos indesejados, tais como os riscos de lesões musculares, sobrecargas nas articulações e o aumento descontrolado do processo inflamatório ⁶.

Estudos indicam que exercícios que envolvem controle preciso de volume, intensidade e amplitude de movimento, entre outros fatores, têm o potencial de influenciar positivamente a função neuromuscular, a composição corporal e a redução da inflamação ⁷⁻¹⁰. Apesar dos benefícios do exercício, é importante ressaltar que pessoas na senescência, tem um maior risco de lesões decorrentes das sobrecargas articulares e uma maior sinalização inflamatória, principalmente da IL-6, que possui uma ação pleiotrópica ^{11,12}.

A IL-6 destaca-se como a citocina mais comumente associada ao envelhecimento e à mortalidade. Estudos envolvendo idosos com boa saúde, com idade superior a 80 anos, revelaram que níveis elevados de IL-6 no plasma foram preditivos de mortalidade ^{13,14}. Esta citocina desempenha funções tanto inflamatórias quanto anti-inflamatórias e é secretada por diversas células do sistema imunológico e tecidos, abrangendo células B, células T, monócitos, células dendríticas, macrófagos, células endoteliais e epiteliais, fibroblastos, queratinócitos, micróglia, astrócitos, células adiposas e células musculares, incluindo cardiomiócitos.

Durante a resposta de fase aguda a lesões ou infecções no processo de envelhecimento, a produção de TNF α e IL-1 β induz a liberação de IL-6 aumentando a sinalização inflamatória ¹⁵. Essa sinalização abrange todos os sistemas do corpo, resultando na redução funcional e limitando a capacidade do corpo de executar suas tarefas ¹⁶. Como resultado desse processo, o estado inflamatório tende a ser persistente, contribuindo para a diminuição das capacidades físicas e afetando a saúde e a qualidade de vida de pessoas idosas ¹⁷.

O treinamento de força é um dos vários tipos de exercícios físicos, sendo capaz de alterar aspectos morfológicos e fisiológicos associados ao sistema músculo esquelético ¹⁸ e metabolismo energético ¹⁹, de forma segura e eficaz capaz de induzir melhoras na saúde e qualidade de vida de pessoas idosas ²⁰. Estímulos contrateis voluntários causam essas

mudanças. Outra abordagem no treinamento de força é a eletroestimulação, que parece preencher lacunas deixadas pelo método convencional, especialmente no que diz respeito ao recrutamento diferenciado de diferentes tipos de fibras musculares ²¹.

A eletroestimulação ou EENM utiliza eletrodos posicionados na superfície muscular ou no ponto motor dos músculos para administrar estímulos elétricos em baixa, média e alta frequência ²². Quando sujeitos a esse estímulo, os ramos intramusculares dos motoneurônios são ativados nos feixes de fibras musculares, desencadeando contrações musculares involuntárias²³.

De maneira intrínseca, alguns estudos têm estabelecido uma relação entre a EENM e o treinamento de força convencional, visando aprimorar a função neuromuscular e reduzir a inflamação ²⁴⁻²⁸. Contudo, os impactos dessa combinação nas habilidades físicas funcionais, na força muscular e na resposta inflamatória em pessoas idosas necessitam de uma compreensão mais aprofundada. Isso se deve, principalmente, à ampla variedade de protocolos distintos que têm sido empregados, tanto em estudos científicos quanto em práticas de desempenho ²⁹⁻³¹.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar os efeitos da associação do treinamento de força com a eletroestimulação neuromuscular sobre a funcionalidade e à inflamação em pessoas idosas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Analisar os desfechos relacionados as capacidades físicas e funcionais de pessoas idosas submetidas a associação do treinamento de força com eletroestimulação;

2.2.2 Verificar a influência da concomitância dos dois treinamentos sobre a magnitude da força dos avaliados;

2.2.3 Verificar o efeito da associação do treinamento de força com eletroestimulação sobre a IL-6 de pessoas idosas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ENVELHECIMENTO E SENESCÊNCIA

Anualmente, nota-se um crescimento gradual na expectativa de vida das pessoas. Em Brasília, o índice de envelhecimento era de 21,0 idosos para cada 100 crianças em 2010, enquanto em 2022, esse índice aumentou para 46,5 idosos para cada 100 crianças ³². Essa mudança pode ser atribuída à contínua evolução tecnológica e ao acesso à informação, permitindo a adoção de estilos de vida saudáveis ³³.

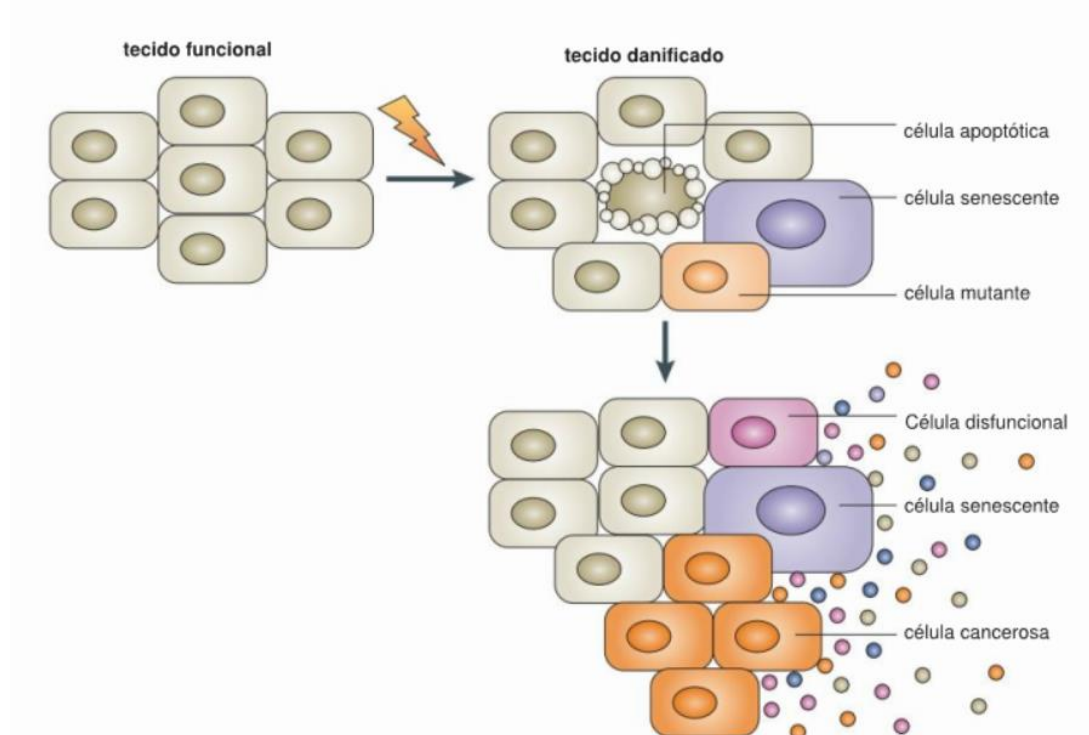
Com o envelhecimento, gera-se o acúmulo de conhecimento e experiências, que contribuem para o desenvolvimento humano de forma geral, principalmente nos aspectos intergeracionais. Além disso, pessoas idosas participam da contribuição para sobrevivência de seus familiares influenciando positivamente nas questões emocionais e na circulação econômica de onde residem ³⁴. Porém, à medida que os seres humanos envelhecem, suas habilidades físicas e cognitivas muitas vezes sofrem uma série de alterações em diversos sistemas, ocorrendo mudanças biopsicossociais ^{35,36}. Essas mudanças podem variar muito de pessoa para pessoa, mas geralmente envolvem um aumento inflamatório ou o declínio gradual das funções físicas e cognitivas, como memória, tempo de reação, raciocínio, massa muscular, densidade óssea e percepção sensorial ^{37,38}.

O envelhecimento caracteriza-se por gerar diversas alterações fisiológicas de forma crônica, podendo acometer o processo de regeneração celular. Esse processo acontece ao longo da vida e é dependente de várias vias de sinalização, que envolvem proteínas e mecanismos enzimáticos responsáveis por prolongar a vida útil das células. No entanto, vão ocorrendo reduções desses mecanismos ao longo dos anos, diminuindo a produção de algumas enzimas, desencadeando uma cascata de fatores que favorecem a senescência celular ³⁹. Por outro lado, existe uma teoria de que a senescência celular funciona como um mecanismo protetor, contra o desenvolvimento de células cancerígenas, levando em consideração que as células passam constantemente por um processo de renovação e proliferação. Sendo assim, apesar do efeito deletério que a senescência pode desencadear na renovação e função tecidual, ela também está relacionada a supressão de células cancerígenas, diminuindo o risco do desenvolvimento do câncer ^{17,40}.

A perda progressiva da integridade fisiológica causada pela senescência, leva ao comprometimento da função celular e ao aumento da vulnerabilidade à morte. Essas alterações podem ocorrer por meio da instabilidade genômica, disfunção mitocondrial, desgaste dos

telômeros, detecção desregulada de nutrientes, comunicação intercelular alterada, exaustão de células-tronco e senescência celular ⁴¹.

As células constantemente passam por estresse e danos de fontes endógenas e exógenas, e suas respostas variam podendo ocorrer a recuperação completa, mutação ou a morte celular (apoptose). Sendo assim, para a viabilidade do organismo humano é necessário constantemente a renovação tecidual.



Fonte: Campisi, 2007¹⁷ (traduzido para o português BR).

Figura 1. Efeitos deletérios potenciais de células senescentes. Vários resultados podem ocorrer a partir dos danos às células dentro dos tecidos, regeneração, mutação, apoptose ou senescência.

As células em proliferação se dividem e se multiplicam formando novos tecidos ¹⁷. Com tudo, as células podem com o tempo alterar seu ciclo, adotando um estado de parada permanente do processo de renovação celular, ou seja, quando a célula perde permanentemente a capacidade de se dividir e se regenerar, ocorrendo o envelhecimento celular levando a apoptose. Porém, algumas células são capazes de resistir por mais tempo no processo de senescência, isso acontece por ocorrer uma alteração na expressão gênica da célula. ⁴² O acúmulo de células senescentes podem desencadear um estado pró-inflamatório gerando alterações nas células de vários tecidos e órgãos, o que pode contribuir para diversas alterações patológicas em pessoas idosas ⁴³.

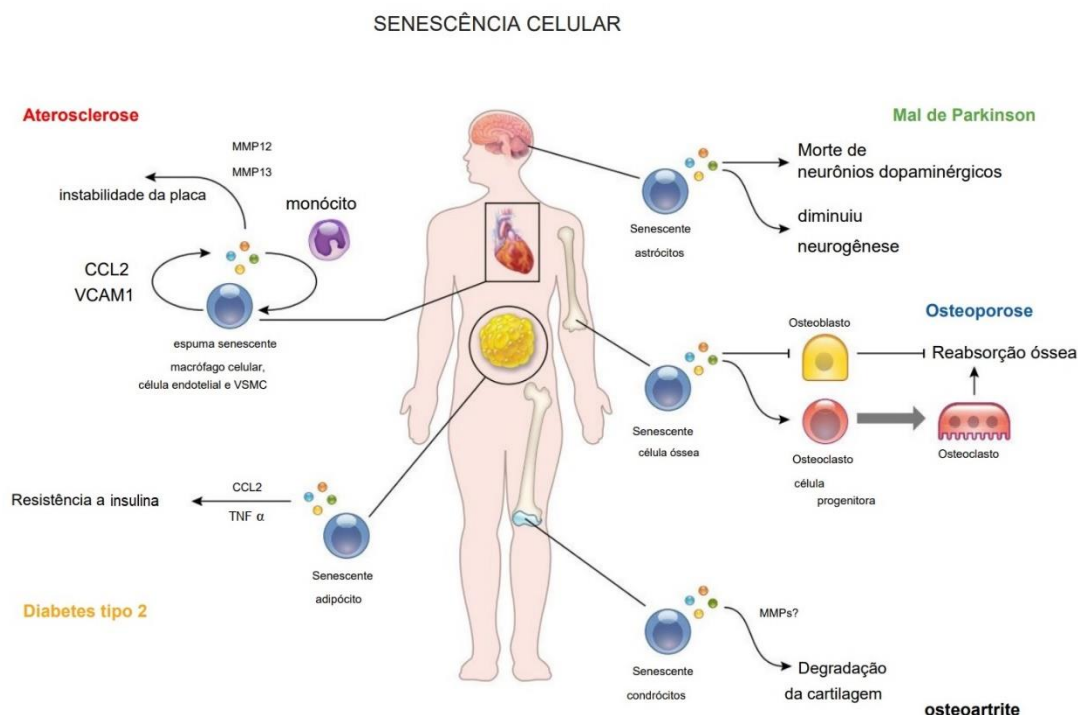
As modificações no ciclo celular podem ter ligação com a disfunção dos telômeros, que exerce influência sobre o circuito molecular que desencadeia o processo de envelhecimento ⁴⁴.

Os telômeros são importantes para proteger as células, são as porções genômicas responsáveis por proteger as extremidades dos cromossomos lineares e manter a integridade do genoma ⁴⁵. Algumas evidências apontam que o tamanho dos telômeros podem influenciar nas alterações celulares. Os telômeros mais curtos são mais propensos a desencadear danos ao DNA, levando à senescência ^{45,46}.

3.2 SENESCÊNCIA E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT)

Embora os avanços da medicina moderna tenham contribuído para ampliar a expectativa de vida, o envelhecimento ainda traz consigo um aumento significativo nas DCNT, tornando-se uma das principais causas de morte e incapacidade física ou cognitiva em idosos. O desenvolvimento dessas doenças pode ser atribuído a fatores externos ou internos, sendo a senescência celular um dos principais contribuintes. ⁴⁷.

A senescência celular está também ligada a fatores genéticos e metabólicos que reduzem a capacidade de renovação celular. Esses elementos, em conjunto, contribuem para o envelhecimento do sistema imunológico, impactando negativamente a saúde de um indivíduo ⁴⁸. A imunossenescência pode diminuir a habilidade do organismo em combater infecções, aumentando a propensão ao desenvolvimento de doenças crônicas e degenerativas. Além disso, a diminuição das capacidades e o aumento da vulnerabilidade podem levar os idosos a um estado de fragilidade física ⁴⁹. O desenvolvimento de doenças crônicas também está associado a uma maior sinalização inflamatória, especialmente da IL-6, liberada durante a fase aguda de lesões ou infecções ¹⁶.



Fonte: Calcinotto, et al, 2019 (traduzido para o português BR)

Figura 2. Relação do envelhecimento celular de cada estrutura do organismo com uma doença crônica específica.

3.2.1 Doenças cardiometabólicas

3.2.1.1 Aterosclerose

Aterosclerose é uma doença vascular responsável por induzir complicações que podem desencadear insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e consiste em uma das principais causas de morte em pessoas idosas. Está associada a vários fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes, alterações no colesterol ⁵⁰. É uma doença do envelhecimento, caracterizada pelo envelhecimento vascular que leva ao espessamento da camada íntima e média dos vasos, perda de elasticidade e rigidez vascular que favorecem a proliferação de placas de ateroma ⁵¹. A placa aterosclerótica consiste no acúmulo de várias células musculares lisas e seus produtos secretados, células inflamatórias, lipídios e restos intracelulares e extracelulares que diminuem a luz dos vasos sanguíneos dificultando a passagem do fluxo sanguíneo ^{50,52}.

3.2.1.2 Diabetes

O Diabetes é uma doença metabólica, multifatorial, caracterizada pela falta ou deficiência na ação da insulina, que pode induzir o aumento dos níveis de glicose no sangue (hiperglicemia) e gerar distúrbios no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Esses distúrbios podem gerar consequências negativas para o organismo, favorecendo complicações incapacitantes de forma aguda e crônica ^{53,54}.

À medida que as pessoas envelhecem, vão ocorrendo alterações na composição corporal, massa muscular e também o envelhecimento das células hepáticas e dos adipócitos, que favorecem a resistência à insulina e contribuem para o aumento do risco do desenvolvimento do diabetes tipo 2. A redução da massa muscular devido a idade tem sido associada a uma deficiência no controle glicêmico em pessoas diabéticas, provavelmente pelo fato dos músculos serem responsáveis pela maior parte da captação da glicose por meio da insulina ⁵⁵.

3.2.2 Doenças Neurodegenerativas

3.2.2.1 Mal de Parkinson

A doença de Parkinson está relacionada com a senescência do sistema nervoso, associado a senescência dos astrócitos e degeneração, necrose e morte dos neurônios dopaminérgicos ⁵⁶. Pode ser desenvolvida por causas genéticas ligadas a genes específicos da doença, por meio de causas hereditárias, ambientais (exposição a substâncias tóxicas) ou ao comportamento (fumantes, usos de substâncias químicas) ⁵⁷.

Os principais sintomas característicos da doença de Parkinson são rigidez, tremores estáticos, marcha parkinsoniana e bradicinesia. Porém, os sintomas nas fases iniciais da doença são difíceis de reconhecer. Geralmente os primeiros sintomas são constipação, hiposmia, depressão ou dor vaga assimétrica no ombro ⁵⁷. O diagnóstico é realizado com avaliações clínicas precisas ou por meio de exames bioquímicos, para análise de biomarcadores ⁵⁸.

3.2.3 Doenças Osteomioarticulares

3.2.3.1 Osteoporose

A osteoporose é caracterizada pela redução da massa óssea e pela deterioração das arquiteturas ósseas, podendo levar a um maior risco de fraturas ⁵⁹. Os mecanismos moleculares relacionados à osteoporose podem estar relacionados a diminuição da atividade dos osteoblastos, aumento da atividade dos osteoclastos ou ambos, podendo levar a um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, induzindo uma formação óssea atenuada e reabsorção óssea acelerada ⁶⁰.

O diagnóstico da osteoporose geralmente está relacionado a densidade mineral óssea (DMO), com a utilização do escore T que representa um desvio padrão (DP), que está ligado a variação da DMO média de um adulto jovem saudável ⁶¹. Quanto mais abaixo de 0 forem os DPs, indicando números negativos, menor a DMO e maior o risco de fratura. Para ser definido como osteoporose é necessário um escore T <2,5. No entanto, um escore T de 1,0 a 2,5 pode ser considerado osteopenia, ou baixa densidade óssea ⁶².

3.2.3.2 Osteoartrite

A osteoartrite gera uma alteração dinâmica ativa decorrente de um desequilíbrio entre a destruição dos tecidos articulares e o reparo, e não somente uma doença de desgaste. É uma doença articular complexa, que envolve alterações estruturais (osso subcondral, cartilagem articular hialina, cápsula, sinóvia, ligamentos e músculos periarticulares), fatores mecânicos, metabólicos e inflamatórios, que em última análise podem levar à falha e destruição estrutural da articulação sinovial ⁶³. A degradação da cartilagem induz uma reação de corpo estranho dentro das células sinoviais, que pode estimular à produção de angiogênese sinovial, loproteases metálicas e produção de citocinas inflamatórias, que contribuem ainda mais para a destruição da cartilagem ⁶⁴.

Durante o processo de envelhecimento vão ocorrendo modificações nas estruturas articulares, ocorrendo reduções tanto na síntese da matriz da cartilagem, quanto no conteúdo celular ⁶⁵. Essas alterações ocorrem devido a senescência dos condrócitos, que são responsáveis pelo equilíbrio entre a degradação e a síntese na matriz extracelular de diferentes tipos de cartilagem ⁶⁶. Além disso, a perda de condrócitos induz a redução do volume da cartilagem e a renovação efetiva da matriz extracelular, que conseqüentemente aumenta a perda de cartilagem ⁶⁷.

Por ser uma doença articular crônica e degenerativa o diagnóstico da osteoartrite está relacionado a sintomas clínicos e a exames físicos, porém, seu diagnóstico pode ser difícil ⁶⁸. Os sintomas mais comuns são dor, rigidez, inchaço ao redor da articulação, aumento ósseo, crepitação e limitações funcionais. Os critérios de diagnósticos mais utilizados são os do American College of Rheumatology ou o da European League Against Rheumatism para osteoartrite do joelho ⁶³.

3.3 INFLAMMAGING

O aumento da inflamação está associado a uma resposta fisiológica a agentes estressores endógenos ou exógenos, que podem levar o organismo humano a um estado pró-inflamatório ⁶⁹. O aumento de marcadores inflamatórios, como citocinas, está associado principalmente com

os efeitos da senescência ⁷⁰. Contudo, as citocinas, que são principalmente produzidas por linfócitos T e macrófagos ativados, desempenham um papel na regulação positiva de reações inflamatórias e podem ter efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios ^{71,72}. Destaca-se assim a IL1, IL6, e TNF alfa, comumente produzidas com o processo de envelhecimento e associam-se ao processo de dor patológica⁷¹. No entanto, apesar dos mecanismos de controle da inflamação, o envelhecimento do sistema imunológico pode induzir o organismo humano a um estado de inflammaging ⁶⁹.

Inflammaging geralmente é descrito como uma inflamação de grau reduzido, dificilmente detectável de forma clínica. Está associado a uma desregulação do sistema imunológico, gerando um desequilíbrio entre os sistemas adaptativos e inatos, contudo, apesar dos sistemas imunes adaptativos serem menos eficazes nas pessoas idosas, os sistemas imunes inatos continuam funcionando bem. Diferente da inflamação, o inflammaging é um processo inflamatório relacionado à imuno senescência, o que significa que os linfócitos B e T das pessoas idosas são menos ativos em resposta ao estresse, ou seja, como o corpo se adapta a novos estímulos ⁷³.

3.4 FRAGILIDADE FÍSICA, CAPACIDADE FUNCIONAL RELACIONADAS À SENESCÊNCIA SENILIDADE

A fragilidade pode ser entendida como um declínio progressivo nos sistemas fisiológicos relacionado à idade, resultando na diminuição das reservas energéticas, que gera extrema vulnerabilidade a estressores aumentando o risco de resultados adversos à saúde. Essas alterações são responsáveis por induzir a prejuízos cognitivos e físicos levando a perda da capacidade funcional, muitas vezes auxiliada por doenças ou lesões agudas ou crônicas, comprometimento da força e redução da massa muscular ⁷⁴.

3.4.1 Capacidade funcional

Muitos fatores complexos contribuem para a independência funcional; isso inclui aspectos fisiológicos, psicológicos, sociais, ambientais e de saúde ⁷⁵. No entanto os aspectos fisiológicos e psicológicos relacionados a capacidade física funcional (força, flexibilidade, agilidade, resistência cardiorrespiratória, função cognitiva entre outras) são os mais estudados durante o envelhecimento ^{76,77}. Na senescência essas capacidades são reduzidas principalmente em indivíduos inativos ⁷⁸.

A redução das capacidades físicas durante a senescência causam a diminuição da qualidade de vida, da saúde, e induz uma maior dependência funcional de pessoas idosas ⁷⁹. Além disso, aumenta o risco de quedas que está associado a uma das principais causas de

lesões de forma acidental e morte no mundo inteiro^{80,81}. No Brasil, o índice de óbito por quedas a cada 100000 pessoas idosas varia entre 29,7 a 44,7 %⁸². Nos últimos anos, o Distrito Federal teve uma tendência crescente na mortalidade por quedas em pessoas idosas com 80 anos ou mais. Esse aumento pode ser resultado de mudanças nos perfis demográficos, socioeconômicos e comportamentais que estão relacionadas com a redução das capacidades físicas e ao envelhecimento da população⁸³. Estratégias para reduzir os óbitos por quedas, especialmente entre pessoas idosas, são necessárias.

3.4.2 Senilidade

O envelhecimento é um processo natural na vida de um indivíduo, porém, o processo degenerativo multifatorial do envelhecimento (Senilidade), por meio de diagnósticos precisos pode ser reconhecido como uma doença médica diagnosticável e tratável⁸⁴. A senilidade pode ser considerada o estado deteriorado de um indivíduo, relacionando-se com a degeneração progressiva de vários tecidos e órgãos, principalmente com a degeneração do sistema nervoso⁸⁵. Esse processo quando não tratado, pode levar o idoso a uma condição de fragilidade física, ao acometimento de doenças crônico degenerativas e a morte^{74,86}.

3.5 ELETROESTIMULAÇÃO

A Estimulação Elétrica Neuromuscular consiste na aplicação superficial de estímulos elétricos por meio de dispositivos que geram impulsos elétricos controlados nos tecidos do corpo, especialmente nas proximidades dos pontos motores. Seu principal objetivo é induzir contrações musculares involuntárias⁸⁷. Essa técnica é comumente utilizada para fins terapêuticos, com o propósito de promover a reabilitação muscular, fortalecimento muscular ou para a melhora da dor^{88,89}. Além disso, a eletroestimulação pode ser utilizada como uma ferramenta de treinamento físico, ou como potencializador dos efeitos de outros tipos de treinamentos, sejam de força muscular ou resistência^{26,90,91}.

