



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Contramedidas para os efeitos da exposição crónica ao ambiente espacial

Rita Rosado Sobral

JUNHO 2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Contramedidas para os efeitos da exposição crónica ao ambiente espacial

Rita Rosado Sobral

Orientado por:

Dr.^a Mafalda Carvalho

Dr. Marco Alveirinho Simão

JUNHO 2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Doutor Óscar Dias pelo encorajamento e pela sua disponibilidade neste projeto.

Um sincero agradecimento aos meus orientadores, Dr.^a Mafalda Carvalho e Dr. Marco Simão.

Um agradecimento à minha família pelo apoio incondicional destes últimos 5 anos, em especial aos meus Pais.

Um agradecimento aos meus amigos que me acompanharam neste percurso e que fizeram dele uma experiência mais positiva.

Resumo

Recentemente, o ser humano começou a expandir o seu habitat para o Espaço.

O Espaço constitui um ambiente de condições extremas, cuja principal característica consiste na ausência de gravidade.

Em resposta a este ambiente de microgravidade, o corpo humano adapta-se. O resultado são profundas modificações multi-sistémicas, algumas manifestando-se de forma imediata e outras necessitando de meses para se desenvolver.

O sistema músculo-esquelético sofre uma redução da massa óssea, do volume muscular e da força. Surgem alterações na regulação da pressão arterial, da função vestibular e sensoriomotora e a competência cardiovascular fica diminuída.

Estas são adaptações fisiológicas que, no entanto, após retorno ao ambiente gravitacional da Terra, se tornam desfavoráveis.

Apesar da atual prevenção não ser completamente eficaz, estes efeitos de descondicionamento podem ser minimizados com recurso a contramedidas específicas durante a viagem espacial.

O presente trabalho procura sumarizar as principais modificações adaptativas do sistema músculo-esquelético, cardiovascular e vestibular, bem como as respetivas contramedidas.

Este trabalho exprime a opinião da autora, e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Palavras-chave: microgravidade, astronautas, adaptações fisiológicas, descondicionamento, prevenção.

Abstract

Humans have only very recently begun to expand their habitat into space.

Space is an extreme environment characterized by the absence of gravity.

In response, the human body needs to adapt, which causes profound changes in various systems. Some effects manifest themselves after only a few weeks of exposure to weightlessness, while others take months.

The musculoskeletal system is prone to reductions in bone mass, muscle volume and strength. There are changes in blood pressure regulation, vestibular and sensory-motor functions and a decrease in cardiovascular capacity.

These physiological adaptations, upon the return to Earth's gravitational environment, become unfavorable.

Although complete prevention is not yet a reality, such effects can be minimized through proper countermeasures during space flight, and most are reversible after landing.

This review summarizes the main physiological changes in the musculoskeletal, cardiovascular and vestibular systems, as well as reviewing the effects of each countermeasure currently used.

This work expresses the opinion of the author and not the opinion of the Faculdade de Medicina de Lisboa.

Keywords: microgravity, astronaut, physiological adaptations, deconditioning, prevention.

Acrónimos

AFA - Astronaut Fitness Assessment (Avaliação de Aptidão Física para Astronautas)

ARED - Advanced Resistive Exercise Device – Equipamento de Exercício Resistivo Avançado

BD-1/2 – Begushaya Dorozhka ½, Russian ISS treadmill – Passadeira Russa da ISS

CEVIS - Cycle Ergometer with Vibration Isolation System – Bicicleta Estática com Sistema de Isolamento de Vibrações

CMO - Conteúdo Mineral Ósseo (Bone Mineral Content)

COLBERT – Combined Operational Load Bearing External Resistance Treadmill (Passadeira Operacional Combinada de Resistência Externa e Suporte de Carga)

CSA - Cross-Sectional Area.(Área Transversal)

DMO - Densidade Mineral Óssea (Bone Mineral Density – BMD)

EAC - European Astronaut Centre (Centro Europeu de Astronautas)

EMS - Electrical muscle stimulation (Estimulação muscular elétrica)

ESA - European Space Agency (Agência Espacial Europeia)

EUA - Estados Unidos da América

EVA – Extra Vehicular Activity (Atividade Extra-Veicular)

FC - Frequência Cardíaca

GCTC - Gagarin Cosmonaut Training Center - Centro Gagarin de Treino de Cosmonautas

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à Insulina

IRED - Interim Resistive Exercise Device - Equipamento de Exercício Resistivo Interino

ISS – International Space Station (Estação Espacial Internacional)

JSC - Johnson Space Center – Centro Espacial Johnson

NASA - National Aeronautics and Space Administration

NBL - Neutral Buoyancy Laboratory – Laboratório de Flutuação Neutra

PA - Pressão Arterial

PAM - Pressão Arterial Média

PAS - Pressão Arterial Sistólica

SAS - Space Adaptation Syndrome (Síndrome de Adaptação Espacial)

SMS - Space motion sickness (Distúrbio do Movimento Espacial)

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNC - Sistema Nervoso Central

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

T2 – 2nd generation treadmill – Passadeira de 2ª Geração

TVIS - Treadmill with Vibration Isolation System – Passadeira com Sistema de Isolamento de Vibrações

VO2 max – Maximal Oxygen Uptake – Volume de Oxigénio Máximo

µG - Microgravidade

USOS - United States On-Orbit Segment – Segmento Em-Órbita dos Estados Unidos

Índice

1. Introdução	1
2. Adaptações Fisiológicas no Espaço	3
2.1) Sistema músculo-esquelético	3
2.1.1) Músculos esqueléticos.....	3
2.1.2) Ossos.....	5
2.1.3) Antropometria.....	6
2.2) Sistema Cardiovascular	7
2.2.1) Mecanismos reflexos.....	8
2.2.2) Mecanismos endócrinos.....	9
2.3) Sistema Vestibular	10
2.3.1) Síndrome de Adaptação Espacial.....	11
3. Contramedidas	11
3.1) Preparação pré-voo	11
3.2) Contramedidas durante o voo	12
3.2.1) Contramedidas para a atrofia muscular.....	12
3.2.2) Contramedidas para a diminuição da densidade óssea/desmineralização.....	17
3.2.3) Contramedidas para o descondicionamento cardiovascular.....	19
3.2.4) Contramedidas para a intolerância ortostática.....	20
3.2.5) Contramedidas para o distúrbio do movimento espacial.....	21
3.2.6) Programa durante o voo.....	22
3.3) Programa de recondicionamento pós-voo da Agência Espacial Europeia (ESA)	23
3.4) Avaliação médica e de condição física dos astronautas (Astronaut Fitness Assessment- AFA)	24
4. Conclusão	25
5. Anexos	26
6. Referências Bibliográficas	27

1. Introdução

Em 1961 Yuri Gagarin foi o primeiro ser humano a realizar uma viagem espacial, de apenas 108 minutos de duração. Desde então mais de 500 pessoas foram ao espaço e, após a construção da Estação Espacial Internacional (ISS), passou a ser rotina para os astronautas participar em missões de longa duração.

Atualmente, as missões têm uma duração média de 6 meses, período durante o qual os astronautas estão sujeitos a um ambiente de microgravidade (μ G). Em consequência, surgiu a problemática médica e fisiológica das alterações multisistêmicas do corpo humano para adaptação à μ G (1).

O conhecimento dos mecanismos subjacentes não tem sido fácil devido ao reduzido tamanho da amostra, diferente duração das missões e às variações entre indivíduos. Não obstante, vários modelos terrestres foram criados para simular o ambiente espacial, a destacar o modelo de repouso em posição supina (*bed rest*) (2), havendo atualmente bastantes conhecimentos relativos aos efeitos da microgravidade no corpo humano cujas alterações incluem adaptações do sistema músculo-esquelético (2), cardiovascular (3) e vestibular (4).

Estes efeitos não constituem um estado de doença mas sim um estado adaptativo resultante da plasticidade do corpo humano em resposta à exposição a um ambiente diferente (μ G no espaço e 1G na Terra -9.81 m/s^2). Este estado, apesar de aparentemente adequado ao ambiente de microgravidade, revela alterações multi-sistêmicas desfavoráveis à vida no ambiente gravitacional da Terra (5,6) aquando do regresso. Perante tal situação, destaca-se a importância de mitigar os efeitos da exposição crónica ao ambiente espacial. A solução passa pela adoção de contramedidas que permitam reduzir as consequências prejudiciais à saúde dos astronautas (7).

Ao longo dos anos, os efeitos dos vários tipos de exercício nos diferentes sistemas têm sido estudados e atualmente existe um grande *know-how* acumulado nesta área (1). O progresso foi considerável nos últimos anos: equipamentos de exercício simples foram substituídos por outros mais avançados (8) e os programas de treino usados foram otimizados (9). O resultado foi um aumento da eficácia das contramedidas que resultaram num retorno dos tripulantes à Terra em condições físicas excecionais (10,11).

Este trabalho disponibiliza um resumo dos efeitos adaptativos do sistema músculo-esquelético, cardiovascular e vestibular ao ambiente espacial, bem como uma descrição das respetivas contramedidas tomadas. Adicionalmente, é abordado sucintamente o programa de condicionamento da Agência Espacial Europeia ESA (European Space Agency).

Este assunto assume particular importância não só por permitir ao homem a sua presença no espaço e a exploração do Sistema Solar, mas também porque possibilita alargar o conhecimento sobre alterações físicas reportadas em pacientes na Terra (2).

2. Adaptações Fisiológicas no Espaço

O corpo humano sofre profundas alterações multi-sistêmicas na adaptação à microgravidade. Em seguida serão resumidas as principais alterações ao nível do sistema músculo-esquelético, cardiovascular e vestibular, durante a viagem espacial.

2.1) Sistema músculo-esquelético

O campo gravítico estático da Terra, de 9.81 m/s^2 , e a sua atmosfera protetora são fatores determinantes que permitem à Terra ser um planeta habitável. A força da gravidade, sempre presente e com direção fixa, influenciou o desenvolvimento do ser humano desde o início dos tempos (12).

A falta de gravidade reduz a tensão a que os componentes do sistema músculo-esquelético estão sujeitos. Associada à diminuição do trabalho necessário para o movimento, o corpo responde com uma remodelação redutiva do sistema músculo-esquelético, apropriada ao novo ambiente (13). O resultado é uma inadaptação progressiva dos astronautas à vida na Terra.

2.1.1) Músculos esqueléticos

Sob o ambiente gravitacional da Terra, o “turnover” celular é contínuo existindo manutenção da massa tecidual e respetiva viabilidade. Há um equilíbrio anabólico e catabólico (7). Com a exposição a um ambiente de microgravidade esse equilíbrio é perturbado.

Relativamente à massa muscular, a resposta é imediata e consiste na diminuição da síntese proteica com conseqüente atrofia muscular (14). A atrofia muscular ocorre quando a taxa de degradação proteica excede a síntese e pode ser induzida no sistema músculo-esquelético por uma variedade de condições: desnutrição, caquexia secundária a neoplasia, deservação e envelhecimento. Este fenómeno verifica-se tanto nos voos espaciais como nos modelos terrestres, apesar de mais complexo nos primeiros (13). No modelo de repouso em posição supina (bed rest) houve uma redução de 50% na síntese de proteínas musculares após as primeiras 2 semanas de estudo, apesar de não existirem alterações na dieta, cortisol, testosterona ou insulina séricas (15).

