



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

WALQUIRIA BATISTA DE ANDRADE

**INTERAÇÃO DAS VARIANTES DO GENE *APOE*
rs429358 E rs7412 COM A APTIDÃO FÍSICA,
BIOMARCADORES METABÓLICOS, FRAGILIDADE, E
TREINAMENTO FÍSICO EM MULHERES IDOSAS**

WALQUIRIA BATISTA DE ANDRADE

**INTERAÇÃO DAS VARIANTES DO GENE *APOE*
rs429358 E rs7412 COM A APTIDÃO FÍSICA,
BIOMARCADORES METABÓLICOS, FRAGILIDADE, E
TREINAMENTO FÍSICO EM MULHERES IDOSAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física associado UEL/UEM, apresentado à Universidade Estadual de Londrina – UEL, como requisito final para obtenção do título de Doutora em Educação Física

Orientador: Prof. Dr. Denilson Castro Teixeira

Londrina
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

A553i Andrade, Walquiria Batista de.
INTERAÇÃO DAS VARIANTES DO GENE APOE rs429358 E rs7412 COM A APTIDÃO FÍSICA, BIOMARCADORES METABÓLICOS, FRAGILIDADE, E TREINAMENTO FÍSICO EM MULHERES IDOSAS / Walquiria Batista de Andrade. - Londrina, 2024.
131 f. : il.

Orientador: Denilson de Castro Teixeira.
Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2024.
Inclui bibliografia.

1. Mulheres Idosas - Tese. 2. Treinamento Físico - Tese. 3. Apolipoproteína E - Tese. 4. Fragilidade - Tese. I. Teixeira, Denilson de Castro. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

WALQUIRIA BATISTA DE ANDRADE

**INTERAÇÃO DAS VARIANTES DO GENE APOE
rs429358 E rs7412 COM A APTIDÃO FÍSICA,
BIOMARCADORES METABÓLICOS, FRAGILIDADE, E
TREINAMENTO FÍSICO EM MULHERES IDOSAS**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Denilson Castro Teixeira
Orientador
Universidade Estadual de Londrina
UEL

Prof.^a Dr.^a Angelina Zanesco
Membro externo
Universidade Metropolitana de Santos
UNIMES

Prof. Dr. Carlos Eduardo Coral
Membro Externo
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
PUC

Prof.^a Dr.^a Iane de Paiva Novais
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
UESB

Prof.^a Dr.^a Regina Célia Poli Frederico
Membro Externo
Universidade Unopar Pitágoras Anhanguera

Londrina, 26 de abril de 2024

*“Diga-me e eu esquecerei
Ensina-me e eu poderei lembrar
Envolve-me e eu aprenderei”
(Benjamim Franklin)*

AGRADECIMENTOS

“Portanto dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória perpetuamente! Amém (Romanos 11:36).

Querido orientador Prof. Dr. Denilson de Castro Teixeira! Que honra em ter tido o privilégio de caminhar ao seu lado desde a graduação na Educação Física. O resultado disso passa longe de concluir unicamente uma tese de doutorado, mas o de ter me tornado um ser humano infinitamente melhor. Seu olhar atento, cuidadoso, detalhista, e generoso me fez florir por dentro e transbordar por fora. Você me guiou sabiamente, estendeu-me a mão nos momentos mais turbulentos e nunca, sequer, houve em seu olhar, desconfiança de que eu não seria capaz! Muito obrigada por ter aceitado orientar-me de forma tão singular e sensata. Receba toda a minha admiração e respeito.

Prof.^a Dr.^a Regina Célia Poli Frederico obrigada por fazer eternizar em mim o momento em que, pela primeira vez, eu contemplei um DNA humano. Você é responsável pelo maravilhamento que causa o aprendizado. Me impactou quando me colocou em contato com o universo da genética. Mas eu preciso deixar registrado aqui uma inquietação pessoal: Por que quando você fazia a extração de DNA o NanoDrop acusava 1227,70 ng/μl de concentração de DNA e na minha primeira vez, mesmo seguindo o passo a passo o NanoDrop acusava – 4,7 ng/μl? Colocamos na prática que a experiência conta muito mais que uma receita pronta e foi muito privilégio meu aprender com você! Muito obrigada pela sua paciência e delicadeza. Você elegantemente me ensinou como devo me portar no ambiente laboratorial e eu pude compartilhar essa experiência com meus colegas pesquisadores do Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física (GEPEHAF) e queridos a alunos da graduação da Universidade Estadual de Londrina e Anhanguera Pitágoras Unopar. Juntamente, agradeço também aos Prof.^a Dr.^a Angelina Zanesco, Prof. Dr. Carlos Eduardo Coral e Prof.^a Dr.^a Iane de Paiva Novais que enriqueceram minha pesquisa com importantes considerações e apontamentos. E que tão gentilmente me apontaram correções, sugestões, críticas e ideias que foram bússolas essenciais na concretização desta pesquisa e deste momento. Meus mais sinceros agradecimentos!