3.5.1 Tipos de corrente

Existem diferentes tipos de correntes elétricas, porém, os mais comuns são classificados em dois tipos primários de corrente elétrica: corrente contínua (CC) e corrente alternada (CA). Estes termos comumente referem-se ao fluxo de carga elétrica em um circuito e diferem em suas aplicações e características. Além disso, as correntes podem ser classificadas em correntes de baixa, moderada ou alta frequência⁹².

A CC tem um fluxo de carga elétrica unidirecional, com a direção da corrente e a magnitude constantes ao longo do tempo. Os elétrons fluem continuamente em uma direção do

terminal negativo de uma fonte de energia para o terminal positivo ⁹³. Por outro lado, o fluxo de carga elétrica da CA muda periodicamente de direção. Em um circuito de uma CA, os elétrons oscilam para frente e para trás, invertendo sua direção de forma cíclica. A inversão de direção pode ocorrer em intervalos regulares, geralmente medidos em hertz (HZ) ou quilohertz (KHz) ⁹⁴.

3.5.2 Corrente de média frequência

A corrente elétrica de média frequência, refere-se à aplicação de impulsos elétricos em uma faixa de frequência entre 1KHz e 10KHz (ciclos por segundo). A corrente elétrica de média frequência é bastante utilizada em aplicações terapêuticas, na reabilitação e fortalecimento muscular, para promover o aumento da resistência e força dos músculos⁹⁵. Também é utilizada para reduzir a dor, interferindo na transmissão do sinal da dor, por meio da estimulação dos nervos sensoriais ⁹⁶.

3.5.3 Corrente elétrica de baixa frequência

Eletroestimulação de baixa frequência, refere-se à aplicação de impulsos elétricos em uma faixa de frequência tipicamente abaixo de 1.000 Hz (ciclos por segundo). É comumente utilizada para fins terapêuticos, principalmente na reabilitação muscular, controle da dor e estimulação nervosa. As técnicas de eletroestimulação de baixa frequência mais comuns são EENT e a EEM, são comumente empregadas em diversos cenários da área da saúde ²³.

3.6 TREINAMENTO DE FORÇA (TF)

O treinamento de força, também conhecido como treinamento resistido, é uma técnica comumente utilizada para o ganho de massa muscular e o aumento de força ⁹⁷. Refere-se a execução de uma intervenção no músculo ou grupamento muscular contra uma resistência externa oposta ⁹⁸. Os benefícios do treinamento de força são dependentes da manipulação de várias variáveis, responsáveis pela alteração do volume ou intensidade de treino ⁹⁹.

Uma vez manipulada, essas variáveis induzem diversas respostas metabólicas no organismo, associadas tanto ao ganho de massa muscular e força, quanto a estimulação de diversos hormônios no organismo ¹⁰⁰⁻¹⁰². Dentre as várias respostas, advém o acúmulo de lactato sanguíneo (LS), um subproduto do metabolismo da glicólise anaeróbia, comumente utilizado como marcador de intensidade de treino, além disso, é uma importante fonte de energia e o principal precursor gliconeogênico durante os exercícios ¹⁰³.

3.6.1 Configuração de Protocolo de Treinamento do Força

O treinamento resistido, seja ele baseado na melhora da resistência ou força muscular, pode aumentar a capacidade de realização do exercício humano ¹⁰⁴. Contudo essa melhora irá depender da manipulação dos protocolos de treinamento, que devem ser adaptados de acordo com a idade, sexo, genética e o nível de condição física de cada indivíduo ^{105,106}.

Para se desenvolver um bom desempenho na realização do treinamento de força, principalmente para o aumento da força máxima é necessário organizar as sessões de forma periodizada ¹⁰⁷. A periodização do treinamento de força, permite uma melhor organização das intensidade, volume e frequência de treino, principalmente para gerar adaptações agudas e crônicas, respeitando os princípios do treinamento, onde características, biopsicossociais são determinantes para o sucesso do programa ¹⁰⁸.

A progressão do treinamento resistido é dinâmica e requer um estabelecimento cuidadoso de metas alvo, processo de prescrição de exercícios e avaliação do progresso do treinamento. O processo começa identificando os objetivos de treinamento e as necessidades de cada pessoa. Isso inclui tomar decisões sobre quais músculos devem ser treinados, onde evitar lesões, os requisitos metabólicos dos objetivos de treinamento alvo ¹⁰⁹.

As intensidades e volumes dos treinamentos podem ser manipuladas com o número de séries ou intervalos de recuperação. A variação do número de séries podem apresentar resultados variados, mostrando uma dose-resposta para o número de séries de exercício e, em comparação com uma série única de exercício, as séries múltiplas são mais eficazes para aumentar a força, a resistência e a hipertrofia muscular ¹¹⁰. Além disso, o tempo de recuperação, também é fundamental para um bom resultado, principalmente levando em consideração as intensidades do treinamento ¹¹¹.

A prescrição de treinamento resistido pode ser melhorada com individualização. Isso é feito por meio de treinamento em autorregulação e monitoramento. As configurações flexíveis de treinamento, as modificações de intensidade e volume baseadas na velocidade, os escores de Percepção subjetiva de esforço (PSE) baseados em reservas de repetições (RR) e a individualização baseada no desempenho da progressão da carga são práticas, confiáveis e demonstram utilidade preliminar para melhorar o desempenho ¹¹².

A intensidade do treinamento resistido pode ser ajustada por vários métodos, incluindo porcentagem de uma repetição máxima (RM), carga linear, regra de dois para dois, zonas de RM, PSE, série-repetição, RR, exercício resistido progressivo autorregulatório e treinamento baseado em velocidade. Ao medir e monitorar as características da força, seja resistência,

potência ou força máxima, os praticantes de força e condicionamento devem estar cientes das vantagens e desvantagens de cada método ¹¹³.

3.6.2 Treinamento de força e Implicações na Senescência

Para combater as diversas reduções físicas, cognitivas e fisiológicas decorrentes da senescência são necessárias intervenções que sejam capazes de minimizar esses efeitos, de forma aguda e crônica, sendo assim, muitos estudos vem analisando o impacto do treinamento de força durante essa fase^{79,114,115}. O treinamento de força pode influenciar tanto nos aspectos físicos, na melhora da massa muscular, força, resistência, equilíbrio, capacidade cardiorrespiratória, flexibilidade e função física funcional como um todo, quanto na melhora de algumas funções fisiológicas, no controle da inflamação, glicemia, pressão arterial, entre outras funções^{7,10,116}. Além disso, a melhora dos aspectos cognitivos observados com a prática do treinamento de força é claramente impactante principalmente em indivíduos com ansiedade e depressão¹¹⁷.

Apesar dos benefícios associados ao treinamento de força durante a senescência ainda existem muitos questionamentos referentes a redução dos efeitos deletérios da idade. Um dos fatores que podem estar relacionados ao processo de envelhecimento é o estresse oxidativo, causado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO), e que pode causar danos a lipídios, ácidos nucleicos, proteínas, e organelas, resultando na senescência celular¹¹⁸.

Os danos causados pelo estresse oxidativo podem influenciar na telomerase, uma enzima essencial para manter o comprimento dos telômeros, que são as capas protetoras nas extremidades dos cromossomos. Os telômeros são sequências repetitivas de DNA e proteínas associadas que ajudam a preservar a integridade e a estabilidade dos cromossomos durante a divisão celular ¹¹⁹. No entanto, devido às limitações inerentes da maquinaria de replicação do DNA, uma pequena parte do telômero é perdida durante cada divisão celular. O encurtamento dos telômeros, que está relacionado ao envelhecimento celular e ao aumento do risco de várias doenças relacionadas à idade, pode ser causado por essa perda gradual do DNA telomérico ^{45,46}.

Outro fator que está associado ao processo de envelhecimento é a desregulação da resposta ao estresse do cortisol, que pode afetar no comprimento dos telômeros, induzindo danos ao DNA afetando as capas teloméricas^{120,121}. O cortisol é um hormônio esteroide responsável pela sinalização de respostas estressoras e desempenha finalidades importantes em várias funções fisiológicas que o corpo realiza. É liberado em resposta ao estresse e ajuda o corpo a responder e gerenciar o estresse. O cortisol é frequentemente referido como o principal "hormônio do estresse"¹²².

Diante do exposto, podemos observar que apesar da complexidade das intercorrências que se associam ao processo de envelhecimento, o treinamento de força pode influenciar diretamente nesse processo, pois contribui para o controle dos níveis de estresse, favorecendo a redução dos níveis de cortisol¹²³. Além disso, o exercício promove a ativação das vias de biogênese anabólica e mitocondrial no músculo esquelético, reduz os sinais pró-inflamatórios, o estresse oxidativo associado à idade e aumenta a resposta antioxidante. Ademais, melhora a função endotelial e a rigidez arterial, diminuindo a sinalização de danos oxidativos e inflamatórios no tecido vascular e aumentando a disponibilidade de óxido nítrico e as enzimas antioxidantes que leva a um melhor desempenho funcional e envelhecimento saudável¹²⁴.

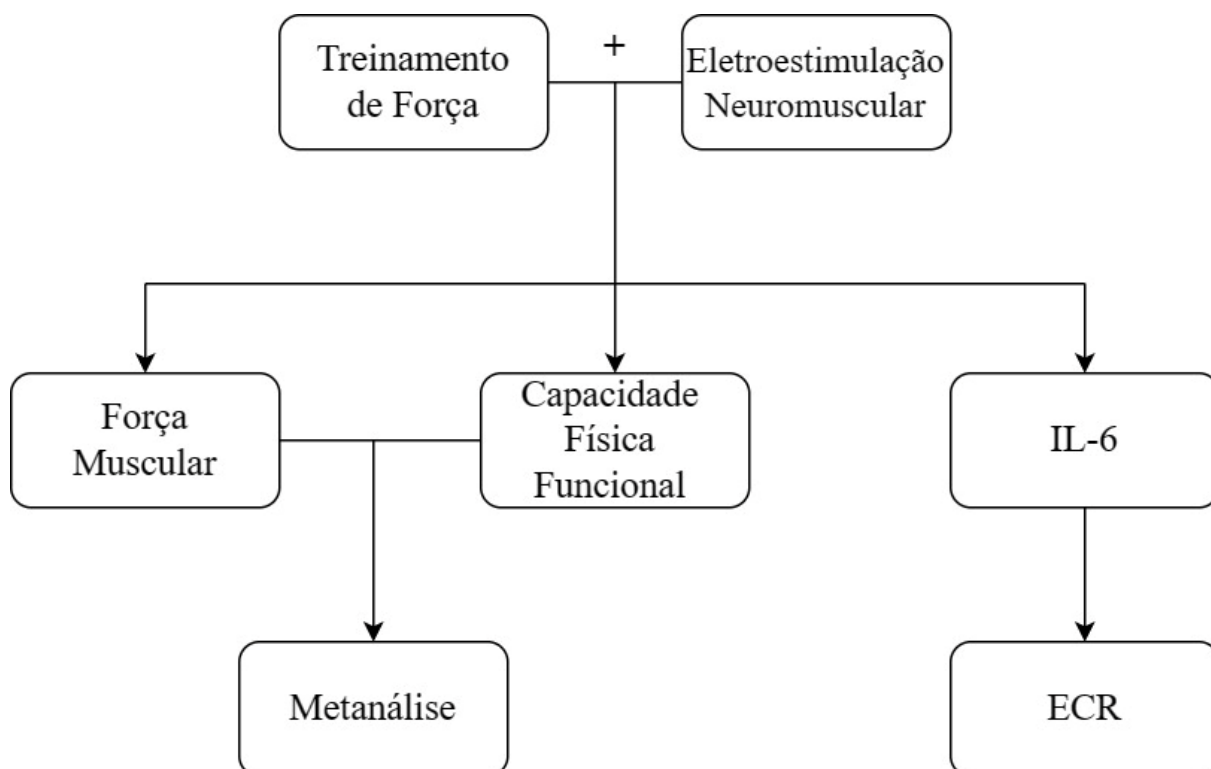
4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo misto com uma Revisão da literatura com Metanálise e um ECR. A construção desta dissertação de mestrado foi confeccionada na modalidade de artigo, conforme as “Normas para preparo da dissertação ou da tese para obtenção do título de mestre ou de doutor do Programa de Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília – PPGCTS – UNB”, no website < <http://www.pgcts.unb.br> >, disponíveis na página do programa.

Os métodos utilizados no desenvolvimento desta dissertação encontram-se descritos no manuscrito e resumos apresentados na secção dos resultados e anexos.

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Na pesquisa em questão elaborou-se um artigo de Revisão Sistematizada com Metanálise e um ECR (em desenvolvimento) apresentados na Figura 3. Seguiu todas as diretrizes sugeridas pela Cochrane Database of Systematic Reviews e pelo Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).



Fonte: Autoria própria

Figura 3. Elaboração da Metanálise e do ECR de acordo com as variáveis principais do estudo.

Para obter informações sobre as modalidades de teste para avaliar as respostas da capacidade funcional no treinamento de força associado à eletroestimulação no estudo de revisão, foi elaborado a seguinte pergunta norteadora:

É possível que pessoas idosas que recebem treinamento de força com eletroestimulação neuromuscular apresentem resultados superiores em termos de capacidade física funcional e força em comparação com pessoas idosas que recebem treinamento de força isoladamente?

O estudo de revisão examinou a existência de pesquisas semelhantes que demonstrassem que uma nova revisão era necessária na literatura científica, utilizando a base PROSPERO e a Cochrane Database of Systematic Reviews. Foram realizadas buscas por descritores específicos ((Resistance Training) OR "Strength Training" AND (Electricalstimulation OR Electrostimulation Balance OR (Functional Status) OR "Functional State" OR "Physical-Functional Performance)). Os artigos sobre treinamento de força e eletroestimulação foram analisados no *meta buscador BVS* e nas bases de dados *Cochrane*, *PubMed*, *Embase*.

A extração de dados foi discutida por dois trios de revisores. Um terceiro revisor foi designado para revisar os artigos com discordâncias na extração.

Os dados da Metanálise serviram como base para o desenvolvimento do ECR, que foi submetido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). As análises realizadas por meio dos estudos encontrados contribuíram para a elaboração da seguinte pergunta de pesquisa:

Quais os efeitos agudos da associação do treinamento de força à eletroestimulação neuromuscular, na IL-6 de mulheres acima de 45 anos?

Elaborou-se três grupos de intervenção, um grupo somente com TF, um grupo EENM e um grupo associando TF à EENM. As divulgações da pesquisa e distribuição de convites foram por meio das redes sociais e em eventos específicos. Dividiu-se a intervenção em 4 dias. No primeiro dia, realizou-se a seleção dos grupos de forma aleatória por meio de sorteio. Logo após, aplicou-se o Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido, anamnese, medidas antropométricas (circunferência de cintura e quadril, massa corporal e estatura), e avaliado o limiar de dor e sensibilidade. Ao final, as voluntárias foram designadas para seus devidos grupos, e realizou-se a familiarização com o treinamento de força e a coleta de sangue (pré-intervenção). No segundo dia, 72 horas depois, realizou-se testes para mensuração da força máxima e teste de preensão manual. No terceiro dia executou-se os protocolos de treinamento de força (descritos no manuscrito completo) e a coleta de sangue, 1 hora depois da intervenção (Pós-1). O último dia, 48 horas depois realizou-se somente a coleta de sangue (Pós-2).

Nas coletas de sangue verificou-se os níveis de IL-6 das voluntárias, em cada uma das etapas da coleta (momento Pré, Pós 1 e Pós 2).

4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa realizou-se em Brasília-DF e atende aos requisitos fundamentais das Resoluções CNS 466/2012 e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UNIEURO, sob número de parecer 5.098.082 (Anexo 1).

5. RESULTADOS

A descrição da produção científica vinculada a dissertação está apresentada nesse capítulo de resultados, sendo a produção completa suprimida da versão de publicação desta dissertação na biblioteca da Universidade de Brasília, de modo a obedecer aos critérios de *Copyright* das revistas em que será publicado o manuscrito que compõe este trabalho.

Os resultados respondem o objetivo proposto nesta dissertação, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Objetivos específicos e produção científica correspondente.

Objetivos	Manuscrito
- Analisar os desfechos relacionados as capacidades físicas e funcionais de pessoas idosas submetidas a associação do treinamento de força com eletroestimulação; - Verificar a influência da concomitância dos dois treinamentos sobre a magnitude da força dos avaliados;	<i>Impact of the association of Strength Training with Neuromuscular Electrostimulation on the functionality of individuals with functional decline during Senescence: A systematic review and Meta-analysis.</i>
Verificar o efeito da associação do treinamento de força com eletroestimulação sobre a IL-6 de pessoas idosas.	Efeito agudo do treinamento de força concomitante à eletroestimulação neuromuscular na IL-6 de mulheres acima de 45 anos: Ensaio clínico randomizado

Fonte: Autoria Própria

5.1 SÍNTESE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Os artigos que compõem esta dissertação, bem como as informações necessárias para sua análise encontram-se disponíveis nos apêndices 1 e 2. Uma síntese da produção encontra-se disponível na Tabela 2. Os resultados encontram-se estruturados nos artigos, conforme demonstrado na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Produção científica vinculada à dissertação.

Produção dos artigos diretamente vinculado à dissertação				
Título	Objetivo da dissertação	Tipo/ Status/ Revista	Scopus CiteScore/ Percentil (2023)	Síntese
<i>Impact of the association of Strength Training with Neuromuscular Electrostimulation on the functionality of individuals with functional decline</i>	2.2.1 2.2.2	Artigo submetido em 2023. Revista: <i>Clínics</i>	Ciências médicas e biomédicas. 3.5 Percentil 72% (ISSN: 1807-5932).	Este artigo de revisão faz parte da produção científica realizada no período de elaboração da dissertação de mestrado na Universidade de Brasília. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do treinamento de força concomitante à eletroestimulação neuromuscular, na força muscular e na capacidade física funcional de pessoas idosas. O estudo aborda detalhadamente

during Senescence: A systematic review and Meta-analysis .				o desenho experimental e a metodologia utilizada para a busca de um maior número de evidências científicas. O trabalho colaborou com a dissertação por auxiliar na revisão bibliográfica relacionado ao tema e, ainda, apresentou os resultados relacionados à associação do treinamento de força à eletroestimulação neuromuscular, na capacidade funcional em pessoas idosas.
Efeito agudo do treinamento de força concomitante à eletroestimulação neuromuscular na IL-6 de mulheres acima de 45 anos: Ensaio clínico randomizado	2.2.3	Artigo em desenvolvimento. Sugestão de revista para submissão: <i>European Journal of Sport Science</i>	Ciências do esporte. 7.0 Percentil 92% (ISSN: 1746-1391).	Este ECR faz parte da produção científica realizada no período de elaboração da dissertação de mestrado na Universidade de Brasília. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos agudos do treinamento de força concomitante à eletroestimulação neuromuscular, na IL-6 de mulheres acima de 45 anos. O estudo aborda detalhadamente uma intervenção de forma randomizada, que compara três tipos de treinamentos diferentes, para a análise da IL-6 de mulheres acima de 45 anos. O trabalho colaborou com a dissertação por exibir os reais efeitos da comparação das três diferentes intervenções e qual seria a intervenção que potencialmente poderia ter um melhor efeito em relação redução da inflamação de forma aguda.

Fonte: Autoria Própria.

5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações do estudo estão associadas ao não tratamento de dados ausentes, falta de acesso aos materiais suplementares de alguns estudos^{125,126}, impossibilidade da realização de cálculos de meta-regressão, devido ao baixo número de artigos encontrados, o que pode ter influenciado em alguns testes relacionados à qualidade das evidências, busca limitada à apenas a bases de dados específicas, não ocorrendo a identificação de estudos por meio de outras bases ou métodos diferentes. Ausência de indivíduos do sexo masculino nas intervenções, amostra muito pequena, impossibilitando alguns cálculos estatísticos e ausência de cegamento por parte dos grupos.

6. DISCUSSÃO GERAL

Os resultados encontrados na revisão para os ganhos de força foram significativos apenas em dois estudos^{127,128}. Um²⁹ dos estudos apresentou redução na força, contudo, devemos levar em consideração a idade dos participantes desse estudo, que foi bem superior aos demais, pois quanto maior a idade, maior a perda de massa muscular e força¹²⁹. Além disso, a qualidade das evidências foi considerada baixa, devido ao reduzido número de estudos encontrados, impossibilitando afirmar os reais efeitos dessa associação.

Contudo, o uso da associação do treinamento de força com eletroestimulação de baixa frequência parece contribuir para a melhora da capacidade funcional de indivíduos na senescência^{29,125,128}. Principalmente na melhora da força^{127,128} e da capacidade aeróbia¹²⁸, que está diretamente associada a aptidão física. A aptidão física pode ser entendida como um estado dinâmico de vigor e vitalidade que capacita cada indivíduo não apenas a desempenhar as atividades diárias, participar ativamente do tempo de lazer e lidar com emergências inesperadas sem experimentar fadiga excessiva, mas também a prevenir o desenvolvimento de funções hipocinéticas¹³⁰. Isso permite operar no auge da capacidade intelectual e experimentar uma alegria de viver. Além disso, é importante ressaltar que muitos indivíduos que entram na senescência estão em condições de fragilidade física, devido à presença de doenças crônicas metabólicas ou a ausência da prática de atividade física ou exercícios físicos⁷⁴. A fragilidade física está relacionada à aptidão física porque alguns de seus componentes são usados para detectá-la¹³¹. Outros componentes associados a aptidão física, que apresentaram resultados positivos observados na revisão, com a associação do treinamento de força à eletroestimulação foram equilíbrio¹²⁵, potência¹²⁷ e mobilidade²⁹.

Apesar dos benefícios observados na associação do treinamento de força à eletroestimulação, não é possível afirmar que essa modalidade de treinamento é superior ao uso isolado do treinamento de força, principalmente pelo baixo poder de evidências dos estudos encontrados^{29,127,128,132}, a falta de estudos que compare diferentes intensidades de treinamento de força e por existir uma variação muito grande de estímulos a serem controlados, seja o tipo de corrente elétrica manipulada, a largura do pulso da corrente ou a intensidade da corrente elétrica aplicada. Além disso, a maioria das revisões¹³²⁻¹³⁴ que apontam resultados favoráveis para o uso concomitante da eletroestimulação ao treinamento de força incluíram estudos com indivíduos em processo de reabilitação ou fragilizados. Contudo, é importante salientar que apesar de não terem sido observadas diferenças entre os grupos nos estudos avaliados na metanálise, muitas variáveis avaliadas com o uso isolado do TF de baixa intensidade, não apresentaram diferenças estatísticas nos momentos^{29,127,128}, reforçando a ideia de que o uso da

concomitância da eletroestimulação, pode ser uma boa técnica para potencializar os efeitos do treinamento, induzindo uma baixa sobrecarga articular evitando lesões.

A ausência de efeito observada nos estudos para as variáveis de força e capacidade funcional em pessoas idosas pode estar relacionado ao aumento da inflamação crônica devido ao processo de senescência⁷⁰. Esse estado inflamatório crônico de baixo grau (*inflammaging*) pode ter uma correlação significativa com a perda de massa muscular devido a idade e a redução das capacidades funcionais¹³⁵. Por outro lado, as respostas adaptativas ao treinamento de força de forma crônica na redução da inflamação em pessoas idosas estão bem estabelecidas na literatura¹⁰. Porém, ainda não estão claras quais são os tipos de treinamento mais efetivos na redução da inflamação de forma aguda ou crônica.

Diante das evidências encontradas na metanálise percebeu-se a necessidade da elaboração de uma intervenção que investigasse os efeitos do treinamento de força associado a eletroestimulação de forma aguda, nas variáveis metabólicas com diferentes comparações de treinamento, associando uma corrente elétrica de média frequência. Sendo assim, o ECR em desenvolvimento citado nos resultados dessa dissertação compreende a comparação de diferentes intervenções com o uso da EENM de forma isolada, TF isolado e a associação do TF à EENM, para o controle da inflamação de forma aguda.

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os momentos em todos os grupos, porém, os resultados parciais para o grupo EENM apresentaram uma tendência de redução da inflamação, principalmente no período de 48 horas pós. Contudo, os demais grupos, principalmente o grupo TF apresentaram uma cinética contrária, os níveis de IL-6 aumentaram nos momentos, provavelmente pela ação pleiotrópica da IL-6 e por essa ação ser dependente da intensidade do exercício, gerando inicialmente uma maior sinalização inflamatória e posteriormente uma redução da inflamação^{12,136}, colaborando com os demais estudos encontrados na literatura^{10,124,137}. Apesar da variação nas cinéticas entre os grupos, não se observou diferenças estatísticas na comparação entre os tipos de intervenção.