A atrofia muscular envolve a retração das miofibras devido à perda de proteínas, organelos e citoplasma. A atrofia muscular aguda ocorre na sequência de uma hiperativação das vias de degradação principais da célula.

Existem duas vias principais de degradação proteica ativadas na atrofia muscular: a via proteossômica e a autofágica-lisossomal, que invariavelmente contribuem para a perda de massa muscular. Estas vias envolvem uma variedade de genes reguladores da perda de componentes musculares (atrogenes). São controlados por fatores de transcrição específicos como o FoxO3, regulado negativamente pelo Akt, e o NF- κ B, que é ativado por citocinas inflamatórias (16).

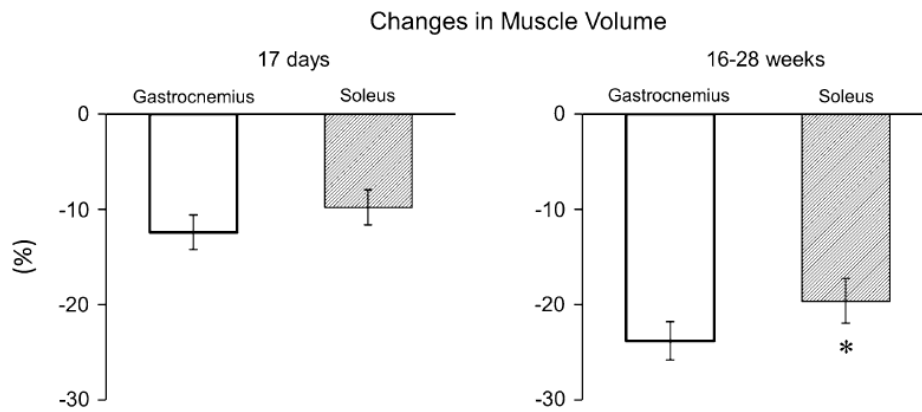
Em primeiro lugar, é de salientar que os diferentes músculos e tipos de fibras musculares variam drasticamente na resposta aos mesmos estímulos.

Com base no padrão da isoforma da cadeia pesada da miosina, os músculos esqueléticos do mamífero adulto geralmente possuem uma fibra lenta (tipo I) e dois tipos de fibra rápida (tipo IIa e IIb) (17).

Os músculos anti-gravíticos possuem mais miofibrilas de contração lenta (tipo I), enquanto os músculos propulsores e locomotores possuem numerosas miofibrilas de contração rápida (tipo IIa e IIb) (18–22). As fibras do tipo II (contração rápida) são as mais suscetíveis a um ambiente de microgravidade e aquelas que mais sofrem atrofia. No entanto, as fibras do tipo I (contração lenta) são as que se encontram em menor quantidade, pelo que o resultado é, conseqüentemente, uma distribuição percentual de fibras do tipo II maior no músculo atrofiado. Concluindo-se assim que os músculos mais afetados são aqueles com mais miofibrilas de contração lenta (tipo I), ou seja, aqueles com funções anti-gravíticas do tronco e das pernas (ex: músculos gêmeos) (23–25).

A transformação das isoformas de miosina lentas em rápidas reflete-se numa alteração no metabolismo dos músculos (26–28). O resultado são fibras de contração rápida glicolíticas, que pela sua eficácia em exercícios de alta intensidade e curta duração, são mais predispostas a fadiga durante atividade extenuante (29,30).

Destaca-se ainda a heterogeneidade da atrofia dos músculos dos membros inferiores em relação aos músculos dos membros superiores. Após 37 dias de repouso em posição supina não se verificaram alterações na morfologia das fibras ou atividade enzimática das enzimas oxidativas e glicolíticas do músculo deltoide (31). Por outro lado, o volume dos músculos quadríceps e gêmeos (gastrocnémio e sóleo) diminuiu -6,0 e -6,3%, respetivamente, após 8 dias em ambiente espacial (Figura 1). Após longos períodos de viagem, de 112 a 196 dias, os tripulantes mostraram diminuição no volume do músculo gastrocnémio de contração rápida tipo II (-24%) e sóleo de contração lenta tipo I (-20%), com menor diminuição do sóleo. Estes resultados corroboram as afirmações anteriores de que entre os músculos dos membros inferiores, os músculos da região gemelar são os mais suscetíveis a atrofia (32).



*Figura 1 Alterações no volume dos músculos gêmeos em astronautas após viagens espaciais curtas (17 dias) e longas (16-28 semanas) * $\rho < 0.05$ vs gastrocnêmio (32)*

Para além da atrofia dos músculos da perna, a contração voluntária máxima durante a flexão plantar também se reduziu de -0,1 a -37,6% durante 1, 3 e 6 meses de voo espacial.

A consequência predominante da perda muscular observada é a diminuição da força muscular, associada também a diminuição da resistência com maior fadiga muscular. A força muscular máxima diminuiu em 21 e 25% para fibras tipo I e tipo IIa, respetivamente, e a redução da força isométrica, concêntrica e excêntrica foi de aproximadamente 30%.

Outra alteração observada é a do padrão de recrutamento neuronal, com menor controlo da coordenação motora (26,33). Os recetores sensoriais (gravicetores) responsáveis pela representação neural da direção da gravidade em relação ao vetor da gravidade, perdem o seu funcionamento no espaço. Consequentemente, o astronauta recebe menos informação sobre a sua postura (6).

2.1.2) Ossos

Da mesma forma que o músculo não é um tecido estático, o osso é um órgão ativo e dinâmico que tem essencialmente duas funções. Por um lado, a sua estrutura rígida permite o suporte e a proteção mecânica do corpo. Por outro, contribui para a regulação homeostática mineral e hematopoiese. Em ambiente de microgravidade, as forças das quais depende a manutenção da sua integridade, são praticamente inexistentes (10). O alívio da carga sobre o esqueleto resulta num aumento da atividade osteoclástica com reabsorção óssea, distúrbio denominado de “Osteopenia do Voo Espacial”, e que se traduz numa diminuição da densidade mineral óssea (Figura 2).

Alguns dias após a exposição à microgravidade, a excreção urinária de cálcio aumenta em 60-70% e há um aumento dos marcadores de reabsorção óssea no sangue (em 60%) e na urina (34).

A densidade mineral óssea sofre maior alteração nos pontos de maior suporte, como a coluna lombar, trocânteres e colo do fêmur, pélvis, calcâneo e perna, com uma diminuição de 1% por mês (35). Em contraste, os membros superiores mostram diminuição mínima ou nenhuma diminuição da densidade mineral óssea (36).

Adicionalmente, há perda seletiva de osso cortical do colo do fêmur, trocânter e anca com alteração nas propriedades do mesmo, o que condiciona um enfraquecimento ósseo e a suscetibilidade a fraturas (37).

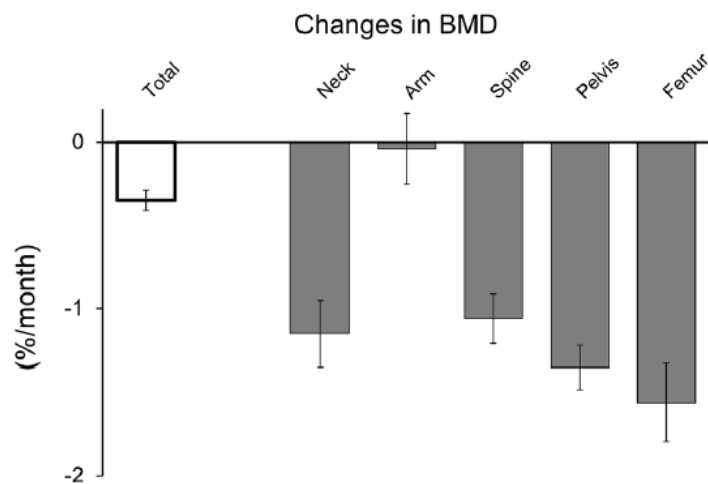


Figura 2 Alterações na densidade mineral óssea (BMD) de várias áreas corporais após 4 a 14.4 meses de viagem espacial. (36)

2.1.3) Antropometria

A perda muscular ocorre precocemente e continua a um menor ritmo após o término da resposta inicial. Após 6 meses no espaço os músculos anti gravíticos diminuem, aproximadamente, 13% (+/- 2%/mês) (34,38,39). Depois de alguns meses no espaço, a perda de músculo e osso pode ser substancial. O ritmo de perda de peso foi estimado em 2.4%/100 dias no espaço (38) (Figura 3).

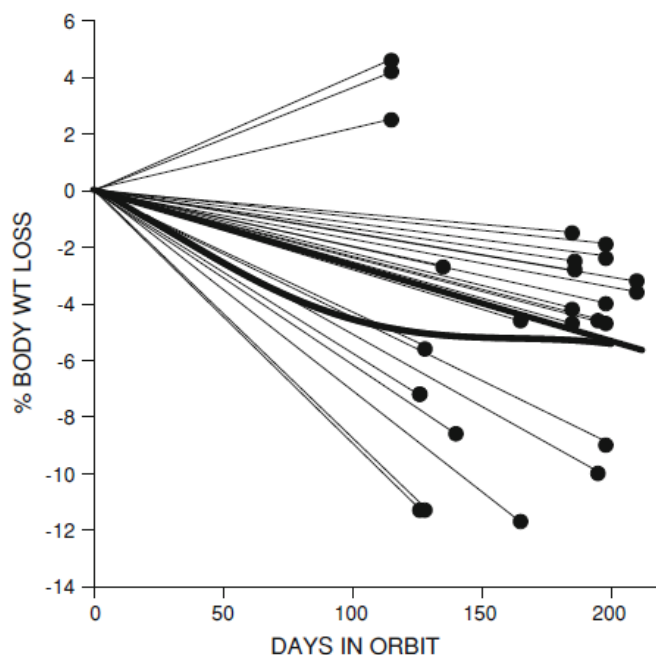


Figura 3 Perda de peso na ISS (38,40)

Na coluna (lombar) existe hiper-hidratação dos discos intervertebrais com maior absorção de água do que na Terra (41). Esta pode estar associada à dor lombar sentida por 68% dos astronautas durante a viagem, apesar da sua curta duração, com resolução nos primeiros 10 dias de voo. Importante referir que todos os astronautas com história de dor lombar prévia desenvolveram dor lombar em voo (42).

Adicionalmente, existe um aumento da estatura corporal de 3 a 7 cm de altura no Espaço, possivelmente associada à descarga dos discos intervertebrais (43).

2.2) Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular é muito versátil na sua capacidade de adaptação a diferentes ambientes e alterações metabólicas. A adaptação fisiológica à alteração postural depende da interligação de vários mecanismos endócrinos e do Sistema Nervoso Central (SNC).