A ausência de resultados significativos para a comparação das diferentes intervenções pode ter sido relacionada ao número reduzido de participantes, porém, observou-se uma cinética maior da IL-6 para o grupo que realizou o TF de forma isolada, em comparação ao TF associado a EENM. Contudo, a baixa intensidade do grupo EENM, parece ter contribuído na redução da inflamação ao longo das 48 horas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados na revisão apontam uma melhora da força e da capacidade funcional nos momentos de todos os estudos encontrados, principalmente para o grupo que associou o TF com a EENM, comparado ao uso do TF de forma isolada, porém, sem diferenças estatísticas na comparação entre os grupos. Contudo, as evidências avaliadas apresentaram uma qualidade muito baixa, necessitando de novos ECRs que associem diferentes tipos de correntes elétricas e diferentes intensidades de TF. Além disso, os resultados do ECR para a IL-6 de forma aguda não apresentaram diferenças estatísticas, necessitando de um aumento do número de voluntárias para a identificação de um resultado fidedigno.

Apesar da necessidade de mais evidências para ambos os estudos realizados podemos concluir que os resultados apresentados nesta dissertação contribuem para informar o profissional de saúde, sobre as vantagens do uso da EENM associado ao TF, principalmente com baixa intensidade, na melhora da capacidade funcional de pessoas idosas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Almeida LB, Mira PADC, Fioritto AP, et al. Functional Capacity Change Impacts the Quality of Life of Hospitalized Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019;98(6):450-455. doi:10.1097/PHM.0000000000001125
2. Pinto AH, Lange C, Pastore CA, de Llano PMP, Castro DP, dos Santos F. Functional capacity to perform activities of daily living among older persons living in rural areas registered in the Family Health Strategy. *Cienc e Saude Coletiva.* 2016;21(11):3545-3555. doi:10.1590/1413-812320152111.22182015
3. Awotidebe TO, Adedoyin RA, Oke KI, et al. Relationship between functional capacity and health-related quality of life of patients with type—2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(1):1-5. doi:10.1016/j.dsx.2016.06.004
4. Farías-Antúnez S, Lima NP, Bierhals IO, Gomes AP, Vieira LS, Tomasi E. Incapacidade funcional para atividades básicas e instrumentais da vida diária: um estudo de base populacional com idosos de Pelotas, Rio Grande do Sul, 2014. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2018;27(2):e2017290. doi:10.5123/S1679-49742018000200005
5. Tiggemann CL, Dias CP, Noll M, Schoenell MCW, Kruel LFM. Envelhecimento e treinamento de potência: Aspectos neuromusculares e funcionais. *Rev da Educ Fis.* 2013;24(2):295-304. doi:10.4025/reveducfis.v24.2.15725
6. Migliorini F, Pintore A, Torsiello E, Oliva F, Spiezia F, Maffulli N. Intensive Physical Activity Increases the Risk of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Sports Med Arthrosc.* 2022;30(2):111-116. doi:10.1097/JSA.0000000000000340
7. Pina FLC, Nunes JP, Schoenfeld BJ, et al. Effects of Different Weekly Sets-Equated Resistance Training Frequencies on Muscular Strength, Muscle Mass, and Body Fat in Older Women. *J Strength Cond Res.* 2020;34(10):2990-2995. doi:10.1519/JSC.00000000000003130
8. Keeler LK, Finkelstein LH, Miller W, Fernhall B. Early-Phase Adaptations of Traditional-Speed vs. Superslow Resistance Training on Strength and Aerobic Capacity in Sedentary Individuals. *J Strength Cond Res.* 2001;15(3):309-314. doi:10.1519/1533-4287(2001)015<0309:EPAOTS>2.0.CO;2
9. Reichert T, Delevatti RS, Prado AKG, et al. Low- and high-volume water-based resistance training induces similar strength and functional capacity improvements in older women: A randomized study. *J Phys Act Heal.* 2018;15(8):592-599. doi:10.1123/jpah.2017-0286
10. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(8):799-805. doi:10.2174/156720501108140910122849
11. Madhavan S, Burkart S, Baggett G, et al. Influence of age on neuromuscular control during a dynamic weight-bearing task. *J Aging Phys Act.* 2009;17(3):327-343. doi:10.1123/japa.17.3.327
12. Fischer CP, Philip. Interleukin-6 in acute exercise and training : what is the biological

- relevance. *Exerc Immunol Rev.* 2016;1991(May):6-33.
13. Wikby A, Nilsson B-O, Forsey R, et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(8):695-704. doi:10.1016/j.mad.2006.04.003
 14. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(3):131-136. doi:10.1097/00062752-200105000-00001
 15. Shive C, Pandiyan P. Inflammation, Immune Senescence, and Dysregulated Immune Regulation in the Elderly. *Front Aging.* 2022;3(April):1-14. doi:10.3389/fragi.2022.840827
 16. Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1173-1187. doi:10.1093/cvr/cvab161
 17. Campisi J, D'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):729-740. doi:10.1038/nrm2233
 18. Barroso R, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas. *R Bras Ciência e Mov.* 2005;13(2):111-121. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-524821>
 19. Pinto RS, Lupi R, Brentano MA. Respostas metabólicas ao treinamento de força: Uma ênfase no dispêndio energético. *Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum.* 2011;13(2):150-157. doi:10.5007/1980-0037.2011v13n2p150
 20. De Salles BF, Simão R, Miranda F, Da Silva Novaes J, Lemos A, Willardson JM. Rest interval between sets in strength training. *Sport Med.* 2009;39(9):766-777. doi:10.2165/11315230-000000000-00000
 21. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of neuromuscular electrical stimulation training on endurance performance. *Front Physiol.* 2016;7(NOV). doi:10.3389/fphys.2016.00544
 22. Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicki J. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 1983;398(2):139-141. doi:10.1007/BF00581062
 23. Kitchen S, Bazin S, Clayton EB. *Eletroterapia: Prática Baseada Em Evidências.*; 2003. <https://fisiofacsul.files.wordpress.com/2009/03/sheila-kitchen-eletroterapia-pratica-baseada-em-evidencias.pdf>
 24. Herrero AJ, Martin J, Martin T, Abadía O, Fernández B, Garcia-Lopez D. Short-term effect of strength training with and without superimposed electrical stimulation on muscle strength and anaerobic performance. A randomized controlled trial. Part I. *J Strength Cond Res.* 2010;24(6):1609-1615. doi:10.1519/JSC.0b013e3181dc427e
 25. Dörmann U, Wirtz N, Micke F, Morat M, Kleinöder H, Donath L. The effects of superimposed whole-body electromyostimulation during short-term strength training on physical fitness in physically active females: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2019;10(JUN). doi:10.3389/fphys.2019.00728
 26. Reljic D, Herrmann HJ, Neurath MF, Zopf Y. Iron Beats Electricity: Resistance Training but Not Whole-Body Electromyostimulation Improves Cardiometabolic Health in Obese

- Metabolic Syndrome Patients during Caloric Restriction-A Randomized-Controlled Study. *Nutrients*. 2021;13(5). doi:10.3390/nu13051640
27. Matsuse H, Iwasa C, Imaishi K, et al. Hybrid-training method increases muscle strength and mass in the forearm without adverse effect of hand function in healthy male subjects. *Kurume Med J*. 2010;57(4):125-132. doi:10.2739/kurumemedj.57.125
 28. Omoto M, Matsuse H, Hashida R, et al. Cycling exercise with electrical stimulation of antagonist muscles increases plasma growth hormone and il-6. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(3):209-217. doi:10.1620/tjem.237.209
 29. Benavent-Caballer V, Rosado-Calatayud P, Segura-Ortí E, Amer-Cuenca JJ, Lisón JF. Effects of three different low-intensity exercise interventions on physical performance, muscle CSA and activities of daily living: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2014;58:159-165. doi:10.1016/j.exger.2014.08.004
 30. Evangelista AL, Teixeira CVLS, Barros BM, et al. Does whole-body electrical muscle stimulation combined with strength training promote morphofunctional alterations? *Clinics*. 2019;74:1-6. doi:10.6061/clinics/2019/e1334
 31. F. P, J.-C. C, A. M, G. C. Electrical stimulation and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(12):1671-1676. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L25365974>
 32. IBGE. Censo Demográfico 2022 População por idade e sexo Resultados do universo no Distrito Federal. *INSTITUTO Bras Geogr E ESTATÍSTICA - IBGE*. Published online 2022.
 33. Ko AC, Korn BS, Kikkawa DO. The aging face. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(2):190-202. doi:10.1016/j.survophthal.2016.09.002
 34. Escorsim SM. O envelhecimento no Brasil: aspectos sociais, políticos e demográficos em análise. *Serviço Soc Soc*. 2021;(142):427-446. doi:10.1590/0101-6628.258
 35. Saggini R, Carmignano SM, Cosenza L, Palermo T, Bellomo RG. Rehabilitation in Sarcopenic Elderly. *Frailty Sarcopenia - Onset, Dev Clin Challenges*. 2019;(April):15-16. doi:10.5772/intechopen.69638
 36. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥ 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty, Sarcopenia Falls*. 2020;05(04):92-101. doi:10.22540/jfsf-05-092
 37. Askar S, Deveboynu SN, Hilal ER, Askar TK, Hismiogullari AA. Changes in pro-inflammatory cytokines and antimicrobial proteins in elderly women with iron deficiency anemia. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(2):298-301. doi:10.12669/pjms.35.2.520
 38. Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci*. 2022;65(12):2354-2454. doi:10.1007/s11427-022-2161-3
 39. Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Front Neurosci*. 2021;14(1):1-13. doi:https://doi.org/10.2741/4889
 40. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1047-1078.

doi:10.1152/physrev.00020.2018

41. Otín CL, Blasco MA, Partridge L, Serrano M. The Hallmarks of Aging. 2016;(1):1-92.
42. Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell*. 2021;20(4):1-19. doi:10.1111/acel.13338
43. Wei W, Ji S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9121-9135. doi:10.1002/jcp.26956
44. Chakravarti D, Labella KA, Depinho RA. Telomeres: History, Health and Hallmarks of Aging. Published online 2022:306-322. doi:10.1016/j.cell.2020.12.028.Tel
45. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, Fagagna F d'Adda di. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. Published online 2022:135-147. doi:10.1038/s41556-022-00842-x.Disfun
46. Lai T, Wright W, Shay JW. Comparison of telomere length measurement methods. Published online 2018.
47. Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-01251-0
48. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. 2021;58:51-54.
49. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Roche KB, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. 2021;1:1-27. doi:10.1038/s43587-020-00017-z.A
50. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012;111(2):245-259. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388
51. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. Published online 2021:1-19. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.061.Mecanismos
52. Shi J, Yang Y, Cheng A, Xu G, He F. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2020;319(3):H613-H631. doi:10.1152/ajpheart.00220.2020
53. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. Published online 2019:1107-1112.
54. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:37-40. doi:10.1007/s00508-015-0931-3
55. Al-sofiani ME, Ganji S, Kalyani RR, Medicina F De, Saud UK. Body Composition Changes in Diabetes and Aging. 2020;(410):1-22. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007.Mudan
56. Lei C, Zhongyan Z, Wenting S, Jing Z. Identification of necroptosis-related genes in Parkinson's disease by integrated bioinformatics analysis and experimental validation. Published online 2023. doi:10.3389/fnins.2023.1097293

57. Bastiaan R Bloem, Michael S Okun CK. Parkinson's disease. 2021;67:163-176.
58. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Published online 2021:1-23. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2.Desafios
59. Zaheer S, LeBoff MS. Osteoporosis: Prevention and Treatment. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. ; 2000.
60. Liang B, Burley G, Lin S, Shi YC. Osteoporosis pathogenesis and treatment : existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. Published online 2022. doi:10.1186/s11658-022-00371-3
61. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. ; 2000.
62. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2020;104(5):873-884. doi:10.1016/j.mcna.2020.06.004
63. Hunter DJ, Bierma-zeinstra S. Seminar Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393:1745-1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
64. Abramoff B. Osteoarthritis Pathology , Diagnosis , and Treatment Options Osteoarthritis Arthralgia Arthritis Degenerative joint disease. Published online 2019. doi:10.1016/j.mcna.2019.10.007
65. Kan HS, Chan PK, Chiu KY, et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. Published online 2019:127-133.
66. Li B, Guan G, Mei L, Jiao K, Li H. Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of temporomandibular joint. 2021;(July 2020):4902-4911. doi:10.1111/jcmm.16514
67. Sacitharan PK. *Ageing and Osteoarthritis*.; 2019.
68. Jang S, Lee K. Recent Updates of Diagnosis , Pathophysiology , and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. Published online 2021:1-15.
69. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):109-122. doi:10.1007/s12016-021-08899-6
70. Bischof J, Gärtner F, Zeiser K, et al. Immune Cells and Immunosenescence. *Folia Biol (Praha)*. 2019;65(2):53-63.
71. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesth Clin*. 2007;69(2):482-489. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e.Cytokines
72. Agita A, Thaha M. Agita A., Alsagaff M.T. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta. Med. Indones*. 2017; 49:158–165. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):158-165.
73. Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human Inflammaging. *Gerontology*. 2019;65(5):495-504. doi:10.1159/000497375
74. Martin FC, Ranhoff AH. Frailty and Sarcopenia. *Middle East J Age Ageing*. 2018;15(2):20-20. doi:10.5742/mejaa.2018.93435
75. Jette AM, Branch LG. Impairment and disability in the aged. *J Chronic Dis*. 1985;38(1):59-65. doi:10.1016/0021-9681(85)90008-6

76. Gomes da Silva CF, Lima e Silva FX de, Vianna KB, Oliveira G dos S, Vaz MA, Baroni BM. Eccentric training combined to neuromuscular electrical stimulation is not superior to eccentric training alone for quadriceps strengthening in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Brazilian J Phys Ther.* 2018;22(6):502-511. doi:10.1016/j.bjpt.2018.03.006
77. Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(4):24-27. doi:10.1093/gerona/55.4.M192
78. Pfeifer LO, Helal L, Oliveira NL, Umpierre D. Correlates of functional physical capacity in physically active older adults: a conceptual-framework-based cross-sectional analysis of social determinants of health and clinical parameters. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(1):127-136. doi:10.1007/s40520-022-02274-x
79. Gault ML, Willems MET. Aging, functional capacity and eccentric exercise training. *Aging Dis.* 2013;4(6):351-363. doi:10.14336/AD.2013.0400351
80. Saftari LN, Kwon OS. Ageing vision and falls: A review. *J Physiol Anthropol.* 2018;37(1):1-14. doi:10.1186/s40101-018-0170-1
81. Mikos M, Trybulska A, Czerw A. Falls – the socio-economic and medical aspects important for developing prevention and treatment strategies. *Ann Agric Environ Med.* 2021;28(3):391-396. doi:10.26444/aaem/122409
82. Monteiro YCM, da Silva Vieira MA, de Oliveira Vitorino PV, de Queiroz SJ, Policena GM, e Souza ACS. Trend of fall-related mortality among the elderly. *Rev da Esc Enferm.* 2021;55:1-8. doi:10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0069
83. de Almeida Silva FM, Safons MP. Mortality from falls in the elderly in the Federal District, Brazil: characteristics and time trend, 1996-2017. *Epidemiol e Serv Saude.* 2022;31(1):1-9. doi:10.1590/S1679-49742022000100003
84. Stambler I. Recognizing degenerative aging as a treatable medical condition: Methodology and policy. *Aging Dis.* 2017;8(5):583-589. doi:10.14336/AD.2017.0130
85. Libertini G. Evolutionary explanations of the “actuarial senescence in the wild” and of the “state of senility.” *ScientificWorldJournal.* 2006;6:1086-1108. doi:10.1100/tsw.2006.209
86. GIAMPALMO A, BUFFA D, QUAGLIA AC, PESCE CM. Progress in Pathology Common Senile Degeneration and Degenerative Diseases of Senility and Pre-Senility of the Brain : *Prog Pathol.* 1989;20.
87. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):223-234. doi:10.1007/s00421-010-1502-y
88. Culvenor AG, Girdwood MA, Juhl CB, et al. Rehabilitation after anterior cruciate ligament and meniscal injuries: a best-evidence synthesis of systematic reviews for the OPTIKNEE consensus. *Br J Sports Med.* 2022;56(24):1445-1453. doi:10.1136/bjsports-2022-105495
89. Rampazo ÉP, Liebano RE. Analgesic Effects of Interferential Current Therapy: A Narrative Review. *Med.* 2022;58(1). doi:10.3390/medicina58010141

90. Dote-Montero M, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Ruiz JR, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. The effects of three types of exercise training on steroid hormones in physically inactive middle-aged adults: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(8):2193-2206. doi:10.1007/s00421-021-04692-7
91. Pantović M, Popović B, Madić D, Obradović J. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation and Resistance Training on Knee Extensor/Flexor Muscles. *Coll Antropol*. 2015;39 Suppl 1(February 2016):153-157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434024>
92. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol*. 2013;79 Suppl 1:S12-23. doi:10.5414/CNX77S106
93. Mycielska ME, Djamgoz MBA. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: Galvanotaxis and metastatic disease. *J Cell Sci*. 2004;117(9):1631-1639. doi:10.1242/jcs.01125
94. Zou H, Dai G, Wang AC, et al. Alternating Current Photovoltaic Effect. *Adv Mater*. 2020;32(11):1-11. doi:10.1002/adma.201907249
95. Akıno B. Russian current versus high voltage current with isokinetic training on the quadriceps muscle strength and endurance. 2020;16(3):272-278.
96. Batistella CE, Bidin F, Giacomelli I, et al. Effects of the Russian current in the treatment of low back pain in women: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(2):118-122. doi:10.1016/j.jbmt.2019.10.009
97. Lopez P, Radaelli R, Taaffe DR, et al. Resistance Training Load Effects on Muscle Hypertrophy and Strength Gain: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(6):1206-1216. doi:10.1249/MSS.0000000000002585
98. Dominski FH, Silva RB, Vilarino GT, Amorim LMS, Andrade A. Pesquisa em treinamento de força no Brasil: análise dos grupos e produção científica. *Rev Bras Ciencias do Esporte*. 2020;42. doi:10.1016/j.rbce.2019.02.002
99. Baechle TR. *Fundamentos de treinamento de força e do condicionamento físico*. 3. ed. Manole; 2010. https://minerva.ufrj.br/F/?func=direct&doc_number=000876801&local_base=UFR01
100. Baz-Valle E, Balsalobre-Fernández C, Alix-Fages C, Santos-Concejero J. A Systematic Review of the Effects of Different Resistance Training Volumes on Muscle Hypertrophy. *J Hum Kinet*. 2022;81(1):199-210. doi:10.2478/hukin-2022-0017
101. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(February). doi:10.3389/fendo.2020.00033
102. Weakley J, Schoenfeld BJ, Ljungberg J, Halson SL, Phillips SM. Physiological Responses and Adaptations to Lower Load Resistance Training: Implications for Health and Performance. *Sport Med - Open*. 2023;9(1). doi:10.1186/s40798-023-00578-4
103. Brooks GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757-785. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.008

104. Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to endurance and strength training. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(6):1-17. doi:10.1101/cshperspect.a029769
105. Ribeiro MM, Andrade A, Nunes I. Physical exercise in pregnancy: Benefits, risks and prescription. *J Perinat Med*. 2022;50(1):4-17. doi:10.1515/jpm-2021-0315
106. Communications S. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):687-708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670
107. Moesgaard L, Beck MM, Christiansen L, Aagaard P, Lundbye-Jensen J. Effects of Periodization on Strength and Muscle Hypertrophy in Volume-Equated Resistance Training Programs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2022;52(7):1647-1666. doi:10.1007/s40279-021-01636-1
108. Oficial P. A quantidade e o tipo recomendados de exercícios para o desenvolvimento e a manutenção da aptidão cardiorrespiratória e muscular em adultos saudáveis. *Rev Bras Med do Esporte*. 1998;4(3):96-106. doi:10.1590/s1517-86921998000300005
109. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of Resistance Training: Progression and Exercise Prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(4):674-688. doi:10.1249/01.MSS.0000121945.36635.61
110. Radaelli R, Fleck SJ, Leite T, et al. D -r 1, 3, 5 s r e s , l m e , h. *J strength Cond Res*. 2015;29(5):1349-1358.
111. Judge LW, Burke JR. The effect of recovery time on strength performance following a high-intensity bench press workout in males and females. *Int J Sports Physiol Perform*. 2010;5(2):184-196. doi:10.1123/ijsp.5.2.184
112. Helms ER, Kwan K, Sousa CA, Cronin JB, Storey AG, Zourdos MC. Methods for Regulating and Monitoring Resistance Training. *J Hum Kinet*. 2020;74(1):23-42. doi:10.2478/hukin-2020-0011
113. Suchomel TJ, Nimphius S, Bellon CR, Hornsby WG, Stone MH. Training for Muscular Strength: Methods for Monitoring and Adjusting Training Intensity. *Sport Med*. 2021;51(10):2051-2066. doi:10.1007/s40279-021-01488-9
114. de Oliveira Silva A, Dutra MT, de Moraes WMAM, et al. Resistance training-induced gains in muscle strength, body composition, and functional capacity are attenuated in elderly women with sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging*. 2018;13:411-417. doi:10.2147/CIA.S156174
115. Bezerra P, Zhou S, Crowley Z, Davie A, Baglin R. Effects of electromyostimulation on knee extensors and flexors strength and steadiness in older adults. *J Mot Behav*. 2011;43(5):413-421. doi:10.1080/00222895.2011.620039
116. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: A systematic review. *Rejuvenation Res*. 2013;16(2):105-114. doi:10.1089/rej.2012.1397
117. De Sousa RAL, Rocha-Dias I, de Oliveira LRS, Improta-Caria AC, Monteiro-Junior RS, Cassilhas RC. Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: a systematic review. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3853-3862. doi:10.1007/s11033-021-06330-z
118. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin

- aging. *Ageing Res Rev.* 2020;59:101036. doi:10.1016/j.arr.2020.101036
119. Roake CM, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;176(5):139-148. doi:10.4049/jimmunol.1801473.The
 120. Thomas N, Hudaib AR, Romano-Silva M, et al. Influence of cortisol awakening response on telomere length: Trends for males and females. *Eur J Neurosci.* 2022;55(9-10):2794-2803. doi:10.1111/ejn.14996
 121. Jiang Y, Da W, Qiao S, et al. Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: a systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav.* 2019;176(1):139-148. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.01.022.Basal
 122. Ortiz R, Kluwe B, Lazarus S, Teruel MN, Joseph JJ. Cortisol and cardiometabolic disease: a target for advancing health equity. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(11):786-797. doi:10.1016/j.tem.2022.08.002
 123. Paunksnis MR, Evangelista AL, La Scala Teixeira C V., et al. Metabolic and hormonal responses to different resistance training systems in elderly men. *Aging Male.* 2018;21(2):106-110. doi:10.1080/13685538.2017.1379489
 124. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15). doi:10.3390/ijms23158713
 125. Amiridis IG, Arabatzi F, Violaris P, Stavropoulos E, Hatzitaki V. Static balance improvement in elderly after dorsiflexors electrostimulation training. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(4):424-433. doi:10.1007/s00421-005-1326-3
 126. Amaro-Gahete FJ, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Sanchez-Delgado G, Ruiz JR, Castillo MJ. Metabolic rate in sedentary adults, following different exercise training interventions: The FIT-AGEING randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3230-3240. doi:10.1016/j.clnu.2020.02.001
 127. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Nasarre-Nacenta N, Reverter-Masia J. Impact of Whole Body Electromyostimulation on Velocity, Power and Body Composition in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Env Res Public Heal.* 2020;17(14). doi:10.3390/ijerph17144982
 128. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Reverter-Masia J. Effects of whole-body electromyostimulation on physical fitness in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Sensors (Switzerland).* 2020;20(5):1-16. doi:10.3390/s20051482
 129. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):3-19. doi:10.1002/jcsm.12238
 130. Araújo DSMS de, Araújo CGS de. Aptidão física, saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em adultos. *Rev Bras Med do Esporte.* 2000;6(5):194-203. doi:10.1590/s1517-86922000000500005
 131. Navarrete-Villanueva D, Gómez-Cabello A, Marín-Puyalto J, Moreno LA, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Frailty and Physical Fitness in Elderly People: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sport Med.* 2021;51(1):143-160. doi:10.1007/s40279-020-01361-1

132. Ikeda T, Katayama S, Kitagawa T. The combined intervention of neuromuscular electrical stimulation and nutrition therapy: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:239-250. doi:10.1016/j.clnesp.2023.01.027
133. Greve KR, Joseph CF, Berry BE, Schadl K, Rose J. Neuromuscular electrical stimulation to augment lower limb exercise and mobility in individuals with spastic cerebral palsy: A scoping review. *Front Physiol*. 2022;13(August). doi:10.3389/fphys.2022.951899
134. Alves IGN, da Silva E Silva CM, Martinez BP, de Queiroz RS, Gomes-Neto M. Effects of neuromuscular electrical stimulation on exercise capacity, muscle strength and quality of life in COPD patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Clin Rehabil*. 2022;36(4):449-471. doi:10.1177/02692155211067983
135. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):1-24. doi:10.3390/ijms232315039
136. Weber R, Groth C, Lasser S, et al. IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy. *Cell Immunol*. 2021;359(October 2020):104254. doi:10.1016/j.cellimm.2020.104254
137. De Miguel Z, Khoury N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin. *Nature*. 2021;600(7889):494-499. doi:10.1038/s41586-021-04183-x

9. Apêndices

9.1 Apêndice 1: Impact of the association of Strength Training with Neuromuscular Electrostimulation on the functionality of individuals with functional decline during Senescence: A systematic review and Meta-analysis

REVIEW ARTICLES

Impact of the association of Strength Training with Neuromuscular Electrostimulation on the functionality of individuals with functional decline during Senescence: A systematic review and Meta-analysis

Author names, ORCID, Email and affiliations

Dhianey de Almeida Neves, 0000-0001-6765-3899, dhianeyneves@hotmail.com^{a,b}, Leonardo Costa Pereira, 0000-0003-3319-5679, leonardo.pcllcp@gmail.com^{a,b}, Kerolyn Ramos Garcia, 0000-0003-2464-6255, kerolynramos@gmail.com^a, Frederico Santos de Santana, 0000-0002-0766-6775, fredericosantosdesantana@gmail.com^a, Rhenan Yoshio de Caldas Fujita, 0009-0004-8229-5136, rhenanyoshio@gmail.com^b, Beatriz dos Santos Faria, 0009-0007-3514-8899, biasantos245@gmail.com^a, José Antônio Alves de Oliveira, 0009-0006-4782-9117, Oliveiraaajose070@gmail.com^b, Carlos James Zeidan Silva Filho, 0009-0007-5462-2744, carloszeidan@gmail.com^b, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski, 0000-0002-5662-2058, margounb@gmail.com^a

^aFaculty of Ceilândia (University of Brasilia - UNB), Brasilia, Brazil

^bEuro-American University Center (UNIEURO), Brasilia, Brazil

HIGHLIGHTS

-
- NMES+ can improve the aerobic capacity of individuals in functional decline.
 - NMES+ appears to improve physical functional capacity in general.
 - More RCTs are needed to better evaluate the evidence found.
-

ABSTRACT

Introduction: One of the parameters observed in functional capacity over the years is the decrease in neuromuscular responses, a fact that is attributed to the contemporary lifestyle. Thus, there is a need to carry out interventions that induce the improvement of functional capacity. Some studies have associated electrostimulation (NMES) with strength training (ST) to enhance the results in improving neuromuscular function. However, little is known about the effects of this association due to the numerous protocols to be manipulated. Furthermore, adaptive responses to strength training are dependent on volume and intensity manipulation. **Objective:** To investigate the influence of ST, concomitant with NMES (NMES+) on functional capacity. **Methods:** This is a systematic review with meta-analysis. For the search of the articles, descriptors associated with functional capacity and NMES+ were selected in the Cochrane, PubMed, Embase and VHL meta-searcher databases. Inclusion criteria were articles that presented neuromuscular electrostimulation superimposed on voluntary contraction and ST intensity control; and that did not have a therapeutic purpose. The analysis of titles, abstracts and data extraction were performed by trios of reviewers. To assess the qualities of scientific evidence, the risk of bias was analyzed through the ROB2 tool, meta-analysis analysis and evaluation of the quality of evidence (GRADE). **Results:** This meta-analysis selected 3 studies. The main outcomes observed in the studies were agility, balance, cardiorespiratory capacity and strength and power. A significant improvement in effect estimates for cardiorespiratory capacity alone was observed between two studies. **Conclusion:** Despite the significant effect of the use of NMES+, in relation to ST in isolation, the quality of the evidence was considered low, probably due to the limited number of scientific evidences found, requiring further studies to identify the real effect of this association.

Keywords: Resistance training. TENS. Functional Physical Performance.

Introduction

The improvement of health and quality of life are directly related to the competence to idealize and perform the essential activities of daily life autonomously and independently, thus entitled functional capacity ¹. Therefore, the modern lifestyle, associated with the process of senescence, induces reductions and impairment of these capacities ^{2,3}. Individuals' physical and cognitive abilities often undergo changes in various systems as they age, which can influence biopsychosocial changes ^{4,5}. These changes vary greatly from person to person, but generally involve gradual decline in various physical and cognitive functions ^{6,7}. Therefore, interventions that induce the improvement of functionality are necessary.

One of the parameters observed in functional capacity during senescence is the decrease in neuromuscular responses ⁸. The literature shows that physical exercises, in a systematic way, with volume, intensity and range of motion control, among others, can induce neuromuscular adaptations and body composition, capable of minimizing the deleterious effects of age on functionality ⁹⁻¹¹.

Among the various modalities of physical exercises, strength training stands out, capable of generating adaptations in both morphological and physiological parameters, linked to the musculoskeletal system ¹² and energy metabolism ¹³, in a safe and efficient way ¹⁴. These changes come from voluntary contractile stimuli. Of the various strategies for manipulating or increasing strength training methods, another tool called electrostimulation ¹⁵ is observed, which seems to complement gaps not filled by the traditional strength training method, especially with regard to the differentiated recruitment of the various types of muscle fiber through the various types of electrical currents ¹⁶.

Neuromuscular electrostimulation (NMES) consists of the application of low, medium and high frequency electrical stimuli through electrodes, located on the muscle surface, or at the motor point of the muscles ¹⁷. When stimulated, there are activations in the intramuscular branches of the motoneurons in the muscle fiber bundles, thus generating involuntary contractions ¹⁸. Currently, it has been constantly used for therapeutic purposes in muscle rehabilitation and to improve performance ¹⁹⁻²¹.

Intuitively, some studies have associated electrostimulation with strength training to enhance the results in improving neuromuscular function ^{19,22,23}. However, the effects of this association on functional physical capacity and strength in old individuals are still unclear. In addition, most of the reviews carried out with this population do not include only studies that

controlled the load of strength training²⁴⁻²⁶. Taking into account that the results presented are dependent on the dose and response to training.

Having presented the arguments, this group estimates that, old individuals that make use of neuromuscular electrostimulation associated with strength training, would have a greater effectiveness in strength and functional physical capacity, compared to old individuals that make only isolated strength training. Thus, according to the arguments presented, the present review intends to analyze the effects of strength training concomitant to neuromuscular electrostimulation, on muscle strength and functional physical capacity of old individuals, through Systematic Review and Meta-analysis.

Methods

Experimental design

This research is a systematic review article with the presence of analysis, which followed all the guidelines proposed by the Cochrane Database of Systematic Reviews, together with the guidelines described by the PRISMA group ²⁷. In this perspective, in order to discern information about the test modalities in the evaluation of strength and functional capacity responses in strength training concomitant to electrostimulation, we followed the guidance of starting from a guiding question, which is: Do old people submitted to strength training associated with neuromuscular electrostimulation obtain greater gains in strength and functional physical capacity, compared to old people who perform only strength training?

The study was careful to verify in the scientific literature, through the PROSPERO database and the Cochrane Database of Systematic Reviews, on the CRD registration 42023408049, the existence of similar works in order to resolve the need for a new review. Specific descriptors were searched using the same algorithms used in the review, however, no studies identical to the one proposed by the present study were found.

Articles related to electrostimulation and strength training were analyzed in the following databases: Cochrane, PubMed, Embase and in the VHL meta-searcher. The present research divided its elaboration into stages. The first stage was to carry out a literature review, with a random and empirical search on the proposed theme. In the second stage, some search descriptors were chosen in the Embase and PubMed databases. In the third stage, systematic reviews were searched in the Cochrane library, in order to identify gaps in the theme and new keywords. The searches were carried out using the search algorithms using the Match Terms selected between 28/03/2023 and 25/04/2023.

Algorithm for healthcare databases

((Resistance Training) OR "Strength Training" OR "Resistance Exercise" OR (Exercise Training)) AND (Electricalstimulation OR Electrostimulation OR (Electrical Stimulation) OR (Electric Stimulation) OR "Russian Current" OR "Neuromuscular Electrical Stimulation" OR "Pulsed current" OR Electromyostimulation OR "Neuromuscular Electrostimulation" OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Percutaneous electrical stimulation") AND (Balance OR (Functional Status) OR "Functional State" OR Strength OR "Physical-Functional

Performance" OR (Physical performance) OR Handgrip OR Stretching OR "Aerobic Capacity" OR Flexibility OR "Range Motion" OR Mobility OR Pliability

Algorithm for other databases

("Resistance Training" OR "Strength Training" OR "Resistance Exercise" OR ("Exercise Training")) AND (Electricalstimulation OR Electrostimulation OR ("Electrical Stimulation" OR "Electric Stimulation" OR "Russian Current" OR "Neuromuscular Electrical Stimulation" OR "Pulsed current" OR Electromyostimulation OR "Neuromuscular Electrostimulation" OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Percutaneous electrical stimulation") AND (Balance OR "Functional Status" OR "Functional State" OR Strength OR "Physical-Functional Performance" OR "Physical performance" OR Handgrip OR Stretching OR "Aerobic Capacity" OR Flexibility OR "Range Motion" OR Mobility OR Pliability)

For the search in each database, search filters were added. In the **Cochrane** database, *Cochrane Protocols, Trials and Clinical Answers* were used; in the **PubMed database**, *Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Interview, Randomized Controlled Trial, Full text, Humans* were used; in the **VHL**, no filters were added; and in the **Embase** *Control Group, Clinical Protocol, Intervention Study, Crossover Procedure, Comparative Study, Pilot Study, Prospective Study, Practice Guideline, Methodology, Clinical Trial, Major Clinical Trial, Case Report, Randomized Controlled Trial Topic, Controlled Clinical Trial, Human, Controlled Study, Clinical Article, Randomized Controlled Article, Human Experiment, Normal Human* were used.

Peer review

After selecting and inserting the algorithms for searching and removing duplicates with the help of the *Mendeley Desktop* software, two trios of reviewers read the titles and abstracts of the articles, based on: The inclusion of articles that 1) presented a chronic intervention of strength exercises; 2) with protocols that have a minimum duration of two weeks; 3) with neuromuscular electrostimulation superimposed on voluntary contraction; 4) only complete works were included in this study; 5) identified in the databases already mentioned in this work; 6) non-duplicated articles; 7) that did not present a therapeutic purpose; 8) original articles that manipulated a sample with human beings; 9) that did not present a sample composed of

individuals with musculoskeletal changes in the joints, behavioral and neurological alterations, which compromised the contractile and/or metabolic capacity. The exclusion criteria were: 1) absence of functional tests and/or their appropriate metrics; 2) experimental design unable to evaluate the concomitant effect of neuromuscular electrostimulation superimposed on ST; 3) mean age less than 50 years; 4) no control of ST intensity.

After analyzing the criteria and reading the full texts, two trios of reviewers were responsible for discussing the inclusion of articles for final analysis. Articles that disagreed on inclusion were analyzed during the meetings scheduled by a fourth reviewer. Data were extracted through the observations of peer reviewers independently. After the analyses, a third reviewer was responsible for mediating the disagreements between the selected data.

Outcomes

Types of studies

Intervention studies in which the investigator manipulates the variables to obtain a cause and effect relationship between the expected outcomes. Randomized Clinical Trials (RCTs) or studies that have a quantitative, experimental, quasi-experimental character, randomized or not, containing intervention of concomitant use between electrostimulation and strength training with chronic characteristics, with or without the presence of a control group.

Types of participants

All studies included in this research recorded the age of their participants over 50 years old, without age limits and of both sexes. Thus, the study aimed to cover the different legislations of underdeveloped, developing and developed countries, as presented by the World Health Organization (WHO) ²⁸. Whether or not they have experience with strength training, with various physical fitness conditions ²⁹ for neuromuscular ³⁰ and cardiometabolic ³¹ parameters.

Types of intervention

RCTs that detailed strength training interventions with various protocols, as long as they presented the form of control of the variables of intensity, volume, frequency and duration of the protocol were included; These interventions should also present the specifications of the form of current used to carry out the electrostimulation protocol, specifying: the pulse frequency, being defined as up to 50hz, as low frequency, 50hz up to 1000hz medium frequency, and high frequency above 1000hz, which may occur by Pulse Burt ^{18,32}. Intervention

protocols must be concomitant with electrostimulation. All interventions should respect universal ethical precepts of the Declaration of Helsinki and Resolution 196/96 of the National Health Council and International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS/OMS 1982 and 1993) and the International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (CIOMS, 1991).

Types of outcome measures

The RCTs that make up the results of this research should use different measures to assess the results relevant to functional capacity. It can generate a variety of rating scales, present pre- and post-intervention numerical data, and/or comparisons between different intervention or control groups. For each outcome of interest, we therefore tried to list the most common and relevant measures or tools related to assessments of neuromuscular physical capacities. These studies should not present participants who used their intervention as a cure process for any pre-existing disease.

Analysis of meta-analysis

Detailed statistics were performed on the RCT data using Medcal 20.0 software, calculating effect size, by Cohen d, confidence intervals and *p-values* relevant to our research question. Funnel and forest plot graphs were generated to visualize the distribution of the data and highlight individual results of each study. A meta-analysis was applied to combine these results and calculate the overall effect of the intervention, then the heterogeneity between the studies was assessed using statistics such as the Cochran's Q test and the I^2 index, allowing us to explore the variability between the studies before proceeding with the interpretation of the results. Every meta-analysis was performed using the robust random effects of variance model. The effects were considered statistically significant with a *p-value* ≤ 0.05 .

GRADE method for stratification of the level of evidence

The quality of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation (GRADE)³³ method, which evaluates evidence at four levels: high, moderate, low or very low. The quality of the evidence reflects confidence in the results, and is classified with factors that decrease the quality of the evidence, such as:

Risk of bias

To assess the risk of bias, a Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)³⁴ was used, which provides a systematic way to organize and present the evidence found related

to the risk of bias, evaluating five domains related to bias in the randomization process, deviations from the intended intervention, bias due to missing data, bias in measuring outcomes and bias in reporting outcomes. Some questions were established for the judgment of the risk of bias, which could be considered low risk of bias, some suspicions or high risk of bias.

Inconsistency

Assessed by analyzing the variation of effect estimates (point estimates); overlap of 95% CIs; statistically significant heterogeneity ($p < 0.05$); significant I^2 value, without explanation of the factors that may change it.

Indirect evidence

The analysis of indirect evidence related the internal and external validity of the studies in relation to the outcomes that answer the research question, directly or indirectly, the more indirect the evidence, the more levels the study loses.

Imprecision

Inaccuracy was assessed through the total number of participants and the analysis of confidence intervals. If the confidence intervals in the effect analyses touch the center line, with no significant result, it can be lowered due to inaccuracy by one level, if it completely exceeds the center line, obtaining the point estimate of the opposite side of the expected effect, it can be lowered by two levels.

Bias of publication

Assessed through the analysis of the search strategies of the studies, relating the main databases used and the presence of conflicts of interest in relation to industry financing. The funnel graphs were presented to verify the distribution of the studies and sensitivity test (Egger's). Each of this classification can reduce the quality of evidence by a level or two, depending on each outcome.

Results

This meta-analysis assessed three RCTs with similar interventions, relating strength training with electrostimulation to the improvement of strength and functional physical capacity in individuals aged over 55 years. The flowchart with the selection of studies is shown in figure 1.

After the insertion of the selected algorithms for the search strategies in the databases, a total of 6727 studies were initially located, only 49 studies with full texts were included as potentially eligible. In the stage of article selection, after reading the full texts and pre-established discussions with a fourth reviewer, 3 studies³⁵⁻³⁷ were selected.

Regarding sociodemographic data, the studies covered a total of 155 individuals, aged between 55 and 96 years. One study included participants of both sexes³⁵ and the other two included only women^{36,37}. All included studies were conducted in the European Continent (Spain). The level of conditioning of the participants was not reported in one study³⁵, being identified as inactive in the other two^{36,37}.

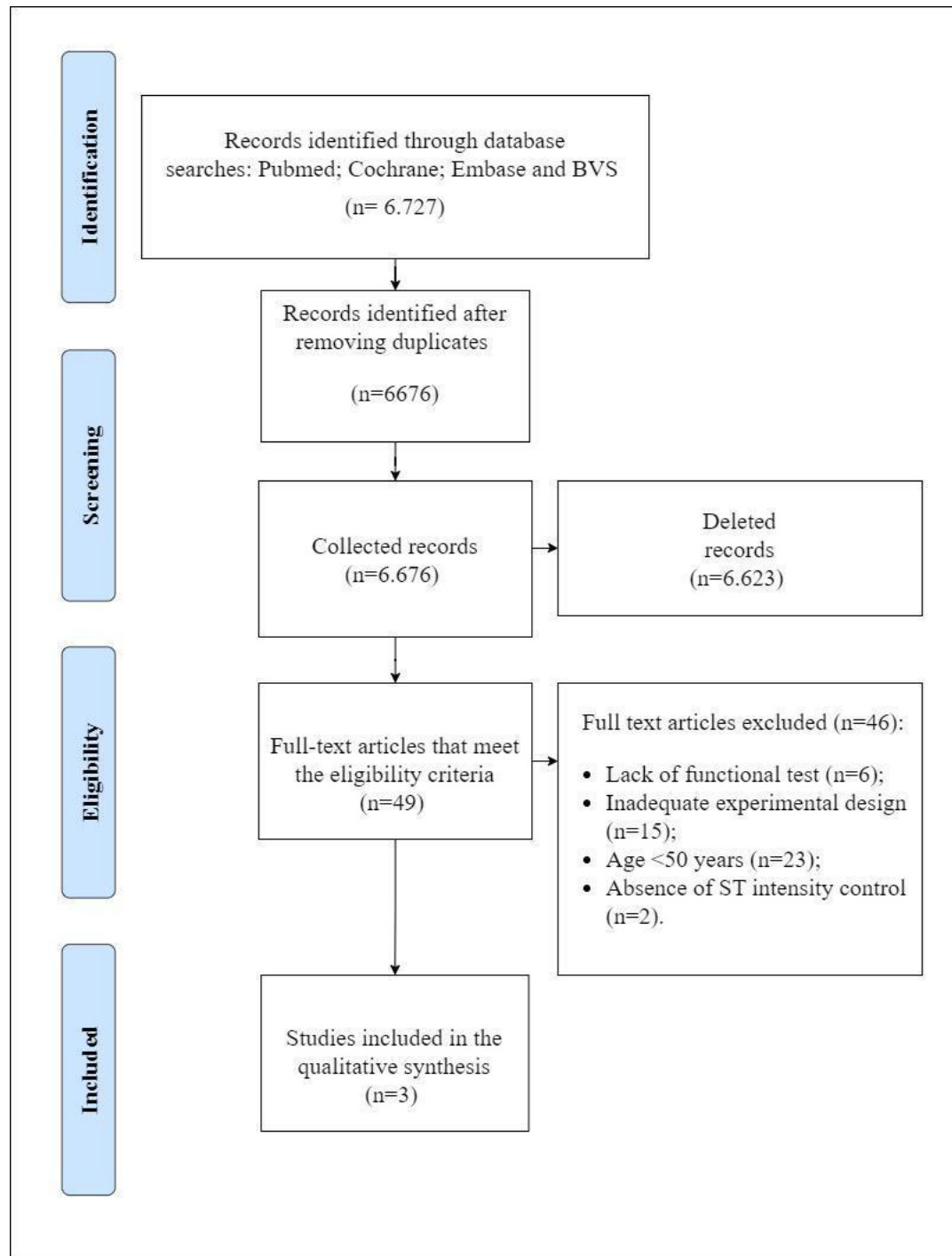


Figure 1. Flowchart of the process of analysis, eligibility, exclusion and inclusion of studies in the systematic review.

Regarding the exposure of the participants, only one study made comparisons with varied interventions and an inactive control group³⁵, however, the analyses were made only with the RT and NMES+ interventions. The other two studies had an active control group (ST)^{36,37} (Table 1). All selected studies performed a training volume above 10 weeks, with isotonic muscle contractions and strength training intensity at 40% of 1RM^{35–37}. The weekly training

frequency was three³⁵ times a week in one study and twice a week in the other^{36,37}. In addition, it was observed that all studies performed exercises for lower limbs, however, only two studies performed exercises for upper limbs^{36,37}.

	Sample			Exhibition				Control
	N	Sex	Age	Intervention				
				Exercise	%load	Frequen cy (Hz)	Type	
Caballer et al., 2014	89	Male and Femal e	RT, n= 22, age= 85.5±4.7 years NMES+, n= 22, age= 83.6 ± 3.6 years NMES, n= 22, age= 82.9±4.3 years CG, n= 23, age= 83.6±5.6 years	Knee extension exercises	40%/ 1MR	50	NMES	RT
Rodrigu ez et al., 2020	34	female	RT, n=17, age= 59.7 ± 3.82 years WB EMS+, n=17, age= 63.1 ± 3.42 years	Squats, deadlifts and bench presses	40%/ 1MR	7 to 55	WB- EMS	RT
Rodrigu ez et al., 2020	32	female	RT, n=16, age= 59.71 ± 3.82 years WB EMS+, n=16, age= 63.06 ± 3.42 years	Squats, deadlifts and bench presses	40%/ 1M	7 to 55	WB- EMS	RT

Table 1. Data regarding exposure of samples in each study.

Subtitle: Resistance Training (RT); Control Group (CG); Neuromuscular electrostimulation (NMES); Neuromuscular electrostimulation concomitant with Resistance Training (NMES+); Maximum Repetition (MR); Whole body electrostimulation (WB-EMS).

The electrostimulation used in the studies was low frequency, between 50 and 55Hz. However, one study used two-pole surface electrodes³⁵, the other two used whole-body electrostimulation^{36,37}. The intensity of the electric current during training was measured from 150 to 350 milliseconds in two studies^{36,37} and up to the pain threshold in another study³⁵. The main outcome variables related to functional physical capacity used in most studies were balance^{35,37}, followed by strength and power^{35–37}, aerobic capacity^{35,37} and mobility^{35,37}. Most of the positive and significant results, when compared to the different moments assessed were manifested in the NMES+ protocols, however, the RT protocols also showed significant results, especially for strength gains. However, the studies reported no differences between the different intervention groups. Only the variables aerobic capacity, mobility and strength showed differences (Table 2).

Table 2. Main outcome variables related in each study.

	Outcome	Functional capacity			
		CG	RT	NMES+	NMES
Caballer et al., 2014	Balance	-1.72	3.53	5.21	2.09
	Strength and power	-	-0.31#	-0.89#	1.44#
	Aerobic capacity	-4.42	2.87	2.30	4.58
	Mobility	24.84	-15.68	-19.92#	-7.38
Rodriguez et al., 2020	Balance	-	7.60	-0.21	-
	Strength and power	-	39.39#	64.37#	-
	Aerobic capacity	-	4.47	27.68#	-
	Mobility	-	-0.22	-22.26#	-
Rodriguez et al., 2020	Strength and power	-	1.83	65.86#	-

Subtitle: Significant differences of $p < 0.05$ between the pre- and post-intervention moments of the variables related to functional capabilities in each study (#).

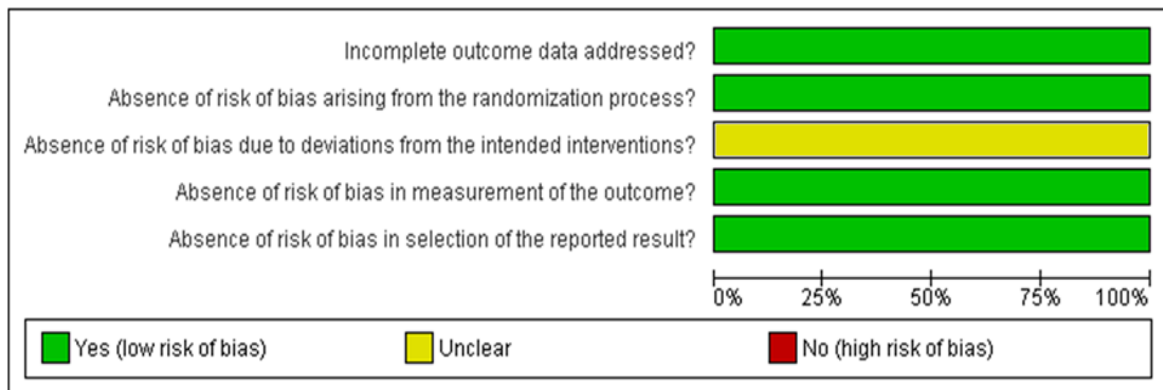
Risk of bias within studies

Of the three included RCTs, 100% were considered to have a low risk of bias, however, they had some concerns in the second domain, risk of bias due to deviations from the intended interventions, in all studies (Figure 2).