A gravidade é um fator crucial na distribuição de fluidos e na remodelação do sistema cardiovascular. Em posição ortostática, a gravidade determina um padrão de distribuição de fluidos com Pressão Arterial (PA) mais elevada nos membros inferiores (200 mmHg) e menor na cabeça (70 mmHG), relativamente ao coração (100 mmHg). No Espaço, este gradiente hidrostático é perdido.

A redistribuição sanguínea na direção cefálica condiciona uma resposta alterada dos baroreceptores, do sistema nervoso e endócrino (44). O resultado, após poucos minutos de exposição à microgravidade, é o Distúrbio do Movimento Espacial SMS (Space Motion Sickness). Os sintomas têm início na primeira hora de voo, com remissão total nos primeiros 3 dias de viagem, e incluem rubor, anorexia, náuseas, vômitos e sensação de mal-estar (45).

A par destas alterações, ocorrem outros rearranjos fisiológicos em resposta ao deslocamento de fluidos no sentido cefálico. Há deslocamento transcáptilar de fluidos do compartimento intravascular para o extravascular na metade superior do corpo, por aumento da pressão e volume intravascular (46). O resultado é edema facial e periorbital, congestão nasal e sinusal e distensão das veias do pescoço (4).

Tal como sucede com os músculos esqueléticos, a integridade do músculo cardíaco depende da tensão induzida pela gravidade. Em viagens de longa duração, os astronautas perdem massa ventricular o que se traduz por atrofia cardíaca. Para o coração, o trabalho é essencialmente determinado pela força necessária para impulsionar o sangue para as regiões superiores do corpo, contra o gradiente hidrostático induzido pela gravidade (37). Em ambiente de microgravidade, a força de contractilidade necessária para enviar sangue no sentido cefálico e manter a pressão arterial sistólica (PAS) é menor. Assim, há atrofia do coração de -8 a -10% após 10 dias de voo espacial (47), com uma diminuição do volume de ejeção (48).

Também é importante referir as alterações verificadas na dinâmica cardíaca, tais como alterações na frequência cardíaca (FC) e eletrocardiográficas. A FC aumenta significativamente durante a descolagem, entrada em órbita, atividades extra-veiculares (EVA) e reentrada em órbita, apesar de não existir uma elevação dos seus valores basais. O descondicionamento cardiovascular e o stress autonómico são provavelmente as suas causas (12–14).

Avaliações eletrocardiográficas demonstraram a presença de contrações auriculares e ventriculares prematuras em 30% dos astronautas, prolongamento do intervalo QTc e episódios de taquicardia ventricular durante viagens prolongadas (49). Estas alterações podem ser o resultado de um aumento do nível de catecolaminas e do tónus simpático.

2.2.1) Mecanismos reflexos

A redistribuição sanguínea precoce é responsável pela distensão da circulação central, sensível aos mecanoreceptores, que ativam os reflexos reguladores do volume e uma descarga autonómica. Consequentemente, existe vasodilatação e acumulação de sangue nas vísceras e nos tecidos, perda de fluidos renais e de sal.

Relativamente à frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM), foram realizados diversos estudos sobre as alterações nestas variáveis durante o voo espacial, sem resultados conclusivos (50).

O baroreflexo atua de forma sincronizada no coração e na resistência vascular sistêmica para manutenção da pressão arterial.

A modificação da pressão hidrostática a que as paredes vasculares estão sujeitas em ambiente de microgravidade, pode alterar a expressão génica e a morfologia das paredes vasculares, num processo denominado de remodelação endotelial (51). Estas alterações estruturais e adaptações moleculares à microgravidade levam à supressão da resposta vasoconstritora do sistema nervoso autónomo (SNA), reduzindo a resistência vascular sistêmica (52).

Consequentemente, o controlo da PA pode encontrar-se comprometido e o resultado é intolerância ortostática aquando do retorno à gravidade terrestre.

O problema mais consistentemente verificado no período pós voo é a intolerância ortostática, verificada em mais de 64% dos astronautas. Esta é atribuída também ao conjunto das várias adaptações cardiovasculares anteriormente descritas, especialmente, a atrofia cardíaca e a diminuição da complacência ventricular, com incapacidade de manutenção do volume de ejeção (53–56). Consequentemente, o sistema cardiovascular é incapaz de manter a pressão sanguínea adequada na metade corporal superior e surgem sintomas como diaforese, náuseas, pré-síncope e síncope (57).

Noutra perspetiva, o controlo da PA no início da posição ortostática é controlado pelo sistema vestibular. Este sofre descondicionamento durante os voos espaciais, sendo igualmente responsável pela intolerância ortostática observável (58–61).

2.2.2) Mecanismos endócrinos

Os rins constituem uma peça chave na regulação da PA. A redistribuição cefálica do volume sanguíneo no Espaço deveria diminuir a perfusão renal. Por sua vez, a pressão diminuída na artéria renal levaria à libertação de renina e à ativação marcada do Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (SRAA) (50).

Apesar disto, a perfusão renal foi encontrada inalterada no Espaço, juntamente com um aumento da filtração plasmática, diurese e natriurese (62). Importa ter em conta, no entanto, que estudos

recentes revelaram uma redução marcada na diurese e natriurese no espaço com um aumento da norepinefrina, SRAA e hormona antidiurética, por mecanismos desconhecidos (63).

Consequentemente, o ajuste a longo prazo da PA no Espaço é predominantemente dependente do sistema nervoso simpático na medida em que a ativação do SRAA não ocorre por alteração da perfusão renal mas pelo aumento da concentração plasmática de norepinefrina (50).

Após o regresso das missões espaciais, estas adaptações cardiovasculares ao ambiente espacial têm um impacto negativo no funcionamento.

Outras alterações que condicionam uma má adaptação em ambiente terrestre são a diminuição da eritropoietina e da massa de glóbulos vermelhos, diminuição do volume plasmático, aumento do hematócrito e, principalmente, a diminuição da capacidade aeróbica (52).

2.3) Sistema Vestibular

O sistema vestibular é composto por canais semicirculares e órgãos otolíticos. Os canais semicirculares têm perceção da aceleração angular e os órgãos otolíticos da aceleração linear. Assim, os últimos são mais suscetíveis à exposição à microgravidade (64).

Os órgãos otolíticos vestibulares detetam a soma das acelerações lineares e ajudam a regular uma variedade de funções biológicas. Regulam os movimentos oculares (reflexo vestibulo-ocular) (59,65), equilíbrio (o reflexo vestibulo-espinal contribui para a determinação da orientação corporal em relação à gravidade) (66,67) e a atividade dos nervos simpáticos (reflexo vestibulo-simpático). Esta capacidade está também envolvida na regulação da PA, metabolismo do músculo e osso (68–70).

O sistema vestibular assume um papel importante no controlo da PA durante a transição postural através do reflexo vestibulo-cardiovascular. Sob um ambiente gravitacional diferente, a sensibilidade do sistema vestibular pode encontrar-se alterada.

A perda de sensibilidade do reflexo vestibulo-cardiovascular induzida pela exposição prolongada a um ambiente de microgravidade após a viagem espacial, contribui para a intolerância ortostática.

A sobrestimulação parassimpática desencadeada pela atividade vestibular anormal em microgravidade tem o papel crucial neste mecanismo, sendo responsável por náuseas, vômitos e dessensibilização dos baroreceptores.

O processamento e reorganização da nova informação vestibular (mediada pelos otólitos) dos estímulos sensitivos periféricos e dos estímulos visuais ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) é complexa e pode conduzir ao Síndrome de adaptação Espacial (SAS) ou condicionar o Distúrbio do Movimento Espacial SMS (70).

2.3.1) Síndrome de Adaptação Espacial

Durante o período de adaptação à microgravidade, os astronautas estão sujeitos a distúrbios do movimento, coordenação, visão e podem experimentar ilusões de movimento. O conjunto destas respostas fisiológicas ao ambiente de microgravidade constitui o Síndrome de Adaptação Espacial - SAS (57). Destaca-se um subconjunto desta síndrome, o Distúrbio do Movimento Espacial - SMS (Space Motion Sickness), com uma incidência de 35-70% (45).

3. Contramedidas

O principal objetivo da medicina e/ou fisiologia espacial é a manutenção das capacidades físicas dos astronautas, necessárias à execução de tarefas diárias durante as missões, ao funcionamento adequado após a missão e à adaptação a situações de emergência imprevisíveis. Para garantir a manutenção do desempenho físico e da saúde é necessária uma **preparação pré-voo, contramedidas durante o voo e recondicionamento pós-voo**.

O programa da ESA baseia-se na melhor evidência disponível para facultar aos astronautas um programa de treino completo com os três componentes. Para tal, o gabinete de assistência médica à tripulação é composto por um especialista em exercício/cientista desportivo e um fisioterapeuta.

3.1) Preparação pré-voo

A preparação pré-voo tem início entre 1 a 2 anos antes da partida, nas seguintes localizações: Johnson Space Center (JSC) da NASA em Houston - EUA, Gagarin Cosmonaut Training Center (GCTC) em Moscovo - Rússia ou no European Astronaut Centre (EAC) em Colónia - Alemanha (5).

É feito um exame físico inicial com avaliação da força muscular, estabilidade do core, salto, equilíbrio, postura durante a marcha, força de prensão manual, agilidade, flexibilidade e resistência aeróbica. Para além disso, são avaliadas extensivamente eventuais alterações pré-

existentes (6). Adicionalmente, são usadas ecografias para avaliar o tamanho e a capacidade de contração voluntária dos músculos antero-laterais abdominais e dos paraespinhais (71–73). A ecografia permite comparar as medidas antes do voo com o condicionamento feito pós-voo (74).

O programa consiste numa junção de exercícios supervisionados e outros sem supervisão. Os exercícios supervisionados são exercícios típicos de ginásio mas com foco específico na implementação do protocolo de exercício e na habituação, através do treino com réplicas dos equipamentos de contramedidas usados a bordo. O astronauta é familiarizado com o Advanced Resistive Exercise Device (ARED) a fim de praticar e otimizar os movimentos que vão ser executados na ISS, nomeadamente o controlo postural, com especial atenção à região lombossagrada (evitar inclinação pélvica posterior), toraco-lombar (evitar extensão) e cervico-torácica.

O treino de atividades extra-veiculares (EVA) é realizado no Neutral Buoyancy Laboratory (NBL), um tanque de 12.1 metros de profundidade, 61.5 m de comprimento e 31 m de largura, com água à temperatura entre 27° e 30°C, que simula as condições de leveza do espaço. É atualmente o melhor método de treino disponível e é utilizado durante 6 a 8 horas por dia com o fato espacial completo. Existem vários NBL nos EUA e na Rússia mas a maioria das preparações é realizada no Johnson Space Center, no Texas.

3.2) Contramedidas durante o voo

3.2.1) Contramedidas para a atrofia muscular

O foco principal das contramedidas em vigor é a atrofia muscular. Durante a viagem, o astronauta necessita de cumprir 2 a 2.5 horas de exercício diário (aeróbico e de resistência) a fim de atenuar os efeitos negativos da microgravidade no sistema músculo-esquelético.