Meta-analysis

The result of the meta-analysis showed that in comparison with ST, in the four outcome variables related to functional physical capacity, NMES+ presented a significant result only for the aerobic capacity variable, in two studies ^{35,37} (Figure 3). The other variables, despite presenting an effect trend, did not present significant differences. When considering all studies and the means of the available outcome variables, the meta-analysis on the effects of electrostimulation superimposed on strength training in improving the functional capacity of the old people did not indicate a significant difference between the training conditions ($p=0.049$; $Es=0.189$ 95% CI: 0.00247 to 0.753; Figure 4). The quality of evidence for NMES+ compared to ST alone is summarized in Table 3. All the variables analyzed were classified as low or very low quality. The reduction in the quality of evidence is associated with variations in effect estimates; 95% CI overlap; statistically significant heterogeneity; I^2 (inconsistency) 80.89% for the balance variable and 62.73% for the agility variable (two studies). The data show no

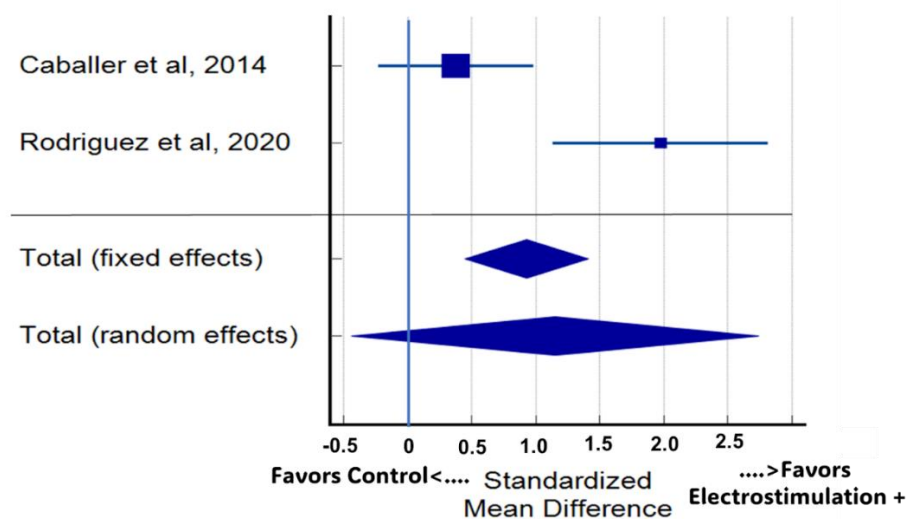
significant effects, with the confidence interval crossing the no-effect line. As for the imprecision of the outcomes, the number of studies³⁵⁻³⁷ was insufficient. Regarding the result of aerobic capacity, the data indicate a small inconsistency in the variation of the effect estimates, a significant heterogeneity, with I^2 of 89.84%. For strength and power, inconsistencies were found in the effect estimates and absence of statistical differences 95% CI. The funnel graphs adjusted by comparison of the meta-analysis for results showed asymmetry in the variables balance, aerobic capacity and agility, with a significant Egger's test ($p < 0.05$), which suggested a possible publication bias. However, the N of studies is very low, and it is not possible to state (supplementary material), being evaluated only through the conflicts of interest of each study and the search strategies. For the means of the variables in general, the funnel graph is shown in figure 5, Begg's test ($p = 0.1172$) and Egger's test ($p = 0.2756$) indicating no publication bias.



	Incomplete outcome data addressed?	Absence of risk of bias arising from the randomization process?	Absence of risk of bias due to deviations from the intended interventions?	Absence of risk of bias in measurement of the outcome?	Absence of risk of bias in selection of the reported result?
Caballer et al, 2014	+	+		+	+
Rodriguez et al, 2020	+	+		+	+
Rodriguez et al; 2020	+	+		+	+

Figure 2. Analysis of risk of bias between studies.**Table 3.** Meta-analysis (95%CI) of the main outcome variables for each study and assessment of the quality of evidence (GRADE).

Outcome	Author	N	Quality of evidence (GRADE)	Weight	Meta-analysis (95% CrI)
Balance	Caballer et al., 2014	22	⊕○○○ Very low	58.79	(-0.487 to 0.710)
	Rodriguez et al., 2020	17		41.21	(-1.665 to -0.223)
Aerobic capacity	Caballer et al., 2014	22	○○ Low	65.49	(-0.225 to 0.981)
	Rodriguez et al., 2020	17		34.51	(1.135 to 2.812)
Mobility	Caballer et al., 2014	22	⊕○○○ Very low	58.25	(-0.684 to 0.512)
	Rodriguez et al., 2020	17		41.75	(-1.550 to -0.124)
Strength	Caballer et al., 2014	22	⊕⊕○○ Low	40.2	(-0.499 to 0.697)
	Rodriguez et al., 2020	17		30.69	(-0.251 to 1.130)
	Rodriguez et al., 2020	16		29.11	(-0.315 to 1.107)

**Figure 3.** Meta-analysis for the variable aerobic capacity between the two studies.

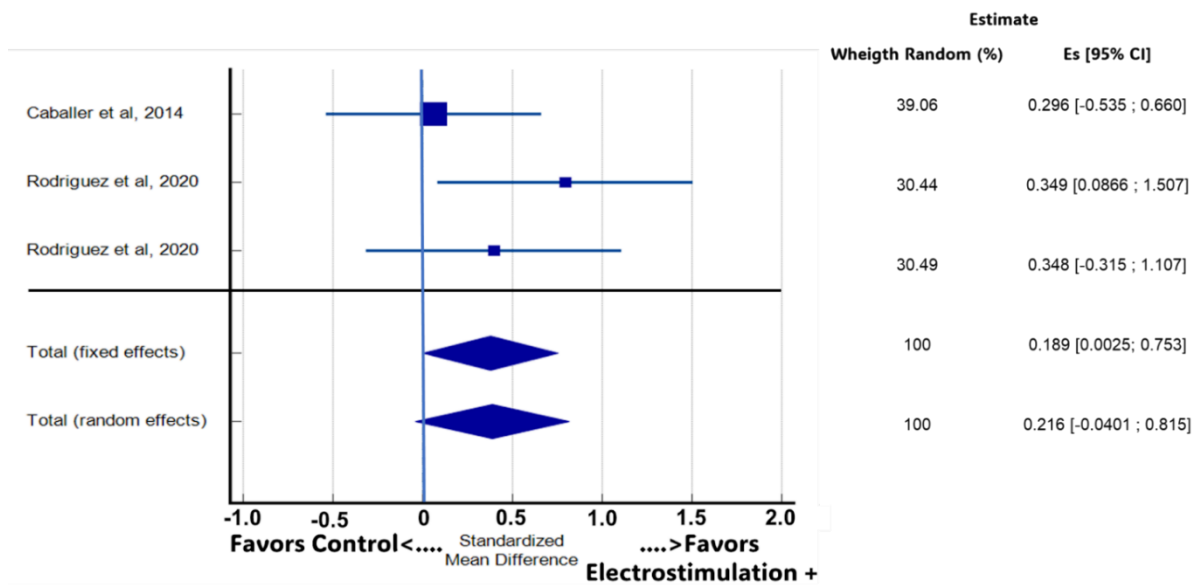


Figure 4. The Forest Plot graph of the meta-analysis shows the size of the effects of strength training superimposed on electrostimulation. The X axis indicates Cohen's d (ES), while the whiskers demonstrate the 95% confidence interval for each study.

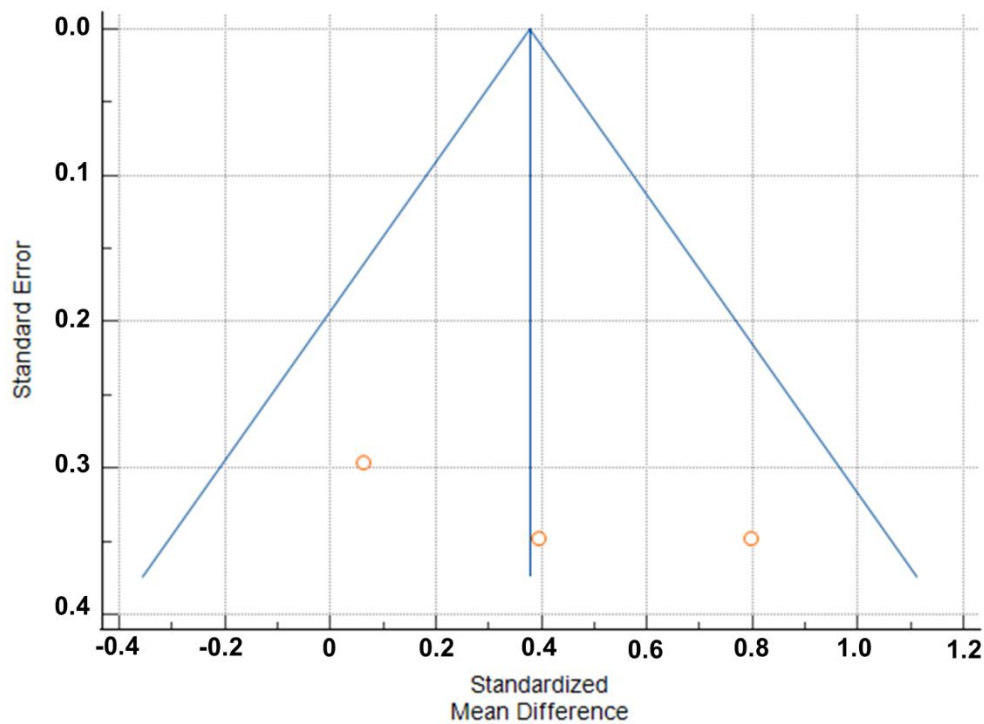


Figure 05. Funnel chart to the overall average of the variables related to functional physical capacity.

Discussion

After the analyses carried out in the literature, no other review was identified that has the similar objective of the present review, being to analyze the effects of strength training concomitant to neuromuscular electrostimulation, on muscle strength and functional physical capacity of old individuals, through a Systematic Review with Meta-Analysis.

The studies selected in this review ³⁵⁻³⁷ presented protocol conditions capable of verifying the effect of electrostimulation concomitant to strength training on adaptive responses related to the gain of functional capacity. However, only the outcomes strength and power, agility and aerobic capacity showed superior results in the association of the two trainings. However, despite favorable gains to NMES+ training, only aerobic capacity showed statistical differences for effect estimates.

Some evidence indicates that the use of electrostimulation alone to improve aerobic capacity in sedentary individuals seems to induce significant adaptations ³⁸⁻⁴⁰. The results found in the present study seem to collaborate with this evidence. Nevertheless, when comparing NMES+ protocols with ST in isolation and their significant improvements in effect estimates, it is necessary to highlight the low power of evidence due to inconsistencies in the meta-analysis analysis related to heterogeneity and inaccuracies associated with the N sample of the selected studies. This inconsistency may have occurred due to the manipulation of the outcomes in each study. Of the two studies ^{35,37} that evaluated aerobic capacity, only one ³⁷ performed specific exercises for aerobic capacity, the other ³⁵ performed only one training for lower limbs.

Despite the statistical differences found in some variables and the observed effect trends, the results in some studies ^{35,37} were controversial, especially in relation to the strength and power variable, which in one study ³⁵ showed negative results for all groups. This result may be related to the age of the participants, which ranged from 55 to 96 years. The greater the age, the greater is the decline in muscle mass and strength ⁴¹. Although the stimulation of exercise contributes to increased strength and muscle mass, the evidence is still unclear when we relate stimuli in an organism in functional decline ^{42,43}. In addition, study ³⁵, which showed a decline in the strength variable, evaluated only the upper limbs through the handgrip test. However, it induced stimuli only in the lower limbs, so we can infer that the lack of specific stimuli in the upper limbs may have contributed to the reduction of strength in all groups, taking into account the principle of specificity ⁴⁴. In addition, the negative result related to one of the studies may have contributed to the inconsistency in the results of the meta-analysis and

consequently influenced the effect estimates, which had a positive trend for the NMES+ training group, but no significant differences were identified.

The adaptations generated for the development of strength are dependent on the combination of morphological and neural factors, such as the area and architecture of the muscle cross-section, muscle-tendon stiffness, recruitment of motor units, speed coding, synchronization of motor units and neuromuscular inhibition ⁴⁵. Therefore, it is necessary to induce loads that recruit a greater number of motor units and an adequate execution speed, to enhance strength gains ⁴⁶. However, the intensities used in all studies were below 40% of 1RM. It was not reported in the runtime control studies. However, a study carried out with young people compared the use of NMES+ to strength training, with load variations between 50 and 80% of 1RM, and observed no statistical difference between groups ⁴⁷.

The use of NMES+ results in decreased postural oscillation and greater stability of the ankle joint and improved balance in old individuals ⁴⁸. However, the studies selected in this meta-analysis did not identify statistical differences between the groups and moments of each intervention, in addition, the effect estimates did not show significant differences, nor an effect trend, on the contrary, the effects found completely cross the non-effect line. Although we did not identify significant differences, we should point out that the quality of the evidence was considered very low, and the small sample size of the studies contributed to some inaccuracies in the results.

The agility outcome also presented a very low quality of evidence; however, the effect estimates had a positive trend, although they did not present significant results. In addition, the comparisons between the pre- and post-intervention moments of all studies for the NMES+ group showed significant differences for this outcome.

Limitations of the review

This meta-analysis has limitations regarding the non-treatment of missing data, which may have influenced some outcomes and limited the analyses. Second, we did not have access to supplementary materials from some studies, which potentially met the eligibility criteria, because they analyzed some variables indirectly, reducing the number of studies selected. Third, it was not possible to perform meta-regression calculations, which may have influenced the sensitivity test of the studies and consequently the quality of the evidence. Fourth, the analyses of publication bias were inconclusive due to the low number of selected studies, although some tests (Egger's) were significant. Fifth, the search for studies was limited only to

the databases mentioned, and studies were not identified through other databases or different methods.

Conclusion

The results found in the present study show a greater advantage of using NMES+, compared to ST alone, for low-intensity exercises up to 40% of 1RM, especially for the variable cardiorespiratory capacity. However, it cannot be said that NMES+ would be more effective in improving functional capacity in individuals in functional decline, mainly due to the scarcity of evidence and the low quality of the few evidences that were found, requiring the elaboration of new RCTs, which perform interventions with greater methodological rigor, with different training intensities, different types of electric current and a better adequacy of stimuli, more specifically for each outcome variable evaluated.

Author contributions

Literature search: Dhianey de Almeida Neves.

Data collection: Dhianey de Almeida Neves, Carlos James Zeidan Silva Filho, Beatriz dos Santos Faria, Kerolyn Ramos Garcia, José Alves, Rhenan Yoshio De Caldas Fujita and Leonardo Costa Pereira.

Study design: Dhianey de Almeida Neves, Leonardo Costa Pereira, Margô Gomes de Oliveira Karnikowski, Frederico Santos Santana, Carlos James Zeidan Silva Filho, Beatriz dos Santos Faria, Kerolyn Ramos Garcia, José Alves and Rhenan Yoshio De Caldas Fujita.

Analysis of data: Dhianey de Almeida Neves, Leonardo Costa Pereira, Beatriz dos Santos Faria, Rhenan Yoshio De Caldas Fujita and Margô Gomes de Oliveira Karnikowski.

Preparation of the manuscript: Dhianey de Almeida Neves.

Review of the manuscript: Margô Gomes de Oliveira Karnikowski, Frederico Santos Santana and Leonardo Costa Pereira.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

1. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community- residing older adults. *J Aging Phys Act.* 1999;7(2):129-161. doi:10.1123/japa.7.2.129
2. Campisi J, D'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):729-740. doi:10.1038/nrm2233
3. Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Front Neurosci.* 2021;14(1):1-13. doi:https://doi.org/10.2741/4889
4. Saggini R, Carmignano SM, Cosenza L, Palermo T, Bellomo RG. Rehabilitation in Sarcopenic Elderly. *Frailty Sarcopenia - Onset, Dev Clin Challenges.* 2019;(April):15-16. doi:10.5772/intechopen.69638
5. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥ 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty, Sarcopenia Falls.* 2020;05(04):92-101. doi:10.22540/jfsf-05-092
6. Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci.* 2022;65(12):2354-2454. doi:10.1007/s11427-022-2161-3
7. Askar S, Deveboynu SN, Hilal ER, Askar TK, Hismiogullari AA. Changes in pro-inflammatory cytokines and antimicrobial proteins in elderly women with iron deficiency anemia. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(2):298-301. doi:10.12669/pjms.35.2.520
8. Tiggemann CL, Dias CP, Noll M, Schoenell MCW, Kruel LFM. Envelhecimento e treinamento de potência: Aspectos neuromusculares e funcionais. *Rev da Educ Fis.* 2013;24(2):295-304. doi:10.4025/reveducfis.v24.2.15725
9. Pina FLC, Nunes JP, Schoenfeld BJ, et al. Effects of Different Weekly Sets-Equated Resistance Training Frequencies on Muscular Strength, Muscle Mass, and Body Fat in Older Women. *J Strength Cond Res.* 2020;34(10):2990-2995. doi:10.1519/JSC.00000000000003130
10. Keeler LK, Finkelstein LH, Miller W, Fernhall B. Early-Phase Adaptations of Traditional-Speed vs. Superslow Resistance Training on Strength and Aerobic Capacity in Sedentary Individuals. *J Strength Cond Res.* 2001;15(3):309-314. doi:10.1519/1533-4287(2001)015<0309:EPAOTS>2.0.CO;2
11. Reichert T, Delevatti RS, Prado AKG, et al. Low- and high-volume water-based resistance training induces similar strength and functional capacity improvements in

- older women: A randomized study. *J Phys Act Heal.* 2018;15(8):592-599. doi:10.1123/jpah.2017-0286
12. Barroso R, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas. *R Bras Ciência e Mov.* 2005;13(2):111-121. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-524821>
 13. Pinto RS, Lupi R, Brentano MA. Respostas metabólicas ao treinamento de força: Uma ênfase no dispêndio energético. *Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum.* 2011;13(2):150-157. doi:10.5007/1980-0037.2011v13n2p150
 14. De Salles BF, Simão R, Miranda F, Da Silva Novaes J, Lemos A, Willardson JM. Rest interval between sets in strength training. *Sport Med.* 2009;39(9):766-777. doi:10.2165/11315230-000000000-00000
 15. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of neuromuscular electrical stimulation training on endurance performance. *Front Physiol.* 2016;7(NOV). doi:10.3389/fphys.2016.00544
 16. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol.* 2013;79 Suppl 1:S12-23. doi:10.5414/CNX77S106
 17. Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicki J. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 1983;398(2):139-141. doi:10.1007/BF00581062
 18. Kitchen S, Bazin S, Clayton EB. *Eletroterapia: Prática Baseada Em Evidências.*; 2003. <https://fisiofacsul.files.wordpress.com/2009/03/sheila-kitchen-eletroterapia-pratica-baseada-em-evidencias.pdf>
 19. Thapa N, Yang J-G, Bae S, Kim G-M, Park H-J, Park H. Effect of Electrical Muscle Stimulation and Resistance Exercise Intervention on Physical and Brain Function in Middle-Aged and Older Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(1). doi:10.3390/ijerph20010101
 20. Ogrodzka-Ciechanowicz K, Głąb G, Ślusarski J, Gądek A. Quadriceps muscle strength recovery with the use of high tone power therapy after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):1-10. doi:10.1186/s12891-021-04862-w
 21. Gutiérrez-Arias R, Jalil Y, Fuentes-Aspe R, Seron P. Effectiveness of neuromuscular electrostimulation in COPD subjects on mechanical ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Clinics.* 2022;77. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100108

22. Dörmann U, Wirtz N, Micke F, Morat M, Kleinöder H, Donath L. The effects of superimposed whole-body electromyostimulation during short-term strength training on physical fitness in physically active females: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2019;10(JUN). doi:10.3389/fphys.2019.00728
23. Reljic D, Herrmann HJ, Neurath MF, Zopf Y. Iron Beats Electricity: Resistance Training but Not Whole-Body Electromyostimulation Improves Cardiometabolic Health in Obese Metabolic Syndrome Patients during Caloric Restriction-A Randomized-Controlled Study. *Nutrients.* 2021;13(5). doi:10.3390/nu13051640
24. Mukherjee S, Fok JR, van Mechelen W. Electrical Stimulation and Muscle Strength Gains in Healthy Adults: A Systematic Review. *J strength Cond Res.* 2023;37(4):938-950. doi:10.1519/JSC.0000000000004359
25. Šarabon N, Kozinc Ž, Löffler S, Hofer C. Resistance exercise, electrical muscle stimulation, and whole-body vibration in older adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2020;9(9):1-21. doi:10.3390/jcm9092902
26. Rahmati M, Gondin J, Malakoutinia F. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Quadriceps Muscle Strength and Mass in Healthy Young and Older Adults: A Scoping Review. *Phys Ther.* 2021;101(9). doi:10.1093/ptj/pzab144
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
28. Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório Mundial sobre Envelhecimento e Saúde - Organização Mundial da Saúde. Published online 2015. www.who.int
29. Kliegl R, Ramirez-campillo R. Home-based exercise programmes improve physical fitness of healthy older adults : A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis with relevance for COVID-19. 2021;67(February). doi:10.1016/j.arr.2021.101265
30. Refalo MC, Hamilton DL, Pavai DR, Gallagher IJ, Feros SA, Fyfe JJ. Influence of resistance training load on measures of skeletal muscle hypertrophy and improvements in maximal strength and neuromuscular task performance: A systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci.* 2021;39(15):1723-1745. doi:10.1080/02640414.2021.1898094
31. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med.* 2017;51(6):494-503. doi:10.1136/bjsports-2015-

095841

32. Batistella CE, Bidin F, Giacomelli I, et al. Effects of the Russian current in the treatment of low back pain in women: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2020;24(2):118-122. doi:10.1016/j.jbmt.2019.10.009
33. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2015;24(1):775-778. doi:10.5123/s1679-49742015000100019
34. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. RoB 2 Guidance: Parallel Trial. *Cochrane Collab.* 2019;(July):1-24. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
35. Benavent-Caballer V, Rosado-Calatayud P, Segura-Ortí E, Amer-Cuenca JJ, Lisón JF. Effects of three different low-intensity exercise interventions on physical performance, muscle CSA and activities of daily living: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol.* 2014;58:159-165. doi:10.1016/j.exger.2014.08.004
36. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Nasarre-Nacenta N, Reverter-Masia J. Impact of Whole Body Electromyostimulation on Velocity, Power and Body Composition in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Env Res Public Heal.* 2020;17(14). doi:10.3390/ijerph17144982
37. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Reverter-Masia J. Effects of whole-body electromyostimulation on physical fitness in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Sensors (Switzerland).* 2020;20(5):1-16. doi:10.3390/s20051482
38. Deley G, Babault N. Could low-frequency electromyostimulation training be an effective alternative to endurance training? An overview in one adult. *J Sport Sci Med.* 2014;13(2):444-450. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990903/>
39. Mercier HW, Picard G, Taylor JA, Vivodtzev I. Gains in aerobic capacity with whole-body functional electrical stimulation row training and generalization to arms-only exercise after spinal cord injury. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2021;11(1):509-533. doi:10.1038/s41393-020-0527-2.Gains
40. Özen N, Unlu E, Karaahmet OZ, Gurcay E, Gundogdu I, Umay E. Effectiveness of Functional Electrical Stimulation - Cycling Treatment in Children with Cerebral Palsy. *Malawi Med J.* 2021;33(3):144-152. doi:10.4314/mmj.v33i3.1
41. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):3-19. doi:10.1002/jcsm.12238

42. De Mello RGB, Dalla Corte RR, Gioscia J, Moriguchi EH. Effects of Physical Exercise Programs on Sarcopenia Management, Dynapenia, and Physical Performance in the Elderly: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Aging Res.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/1959486
43. Coelho-Júnior HJ, Picca A, Calvani R, Marzetti E. Prescription of resistance training for sarcopenic older adults: Does it require specific attention? *Ageing Res Rev.* 2022;81:101720. doi:10.1016/j.arr.2022.101720
44. Hawley JA. Specificity of training adaptation: Time for a rethink? *J Physiol.* 2008;586(1):1-2. doi:10.1113/jphysiol.2007.147397
45. Suchomel TJ, Nimphius S, Bellon CR, Stone MH. The Importance of Muscular Strength: Training Considerations. *Sport Med.* 2018;48(4):765-785. doi:10.1007/s40279-018-0862-z
46. Hermes MJ, Fry AC. Intentionally Slow Concentric Velocity Resistance Exercise and Strength Adaptations: A Meta-Analysis. *J strength Cond Res.* 2023;37(8):e470-e484. doi:10.1519/JSC.0000000000004490
47. Evangelista AL, Teixeira CVLS, Barros BM, et al. Does whole-body electrical muscle stimulation combined with strength training promote morphofunctional alterations? *Clinics.* 2019;74:1-6. doi:10.6061/clinics/2019/e1334
48. Amiridis IG, Arabatzi F, Violaris P, Stavropoulos E, Hatzitaki V. Static balance improvement in elderly after dorsiflexors electrostimulation training. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(4):424-433. doi:10.1007/s00421-005-1326-3

9.2 Apêndice 2: Efeito agudo do Treinamento de Força concomitante à Eletroestimulação Neuromuscular, na IL-6 de mulheres acima de 45 anos: Ensaio Clínico Randomizado

EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO DE FORÇA CONCOMITANTE À ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR, NA IL-6 DE MULHERES ACIMA DE 45 ANOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

ACUTE EFFECT OF STRENGTH TRAINING CONCOMITANT WITH NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATION ON IL-6 IN WOMEN OVER 45 YEARS OF AGE: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

AUTHOR NAMES, ORCID, EMAIL AND AFFILIATIONS

**DHIANEY DE ALMEIDA NEVES, 0000-0001-6765-3899, DHIANEYNEVES@HOTMAIL.COM^{A,B},
LEONARDO COSTA PEREIRA, [0000-0003-3319-5679](https://orcid.org/0000-0003-3319-5679), LEONARDO.PCLLCP@GMAIL.COM^{A,B}, ^[OBJ]
KEROLYN RAMOS GARCIA, 0000-0003-2464-6255, KEROLYNRAMOS@GMAIL.COM^A, ^[OBJ]
RHENAN YOSHIO DE CALDAS FUJITA, 0009-0004-8229-5136,
RHENANYOSHIO@GMAIL.COM^B, BEATRIZ DOS SANTOS FARIA, 0009-0007-3514-8899,
BIASANTOS245@GMAIL.COM^A, MARGÔ GOMES DE OLIVEIRA KARNIKOWSKI, [0000-0002-5662-2058](https://orcid.org/0000-0002-5662-2058), MARGOUNB@GMAIL.COM^A**

^AFACULTY OF CEILÂNDIA (UNIVERSITY OF BRASILIA - UNB), BRASILIA, BRAZIL

^BEURO-AMERICAN UNIVERSITY CENTER (UNIEURO), BRASILIA, BRAZIL

RESUMO

Intervenções como a eletroestimulação e o treinamento de força têm potencial para minimizar e prevenir os efeitos do "*inflammaging*". Além disso, a associação dos dois treinamentos parece induzir efeitos favoráveis para atenuar os danos decorrentes à inflamação que está relacionada à senescência. O objetivo do estudo foi analisar o efeito agudo do treinamento de força (TF) concomitante à eletroestimulação Neuromuscular (EENM), nos níveis séricos IL-6 de mulheres acima de 45 anos. Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), com cegamento simples do pesquisador. Participaram do experimento 17 voluntárias com média de 58±6,54 anos que foram distribuídas em três grupos de forma aleatória: Grupo TF, grupo EENM e grupo de TF + EENM e prosseguiram um protocolo de 4 dias de atividades, para análise da IL-6. O grupo de treinamento de força foi o que obteve melhor resposta na dosagem

de IL-6, embora nenhum apresentasse diferença significativa. A intervenção proposta está em acordo com estudos semelhantes na literatura em protocolo e método. A ausência de diferença significativa na dosagem de IL-6 como marcador sanguíneo de estresse é vista como uma variável dependente de condições individuais e ambientais, necessitando de mais evidências e estudos na área.

Palavras-chaves: Idosos, Inflamação, Treinamento de força, Eletroestimulação.

ABSTRACT

Interventions such as electrical stimulation and strength training have the potential to minimize and prevent the effects of "inflammaging". Furthermore, the association of the two training sessions appears to induce favorable effects to mitigate the damage resulting from inflammation, which is related to senescence. The objective of the study was to analyze the acute effects of strength training (TF) concomitantly with Neuromuscular electrical stimulation (NMES) on serum IL-6 levels in women over 45 years of age. This is a Randomized Clinical Trial (RCT), with simple blinding of the researcher. 17 volunteers with a mean age of 58 ± 6.54 years participated in the experiment and were randomly distributed into three groups: TF Group, NMES Group and TF + NMES Group and continued a 4-day protocol of activities to analyze IL-6. The strength training group was the one that obtained the best response in IL-6 dosage, although none showed a significant difference. The proposed intervention is in agreement with similar studies in the literature in terms of protocol and method. The absence of a significant difference in the dosage of IL-6 as a blood marker of stress is seen as a variable dependent on individual and environmental conditions, requiring more evidence and studies in the area.

Keywords: Elderly, Inflammation, Aging, Strength training, Electrostimulation.

Introdução

A senescência está relacionada à diversas mudanças no organismo, principalmente com a redução das funções fisiológicas e com a imunosenescência, podendo afetar negativamente a saúde de um indivíduo ^{1,2}. Este processo induz diversas alterações nas células de vários tecidos e órgãos ³. Essas alterações perpassam por diversos sistemas, podendo ocorrer mudanças biopsicossociais ⁴⁻⁶. Entre as diversas alterações advindas da senescência, observa-se o aumento da inflamação de baixo grau (*inflammaging*) ⁷ que pode ocasionar um estado inflamatório persistente e a constante ativação de marcadores inflamatórios, como citocinas ⁸.

As citocinas são produzidas predominantemente por macrófagos ativados, linfócitos t e outras células, são envolvidos na regulação positiva de reações inflamatórias podendo ter efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios ^{9,10}. Assim destacam-se a interleucina-6 (IL-6), e TNF alfa que estão envolvidas no processo de dor patológica e são comumente produzidas com o processo de senilidade ⁹. As respostas inflamatórias podem ser advindas de agentes estressores diversos, sendo o Treinamento de Força (TF), identificado como um destes agentes ¹¹, no entanto, essas respostas catabólicas, são sinalizadores anabólicos, gerando adaptações que podem retardar ou dirimir os efeitos deletérios da senescência e contribuir para a redução do *inflammaging* ¹²⁻¹⁵.

Assim como o TF, a eletroestimulação neuromuscular (EENM) frequentemente vem sendo utilizada no âmbito terapêutico, em especial, em pessoas idosas, com a expectativa de se gerar adaptações em prol da manutenção da autonomia e independência desta população ^{16,17}. A EENM e o TF, baseiam-se em realizar contrações musculares, capazes de desencadear processos bioquímicos responsáveis por alterar a homeostase do corpo e posteriormente super compensação dos diversos sistemas ^{18,19}. São capazes de induzir aumentos nos níveis de creatina quinase (CK) e IL-6, facilitando na recuperação muscular e gerando a redução da inflamação ^{20,21}.

Por tanto, o uso concomitante da EENM ao TF, pode ser uma ferramenta capaz de aumentar a intensidade dos exercícios, independentemente da sobrecarga utilizada ^{22,23}. Desta forma acredita-se que a inserção dos conjuntos de variáveis manipuláveis do TF e EENM, podem gerar adaptações crônicas e agudas, de forma eficaz e sem colocar em risco o estado geral de saúde dos idosos ²⁴⁻²⁶. Além disso, essa sobreposição tem mostrado efeitos positivos na melhora da força e na capacidade física e funcional de indivíduos na senescência ²⁷⁻³⁰.

No entanto, diante dos expostos gera-se dúvidas, em relação aos reais efeitos da manipulação das variáveis inerentes a prescrição sobreposta do TF e da EENM, e as possíveis

respostas na redução da inflamação em um organismo que se encontra em estado de declínio funcional.

Baseado aos expostos hipnotiza-se que, pessoas idosas fisicamente ativas que realizam treinamento de força com eletroestimulação tem mais efetividade na produção de citocinas anti-inflamatórias quando comparadas com pessoas idosas fisicamente ativas que realizam treinamento de força em uma única sessão de forma isolada.

Sendo assim, o objetivo do estudo foi analisar os efeitos agudos do treinamento de força concomitante à eletroestimulação neuromuscular, sobre os níveis séricos IL-6 de mulheres acima de 45 anos.

Métodos

Delineamento experimental

Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), que foi submetido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), seguiu todos os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 466/2012 e 510/2016, sendo aprovado segundo o parecer 5.098.082, assim como as diretrizes sugeridas pelo Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)³¹.

Amostra

As participantes foram convidadas por meio de convites online, enviados por meios eletrônicos, Aplicativos (apps) de redes sociais, no período de 10/12/2022 a 22/08/2023, caracterizando-se como seleção amostral por conveniência. Os critérios de inclusão contemplaram participantes de oriundas de Brasília (Distrito Federal), do sexo feminino fisicamente ativas, acima de 45 anos, que estivessem aptas a realizar o treinamento de força. Os critérios de exclusão utilizados foram: a) possuir alterações cardiológicas, fisiológicas ou inflamatórias não controladas ou alguma disfunção neuromuscular, b) voluntárias gestantes, c) que apresentarem histórico ou relato recente de angina, d) voluntárias que possuíssem prótese metálica nos braços, quadris ou marca-passo, e) que fizessem uso de anti-inflamatórios de modo contínuo e f) pessoas com mais de seis meses de treinamento de força.

As voluntárias selecionadas pela triagem, foram aleatoriamente divididas em três grupos, TF (grupo do treinamento de força), EENM (grupo da eletroestimulação) e TF+EENM (grupo de eletroestimulação concomitante ao treinamento de força).

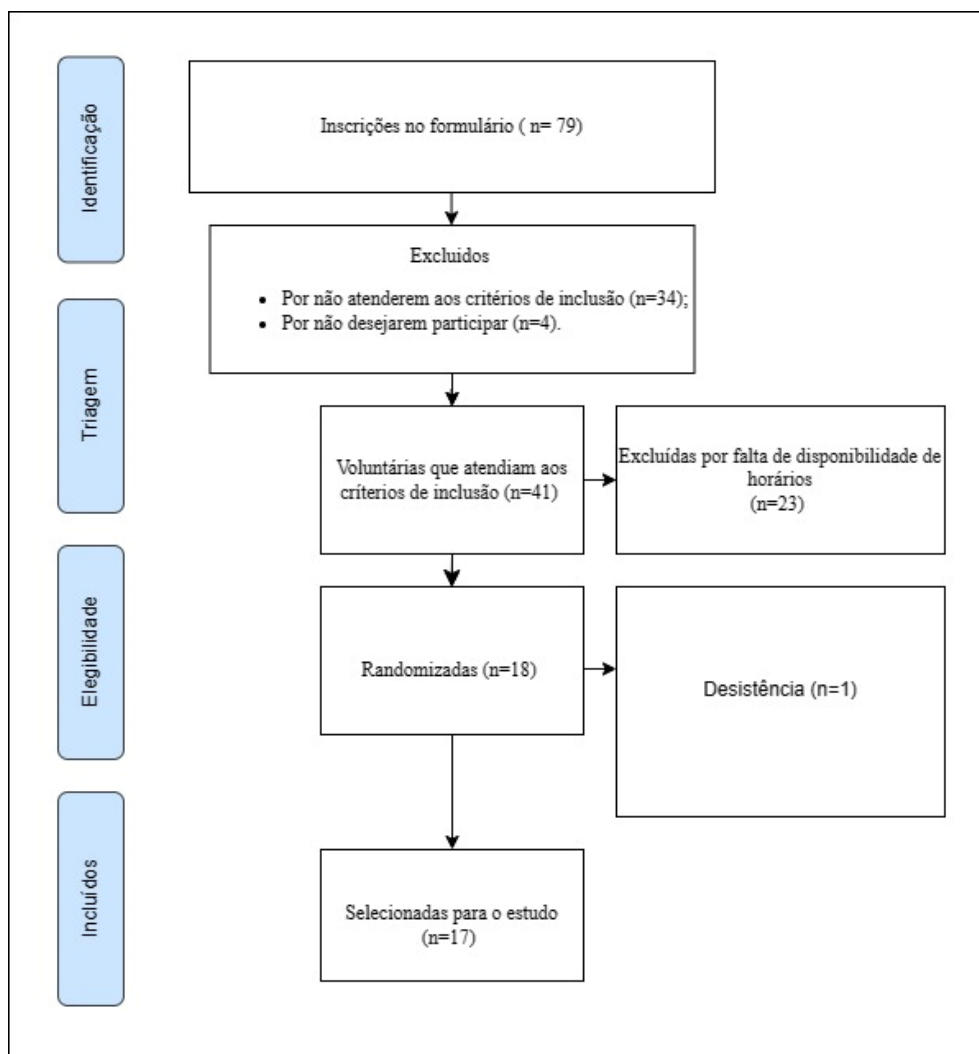


Figura 1. Diagrama de seleção das participantes. A figura mostra o seguimento da seleção das participantes desde as inscrições pelo convite online até o momento do acompanhamento das intervenções.

Cegamento do estudo

O Estatístico responsável pela análise dos resultados não tinha conhecimento sobre os grupos de tratamento, garantindo uma avaliação imparcial e objetiva. As participantes do estudo também não tiveram acesso a informações relacionadas a alocação de outros participantes, assim como aos demais protocolos de intervenções realizadas por outros grupos. As voluntárias chegavam em horários agendados, sem contato com as demais, realizavam o treinamento em horários contrários e dias diferentes. Um membro da equipe foi responsável pela condução das participantes para seus respectivos grupos por meio de um sorteio e apenas ele tinha conhecimento da alocação. Esse sorteio era de forma mecânica (nomes em um pote, retirado e

sequencialmente alocados nos grupos), dividido por blocos de participantes, à medida que cada bloco era preenchido, automaticamente os participantes iam sendo designados para o próximo.

Adaptação ao treinamento

Após a triagem e a alocação das participantes nos grupos, todas eram submetidas a uma adaptação ao TF e a EENM, com os mesmos exercícios do protocolo principal. A carga do TF era estimada por meio da percepção subjetiva de esforço, o protocolo para adaptação ao treinamento consistia em realizar 1 série de 15 a 20 repetições, com um intervalo de descanso de 60 segundos entre os exercícios. Após o treinamento de força, as voluntárias realizaram a adaptação à EENM, que consistia em 1 série de 15 a 20 repetições, até o limiar de dor, com uma corrente elétrica de média frequência ponderada a 100 hz.

Protocolo de treinamento

Realizou-se o TF por meio da adaptação de dois protocolos de estudos semelhantes ^{27,32}. Por meio de exercícios resistidos para membros superiores (supino máquina e remada máquina), inferiores (leg press). Os indivíduos foram submetidos a uma sessão de treinamento, com 3 séries de 12 a 15 repetições máximas com tempo de execução de 2 segundos na fase concêntrica, 3 segundos na fase isométrica, 2 segundos na fase excêntrica e 1 segundo na fase final (sem contração), com um intervalo de 60 segundos entre as séries e exercícios. Se a voluntária não conseguisse completar as repetições necessárias, a carga era reduzida entre 2 e 10% para os membros superiores e entre 2 e 15% para membros inferiores. Contudo, se a voluntária realizasse uma ou duas repetições a mais (ou seja, 16 ou 17 repetições), a carga era aumentada entre 2 e 10% para membros superiores e entre 2 e 15% para membros inferiores.

Protocolo Eletroestimulação Neuromuscular

Utilizou-se um eletroestimulador neuromuscular transcutâneo (Neurodyn II, 4 canais bifásico com controle independente). Foi aplicado uma corrente russa padrão com frequência portadora de 5 kHz modulada a 100 Hz, com os tempos *Rise* 2 segundos, *On* 3 segundos, *Decai* 2 e *Off* 1 segundo ²². A EENM foi iniciada a partir do momento em que o indivíduo estivesse devidamente posicionado em uma cadeira realizando os movimentos semelhantes aos do TF, para membros inferiores o movimento semelhante ao leg press com os pés apoiados em uma bola, e para membros superiores os movimentos semelhantes ao da remada neutra e ao supino. Os eletrodos foram posicionados no ponto motor dos músculos inferiores (vasto medial e vasto lateral) e superiores (tríceps e bíceps braquial) ³³. O avaliador informava o momento em que

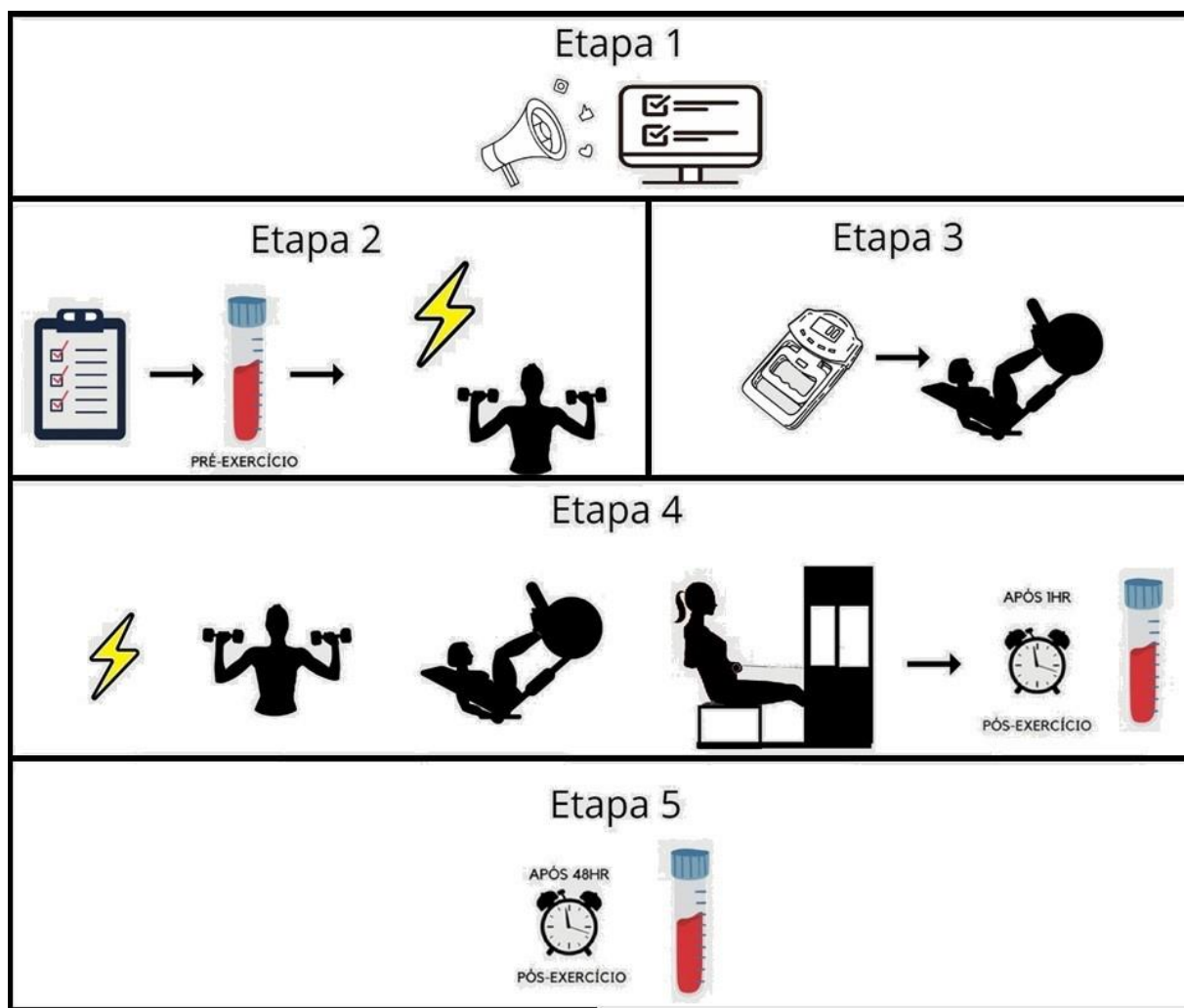
iniciava o protocolo, no qual consistia em 3 séries de 12 a 15 contrações, com frequência de pulso modulada em 100 Hz, intensidade mA à 60 % do nível de tolerância máxima a dor ³⁴, com 60 segundos de intervalo entre cada série.

Treinamento de Força (TF) com Eletroestimulação neuromuscular sobreposta (EENM)

O protocolo elaborado para EENM concomitante ao TF consistia na junção dos protocolos TF e EENM com os tempos *Rise*, *On* e *Decai* do protocolo de EENM coincidindo com as fases concêntrica, isométrica e excêntrica do protocolo de TF respectivamente. As séries, números de repetições e intervalo de descanso foram mantidas.

Procedimentos

A intervenção foi dividida em 5 etapas (Figura 02), a primeira consistia no envio de questionários eletrônicos para todas as voluntárias inscritas, com perguntas pré-estabelecidas relacionadas aos critérios de elegibilidade. Na segunda etapa (primeiro dia), realizou-se as coletas de sangue (Pré-intervenção) com três horas de jejum, randomização por sorteio, aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, questionários (AF5, Anamnese), medidas antropométricas (circunferência de cintura e quadril), composição corporal (Percentual de gordura e massa muscular, massa corporal e estatura), avaliação do limiar de dor e sensibilidade, e ao final, a familiarização com os protocolos de treinamento. Na terceira etapa (segundo dia), 72 horas depois da primeira etapa, realizou-se o teste de preensão manual, caminhada de 6 minutos, e o teste para predição de 1 repetição máxima (RM). Na quarta etapa (terceiro também 72 horas após a realização da etapa anterior realizou-se os protocolos de intervenção conforme os grupos selecionados. Uma hora após a intervenção coletou-se uma nova amostra de sangue (Pós-1). Na última etapa (quarto dia, 48 horas depois) realizou-se a última coleta de sangue (Pós-2).



Ou Figura 2. Ilustração do cronograma de coletas de sangue após a intervenção; análise de uma e quarenta e oito horas depois.

Avaliação das Medidas Antropométricas e da composição corporal

Foram mensuradas a massa corporal, estatura, circunferência da cintura e quadril. Para a avaliação do percentual de gordura e massa magra utilizou-se uma bioimpedância octapolar da marca Exclusive Medical, seguindo as orientações proposta pelo manual do aparelho assim como os protocolos propostos por Vivian Heyward ³⁵.

Avaliação da Força de Preensão

Realizou-se a medida da preensão manual por meio do Dinamômetro modelo JAMAR, posicionado na lateral do corpo, com o cotovelo estendido. As voluntárias eram submetidas a realizar três tentativas com um minuto de intervalo entre elas ³⁶.

Avaliações da força máxima (1RM)

As voluntárias foram submetidas a uma sessão de adaptação no treinamento de força com cargas a 50% de 1RM estimado ³⁷. Logo após, um teste de força máxima (1RM) ³³ foi conduzido no Leg press, remada máquina e supino máquina, de forma bilateral. Em seguida do aquecimento geral (10 minutos de esteira em intensidade leve), submeteu-se as voluntárias a oito repetições com 50% de 1RM estimada, após um minuto de intervalo, realizou-se três repetições com 70% de 1RM estimada. Depois de cinco minutos, as tentativas subsequentes foram realizadas para uma repetição com cargas progressivamente mais pesadas, até que 1RM foi determinada em três tentativas, utilizando 5 minutos de descanso entre as tentativas. Determinou-se a correlação intraclasse entre a segunda e a terceira tentativa do teste de 1RM. Utilizou-se como medida inicial a maior 1RM determinada a partir das últimas duas tentativas.

Coleta de sangue

A coleta foi realizada por profissional habilitado vinculado a um laboratório e nas condições de higiene exigidas pelos órgãos públicos responsáveis. Todos os tubos utilizados são da marca Vacutainer, e as agulhas Greiner Bio-One de 25X0,8mm para coleta de sangue a vácuo. Para poder fazer a comparação sanguínea, foi coletado o sangue antes e imediatamente depois da execução da sessão de treinamento. Onde todas as exigências propostas pelas resoluções nº 306/04 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a resolução do CONAMA nº 358/05. A dosagem da IL-6 se deu pelo método de eletroquimioluminescência, e todo protocolo seguiu as orientações proposta pelo fornecedor do *Human IL6 ELISA Kit* ®.