Em situação de treino normal, a massa muscular aumenta através de um processo de hipertrofia em resposta à atividade contrátil durante o exercício. O exercício é, por isso, um estímulo potente para a remodelação e condicionamento muscular (76). Alterações na carga, frequência e duração da atividade contrátil induzem diferentes adaptações fenotípicas específicas da natureza de cada estímulo na massa muscular. A pertinência de cada tipo de estímulo será abordada em seguida.

Treino de resistência de alta intensidade (iRED e ARED)

O exercício de resistência consiste na repetição de séries de contrações com carga que resultam no recrutamento rápido de fibras musculares tipo 2 e estímulo da síntese muscular proteica (76,77). Quando combinado com uma nutrição adequada, o exercício de resistência melhora a força muscular através de um aumento da área transversal (CSA) de fibras musculares individuais, num

processo denominado hipertrofia (78). Existem duas formas do exercício de resistência aumentar a hipertrofia muscular. A primeira é através do aumento da eficácia de transcrição que é sustentado por um aumento do número de ribossomas que se ligam a um único transcrito de mRNA, resultando numa maior produção proteica por mRNA (79). A segunda é o aumento da capacidade de transcrição, que se refere à regulação positiva do conteúdo ribossomal. O aumento das subunidades que compõem o ribossoma em resposta à estimulação anabólica, em conjunto com a eficácia de transcrição, promove o aumento do tamanho celular (80,81).

Atualmente o treino de resistência de alta intensidade é o modo mais eficaz para manutenção da massa e da força muscular, atenuando os efeitos negativos da microgravidade no sistema músculo-esquelético. Diversos estudos reportaram que até a mínima aplicação de exercício de resistência de alta intensidade prevenia a diminuição da massa muscular e da força nas pernas (82–85). Um estudo com indivíduos saudáveis, em repouso e em posição supina durante 2 semanas, e que executaram exercícios de resistência do extensor do joelho e do tornozelo diariamente, conseguiram manter a taxa de síntese de proteínas dos músculos. O protocolo adotado foi também suficiente para manter a força dinâmica, no entanto, a força isométrica e a ativação neural mantiveram-se reduzidas. Aqueles que não realizaram nenhum tipo de exercício, mostraram uma diminuição da força muscular, da massa e taxa de síntese de proteínas (86,87).

Exercício aeróbico

O exercício aeróbico (exercício de bicicleta e passadeira) é largamente utilizado como contramedida para a manutenção da função cardiovascular, das características metabólicas do músculo e da resposta neuromotora. No entanto, a carga proporcionada é demasiado reduzida para prevenir a atrofia muscular ou induzir hipertrofia muscular no espaço ou em 1g (2).

Evolução dos equipamentos de treino

O exercício de resistência com um componente de contração muscular concêntrica em Volante foi primeiro proposto por Berg and Tesch em 1998 (88). Atualmente, sabe-se que é necessária uma componente de contração muscular excêntrica para a prevenção das modificações na cadeia pesada de miosina e da atrofia miofibrilar (89, 90).

Nos primeiros voos espaciais de longa duração na ISS, em 2000, os equipamentos usados foram a passadeira e a bicicleta estática (exercício aeróbico). Após 6 semanas foi montado o dispositivo resistivo interino (iRED – exercício de resistência) (91,92). O iRED permitia executar oito

exercícios: agachamento, agachamento de uma perna, elevação de calcanhar, elevação de calcanhar de perna única, levantamento de pesos, levantamentos de pesos romenos, filas verticais e filas inclinadas. Apesar disso, não era apropriado para programas de longa-duração (50).

Entre Junho de 2002 e Outubro de 2015 realizou-se um estudo baseado na fisiologia (volume, fisiologia das fibras e anatomia) e performance dos músculos gêmeos (sóleo e gastrocnémio) de astronautas que executaram os exercícios de rotina durante 6 meses na ISS. O objetivo foi avaliar os exercícios disponíveis em órbita, durante a altura em que os mesmos decorreram. A tripulação teve acesso ao *Treadmill with Vibration Isolation System (TVIS)*, *cycle ergometer*, *Cycle Ergometer with Vibration Isolation System (CEVIS)* e *Interim resistive exercise device (IRED)*; o tipo de exercício efetuado como rotina foi ou exercício aeróbico ou exercício de resistência. Os dados mostraram, em ambos os tipos de exercícios, uma diminuição da massa (aumento da densidade dos filamentos finos, diminuição do diâmetro das fibras) e do desempenho (força máxima, energia máxima, velocidade máxima e pico velocidade-força) dos músculos gêmeos. Adicionalmente, houve uma transição das fibras lentas da cadeia pesada da miosina para rápidas, característica associada à descarga muscular. Após 6 meses de voo espacial, os músculos gastrocnémio e sóleo sofreram uma atrofia de -10 e -15%, respetivamente. Houve diminuição do seu pico de energia em 2%, o volume dos músculos gêmeos diminuiu, a força isocinética diminuiu -16 a -31% e a força isométrica também diminuiu -2 a -35% em 4 astronautas, após 6 meses de voo espacial (93). Resumidamente, os dados sugeriram que as medidas em vigor na altura em que o estudo decorreu (passadeira, bicicleta estática e iRED) não eram suficientes para a manutenção do volume ou do desempenho muscular (27,28).

E em 2008 foi inaugurado o Advanced Resistive Exercise Device (ARED) na ISS (Figura 4).

Year	Hardware used by ESA crew on ISS	ESA mission
2000–2009	Treadmill (TVIS, BD-1)	LDM 1–3
2000–2009	Resistive exercise device (iRED)	LDM 1–3
2009–	Treadmill (T2), resistive exercise device (ARED)	LDM 3–8
2013–	Treadmill BD-2	LDM 6–8
2001–	Cycle ergometer (CEVIS, VELO)	LDM 1–8

Figura 4 Visão global dos equipamentos disponíveis na ISS

Assim, surgiu o ARED, um novo equipamento que proporcionava um treino de alta resistência e contrações com um alcance, sobre uma gama de movimento mais vasta a fim de mimetizar aquela que ocorre em ambiente terrestre (27,28). Atualmente o ARED é usado para treino de força e carga sobre as estruturas músculo-esqueléticas.

O ARED é composto por cilindros de vácuo de resistência ajustável associados a um sistema de volante a fim de simular os exercícios sem carga em gravidade e trabalhar os grupos musculares principais incluindo squats, dead lifts, and calf raises. Este permite executar nove exercícios adicionais ao iRED: agachamento de costas, agachamento sumo, levantamento de peso sumo, shrugs, shoulder press, bench press, bicep curl, triceps extension, e single-arm row (40). O iRED tinha um máximo de carga equivalente a 1337 N e a força excêntrica era 60-80% da concêntrica. O ARED tem uma carga maior, de 2675 N, e a força excêntrica é 90% da concêntrica (40). Assim, o ARED tem capacidade para oferecer maior resistência (273 kg) em comparação com o iRED (136 kg), para além de permitir a aplicação de resistência sobre uma gama de movimentos mais ampla e proporcionar maior carga muscular excêntrica (91).

Com a introdução do ARED, houve melhoria na força isocinética dos músculos da coxa (ex. -9 a -20% com o iRED e -4 a -15% com ARED) durante expedições de 60-190 dias, apesar de não ter alcançado significado estatístico (94). Este dispositivo de uso fácil pela tripulação, mostrou também um aumento da massa muscular após voo (37). Apesar dos benefícios do uso do ARED, as alterações na visão têm-se tornado uma preocupação. O aumento da pressão sanguínea causado pelo exercício de resistência de máxima intensidade pode ter relação com as alterações intraoculares que ocorrem associadas à congestão venosa e à pressão intracraniana elevada (95,96).

É importante ter em mente as consequências negativas do exercício inapropriado e em excesso no voo espacial. Durante a viagem, muitos tripulantes têm um balanço calórico negativo e o consumo calórico extra dos programas de exercício podem contribuir para o descondicionamento músculo-esquelético. Adicionalmente, os exercícios de alta intensidade podem contribuir para o stress pré-existente. Uma estratégia possível para melhorar a complacência da tripulação será a criação de um ambiente virtual durante a atividade física.

Fatos de carga elástica (Penguin suit)

Introduzido pelos cientistas espaciais Russos, consiste num fato envolvente de todo o corpo com bandas elásticas incorporadas a fim de manter uma tensão que permite o alongamento dos músculos anti gravíticos (2).

A eficácia dos fatos Penguin na prevenção da atrofia muscular durante o exercício, foi estudada com uma amostra pequena de pessoas (n=4), em repouso na posição supina durante 120 dias. O resultado foi a manutenção do tamanho das fibras do músculo sóleo após utilização durante 10h por dia, com carga moderada. Por outro lado, 3 sujeitos sem uso de carga sobre os músculos extensores do tornozelo mostraram atrofia do sóleo (97). Apesar da pequena amostra, os resultados

são promissores e atualmente são usados por astronautas da ESA durante 8 a 12h diariamente e durante exercícios na passadeira. A carga resistente dos fatos Penguin consiste em 70% da massa corporal em +1G (2).

Estimulação muscular elétrica (Electrical Muscle Stimulation - EMS)

O uso de estimulação elétrica dos músculos (EMS) foi testado como contramedida contra a atrofia muscular durante um estudo de 30 dias em repouso na posição supina (98). Nesta investigação, 3 sujeitos saudáveis foram tratados unilateralmente com EMS (60 Hz de frequência, 0.30 ms largura de pulso, 4 s duração) 2 vezes por dia a cada 3 dias. Os resultados indicaram uma diminuição menos acentuada nos parâmetros de força e massa muscular do membro estimulado com EMS. O seu uso aumentou o fluxo de sangue muscular, as capacidades oxidativas e a capacidade máxima de geração de força, com melhoria na microcirculação e melhoria na função. Apesar destes resultados apontarem para uma atenuação da atrofia muscular e da falta de força pela EMS, não demonstraram a prevenção das mesmas. No entanto, a alta corrente de estimulação que requer é desconfortável e pode estar associada à ocorrência de contrações dolorosas. Atualmente, esta contramedida é apenas usada pelos Russos (98).

Terapêutica Hormonal

A terapêutica hormonal está em fase de investigação.

O fator de crescimento semelhante à Insulina (IGF-1) foi estudado como potencial solução para a atrofia muscular em microgravidade. Apesar dos níveis baixos de IGF-1 estarem associados a atrofia muscular em várias condições (99), em ratos transgênicos com sobre expressão de IGF-1 humano, não foi verificado um efeito protetor (100). Consequentemente, apesar da evidência das hormonas de crescimento e IGF-1 poderem contribuir para a manutenção da CSA muscular, são necessários mais estudos para esclarecer a sua pertinência na prevenção da atrofia muscular.

Inicialmente desenvolvidos com propósito médico, os esteroides anabólicos difundiram-se como forma de obter força, resistência e massa muscular suprafisiológica em atletas.