Análises estatísticas

Os dados sociodemográficos e de histórico clínico foram apresentados de forma descritiva em frequências absolutas e relativas. Os dados contínuos foram expressos em média $\pm$ Desvio padrão (DP). O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a distribuição de normalidade das variáveis do estudo. Para comparação entre os grupos utilizou-se um teste não paramétrico, teste de Friedman, para análise das diferenças entre os momentos e o teste de teste de Kruskal-Wallis, para diferenças entre os grupos, caso os grupos apresentassem diferenças o teste de Wilcoxon era utilizado. O nível de significância adotado no presente estudo foi um valor de $p \leq 0,05$, e todo tratamento estatístico foi realizado com o auxílio do software SPSS versão 26.0.

Resultados

A amostra foi composta por 17 mulheres, com idade média $60,94 \pm 1,58$ anos, massa corporal de $65,85 \pm 9,42$ Kg, estatura média de $1,55 \pm 0,05$ m, % de massa muscular de $28,30 \pm 1,18$, percentual de gordura de $46,25 \pm 2,0$ assim apresentado um Índice de Massa Corporal (IMC) de $28,88 \pm 3,93$ Kg/m², categorizando a amostra com alta incidência de sobrepeso ³⁸.

Com relação a presença de doenças metabólicas, 70,6% das voluntárias afirmaram possuir alguma doença pré-estabelecida controlada. Além disso, 100% das voluntárias se autorrelataram estar na menopausa. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos em nenhuma variável no momento pré-intervenção. Os dados antropométricos e etários de cada grupo, estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1. Dados antropométricos e demográficos dos grupos, estratificados de acordo com o treinamento submetido.

Variável	TF + EENM (n = 5)	TF (n=6)	EENM (n=6)	p-valor
Idade (anos)	$60 \pm 3,66$	$61,20 \pm 2,93$	$62,20 \pm 3,33$	0,817
Massa corporal (kg)	$61,59 \pm 1,16$	$74,03 \pm 6,39$	$73,01 \pm 2,82$	0,086
Altura (mts)	$1,57 \pm 0,02$	$1,57 \pm 0,03$	$1,54 \pm 0,01$	0,629
IMC (kg/m ²)	$24,88 \pm 1,06$	$29,74 \pm 1,30$	$30,58 \pm 1,30$	0,054
RCQ	$0,83 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,03$	0,438
% de Gordura	$44,08 \pm 3,35$	$46,18 \pm 3,91$	$48,50 \pm 3,77$	0,722
% de Massa muscular	$28,86 \pm 2,14$	$28,16 \pm 2,23$	$27,90 \pm 2,24$	0,993
Força de Preensão palmar D	$22,53 \pm 1,75$	$24,60 \pm 3,44$	$21,47 \pm 1,01$	0,909
Força de Preensão palmar E	$25,6 \pm 1,79$	$24,73 \pm 1,91$	$24,27 \pm 1,55$	0,623
Caminhada de 6 minutos	$462,39 \pm 31,60$	$501,01 \pm 20,78$	$504,59 \pm 22,35$	0,318

Legenda: TF = Treinamento de Força; EENM = Eletroestimulação Neuromuscular; TF+EENM = Treinamento de Força com Eletroestimulação Neuromuscular; IMC= Índice de Massa Muscular; RCQ= Relação Cintura Quadril; Significância considerada de $P \leq 0,05$.

Não se observou diferenças estatísticas entre os grupos e momentos para a IL-6. A citocina IL-6 foi avaliada nos momentos pré intervenção ($2,74 \pm 1,92$ pg/ml), 1h após a intervenção ($2,73 \pm 1,7$ pg/ml) e 48h após a intervenção ($3,28 \pm 2,64$ pg/ml). Sua cinética, de acordo com os diferentes grupos apresentou diferença para o grupo EENM, tendo uma redução ao longo dos momentos, porém, os demais grupos apresentaram um aumento ao longo dos momentos, podendo-se observar na figura 1. Em um primeiro momento foi possível observar as variações dos três grupos nos três momentos de intervenção.

O grupo de EENM (grupo 1) apresentou uma variação mínima de $-12,40$ pg/ml e uma variação máxima de $+0,60$ pg/ml com p valor igual a 2,069. Enquanto isso, no grupo de EENM+TF (grupo 3) a variação máxima foi de $+3,50$ pg/ml e a mínima de $-0,10$ pg/ml, apresentando uma faixa mais estreita de resultados em comparação com o grupo de eletroestimulação com p valor de 0,690. O grupo de TF (grupo 2) foi o que obteve maior variação nos resultados de IL-6, com uma variação máxima de $+13,20$ pg/ml e uma variação mínima de $-1,70$ pg/ml. Isso sugere que os resultados nesse grupo foram os mais variáveis entre os três grupos, com uma gama mais ampla de resultados.

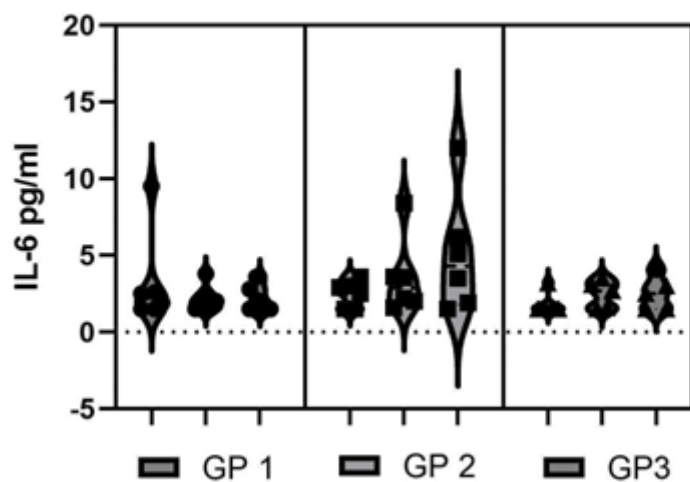


Figura 1. Cinética de IL-6, nos momentos pré intervenção, 1h após a intervenção e 48h após a intervenção para os diferentes grupos de intervenção.

Legenda: GP 1 - Eletroestimulação Neuromuscular (EENM); GP 2 – Treinamento de Força (TF); GP 3 - Eletroestimulação concomitante ao treinamento de força (EENM+TF); IL-6 – Interleucina 6.

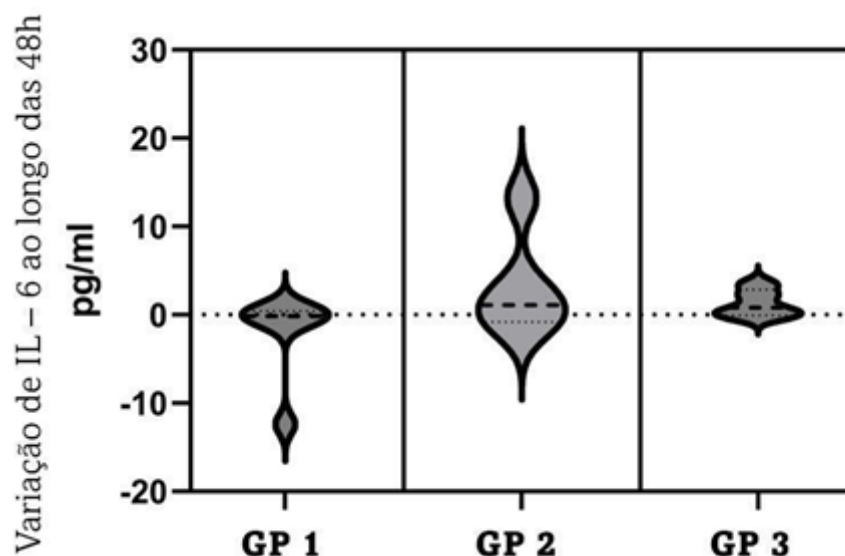


Figura 2. Variação da IL-6 ao longo do protocolo de intervenção nos três grupos.

Legenda: GP 1 - Eletroestimulação Neuromuscular (EENM); GP 2 – Treinamento de Força (TF); GP 3 - Eletroestimulação concomitante ao treinamento de força (EENM+TF); IL-6 – Interleucina 6.

DISCUSSÃO

O estudo objetiva analisar os efeitos da associação do TF à EENM na IL-6 de mulheres acima de 45 anos. Diante disso, podemos observar a ausência de diferenças estatísticas no momento pré-intervenção, tanto para as variáveis antropométricas e funcionais quanto para a IL-6, em todos os grupos. Além disso, ao longo dos momentos, após o início das intervenções, não foram encontradas diferenças estatísticas para a comparação entre os grupos.

Se realizada uma estratificação aleatória das amostras de treinamento, nota-se a incidência de mulheres com IMC dentro dos padrões normais no grupo de TF + EENM ($n=5$), diferentemente das amostras dos outros dois grupos que apresentam alta incidência de mulheres com sobrepeso ³⁹. Além disso, a RCQ de todas as voluntárias apresentaram um risco cardiovascular moderado $0,81 \pm 0,01$ ^{40,41}. Ademais, as medidas de preensão manual observadas em todos os grupos tanto para o lado direito $22,87 \pm 1,28$, quanto para o lado esquerdo $24,87 \pm 0,95$, estão de acordo com os padrões normais ^{42,43}. No entanto, o grupo TF + EENM ($n=5$) apresentaram resultados abaixo da média, para as medidas do teste de caminhada de 6 minutos, os demais grupos apresentaram resultados normais ⁴³

Apesar dos resultados não apresentarem diferenças estatísticas entre os grupos e momentos, é possível observar um aumento da IL-6 no pós-2, principalmente para o grupo TF em relação aos demais. Além disso, observou-se um efeito contrário para o grupo EENM,

ocorrendo uma redução da IL-6 ao longo dos momentos. Isso provavelmente pode ter ocorrido, pelo fato das respostas relacionadas a IL-6 serem dependentes da intensidade do treinamento ⁴⁴, levando em consideração que o grupo TF e o grupo TF+EENM realizaram estímulos a 50% de 1 RM.

A prática do exercício de baixa à moderada intensidade, ainda que vista como uma ferramenta capaz de induzir a redução da inflamação, tem seus efeitos pró-inflamatórios imediatos necessários para adaptação ao longo do tempo ^{15,45}. Ademais, o aumento da IL-6 nos dois grupos citados, está relacionado a ação de pleiotropia da IL-6 ⁴⁶. Em algumas situações a IL-6 pode atuar como feedback negativo ⁴⁷, na qual moléculas anti-inflamatórias se ligam à própria interleucina, como sIL-6R, inibindo os efeitos pró-inflamatórios da citocina. E no exercício, em específico, a IL-6 tem ações tanto pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, o que significa que pode modular a resposta buscando se adaptar ao estresse físico ⁴⁸.

A inflamação aguda sinalizada pela IL-6 é a principal consequência da lesão e ela é formada pelo acúmulo de proteínas, leucócitos e líquidos derivados do tecido. A secreção de citocinas faz parte dessa resposta inflamatória do sistema imune inato e elas possuem alvos celulares e efeitos biológicos específicos ⁴⁹. Além do mais, a IL-6 é recrutada principalmente por macrófagos e possuem efeitos biológicos e alvos específicos que incluem síntese de proteínas de fase aguda no fígado, nas células B com a proliferação de células produtoras de anticorpos, e em células T na diferenciação de algumas células, além disso, pode ser produzida pelo próprio músculo, dependendo da necessidade imposta pelos estímulos ⁹.

A IL-6 é um tipo de citocina que está envolvida na coordenação da resposta inflamatória e na ativação do sistema imunológico após lesões, infecções e após o exercício ⁵⁰. Sua mediana negativa no grupo EENM, ao longo dos momentos, pode indicar que a ausência de estímulos significativos de estresse nos tecidos musculares, pela baixa intensidade aplicada, não gerou respostas inflamatórias agudas, pelo contrário, induziu uma possível redução da inflamação ao longo dos momentos, sem uma resposta pró-inflamatória.

Em situações em que o organismo não foi exposto a uma situação de estresse, sem desafios para o sistema imunológico, os valores da interleucina-6 tendem a ser baixos ⁴⁷. Além disso, observa-se em alguns estudos uma redução na cinética da IL-6, após o uso da EENM de baixa frequência, geralmente usada para induzir um efeito de analgesia e controle da dor ^{33,51,52}. No entanto, a corrente elétrica utilizada no presente estudo foi de média frequência, utilizada para promover o fortalecimento muscular, estimular o aumento da força e resistência dos músculos ⁵³. Por outro lado, as respostas na cinética da IL-6 relacionadas a EENM para um

estudo em específico, apresentaram resultados semelhantes aos dos grupos TF e TF+EENM respectivamente, porém, os voluntários do estudo foram indivíduos jovens saudáveis ¹⁷.

É importante destacar que os efeitos específicos da IL-6 dependem do contexto, das concentrações da citocina e das interações com outras moléculas e células do sistema imunológico ⁴⁹. Em muitos casos, o desempenho da IL-6 reflete estresse de fatores como, estado de saúde, genética, ambiente e principalmente a idade ⁵⁴.

Por fim, na literatura são encontrados diversos estudos envolvendo a eletroestimulação em intensidades baixas de estímulos elétricos ^{55,56}, corroborando com a ideia de que agentes inflamatórios podem não responder tão eficientemente com estressores tão baixos. De maneira oposta, estudos com uma média ⁵⁷ e alta intensidades ⁵⁸ são vistos sem diferenças entre os protocolos de treinamento, remanescendo os questionamentos sobre a modulação inflamatória por estímulos elétricos e sua função no aumento de força e massa muscular.

As principais limitações desse estudo estão relacionadas ao número reduzido de participantes; ausência de dados relacionados à variáveis como perfil lipídico, lactato sanguíneo, alguns hormônios associados à menopausa, que possivelmente influenciariam na cinética das variáveis inflamatórias; análise do perfil alimentar das avaliadas, levando em consideração que dietas com alimentos anti-inflamatórios e antioxidantes podem ser capazes de promover alterações nos resultados encontrados ⁵⁹; assim como o consumo alimentar de gorduras e processados podem possivelmente influenciar na inflamação do corpo ⁶⁰; ausência de indivíduos do sexo masculino; cegamento do pesquisador principal e perda amostral devido a incompatibilidade de horários dos participantes.

CONCLUSÃO

O estudo sugere que, o exercício de força de baixa intensidade concomitante a eletroestimulação neuromuscular não altera agudamente os valores de IL-6 de mulheres adultas. Apesar disso, remanesce em questão a necessidade de mais estudos com um maior número de voluntários e com variados protocolos, eficazes e seguros para promoção da saúde e redução da inflamação em indivíduos maduros.

6. REFERÊNCIAS

1. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. 2021;58:51-54.
2. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Roche KB, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. 2021;1:1-27. doi:10.1038/s43587-020-00017-z.A
3. Wei W, Ji S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol.* 2018;233(12):9121-9135. doi:10.1002/jcp.26956
4. Saggini R, Carmignano SM, Cosenza L, Palermo T, Bellomo RG. Rehabilitation in Sarcopenic Elderly. *Frailty Sarcopenia - Onset, Dev Clin Challenges.* 2019;(April):15-16. doi:10.5772/intechopen.69638
5. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥ 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty, Sarcopenia Falls.* 2020;05(04):92-101. doi:10.22540/jfsf-05-092
6. Askar S, Deveboynu SN, Hilal ER, Askar TK, Hismiogullari AA. Changes in pro-inflammatory cytokines and antimicrobial proteins in elderly women with iron deficiency anemia. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(2):298-301. doi:10.12669/pjms.35.2.520
7. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):109-122. doi:10.1007/s12016-021-08899-6
8. Bischof J, Gärtner F, Zeiser K, et al. Immune Cells and Immunosenescence. *Folia Biol (Praha).* 2019;65(2):53-63.
9. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesth Clin.* 2007;69(2):482-489. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e.Cytokines
10. Agita A, Thaha M. Agita A., Alsagaff M.T. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta. Med. Indones.* 2017; 49:158–165. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):158-165.
11. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci.* 2018;18(1):120-131. doi:10.4314/ahs.v18i1.16
12. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(8):799-805. doi:10.2174/156720501108140910122849
13. Sun M, Min L, Xu N, Huang L, Li X. The effect of exercise intervention on reducing the

- fall risk in older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23). doi:10.3390/ijerph182312562
14. Yang J ming, Ye H, Zhu Q, et al. Effects of resistance training on body composition and physical function in elderly patients with osteosarcopenic obesity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):1-11. doi:10.1007/s11657-022-01120-x
 15. Gram AS, Bladbjerg EM, Quist JS, Petersen MB, Rosenkilde M, Stallknecht B. Anti-inflammatory effects of active commuting and leisure time exercise in overweight and obese women and men: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2017;265:318-324. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.923
 16. Veldman MP, Gondin J, Place N, Maffiuletti NA. Effects of neuromuscular electrical stimulation training on endurance performance. *Front Physiol*. 2016;7(NOV). doi:10.3389/fphys.2016.00544
 17. Truong AD, Kho ME, Brower RG, Feldman DR, Colantuoni E, Needham DM. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):255-262. doi:10.1111/cpf.12290
 18. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and molecular mechanisms of glucose uptake stimulated by physical exercise in insulin resistance state: Role of inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(6):1139-1148. doi:10.5935/abc.20190224
 19. Baia H, Forrester J V., Zhao M. DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors. *Physiol Behav*. 2011;176(3):139-148. doi:10.1016/j.cyto.2011.03.003.DC
 20. de Sousa Neto IV, Nascimento D da C, Prestes J, et al. Initial Muscle Quality Affects Individual Responsiveness of Interleukin-6 and Creatine Kinase following Acute Eccentric Exercise in Sedentary Obese Older Women. *Biology (Basel)*. 2022;11(4). doi:10.3390/biology11040537
 21. Nosaka K, Aldayel A, Jubeau M, Chen TC. Muscle damage induced by electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(10):2427-2437. doi:10.1007/s00421-011-2086-x
 22. Iwasaki T, Shiba N, Matsuse H, et al. Improvement in knee extension strength through training by means of combined electrical stimulation and voluntary muscle contraction. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(1):33-40. doi:10.1620/tjem.209.33
 23. Watanabe K, Yoshida T, Ishikawa T, Kawade S, Moritani T. Effect of the combination

- of whole-body neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise on metabolic Responses in human. *Front Physiol.* 2019;10(MAR):1-8. doi:10.3389/fphys.2019.00291
24. Matsuse H, Iwasa C, Imaishi K, et al. Hybrid-training method increases muscle strength and mass in the forearm without adverse effect of hand function in healthy male subjects. *Kurume Med J.* 2010;57(4):125-132. doi:10.2739/kurumemedj.57.125
 25. Matsuse H, Shiba N, Umezu Y, et al. Muscle training by means of combined electrical stimulation and volitional contraction. *Aviat Sp Env Med.* 2006;77(6):581-585. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780234>
 26. Reichert T, Delevatti RS, Prado AKG, et al. Low- and high-volume water-based resistance training induces similar strength and functional capacity improvements in older women: A randomized study. *J Phys Act Heal.* 2018;15(8):592-599. doi:10.1123/jpah.2017-0286
 27. Benavent-Caballer V, Rosado-Calatayud P, Segura-Ortí E, Amer-Cuenca JJ, Lisón JF. Effects of three different low-intensity exercise interventions on physical performance, muscle CSA and activities of daily living: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol.* 2014;58:159-165. doi:10.1016/j.exger.2014.08.004
 28. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Nasarre-Nacenta N, Reverter-Masia J. Impact of Whole Body Electromyostimulation on Velocity, Power and Body Composition in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Env Res Public Heal.* 2020;17(14). doi:10.3390/ijerph17144982
 29. Amiridis IG, Arabatzi F, Violaris P, Stavropoulos E, Hatzitaki V. Static balance improvement in elderly after dorsiflexors electrostimulation training. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(4):424-433. doi:10.1007/s00421-005-1326-3
 30. Pano-Rodriguez A, Beltran-Garrido JV, Hernandez-Gonzalez V, Reverter-Masia J. Effects of whole-body electromyostimulation on physical fitness in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Sensors (Switzerland).* 2020;20(5):1-16. doi:10.3390/s20051482
 31. Kenneth F Schulz, Douglas G Altman DM. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *IJCAI Int Jt Conf Artif Intell.* 2017;0:681-687. doi:10.24963/ijcai.2017/95
 32. Evangelista AL, Teixeira CVLS, Barros BM, et al. Does whole-body electrical muscle stimulation combined with strength training promote morphofunctional alterations? *Clinics.* 2019;74:1-6. doi:10.6061/clinics/2019/e1334
 33. Kitchen S, Bazin S, Clayton EB. *Eletroterapia: Prática Baseada Em Evidências.*; 2003.

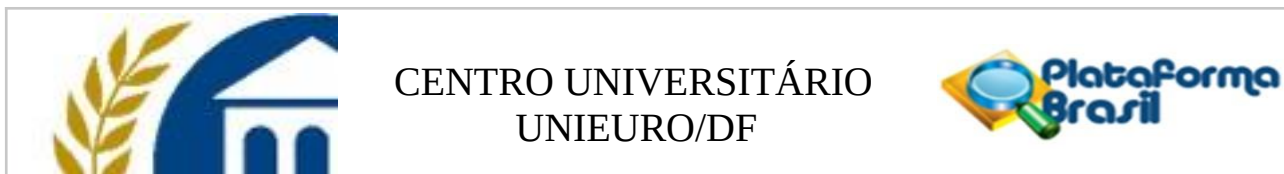
- <https://fisiofacsul.files.wordpress.com/2009/03/sheila-kitchen-eletroterapia-pratica-baseada-em-evidencias.pdf>
34. Telli O, Cavlak U. Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2006;20(5):308-316. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.07.004
 35. Heyward VH. *Avaliação Física e Prescrição de Exercício: Técnicas Avançadas*. 4th ed. (ArtMed, ed.); 2004.
 36. Shiratori AP, Iop R da R, Júnior NGB, Domenech SC, Gevaerd M da S. Protocolos de avaliação da força de preensão manual em indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(2):140-147. doi:10.1016/j.rbr.2014.03.009
 37. Amarante M, Cyrino ES, Nakamura FY. Validation of the Brzycki equation for the estimation of 1-RM in the bench press. *Rev Bras Med do Esporte*. 2007;13(1):40-42.
 38. WHO. A glossary of terms for community health care and services for older persons. *Methods Enzymol*. 2004;105(C):283-293.
 39. Zortéa K, Belomé L. Letter to the Editor Body Mass Index in Adult and Elderly Individuals. 2010;366(9497):9497.
 40. Bray GA, Gray DS. Obesity. Part I - Pathogenesis. *West J Med*. 1988;149(4):429-441. doi:10.1097/00006534-199002000-00087
 41. De Oliveira MAM, Martins Fagundes RL, Machado Moreira EA, De Moraes Trindade EBS, De Carvalho T. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):451-457.
 42. Almeida Silva N de, de Menezes TN, de Melo RLP, Pedraza DF. Handgrip strength and flexibility and their association with anthropometric variables in the elderly. *Rev da Assoc Médica Bras (English Ed)*. 2013;59(2):128-135. doi:10.1016/s2255-4823(13)70445-4
 43. de Santana FS, da Cunha Nascimento D, de Freitas JPM, et al. Assessment of functional capacity in patients with rheumatoid arthritis: Implications for recommending exercise. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(5):378-385. doi:10.1016/j.rbre.2014.03.021
 44. Fischer CP, Philip. Interleukin-6 in acute exercise and training : what is the biological relevance. *Exerc Immunol Rev*. 2016;1991(May):6-33.
 45. Érica Cerqueira A, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Efeitos inflamatórios do exercício de intensidade alta e moderada-uma revisão sistemática. Published online 2017:1-26.