Existe um largo número de esteroides anabólicos que partilham os seguintes efeitos na massa muscular:

- Aumento das células satélite e número dos mionúcleos levando a uma área mitocondrial maior e menor razão núcleo-citoplasma (101)
- Aumento da capacidade aeróbica máxima (VO₂max) (102)
- Aumento da síntese proteica (103)

- Diminuição da fragmentação proteica (103)
- Retenção de nitrogénio (103)
- Aumento dos glóbulos vermelhos e conseqüente aumento da entrega de oxigénio aos músculos (104,105)

A administração de quantidades suprafisiológicas de Testosterona demonstrou aumento da massa muscular e da força, não deixando dúvidas do seu efeito anabólico. Dada esta capacidade, a testosterona foi proposta como contramedida para a atrofia muscular e diminuição da força (106,107). No entanto, num estudo de 28 dias em repouso em posição supina, a administração de testosterona a 10 adultos jovens do sexo masculino preservou o balaço proteico mas não a força muscular. Pode então concluir-se que na ausência de atividade ambulatoria diária, a testosterona administrada não aumentava ou preservava a força muscular (108).

Presentemente encontra-se em fase de estudo com animais (ratos) a procura de um novo químico que minimize os efeitos adversos e maximize os efeitos anabólicos.

3.2.2) Contramedidas para a diminuição da densidade óssea/desmineralização

Tradicionalmente, eram efetuados exercícios na bicicleta estática e, mais recentemente, na passadeira (exercício aeróbico). Porém, o exercício aeróbico isoladamente, sem gravidade artificial, era insuficiente para a redução da desmineralização (27). A causa mais provável seria a necessidade de uma maior magnitude de forças de carga. Assim, o treino de resistência isocinético (1h por dia durante 1 mês) foi demonstrado mais eficaz na redução da excreção do cálcio do que os anteriormente descritos.

Exercício aeróbico associado a Gravidade Artificial

A associação de exercício aeróbico em posição supina com a LBNP (*Lower Body Negative Pressure*) reproduz o stress músculo-esquelético e cardiovascular encontrado em +1G.

A LBNP consiste numa câmara selada ao nível da crista ilíaca que aplica uma pressão mais baixa do que a pressão atmosférica normal, na metade inferior do corpo. A pressão da câmara aumenta o transporte de fluidos transcapilares através da queda na pressão do fluido intersticial e do volume plasmático dos membros inferiores. O resultado é um deslocamento de fluidos em direção à metade inferior do corpo (53,109)

Associada às forças inerciais produzidas durante a corrida, proporciona uma resistência repetitiva nos ossos longos. É potencialmente uma contramedida eficaz, apesar de serem necessárias mais avaliações em microgravidade (50).

Fatos de carga elástica (Fato Penguin)

A carga resistente dos fatos Penguin, usados no dia-a-dia e em exercícios na passadeira, reproduz 70% da massa corporal em +1G com a criação de tensão sobre o eixo dos ossos longos (2).

Treino de resistência

Até 2009, apesar do uso do iRED, a densidade mineral óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo (CMO) permaneceram diminuídos na pélvis e na anca (em -6 a -12%) em viagens de 4-5 meses. Com o uso do ARED, os parâmetros da DMO e CMO da pélvis e da anca não sofreram alterações significativas em relação aos valores antes do voo espacial. No entanto, a DMO e a CMO da coluna vertebral lombar diminuíram significativamente, em -0,2 a 5%, com o uso de qualquer um dos equipamentos.

Suplementação dietética

A dieta da tripulação está suplementada com mais de 1000 mg/dia de cálcio, Vitamina D3 (110) 400-800 UI/dia e Bifosfonatos orais (Alendronato). Os bifosfonatos ligam-se aos cristais de cálcio e inibem a reabsorção óssea osteoclástica. Para além disso, atrasam a perda óssea, melhoram a densidade mineral óssea e reduzem as taxas de fraturas (111,112). Devem ser iniciados 3 semanas antes da viagem e durante toda a sua duração, com 70 mg/semana, que é dose de tratamento da osteoporose. ARED associado a bifosfonatos manteve a densidade mineral óssea e o conteúdo mineral ósseo durante viagens espaciais de 4.5 a 6.2 meses (Figura 5). Todavia, o uso de bifosfonatos é controverso por estar relatada a osteonecrose da mandíbula como uma complicação séria associada (113).

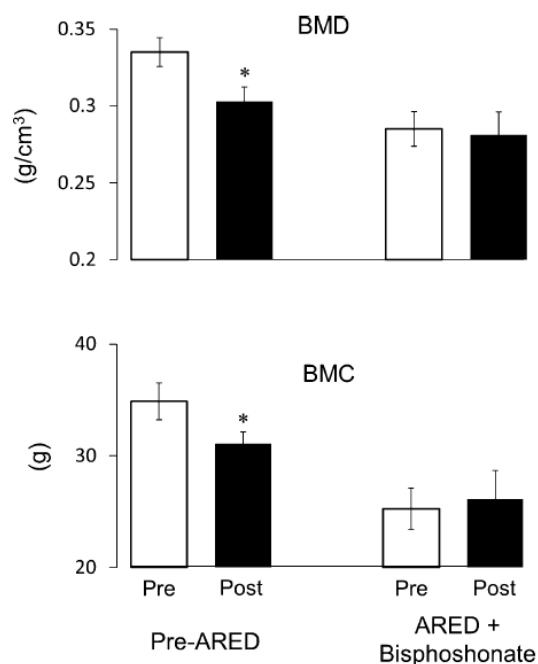


Figura 5 Densidade mineral óssea (BMD) e conteúdo mineral ósseo (BMC) da anca antes e após 4.5 a 6.2 meses de viagem espacial. Os valores comparam astronautas que voaram antes do ARED ser implementado como contramedida (pre-ARED) e de astronautas que utilizaram a combinação de ARED e Bifosfonatos (ARED + Biphoshonate) (7).

Dispositivos de vibração

A Estimulação de Impulso e Dispositivos de Vibração consistem numa forma de fornecer uma carga repetitiva sobre o eixo dos ossos longos. Os dispositivos de vibração promovem o aumento da massa esquelética, havendo uma melhoria da densidade mineral óssea por aumento da deposição óssea com diminuição da reabsorção. Um dos impasses na implementação destes equipamentos é a dificuldade em incorporar tais mecanismos num plano de exercícios fácil e eficaz (114,115).

3.2.3) Contramedidas para o descondicionamento cardiovascular

A baixa eficácia das medidas previamente utilizadas para mitigar as alterações cardiovasculares deve-se possivelmente à prática de exercício + 1Gz convencional de intensidade moderada. Por outro lado, o treino intensivo frequente (pelo menos 3 dias por semana) mostrou-se o método mais eficaz na proteção da capacidade aeróbica em modelo de repouso em posição supina (116). Durante a quarta missão do Skylab houve um aumento de 8% no VO₂ máximo ao longo de 79-83 dias, o que reflete a capacidade do exercício de esforço máximo de reverter as diminuições no VO₂ máximo.

Exercício aeróbico

Para manter a resistência cardiovascular são utilizadas a bicicleta estática e a passadeira.

Bicicleta Estática

Apesar de não ser altamente eficaz, está associada a diversas vantagens: capacidade de medir o trabalho realizado, capacidade de controlar facilmente a resistência e eficácia em programas relacionados especificamente com o VO₂ max. Existem dois modelos disponíveis: a Bicicleta Estática com Sistema de Isolamento de Vibrações CEVIS (Cycle Ergometer with Vibration Isolation System), que fornece uma carga e trabalho de 25 a 350 Watts, e a VELO, uma bicicleta estática russa de 100 a 250 Watts.

Passadeira

O uso da passadeira é mais difícil e requer mais trabalho em microgravidade (o custo energético de corrida em microgravidade e a estabilização).

A corrida em passadeira foi realizada pela tripulação do USOS (United States On-Orbit Segment-incluindo astronautas da ESA) na TVIS (Treadmill with Vibration Isolation System), uma passadeira com isolamento de vibração e sistema de estabilização (aceleração máxima de 16 km/h), até 2009. Após essa data, começaram a ser usadas as passadeiras de 2ª geração (denominadas “T2” ou “COLBERT”, com uma aceleração máxima de 20.4 km/h) e a BD-2 (20 km/h) (117–119).

3.2.4) Contramedidas para a intolerância ortostática

Apesar de apenas parcialmente eficaz na eliminação da intolerância ortostática, o treino de resistência promove um aumento do volume do sangue. O aumento do volume sanguíneo, contribui para uma diminuição da tolerância ortostática.

Após um estudo de 30 dias verificou-se manutenção do volume sangue mas, apesar disso, ainda se manteve a intolerância ortostática.

Gravidade artificial

A combinação de exercício de resistência com uma forma de gravidade artificial poderia colmatar as falhas do exercício em isolado. A gravidade artificial, alcançada através de um sistema de centrifugação, cuja força mimetize a ação da força gravítica da Terra, foi proposta pela primeira

vez como uma contramedida pelo cientista Tsiolkovsky, há mais de 100 anos. Através de ergometers de contra-rotação, seria possível restaurar as funções cardiovasculares e assim contrariar a intolerância ortostática. No entanto verificam-se algumas limitações, pois requerem um espaço amplo e um equilíbrio de massa controlado pelo computador, estando também associado ao efeito de Coriolis.

Posteriormente foram implementados no espaço vários sistemas para estudos em animais. Mas o fornecimento de gravidade artificial contínua através da rotação da aeronave aumenta significativamente o custo e compromete a segurança (109,120,121). Como alternativa, surgiu uma centrifugadora de menores dimensões e que possibilita uma exposição à gravidade intermitente, e acionada pela força humana. É uma centrifugadora de curto alcance, sofá duplo com um equipamento de avaliação fisiológica integrado e de baixo custo. Esta mostrou-se muito útil no condicionamento da tolerância ortostática, conseguido através do aumento da capacidade de resposta do sistema nervoso simpático ao stress ortostático (122). Todavia, os sistemas de curto alcance estão associados a altas taxas de rotação que por sua vez requerem adaptação inicial ao efeito de Coriolis.

Exercício em gravidade artificial

Atualmente, a LBNP (30 – 50 mmHg) é usada pelos Russos durante 4 horas por dia, associada a uma sobrecarga de água e ingestão salina, realizada através da administração de 1 litro de solução salina isotônica. O resultado é uma diminuição do ritmo cardíaco e um aumento da pressão arterial sistólica, com a manutenção do volume plasmático, em comparação com astronautas sem LBNP durante o teste de tolerância ortostática (123,124). Este programa é assim vantajoso na prevenção da intolerância ortostática após o regresso (123).

3.2.5) Contramedidas para o distúrbio do movimento espacial

A primeira medida a tomar passa pela educação da tripulação. Os astronautas são instruídos a tomar medidas a fim de evitar estímulos que possam desencadear os distúrbios. A orientação para um ponto de referência visual vertical durante o voo e a minimização da rotação do corpo e dos movimentos de cabeça rápidos durante os primeiros 1 a 3 dias provaram ser benéficos.

No entanto, as intervenções farmacológicas são a forma mais eficaz de prevenção. Inicialmente era utilizada a combinação de 0.4 mg de Escopolamina com 0.5 mg de Dextroanfetamina (Scopedex) de atuação no sistema nervoso central, com alívio das náuseas e dos vômitos. A escopolamina é um inibidor competitivo dos recetores muscarínicos para a acetilcolina, com

propriedades antieméticas, através do bloqueio da transmissão do impulso colinérgico do núcleo vestibular para os centros do SNC e da formação reticular para o centro do vômito. A dextroanfetamina é um simpáticomimético que promove a libertação de dopamina e norepinefrina na fenda pré-sináptica. No entanto, só houve diminuição dos sintomas em alguns casos, e mesmo estes sofreram recaída.

Introduziu-se então, a toma de 25 mg de Prometazina com 5 mg de Dextroanfetamina (PhenDex) nas horas antes do lançamento em tripulantes suscetíveis, como profilaxia. A prometazina é um antagonista dos recetores centrais de histamina (H1) de 1ª geração, que bloqueia competitivamente os recetores sem bloquear a secreção da histamina, com efeito antiemético. O tratamento mais eficaz encontrado e que se usa atualmente constitui na administração parental de Prometazina (25-50 mg). A manutenção da hidratação é essencial enquanto os sintomas persistirem. A suscetibilidade é altamente variável, tal como o sucesso das intervenções, que é difícil de prever (125).

3.2.6) Programa durante o voo

O treino da tripulação da ESA durante uma missão inclui 3 fases, cuja duração varia com a duração da viagem e as particularidades adaptativas e de resposta de cada tripulante (126).

Geralmente, a Fase de Adaptação (ou fase 1) tem uma duração de 2 a 3 semanas. O primeiro treino é levado a cabo ao segundo dia de chegada à ISS, tem a duração máxima de 1h, e a partir daí há um aumento até às 2.5h programadas. Durante esta fase são usadas a bicicleta estática, a passadeira e os equipamentos de exercício de resistência com 4–5 sessões por cada equipamento por semana, cuja intensidade começa baixa e aumenta progressivamente.

Na Fase Principal (ou fase 2) as cargas de treino dos exercícios de resistência são aumentadas em 3-5% por semana enquanto o aumento dos outros exercícios é variável por depender do desempenho de cada tripulante. O objetivo das cargas de treino é o aumento de 80% ou mais da capacidade máxima individual estabelecida no treino pré-voo. Esta fase tem a duração de 130 a 150 dias.

A Fase de Preparação para a Reentrada (Fase 3) decorre nas últimas 3 a 4 semanas de missão na ISS. As cargas de treino são mantidas altas e há aumento do foco no exercício de resistência e corrida em passadeira, já sem a bicicleta estática. Se possível, são implementadas cargas maiores, com cuidado para manter a postura correta e evitar lesões.

O tempo de exercício programado para todos os astronautas é 2.5 horas por dia, incluindo instalação, arrumação e higiene, sendo o tempo efetivo de treino de 1.5 horas por dia. Os astronautas europeus fazem exercício 7 dias por semana e o objetivo total são 6-7 sessões de resistência e 4-7 sessões cardiovasculares por semana. O feedback de cada tripulante durante a missão é usado para ajustar as prescrições de exercício e adaptar o seu programa de exercício (1).

3.3) Programa de condicionamento pós-voos da Agência Espacial Europeia (ESA)

Com o regresso à atmosfera da Terra há uma reintrodução abrupta num ambiente de gravidade e é necessária uma readaptação imediata dos astronautas. A sua adaptação ao ambiente de microgravidade, que ocorre durante os 6 meses de missão, predispõe a fraqueza, atrofia e alterações neuro-vestibulares (náuseas, alterações do equilíbrio) à chegada.

Os princípios subjacentes ao programa são: restaurar o controlo postural, muscular e o equilíbrio; treinar a postura e o seu alinhamento; garantir que o treino do controlo motor e o alinhamento postural antecedem o treino de força. O objetivo fundamental é o retorno ao nível de condição física antes da viagem ao espaço (6).

O programa é implementado 1 dia após o regresso e tem a duração de 21 dias. Este consiste em sessões de 2 horas durante 3 semanas. A primeira hora é dedicada à fisioterapia e a segunda ao treino físico com um cientista desportivo. A terapia desportiva inclui treino em ambiente aquático e sessões no ginásio. Com a progressão do programa, mais tempo é passado no ginásio e menos em ambiente aquático. Importante destacar que os exercícios são individualizados e, por isso, variam em tempo e intensidade (5).

O seu foco é corrigir alterações na performance induzidas pela adaptação à microgravidade, evitar consequências nefastas a curto e a longo prazo (ex. dor lombar) e prevenir os efeitos a longo prazo no sistema músculo-esquelético (6).

Os locais de treino são o Johnson Space Center (JSC) da NASA em Houston, EUA, o Gagarin Cosmonaut Training Center (GCTC) em Moscovo, Rússia e o European Astronaut Centre (EAC) em Colónia, Alemanha (5).

3.4) Avaliação médica e de condição física dos astronautas (Astronaut Fitness Assessment-AFA)

As avaliações são realizadas 52 dias antes da partida, 4 a 6 dias após regresso e 21 dias após regresso para abranger as alterações na condição física induzidas pelo voo espacial e o resultado da eficácia do programa de condicionamento (5).

Todos os membros da ESA são submetidos a avaliações médicas standard antes e após as missões de longa duração (entre 30 dias e 6 meses, aproximadamente) na Estação Espacial Internacional. Durante o período de condicionamento de 21 dias após a viagem, as avaliações são feitas 2 vezes por dia e incluem avaliação da condição física, avaliação da capacidade aeróbica e da força muscular isocinética. Os objetivos da avaliação são proporcionar ao especialista responsável pelo planeamento de treino um feedback de desempenho e contribuir para a documentação do programa de condicionamento (5). O AFA da Agência Espacial Europeia inclui 10 testes dirigidos à força muscular, flexibilidade, equilíbrio e desempenho cardiovascular (127).

4. Conclusão

A viagem espacial (ou seja, a exposição à microgravidade) condiciona alterações nos vários sistemas do corpo humano. As referidas alterações são adaptações fisiológicas do organismo que, após retorno ao ambiente gravitacional da Terra, não são reversíveis e tornam-se portanto desfavoráveis.

Estas alterações incluem a atrofia muscular com diminuição da força, a descoordenação neuromuscular e a perda óssea com excreção urinária de cálcio imediata. O coração também sofre atrofia e há diminuição do volume plasmático. A disfunção na integração dos estímulos aferentes do baroreflexo está relacionada com a hipovolémia, a resistência vascular diminuída e as respostas hipoadrenérgicas, cujo resultado é a intolerância ortostática. Há também um declínio da função otolítica. Estas são modificações que podem ser parcial ou totalmente prevenidas e mitigadas com recurso a exercícios, intervenções farmacológicas e alterações comportamentais que fazem parte do programa de treino, descrito no corpo do texto.

Outra perspetiva importante da adaptação do corpo humano às condições da viagem espacial é a sua relevância na saúde humana em geral. De facto, a exposição à microgravidade afeta somente um pequeno número de pessoas, no regresso à Terra. No entanto, a fisiopatologia subjacente aos processos a que o sistema neuromuscular está sujeito na ausência de gravidade estabelece um paralelismo com patologias que ocorrem na Terra. Populações de pacientes na Terra com doenças neuromusculares, pacientes geriátricos, doentes críticos nos cuidados intensivos ou doentes em acamamento prolongado sofrem descondicionamento. Nas doenças neuromusculares há atrofia muscular primária e secundária bem como alterações na proprioceção. A atrofia muscular secundária é crónica e de longa duração, constituindo um bom modelo de comparação com o descondicionamento induzido pela microgravidade.

Adicionalmente, condições como a dor lombar e a prática de desporto de alta competição abrangem efeitos específicos no sistema neuromuscular que partilham algumas semelhanças com alterações sofridas pelos astronautas.

Por último, e numa perspetiva de futuro mais ou menos longínquo em que o turismo espacial irá emergir e adquirir dimensão, o conhecimento em medicina espacial terá cada vez mais relevância e tornar-se-á uma necessidade para os clínicos na Terra.

5. Anexos

Descrição do Modelo de repouso na posição supina (*Bed Rest*)

O repouso prolongado na posição supina, em inclinação cefálica inferior, é o modelo mais vulgarmente utilizado na atualidade para simular a fisiologia do descondicionamento provocado pelo voo espacial no corpo humano.

O protocolo do modelo consiste no repouso numa cama na posição supina, com a cabeceira a -6 graus (imita o deslocamento de fluidos) e com uma duração variável entre dias e meses (128).

É especialmente usado na simulação dos efeitos da microgravidade nos sistemas músculo-esquelético e cardiovascular, e seu uso permitiu o desenvolvimento de contramedidas para a perda muscular, atrofia cardíaca, muscular e intolerância ortostática.

No entanto, como modelo de simulação de microgravidade em ambiente terrestre apresenta algumas limitações, dado ser difícil a reprodução da interação entre os sistemas músculo-esquelético e cardiovascular e ser menos fidedigno em termos de outras alterações fisiológicas, tais como o deslocamento de fluidos (129).

6. Referências Bibliográficas

1. Petersen N, Jaekel P, Rosenberger A, Weber T, Scott J, Castrucci F, et al. Exercise in space: the European Space Agency approach to in-flight exercise countermeasures for long-duration missions on ISS. *Extreme Physiology & Medicine* [Internet]. Dezembro de 2016 [citado 26 de Fevereiro de 2019];5(1). Disponível em: <http://extremephysiolmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13728-016-0050-4>
2. Narici MV, de Boer MD. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth. *European Journal of Applied Physiology*. Março de 2011;111(3):403–20.
3. Moore AD, Downs ME, Lee SMC, Feiveson AH, Knudsen P, Ploutz-Snyder L. Peak exercise oxygen uptake during and following long-duration spaceflight. *Journal of Applied Physiology*. Agosto de 2014;117(3):231–8.
4. Kirsch KA, Baartz F-J, Gunga H-C, Rucker L, Wicke HJ, Bunsch B. Fluid shifts into and out of superficial tissues under microgravity and terrestrial conditions. *The Clinical Investigator* [Internet]. Setembro de 1993 [citado 28 de Fevereiro de 2019];71(9). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00209721>
5. Petersen N, Lambrecht G, Scott J, Hirsch N, Stokes M, Mester J. Postflight reconditioning for European Astronauts – A case report of recovery after six months in space. *Musculoskeletal Science and Practice*. Janeiro de 2017;27:S23–31.
6. Lambrecht G, Petersen N, Weerts G, Pruett C, Evetts S, Stokes M, et al. The role of physiotherapy in the European Space Agency strategy for preparation and reconditioning of astronauts before and after long duration space flight. *Musculoskeletal Science and Practice*. Janeiro de 2017;27:S15–22.
7. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *The Journal of Physiological Sciences*. Março de 2017;67(2):271–81.
8. Globus RK, Morey-Holton E. Hindlimb unloading: rodent analog for microgravity. *Journal of Applied Physiology*. 15 de Maio de 2016;120(10):1196–206.
9. Watenpaugh DE. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion. *Journal of Applied Physiology*. 15 de Abril de 2016;120(8):904–14.
10. Joseph J. Locomotor System. Em: Hamilton WJ, editor. *Textbook of Human Anatomy* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1976. p. 19–200. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-349-06486-1_2
11. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation*. 6 de Agosto de 2002;106(6):730–4.
12. Anken RH, Rahmann H. Gravitational Zoology: How Animals Use and Cope with Gravity. Em: Horneck G, Baumstark-Khan C, editores. *Astrobiology: The Quest for the Conditions of Life* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 315–33. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-642-59381-9_21
13. Stein TP. Weight, muscle and bone loss during space flight: another perspective. *Eur J Appl Physiol*. Setembro de 2013;113(9):2171–81.

14. Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Abril de 1996;270(4):E627–33.
15. Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness. *Journal of Bone and Mineral Research*. 3 de Dezembro de 2009;8(12):1433–8.
16. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS Journal*. Setembro de 2013;280(17):4294–314.
17. Fitts RH, Widrick JJ. Muscle mechanics: adaptations with exercise-training. *Exerc Sport Sci Rev*. 1996;24:427–73.
18. Gollnick PD, Sjodin B, Karlsson J, Jansson E, Saltin B. Human soleus muscle: A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 1974;348(3):247–55.
19. Burke RE. *Motor Units: Anatomy, Physiology, and Functional Organization*. Em: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [citado 2 de Março de 2019]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp010210>
20. Suzuki A, Tamate H. Distribution of myofiber types in the hip and thigh musculature of sheep. *Anat Rec*. Maio de 1988;221(1):494–502.
21. Armstrong RB, Saubert CW, Seeherman HJ, Taylor CR. Distribution of fiber types in locomotory muscles of dogs. *American Journal of Anatomy*. Janeiro de 1982;163(1):87–98.
22. Smith JL, Edgerton VR, Betts B, Collatos TC. EMG of slow and fast ankle extensors of cat during posture, locomotion, and jumping. *J Neurophysiol*. Maio de 1977;40(3):503–13.
23. LeBlanc A, Rowe R, Schneider V, Evans H, Hedrick T. Regional muscle loss after short duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med*. Dezembro de 1995;66(12):1151–4.
24. Grigoriev AI, Egorov AD. Physiological aspects of adaptation of main human body systems during and after spaceflights. *Adv Space Biol Med*. 1992;2:43–82.
25. Whedon GD, Lutwak L, Reid J, Rambaut P, Whittle M, Smith M, et al. Mineral and nitrogen metabolic studies on Skylab orbital space flights. *Trans Assoc Am Physicians*. 1974;87:95–110.
26. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle. *J Appl Physiol*. Agosto de 2000;89(2):823–39.
27. Fitts RH, Trappe SW, Costill DL, Gallagher PM, Creer AC, Colloton PA, et al. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *J Physiol (Lond)*. 15 de Setembro de 2010;588(Pt 18):3567–92.
28. Trappe S, Costill D, Gallagher P, Creer A, Peters JR, Evans H, et al. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *J Appl Physiol*. Abril de 2009;106(4):1159–68.
29. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J Exp Biol*. Setembro de 2001;204(Pt 18):3201–8.

30. Baldwin KM, Haddad F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J Appl Physiol*. Janeiro de 2001;90(1):345–57.
31. Desplanches, Hoppeler, Mayet, Denis, Claassen, Ferretti. Effects of bedrest on deltoideus muscle morphology and enzymes. *Acta Physiologica Scandinavica*. Fevereiro de 1998;162(2):135–40.
32. Belavý DL, Miokovic T, Armbrecht G, Richardson CA, Rittweger J, Felsenberg D. Differential atrophy of the lower-limb musculature during prolonged bed-rest. *European Journal of Applied Physiology*. Novembro de 2009;107(4):489–99.
33. Nicogossian AE, Williams RS, Huntoon CL, Doarn C, Polk JD, Schneider VS, editores. *Space physiology and medicine: from evidence to practice*. Fourth edition. New York: Springer; 2016. 509 p.
34. Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International Space Station. *J Nutr*. Março de 2005;135(3):437–43.
35. LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Março de 2007;7(1):33–47.
36. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Dezembro de 2000;1(2):157–60.
37. Hargens AR, Bhattacharya R, Schneider SM. Space physiology VI: exercise, artificial gravity, and countermeasure development for prolonged space flight. *European Journal of Applied Physiology*. Setembro de 2013;113(9):2183–92.
38. Matsumoto A, Storch KJ, Stolfi A, Mohler SR, Frey MA, Stein TP. Weight loss in humans in space. *Aviat Space Environ Med*. Junho de 2011;82(6):615–21.
39. Smith SM, Davis-Street JE, Feserman JV, Smith MD, Rice BL, Zwart SR. Nutritional status changes in humans during a 14-day saturation dive: the NASA Extreme Environment Mission Operations V project. *J Nutr*. Julho de 2004;134(7):1765–71.
40. Smith SM, Heer MA, Shackelford LC, Sibonga JD, Ploutz-Snyder L, Zwart SR. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: Evidence from biochemistry and densitometry. *Journal of Bone and Mineral Research*. Setembro de 2012;27(9):1896–906.
41. Belavy DL, Adams M, Brisby H, Cagnie B, Danneels L, Fairbank J, et al. Disc herniations in astronauts: What causes them, and what does it tell us about herniation on earth? *European Spine Journal*. Janeiro de 2016;25(1):144–54.
42. Pool-Goudzwaard AL, Belavý DL, Hides JA, Richardson CA, Snijders CJ. Low Back Pain in Microgravity and Bed Rest Studies. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 1 de Junho de 2015;86(6):541–7.
43. Green DA, Scott JPR. Spinal Health during Unloading and Reloading Associated with Spaceflight. *Front Physiol* [Internet]. 18 de Janeiro de 2018 [citado 30 de Março de 2019];8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778142/>
44. E KV, V CV. Blood pressure and oxygenation in different cardio vascular compartments of a normal man during postural exposures [Internet]. *Aviation Space & Environmental Medicine*. 1980 [citado 2 de Abril de 2019]. Disponível em: <https://eurekamag.com/research/004/849/004849776.php>

45. Homick JL. Space motion sickness. *Acta Astronaut.* Outubro de 1979;6(10):1259–72.
46. Corrections to «Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D. Plasma and Blood Volume in Space.» *Am J Med Sci* 2007;334:80-85. *The American Journal of the Medical Sciences.* Setembro de 2007;334(3):234.
47. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* Agosto de 2001;91(2):645–53.
48. Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation.* 15 de Julho de 1997;96(2):517–25.
49. D’Aunno DS, Dougherty AH, DeBlock HF, Meck JV. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *Am J Cardiol.* 15 de Fevereiro de 2003;91(4):494–7.
50. Demontis GC, Germani MM, Caiani EG, Barravecchia I, Passino C, Angeloni D. Human Pathophysiological Adaptations to the Space Environment. *Front Physiol.* 2017;8:547.
51. Zhang L-F. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? *Journal of Applied Physiology.* Dezembro de 2001;91(6):2415–30.
52. Hughson RL, Shoemaker JK, Blaber AP, Arbeille P, Greaves DK, Pereira-Junior PP, et al. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol.* Março de 2012;112(5):719–27.
53. Buckey JC, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol.* Julho de 1996;81(1):7–18.
54. Fritsch-Yelle JM, Whitson PA, Bondar RL, Brown TE. Subnormal norepinephrine release relates to presyncope in astronauts after spaceflight. *J Appl Physiol.* Novembro de 1996;81(5):2134–41.
55. Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, deBlock HF, Mills PJ, Robertson D, et al. Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension: low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Abril de 2004;286(4):H1486-1495.
56. Waters WW, Ziegler MG, Meck JV. Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol.* Fevereiro de 2002;92(2):586–94.
57. Stewart LH, Trunkey D, Rebagliati GS. Emergency medicine in space. *The Journal of Emergency Medicine.* Janeiro de 2007;32(1):45–54.
58. Hallgren E, Migeotte P-F, Kornilova L, Delière Q, Fransen E, Glukhikh D, et al. Dysfunctional vestibular system causes a blood pressure drop in astronauts returning from space. *Sci Rep.* 16 de Dezembro de 2015;5:17627.
59. Hallgren E, Kornilova L, Fransen E, Glukhikh D, Moore ST, Clément G, et al. Decreased otolith-mediated vestibular response in 25 astronauts induced by long-duration spaceflight. *Journal of Neurophysiology.* Junho de 2016;115(6):3045–51.
60. Morita H, Abe C, Tanaka K. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex. *Scientific Reports [Internet].* Dezembro de 2016 [citado 27 de Fevereiro de 2019];6(1). Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep33405>

61. Yates BJ, Kerman IA. Post-spaceflight orthostatic intolerance: possible relationship to microgravity-induced plasticity in the vestibular system. *Brain Res Brain Res Rev.* Novembro de 1998;28(1-2):73-82.
62. Leach CS, Johnson PC. *Effects of Weightlessness on Human Fluid and Electrolyte Physiology.* Em New York, NY: Springer New York; 1989. p. 138-46. (Physiological Function in Special Environments).
63. Christensen NJ, Drummer C, Norsk P. Renal and sympathoadrenal responses in space. *Am J Kidney Dis.* Setembro de 2001;38(3):679-83.
64. MacNeilage PR, Turner AH, Angelaki DE. Canal-otolith interactions and detection thresholds of linear and angular components during curved-path self-motion. *J Neurophysiol.* Agosto de 2010;104(2):765-73.
65. Clarke AH, Grigull J, Mueller R, Scherer H. The three-dimensional vestibulo-ocular reflex during prolonged microgravity. *Experimental Brain Research.* Outubro de 2000;134(3):322-34.
66. Reschke MF, Bloomberg JJ, Harm DL, Paloski WH, Layne C, McDonald V. Posture, locomotion, spatial orientation, and motion sickness as a function of space flight. *Brain Res Brain Res Rev.* Novembro de 1998;28(1-2):102-17.
67. Reschke MF, Anderson DJ, Homick JL. Vestibulo-spinal response modification as determined with the H-reflex during the Spacelab-1 flight. *Exp Brain Res.* 1986;64(2):367-79.
68. Gotoh TM, Fujiki N, Matsuda T, Gao S, Morita H. Roles of baroreflex and vestibulosympathetic reflex in controlling arterial blood pressure during gravitational stress in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Janeiro de 2004;286(1):R25-30.
69. Ray CA. Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* Novembro de 2000;279(5):H2399-404.
70. Yates BJ. Vestibular influences on the autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 19 de Junho de 1996;781:458-73.
71. Hides JA, Miokovic T, Belavý DL, Stanton WR, Richardson CA. Ultrasound imaging assessment of abdominal muscle function during drawing-in of the abdominal wall: an intrarater reliability study. *J Orthop Sports Phys Ther.* Agosto de 2007;37(8):480-6.
72. Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Magnetic resonance imaging and ultrasonography of the lumbar multifidus muscle. Comparison of two different modalities. *Spine.* 1 de Janeiro de 1995;20(1):54-8.
73. Wallwork TL, Hides JA, Stanton WR. Intrarater and interrater reliability of assessment of lumbar multifidus muscle thickness using rehabilitative ultrasound imaging. *J Orthop Sports Phys Ther.* Outubro de 2007;37(10):608-12.
74. Hides JA, Stanton WR. Predicting football injuries using size and ratio of the multifidus and quadratus lumborum muscles. *Scand J Med Sci Sports.* Abril de 2017;27(4):440-7.
75. Ferguson B. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed.* 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. Setembro de 2014;58(3):328-328.
76. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 5 de Fevereiro de 2013;17(2):162-84.