46. Weber R, Groth C, Lasser S, et al. IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy. *Cell Immunol.* 2021;359(October 2020):104254. doi:10.1016/j.cellimm.2020.104254
47. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncol.* 2020;98(3):131-137. doi:10.1159/000505099
48. Grosicki GJ, Barrett BB, Englund DA, et al. Circulating Interleukin-6 is Associated with Skeletal Muscle Strength, Quality, and Functional Adaptation with Exercise Training in Mobility-Limited Older Adults. *J Frailty Aging.* 2020;9(1):57-63. doi:10.14283/jfa.2019.30
49. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia Celular e Molecular*. Published online 2005:576.
50. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness Oliver. 2020;(January):19-21.
51. Rouabhia M, Park HJ, Abedin-Do A, Douville Y, Méthot M, Zhang Z. Electrical stimulation promotes the proliferation of human keratinocytes, increases the production of keratin 5 and 14, and increases the phosphorylation of ERK1/2 and p38 MAP kinases. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(7):909-919. doi:10.1002/term.3040
52. Maruoka H, Tanaka K, Takayanagi M, Zenda M. Effects of neuromuscular electrical stimulation on pulmonary alveola and cytokines in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and skeletal muscle atrophy model mice. *J Phys Ther Sci.* 2021;33(1):1-8. doi:10.1589/jpts.33.1
53. Akino B. Russian current versus high voltage current with isokinetic training on the quadriceps muscle strength and endurance. 2020;16(3):272-278.
54. Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Front Neurosci.* 2021;14(1):1-13. doi:https://doi.org/10.2741/4889
55. McCaughey EJ, Jonkman AH, Boswell-Ruys CL, et al. Abdominal functional electrical stimulation to assist ventilator weaning in critical illness: a double-blinded, randomised, sham-controlled pilot study. *Crit Care.* 2019;23(1):261. doi:10.1186/s13054-019-2544-0
56. Marini ACB, Motobu RD, Lobo PCB, Monteiro PA, Pimentel GD. No effect of intradialytic neuromuscular electrical stimulation on inflammation and quality of life: a randomized and parallel design clinical trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-6. doi:10.1038/s41598-021-01498-7
57. Wirtz N, Filipovic A, Gehlert S, et al. Seven Weeks of Jump Training with Superimposed Whole-Body Electromyostimulation Does Not Affect the Physiological and Cellular

- Parameters of Endurance Performance in Amateur Soccer Players. *Int J Env Res Public Heal*. 2020;17(3). doi:10.3390/ijerph17031123
58. Brandão WG, Lisboa RB, Barros EDS, Oliveira-Silva I, Pereira LC. Efeitos da eletroestimulação neuromuscular sobreposta ao treinamento de força sobre os níveis de lactato sanguíneo. *Int J Mov Sci Rehabil*. 2020;2(1):45-54. doi:10.37951/.2020v2i1.p45-54
 59. Qi X, Chiavaroli L, Lee D, et al. Effect of Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *PLoS One*. 2023;18(8 August). doi:10.1371/journal.pone.0264802
 60. Silva Dos Santos F, Costa Mintem G, Oliveira de Oliveira I, et al. Consumption of ultra-processed foods and IL-6 in two cohorts from high- and middle-income countries. *Br J Nutr*. Published online February 2022:1-11. doi:10.1017/S0007114522000551

10. Anexos

10.1 Anexo 1: Parecer Comitê de Ética



Continuação do Parecer: 5.098.082

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do Treinamento de força concomitante à eletroestimulação transcutânea, em alterações de performance física e respostas hemodinâmicas. **Pesquisador:** DHIANEY DE ALMEIDA NEVES **Área Temática:**

Versão: 4

CAAE: 37026620.9.0000.5056

Instituição Proponente: Centro Universitário UNIEURO/DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.098.082

Apresentação do Projeto:

A presente pesquisa objetiva analisar os efeitos do treinamento de força concomitante à eletroestimulação transcutânea, em alterações de performance física e hemodinâmicas.

Informa que devido à escassez de informações na literatura científica que explanem à cerca da eletroestimulação neuromuscular transcutânea associada ao treinamento de força, novas pesquisas precisam ser construídas para que se possa contribuir com evidências sobre a manipulação de seus parâmetros de dose e resposta.

A presente pesquisa será realizada com caráter experimental e natureza quantitativa, com presença de grupo controle manipulação de amostra humana, atenderá aos requisitos fundamentais das Resoluções CNS 510/2016 e será submetido Comitê de Ética em Pesquisa Centro Universitário Euro Americano – CEP/UNIEURO. O estudo terá caráter quantitativo

quasi experimental com presença de grupo controle e follow up para verificação do efeito da intervenção, prevê seleção amostral por conveniência. Todos serão esclarecidos sobre os benefícios da pesquisa e comunicados de que podem solicitar informações sobre a pesquisa em qualquer momento. Serão informados de que poderiam retirar-se da pesquisa e não permitir a utilização de seus dados na publicação quando lhes conviesse. Também será explicado que, em caso de não utilização de toda a amostra sanguínea coletada, estas serão desprezadas em local apropriado. Posteriormente, cada voluntário será submetido a consulta de enfermagem, avaliação da composição corporal, avaliação ortopédica, avaliação cardiológica e pulmonar, antes do início do programa de treinamento de força. Os dados coletados no presente estudo terão caráter confidencial, com acesso restrito aos pesquisadores responsáveis e ao próprio indivíduo, podendo este retirar seus dados dos bancos de armazenamento a qualquer momento. A amostra será composta por indivíduos de ambos os sexos, fisicamente ativos, acima de 18 anos, e que estejam aptos a realizar o treinamento de força. O treinamento, juntamente as coletas de sangue, ocorrerão na academia escola do Centro Universitário Euro Americano. As análises da capacidade cardiorrespiratória e potência aeróbia serão realizadas no Laboratório Academia

Escola do UNIEURO. As análises bioquímicas serão realizadas no laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília - UNB.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Analisar os efeitos do Treinamento de força concomitante à eletroestimulação transcutânea, em alterações de performance física (força e volume muscular) e respostas hemodinâmicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como toda intervenção de que promove o treinamento de força, o protocolo imposto pelo estudo pode gerar risco a estrutura musculo esquelética e articular, gerando micro traumas e desenvolvendo processos inflamatórios nos tecidos musculares e capsulas articulares.

Os riscos serão minimizados devido a personalização prescricional, o acompanhamento de todas as sessões e a avaliação continuado ao longo das sessões previstas. Em caso da manifestação de um processo inflamatório mais robusto, os pesquisadores da pesquisa irão encaminhar e acompanhar o tratamento na rede pública de saúde, ou no caso de convênio de saúde nas unidades de referências.

Benefícios:

Além das diversas contribuições para o melhor entendimento dos efeitos do uso concomitante da eletroestimulação ao treinamento de força, gerando ajustes importantes para as técnicas prescricionais, aquele que aceitar participar da pesquisa, se beneficiará com o acompanhamento especializado em um programa de exercícios físicos, havendo a modulação de síntese proteica, reconfiguração das estruturas neuromusculares, gerando assim sensação de bem-estar e melhora na qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e todas as etapas da pesquisa foram descritas adequadamente no Projeto.

Sugere-se acrescentar no TCLE os riscos conforme está no documento INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO e no PROJETO.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão presentes e adequados.

Recomendações:

Sugere-se acrescentar no TCLE os riscos conforme está no documento INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO e no PROJETO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado adequado eticamente para pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado endossa o parecer APROVADO pois não há situações que possam incorrer em riscos éticos e as recomendações foram dadas à título de contribuição com o projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1476453.pdf	23/09/2021 10:58:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeconsentimentolivre esclarecido23092021.doc	23/09/2021 10:54:56	DHIANEY DE ALMEIDA NEVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADOEENM2021.pdf	03/05/2021 11:25:58	DHIANEY DE ALMEIDA NEVES	Aceito
Orçamento	Custeio.pdf	23/03/2021	DHIANEY DE	Aceito

Página 03 de

Orçamento	Custeio.pdf	18:53:32	ALMEIDA NEVES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	23/03/2021 18:48:47	DHIANEY DE ALMEIDA NEVES	Aceito
Outros	UnB_Lab_Clinica.pdf	23/03/2021 18:18:15	DHIANEY DE ALMEIDA NEVES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto28032020.pdf	28/03/2020 17:07:41	DHIANEY DE ALMEIDA NEVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

REGIAO ADMINISTRATIVA DO LAGO SUL, 10 de Novembro de 2021

Assinado por:
Lidia de Oliveira Xavier
(Coordenador(a))

Endereço:	Avenida das Nações, trecho O, Conjunto 5		
Bairro:	Setor de Embaixadas	CEP:	70.200-001
UF:	DF	Município:	REGIAO ADMINISTRATIVA DO LAGO SUL
Telefone:	(61)3445-5748	Fax:	(61)3445-5750
		E-mail:	cep@unieuro.edu.br

10.2 Anexo 2: Normas de publicação dos periódicos.



CLINICS

**AUTHOR
INFORMATION PACK**

11. CONTENTS

TABLE OF

- **Description** p.1
- **Abstracting and Indexing** p.1
- **Editorial Board** p.1
- **Guide for Authors** p.5



ISSN: 1807-5932

12. DESCRIPTION

Clinics is an electronic international journal that publishes peer-reviewed research of interest to clinicians and researchers in continuous flow. Original and review papers in medical and biomedical sciences are approved for publication based on its originality, contemporary importance, and interest to the readers of the journal. *Clinics* also publishes Editorials and Comments. The journal is committed to the principles of ethics, respect for the individual, humanization, honesty, pioneering spirit and excellence, following the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors.

Clinics is the official scientific journal of Faculdade de Medicina and Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo, Brazil.

13. ABSTRACTING AND INDEXING

PubMed Central
 PubMed/Medline
 Science Citation Index Expanded
 Scopus
 Directory of Open Access Journals (DOAJ)
 SciELO - Scientific Electronic Library Online
 LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
 Ulrichsweb

Qualis/Capes

14. EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Luiz Felipe Pinho Moreira, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Surgical Cardiology

Associate Editor

José Maria Soares Jr., University of Sao Paulo, SAO PAULO,
Brazil Obstetrics

Section Editors

Wilma Terezinha Anselmo Lima, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Otorhinolaryngology

Valeria Aoki, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Dermatology

Francisco Barcellos Sampaio, Rio de Janeiro State University, RIO DE JANEIRO,
Brazil Urology

Berenice Bilharinho Mendonça, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Endocrinology

Hans Donald de Boer, Martini General Hospital, Groningen, Netherlands
General anesthesia, Enhanced recovery after surgery, Innovation in medicine,
Neuromuscular management

Werther Brunow de Carvalho, Federal University of São Paulo, Department of Paediatrics, SAO
PAULO, Brazil Neonatology, Intensive care

Sergio Paulo Bydlowski, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Hematology, Molecular Biology

Heloisa de Carvalho, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Radiotherapy, Brachytherapy, Lung cancer, Breast cancer, Gynecological tumors

José Guilherme Cecatti, State University of Campinas, CAMPINAS, São Paulo,
Brazil Obstetrics

Claudio Roberto Cernea, University of Sao Paulo, SAO PAULO,
Brazil Head Neck

Roger Chammas, University of Sao Paulo, SAO PAULO,
Brazil Oncology

Michele Correale, University of Foggia, Foggia, Italy
Cardiology

Rui J. Cruz Júnior, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, United States
of America Gastroenterology, Hepatology

Julia Maria D' Andrea Greve, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Rehabilitation

João Luiz Dornelles Bastos, Federal University of Santa Catarina, FLORIANOPOLIS,
Brazil Epidemiology

Manuel Duran-Poveda, King Juan Carlos University - Móstoles Campus, Mostoles,
Spain Gastroenterology, Proctology

Mauricio Etchebehere, State University of Campinas, CAMPINAS, São Paulo, Brazil
Orthopedics

Talita Fortunato-Tavares, Lehman College, Bronx, New York, United States of
America Phonoaudiology

Claudia Regina Furquim de Abdrade, University of Sao Paulo, SAO PAULO,
Brazil Audiology

Luiz Eugenio Garcez-Leme, University of Sao Paulo, SAO PAULO,
Brazil Geriatrics

Martin C. Harmsen, University of Groningen, Groningen, Netherlands
Regenerative Medicine

Marcos Intaglietta, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of
America
Hematology

Newton Kara-Júnior, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Ophthalmology

Naomi Kondo Nakagawa, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Physiotherapy

Wanderley Marques Bernardo, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Evidence Based Medicine

Lydia Masako Ferreira, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO,

Brazil Plastic Surgery

Sigmar de Melo Rode, São Paulo State University, SAO PAULO, Brazil

Odontology

Antonio Egidio Nardi, Federal University of Rio de Janeiro, RIO DE JANEIRO, Brazil

Anxiety, Panic disorder, Social phobia, Psychopharmacology, Depression, Antidepressants,

Psychopathology, Bipolar disorder, Benzodiazepines, Neuroscience

Oswaldo Okamoto, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Genetics, Molecular Biology

Luiz Fernando Onuchic, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Nephrology

Paulo Manuel Pego-Fernandes, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Cardiac, Thoracic Surgery

Adriana Pinho, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO,

Brazil Public Health

Ludmila Rodrigues Pinto Ferreira, Federal University of Minas Gerais, BELO HORIZONTE, Minas Gerais, Brazil

Immunology

Rodrigo Ruano, The University of Texas at Austin, Austin, Texas, United States of

America Gynecology, Mastology

Fulvio Alexandre Scorza, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Neurology, Epilepsia

Ilker Sengul, Giresun University, Giresun, Turkey

Surgical Oncology

Carlos Vicente Serrano, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Cardiology, Atherosclerosis

Anna Sara Shafferman Levin, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil Infectious Disease

Cassiano Teixeira, Federal University of Rio Grande do Sul, PORTO ALEGRE, Brazil Critical Care

Ana Maria de Ulhoa Escobar, University of Sao Paulo, SAO PAULO,

Brazil Pediatrics

Carmen Silvia Valente Barbas, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Pneumology

Nelson Wolosker, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Angiology, Vascular Surgery

Bruno Zilberstein, University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil

Surgical Gastroenterology

Editorial Board

Carmita Abdo, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil

Psychiatry

Navantino Alves, Federal University of Minas Gerais, BELO HORIZONTE, Minas

Gerais, Brazil Pediatrics

Rafael Andrade-Alegre, University of Santo Tomas Hospital, Manila, Philippines

Cardiothoracic Surgery

Alberto Azoubel Antunes, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO,

Brazil Urology

Artur Brum-Fernandes, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada

Rheumatology

Geraldo Busatto Filho, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil

Psychiatry

Maria José Carvalho Carmona, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO

PAULO, Brazil Anesthesiology

- Jesus Paula Carvalho**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Gynecologic Oncology
- Adauto Castelo Filho**, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Brazil Infectious Diseases
- Abhijit Chandra**, King George's Medical University, Lucknow, India
Surgical Gastroenterology
- Irshad Chaudry**, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, United States
of America Surgery
- Roberto Chiesa**, San Raffaele Hospital, Milano, Italy
Vascular Surgery
- Laura Cunha Rodrigues**, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom
Epidemiology
- Sandro Esteves**, Androfert Male Reproductive Reference Centre, CAMPINAS, Brazil
Reproductive Medicine
- Eduardo Ferreira Borba Neto**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Rheumatology
- Rossana Francisco**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Obstetrics and Gynecology
- Paulo Marcelo Gehm Hoff**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Oncology
- Cesar Gomes Victora**, Federal University of Pelotas, Faculty of Medicine, PELOTAS, Brazil
Brazil Epidemiology, Global Health
- Ruth Guinsburg**, Federal University of São Paulo, Department of Paediatrics, SAO PAULO, Brazil
Brazil Pediatrics
- Hiroyuki Hirasawa**, Chiba University Graduate School of Medicine School of Medicine, Chiba, Japan
Japan Intensive Care
- Adamastor Humberto Pereira**, Federal University of Rio Grande do Sul, PORTO ALEGRE, Brazil
Brazil Vascular Surgery
- Anuar Ibrahim Mitre**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Urology, Surgery
- Emilia Inoue Sato**, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Brazil Rheumatology
- Peter Libby**, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States
of America
Lipids, Metabolism, Endocrine, Vascular, Cardiovascular Medicine
- Ademar Lopes**, ACCamargo Cancer Center, SAO PAULO, Brazil
Brazil Oncology
- Ernest Eugene Moore**, UC Health University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, United States
of America Surgery, Intensive Care
- Egberto Gaspar de Moura Jr.**, Rio de Janeiro State University, RIO DE JANEIRO, Brazil
Brazil Clinical Pathophysiology
- Edmund Neugebauer**, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Neuruppin, Germany
Germany Surgery
- Mauro Perretti**, Queen Mary University of London The William Harvey Research Institute, London, United Kingdom
Immune System Vascular Inflammation Intravital Microscopy Leukocyte recruitment In vivo models Neutrophil activation Steroids Inflammatory Mediators Anti-inflammatory drugs Neutrophil, Endothelium Interaction, Immunopharmacology
- Mitchell Posner**, The University of Chicago, Chicago, Illinois, United States
of America Radiation and Cellular Oncology
- Joaquim Prado Moraes-Filho**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Clinical Gastroenterology
- Alexander Roberto Precioso**, Butantan Institute, SAO PAULO, Brazil
Brazil Infectious Diseases, Public Health
- Rosa Maria Rodrigues Pereira**, Sao Paulo University, Faculty of Medicine, SAO PAULO, Brazil
Brazil Rheumatology
- Michael G. Sarr**, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota, United States
of America Gastroenterology
- Andrea Schmitt**, Ludwig Maximilians University LMU University Hospital Munich, Munich, Germany
Schizophrenia, neurobiology

Manuel Jesus Simões, Federal University of Sao Paulo, SAO PAULO, Brazil
Morphology and Genetics

Moyses Szklo, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland,
United States of America

Epidemiology

Ke-Seng Zhao, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China
Pathophysiology

15. GUIDE FOR AUTHORS

16. INTRODUCTION

Clinics is an electronic international journal that publishes peer-reviewed research of interest to clinicians and researchers in continuous flow. Original and review papers in medical and biomedical sciences are approved for publication based on its originality, contemporary importance, and interest to the readers of the journal.

Clinics also publishes Editorials and Comments.

The journal is committed to the principles of ethics, respect for the individual, humanization, honesty, pioneering spirit, and excellence, following the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors.

Types of article

The journal publishes articles classified into the categories described below.

Original articles: Complete original studies should be submitted in this category. The manuscript must have a maximum of 6,000 words, 40 references and 10 tables/figures. The article must be structured into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusion.

Review articles: Review articles should cover themes that are relevant to medical practice. Spontaneously submitted reviews are welcome; however, potential authors should bear in mind that they are expected to have expertise in the reviewed field. If appropriate, the method of reference collection should be described. The manuscript must present a maximum of 8,000 words, 10 tables/ figures, and 50 references. It must include an abstract.

Practical Guidelines: Guidelines regarding themes that are relevant to medical practice. Spontaneously submitted guidelines are welcomed; however, potential authors should bear in mind that they are expected to have expertise in the field. The manuscript must have a maximum of 8,000 words, 50 references, and 10 tables/figures. It must present an abstract.

Editorials: Editorials should cover broad aspects of medical or biological sciences. Such manuscripts are not submitted to peer review and are published at the discretion of the editor.

Comments: Comments on a paper or relevant issue are welcome and will be published at the discretion of the editor. The manuscript must not exceed 1,000 words, not be divided into sections neither include an abstract. Maximum of 10 references and 2 tables/figures.

All manuscripts must conform to specific study guidelines as listed below:

Clinical Trials should follow the CONSORT Statement rules.

Observational Studies (Cohort, case-control, and cross-sectional studies) should follow the STROBE Statement.

Systematic Reviews and Meta-Analysis should follow the PRISMA guidelines.

Diagnostic and Prognostic Studies should follow the STARD guidelines. Animal and Clinical Study should follow the ARRIVE guidelines.

- *Submission checklist*

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- *Graphical Abstracts / Highlights files* (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements
- ORCID iD of each one of the authors are inserted in the submission system

For further information, visit our [Support Center](#).

17. BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex](#) and [gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated

guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of competing interest

Corresponding authors, on behalf of all the authors of a submission, must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. All authors, including those *without* competing interests to declare, should provide the relevant information to the corresponding author (which, where relevant, may specify they have nothing to declare). Corresponding authors should then use [this tool](#) to create a shared statement and upload to the submission system at the Attach Files step. **Please do not convert the .docx template to another file type. Author signatures are not required.**

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder. To verify compliance, your article may be checked by [Crossref Similarity Check](#) and other originality or duplicate checking software.

- **Preprints**

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he,

she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Reporting sex- and gender-based analyses

- **Reporting guidance**

For research involving or pertaining to humans, animals or eukaryotic cells, investigators should integrate sex and gender-based analyses (SGBA) into their research design according to funder/ sponsor requirements and best practices within a field. Authors should address the sex and/or gender dimensions of their research in their article. In cases where they cannot, they should discuss this as a limitation to their research's generalizability. Importantly, authors should explicitly state what definitions of sex and/or gender they are applying to enhance the precision, rigor and reproducibility of their research and to avoid ambiguity or conflation of terms and the constructs to which they refer (see Definitions section below). Authors can refer to the [Sex and Gender Equity in Research \(SAGER\) guidelines](#) and the [SAGER guidelines checklist](#). These offer systematic approaches to the use and editorial review of sex and gender information in study design, data analysis, outcome reporting and research interpretation - however, please note there is no single, universally agreed-upon set of guidelines for defining sex and gender.

- **Definitions**

Sex generally refers to a set of biological attributes that are associated with physical and physiological features (e.g., chromosomal genotype, hormonal levels, internal and external anatomy). A binary sex categorization (male/female) is usually designated at birth ("sex assigned at birth"), most often based solely on the visible external anatomy of a newborn. Gender generally refers to socially constructed roles, behaviors, and identities of women, men and gender-diverse people that occur in a historical and cultural context and may vary across societies and over time. Gender influences how people view themselves and each other, how they behave and interact and how power is distributed in society. Sex and gender are often incorrectly portrayed as binary (female/male or woman/man) and unchanging whereas these constructs actually exist along a spectrum and include additional sex categorizations and gender identities such as people who are intersex/have differences of sex development (DSD) or identify as non-binary. Moreover, the terms "sex" and "gender" can be ambiguous—thus it is important for authors to define the manner in which they are used. In addition to this definition guidance and the SAGER guidelines, the [resources on this page](#) offer further insight around sex and gender in research studies.

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following. [More details and an example](#).

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

- *Reporting clinical trials*

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

- *Registration of clinical trials*

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

- *Article transfer service*

This journal uses the Elsevier Article Transfer Service to find the best home for your manuscript. This means that if an editor feels your manuscript is more suitable for an alternative journal, you might be asked to consider transferring the manuscript to such a journal. The recommendation might be provided by a Journal Editor, a dedicated [Scientific Managing Editor](#), a tool assisted recommendation, or a combination. If you agree, your manuscript will be transferred, though you will have the opportunity to make changes to the manuscript before the submission is complete. Please note that your manuscript will be independently reviewed by the new journal. [More information](#).

- *Copyright*

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this) to assign to HCFMUSP the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

- **Author rights**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

Open access

Please visit our Open Access page from the Journal Homepage for more information.

- *Elsevier Researcher Academy*

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

- *Language (usage and editing services)*

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/clinics/default1.aspx>.

18. PREPARATION

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance

or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review](#).

- *Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

- *Subdivision - unnumbered sections*

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when crossreferencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

- *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

- *Material and methods*

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

- *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

- *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

The Title Page must be presented as the first page in the Manuscript file to be uploaded to Editorial Manager during the submission process. It must contain the following information:

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations, including ORCID iD.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English

transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. The ORCID iD must be inserted in all authors' profile. In order to do so, go to Update your details ORCID field; if any of the authors does not have an ORCID iD, it can be registered at the [ORCID website](#).

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

- *Graphical abstract*

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

- *Keywords*

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

- *Abbreviations*

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be

defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

- *Acknowledgements*

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

- *Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

- *Units*

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

- *Math formulae*

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

- *Footnotes*

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

- *Image manipulation*

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

- *Electronic artwork General points*
- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

• *Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

• *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

- *Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

- *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambek W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

- *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

- *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

- *Reference to software*

We recommend that software (including computational code, scripts, models, notebooks and libraries) should be cited in the same way as other sources of information to support proper attribution and credit, reproducibility, collaboration and reuse, and encourage building on the work of others to further research. To facilitate this, useful information is provided in this [article on the essentials of software citation](#) by FORCE 11, of which Elsevier is a member. A reference to software should always include the following elements: creator(s) e.g. the authors or project that developed the software, software title, software repository, version (where available), year, and global persistent identifier.

- *Preprint references*

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

- *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

- *Reference style*

Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references:

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.

- **Books:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.
Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.249 p.

- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Celigny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Editions Frison-Roche; 1993. p.19-29.

- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalencia de testes sorologicos relacionados a hepatitis B e n?o-A, n?o-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; S?o Paulo, 2003. Anais. p.103.

- **Theses:** Sandes AF. Caracterizac?o imunofenotipica da diferenciacao eritrocitaria, granulocitica e megacariotica em pacientes com sindromes mielodisplasicas [thesis]. S?o Paulo: Universidade Federal de S?o Paulo; 2009. 126p.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

- *Data statement*

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

19. AFTER ACCEPTANCE

Availability of accepted article

This journal makes articles available online as soon as possible after acceptance. This concerns the Journal Pre-proofs (both in HTML and PDF format), which have undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but are not yet the definitive versions of record. A Digital Object Identifier (DOI) is allocated, thereby making it fully citable and searchable by title, author name(s) and the full text. The article's PDF also carries a disclaimer stating that it is an unedited article. Subsequent production stages will simply replace this version.

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

20. AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier |
<https://www.elsevier.com>