77. Phillips SM. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Appl Physiol Nutr Metab*. Junho de 2009;34(3):403–10.
78. Claassen H, Gerber C, Hoppeler H, Lüthi JM, Vock P. Muscle filament spacing and short-term heavy-resistance exercise in humans. *J Physiol*. Fevereiro de 1989;409:491–5.
79. Wolin SL, Walter P. Ribosome pausing and stacking during translation of a eukaryotic mRNA. *EMBO J*. Novembro de 1988;7(11):3559–69.
80. Chaillou T, Kirby TJ, McCarthy JJ. Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass. *J Cell Physiol*. Novembro de 2014;229(11):1584–94.
81. Mahoney SJ, Dempsey JM, Blenis J. Cell signaling in protein synthesis ribosome biogenesis and translation initiation and elongation. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2009;90:53–107.
82. Akima H, Kubo K, Kanehisa H, Suzuki Y, Gunji A, Fukunaga T. Leg-press resistance training during 20 days of 6° head-down-tilt bed rest prevents muscle deconditioning. *European Journal of Applied Physiology*. 15 de Maio de 2000;82(1–2):30–8.
83. Alkner BA, Tesch PA. Efficacy of a gravity-independent resistance exercise device as a countermeasure to muscle atrophy during 29-day bed rest. *Acta Physiologica Scandinavica*. Julho de 2004;181(3):345–57.
84. Mulder ER, Stegeman DF, Gerrits KHL, Paalman MI, Rittweger J, Felsenberg D, et al. Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure. *European Journal of Applied Physiology*. Agosto de 2006;97(6):706–15.
85. Trappe SW, Trappe TA, Lee GA, Widrick JJ, Costill DL, Fitts RH. Comparison of a space shuttle flight (STS-78) and bed rest on human muscle function. *Journal of Applied Physiology*. Julho de 2001;91(1):57–64.
86. Bamman MM, Clarke MSF, Feedback DL, Talmadge RJ, Stevens BR, Lieberman SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *Journal of Applied Physiology*. Janeiro de 1998;84(1):157–63.
87. Ferrando AA, Tipton KD, Bamman MM, Wolfe RR. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. *Journal of Applied Physiology*. Março de 1997;82(3):807–10.
88. Berg HE, Tesch PA. Force and power characteristics of a resistive exercise device for use in space. *Acta Astronaut*. Abril de 1998;42(1–8):219–30.
89. Akima H, Ushiyama J-I, Kubo J, Tonosaki S-I, Itoh M, Kawakami Y, et al. Resistance Training during Unweighting Maintains Muscle Size and Function in Human Calf: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Abril de 2003;35(4):655–62.
90. Trappe S, Trappe T, Gallagher P, Harber M, Alkner B, Tesch P. Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise. *J Physiol (Lond)*. 1 de Junho de 2004;557(Pt 2):501–13.
91. Schneider VS, Ploutz-Snyder L, LeBlanc AD, Sibonga J. Musculoskeletal Adaptation to Space Flight. Em: Nicogossian AE, Williams RS, Huntoon CL, Doarn CR, Polk JD, Schneider VS, editores. *Space Physiology and Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016 [citado 4 de Março de 2019]. p. 347–65. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6652-3_13

92. Schneider SM, Amonette WE, Blazine K, Bentley J, C. Lee SM, Loehr JA, et al. Training with the International Space Station Interim Resistive Exercise Device: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Novembro de 2003;35(11):1935–45.
93. Gopalakrishnan R, Genc KO, Rice AJ, Lee SMC, Evans HJ, Maender CC, et al. Muscle volume, strength, endurance, and exercise loads during 6-month missions in space. *Aviat Space Environ Med*. Fevereiro de 2010;81(2):91–102.
94. English KL, Lee SMC, Loehr JA, Ploutz–Snyder RJ, Ploutz–Snyder LL. Isokinetic Strength Changes Following Long-Duration Spaceflight on the ISS. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 1 de Dezembro de 2015;86(12):68–77.
95. Dickerman RD, Smith GH, Langham-Roof L, McConathy WJ, East JW, Smith AB. Intra-ocular pressure changes during maximal isometric contraction: does this reflect intra-cranial pressure or retinal venous pressure? *Neurol Res*. Abril de 1999;21(3):243–6.
96. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. Março de 1985;58(3):785–90.
97. Ohira Y, Yoshinaga T, Ohara M, Nonaka I, Yoshioka T, Yamashita-Goto K, et al. Myonuclear domain and myosin phenotype in human soleus after bed rest with or without loading. *Journal of Applied Physiology*. Novembro de 1999;87(5):1776–85.
98. Duvoisin MR, Convertino VA, Buchanan P, Gollnick PD, Dudley GA. Characteristics and preliminary observations of the influence of electromyostimulation on the size and function of human skeletal muscle during 30 days of simulated microgravity. *Aviat Space Environ Med*. Julho de 1989;60(7):671–8.
99. Wang H, Casaburi R, Taylor WE, Aboellail H, Storer TW, Kopple JD. Skeletal muscle mRNA for IGF-IEa, IGF-II, and IGF-I receptor is decreased in sedentary chronic hemodialysis patients. *Kidney International*. Julho de 2005;68(1):352–61.
100. Criswell DS, Booth FW, DeMayo F, Schwartz RJ, Gordon SE, Fiorotto ML. Overexpression of IGF-I in skeletal muscle of transgenic mice does not prevent unloading-induced atrophy. *Am J Physiol*. Setembro de 1998;275(3 Pt 1):E373-379.
101. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Julho de 2003;285(1):E197-205.
102. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson K-F, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. Julho de 2005;28(7):1636–42.
103. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. Dezembro de 2011;108(11):1860–5.
104. Krauss DJ, Taub HA, Lantinga LJ, Dunsky MH, Kelly CM. Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *J Urol*. Dezembro de 1991;146(6):1566–70.
105. Brien AJ, Simon TL. The effects of red blood cell infusion on 10-km race time. *JAMA*. 22 de Maio de 1987;257(20):2761–5.

106. Ferrando AA, Tipton KD, Doyle D, Phillips SM, Cortiella J, Wolfe RR. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Novembro de 1998;275(5):E864–71.
107. Urban RJ, Bodenbunrg YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Novembro de 1995;269(5):E820–6.
108. Zachwieja JJ, Smith SR, Lovejoy JC, Rood JC, Windhauser MM, Bray GA. Testosterone Administration Preserves Protein Balance But Not Muscle Strength during 28 Days of Bed Rest¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Janeiro de 1999;84(1):207–12.
109. Iwase S, Takada H, Watanabe Y, Ishida K, Akima H, Katayama K, et al. Effect of centrifuge-induced artificial gravity and ergometric exercise on cardiovascular deconditioning, myatrophy, and osteoporosis induced by a -6 degrees head-down bedrest. *J Gravit Physiol*. Julho de 2004;11(2):P243-244.
110. LeBlanc A, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, et al. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. *Osteoporosis International*. Julho de 2013;24(7):2105–14.
111. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone*. Julho de 2011;49(1):2–19.
112. Gupta A, March L. Treating osteoporosis. *Australian Prescriber*. 1 de Abril de 2016;39(2):40–6.
113. Santos M, Silveira K, Souza N, Costa D, Inaoka S. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2019;e203–7.
114. Prisby RD, Lafage-Proust M-H, Malaval L, Belli A, Vico L. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: What we know and what we need to know. *Ageing Research Reviews*. Dezembro de 2008;7(4):319–29.
115. Humphries B, Fenning A, Dugan E, Guinane J, MacRae K. Whole-body vibration effects on bone mineral density in women with or without resistance training. *Aviat Space Environ Med*. Dezembro de 2009;80(12):1025–31.
116. Lee SMC, Moore AD, Everett ME, Stenger MB, Platts SH. Aerobic exercise deconditioning and countermeasures during bed rest. *Aviat Space Environ Med*. Janeiro de 2010;81(1):52–63.
117. Loehr JA, Guilliams ME, Petersen N, Hirsch N, Kawashima S, Ohshima H. Physical Training for Long-Duration Spaceflight. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 1 de Dezembro de 2015;86(12):14–23.
118. De Witt JK, Ploutz-Snyder LL. Ground reaction forces during treadmill running in microgravity. *Journal of Biomechanics*. Julho de 2014;47(10):2339–47.
119. Korth DW. Exercise Countermeasure Hardware Evolution on ISS: The First Decade. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 1 de Dezembro de 2015;86(12):7–13.
120. Caiozzo VJ, Haddad F, Lee S, Baker M, Paloski W, Baldwin KM. Artificial gravity as a countermeasure to microgravity: a pilot study examining the effects on knee extensor and plantar flexor muscle groups. *Journal of Applied Physiology*. Julho de 2009;107(1):39–46.

121. Iwase S. Effectiveness of centrifuge-induced artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure during simulated microgravity exposure in humans. *Acta Astronaut.* Outubro de 2005;57(2–8):75–80.
122. Stenger MB, Evans JM, Knapp CF, Lee SMC, Phillips TR, Perez SA, et al. Artificial gravity training reduces bed rest-induced cardiovascular deconditioning. *European Journal of Applied Physiology.* Fevereiro de 2012;112(2):605–16.
123. Goswami N, Loeppky JA, Hinghofer-Szalkay H. LBNP: past protocols and technical considerations for experimental design. *Aviat Space Environ Med.* Maio de 2008;79(5):459–71.
124. Charles JB, Lathers CM. Summary of lower body negative pressure experiments during space flight. *J Clin Pharmacol.* Junho de 1994;34(6):571–83.
125. Barratt MR, Pool SL. *Principles of Clinical Medicine for Space Flight* [Internet]. Springer New York; 2008. (Principles of Clinical Medicine for Space Flight). Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=QYrH9P0iPb8C>
126. Kozlovskaya IB, Grigoriev AI, Stepantsov VI. Countermeasure of the negative effects of weightlessness on physical systems in long-term space flights. *Acta Astronaut.* Dezembro de 1995;36(8–12):661–8.
127. Petersen N, Thieschäfer L, Ploutz-Snyder L, Damann V, Mester J. Reliability of a new test battery for fitness assessment of the European Astronaut corps. *Extreme Physiology & Medicine* [Internet]. Dezembro de 2015 [citado 2 de Março de 2019];4(1). Disponível em: <http://extremephysiolmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13728-015-0032-y>
128. Hides J, Lambrecht G, Ramdharry G, Cusack R, Bloomberg J, Stokes M. Parallels between astronauts and terrestrial patients – Taking physiotherapy rehabilitation “To infinity and beyond”. *Musculoskeletal Science and Practice.* Janeiro de 2017;27:S32–7.
129. Hargens AR, Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology.* 15 de Abril de 2016;120(8):891–903.