Obrigada membros do GEPEHAF que caminharam comigo e a todos os idosos

que participaram do projeto “Envelhecimento Ativo Etapa II”, compartilhamos momentos de lutas, desespero, diferenças e dificuldades, mas a vitória coletiva fez valer a pena cada uma de nossas escolhas durante todo o processo. Que a alegria, empatia e acolhimento continuem sendo nossa marca registrada. Esse trabalho tem um pouco de cada um de vocês! Aos professores da Universidade Estadual de Londrina, nas quais tive mais contato durante o processo de doutoramento e solidifiquei trocas importantes, saibam que vocês me inspiram significativamente ($p < 0,0001$). Mas com um “n” limitado a análise de *post-hoc* não conseguiu identificar quem inspirou-me mais! Fiquemos, portanto com o efeito global desta inferência. Vocês são sensacionais!!! Um agradecimento especial à minha família: Meu filho Leonardo, um adolescente sendo adolescente que me convida diariamente a reinventar-me e superar limites! Que durante o processo me fez entender na prática que cada situação, atendendo ou não aos pressupostos teóricos ou ao que lhe é esperado, precisa ser analisada de forma única, porque assim são os filhos, únicos! Me perdoe por todas as vezes que você me viu tão exausta e por vezes com a cara fechada. Não filho, não tinha nada a ver com você. Saiba que você nunca me atrapalhou em nada e que você foi e será meu mais importante desafio. Acredite filho, você foi meu parceiro de verdade. “Eis que os filhos são herança do Senhor, e o fruto do ventre, o seu galardão. Como flechas na mão do guerreiro, assim são os filhos da mocidade” (Salmos 127:4). Eu te amo meu menino! Aos meus pais: Joel e Elza que lutaram bravamente comigo. Alicerce inabalável, íntegro, amor imensurável, porto seguro, meu cais onde pude atracar meu barco por tantas e tantas vezes para carregar a bateria do ânimo, coragem e bravura. Obrigada pelo apoio, pela paciência, e por não desacreditarem em nenhum segundo que esse dia chegaria. Ao programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física (UEL/UEM) e órgãos de fomento PROEXT-MEC e Fundação Araucária meu muito obrigada pelo apoio. Há ainda muito nomes que deveriam constar aqui, mas eu acredito que de uma forma ou de outra, se eu registrar aqui que a minha rede de apoio é forte, entenderão exatamente o meu sentimento eterno de gratidão! Obrigada a todos que de alguma forma acompanharam minha trajetória e torceram por mim! Deus os abençoe infinitamente!

RESUMO

ANDRADE, Walquiria Batista de. **Interação das variantes do gene *APOE* rs429358 e rs7412 com a aptidão física, biomarcadores metabólicos, fragilidade, e treinamento físico em mulheres idosas.** 2024. 131p. Tese de doutorado em Educação Física – Programa de Pós-Graduação Associado Educação Física UEL-UEM. Universidade Estadual de Londrina – Londrina, Paraná, 2024

Introdução: O exercício físico pode modular o perfil lipídico, os componentes da aptidão física e o nível de fragilidade no processo de envelhecimento e esse efeito parece ser influenciado pelas variantes do gene *APOE*. **Objetivos:** Analisar e comparar o perfil lipídico, aptidão física e fragilidade em mulheres idosas categorizadas segundo os haplótipos (rs429358 e rs7412) do gene *APOE* (Estudo 1) e investigar se os grupos respondem diferentemente ao treinamento físico multicomponente, em relação aos marcadores metabólicos, aptidão física e fragilidade (Estudo 2). **Métodos:** 114 Mulheres com ≥ 60 anos foram classificadas em 3 grupos de acordo com as variantes do gene *APOE*: E2, portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 1\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 3$; $n=13$); E3, homozigotas para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$; $n=79$), e E4, portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3\epsilon 4$; $\epsilon 4\epsilon 4$; $n=22$). Uma subamostra do estudo ($n=72$) foi submetida a exercícios por 12 semanas e às avaliações pós-intervenção. Foram realizadas avaliação do perfil lipídico (CHOL, HDL-c, LDL-c) por autoanalisador bioquímico, do nível de fragilidade (FRAG) pela Escala de Fragilidade de Edmonton, do desempenho físico pelo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), que envolve equilíbrio (EQUI), velocidade da marcha (VELM) e força e resistência de membros inferiores, além de realização do Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico (AGI), Caminhada de 6 minutos (TC6) e preensão manual (PMAN), e dinamômetro isocinético para avaliação de força de membros inferiores. **Resultados:** Os resultados referentes à comparação das idosas destreinadas mostraram diferenças significativas nas variáveis VELM ($p = 0,001$), SPPB ($p= 0,051$), AGI ($p = 0,018$) e na FRAG ($p=0,038$) onde o grupo E2 apresentou pior desempenho comparado ao grupo E3. As análises de regressão logística, indicaram que idosas que portam o alelo $\epsilon 4$ em relação as que possuem o alelo $\epsilon 3$, apresentam 9,47 vezes mais chances de terem um desempenho fraco/regular no SPPB; 3,97 vezes mais chances de terem desempenho fraco no teste AGI e, 4,05 vezes mais chances de serem classificadas como vulneráveis/frágeis no teste FRAG. Em relação aos efeitos do exercício físico, as comparações inter e intragrupos mostraram que as idosas, independente, das variantes do gene *APOE*, melhoraram o desempenho em nove das 11 variáveis de aptidão física ($p<0,05$ para todos). As análises evidenciaram ainda efeito na interação grupo*tempo nas variáveis de potência muscular em que os grupos E2 e E3 apresentaram maior evolução durante o período de treinamento em relação ao grupo E4 (PKTOQ180°EX; E2 $46,3\pm 9,2$ vs. $54,1\pm 12,9$; E3= $53,8\pm 13,4$ vs. $58,7, \pm 16$; $p=0,022$ e PKTOQ180°FLEX; E2= $26,7\pm 10,1$ vs. $33,6, \pm 10$; E3= $33,9\pm 8,9$ vs. $38,2, \pm 9,0$, $p=0,006$). **Conclusão:** A manifestação de diferentes respostas, de acordo com as variantes gene *APOE* em mulheres idosas, reforça a importância da genética na personalização de intervenções que sejam adaptadas à heterogeneidade biológica do processo de envelhecimento.

Palavras-chave: Apolipoproteína. Haplótipos. Atividade física. Idosos. Fragilidade

ABSTRACT

ANDRADE, Walquiria Batista de. **Interaction of APOE gene variants rs429358 and rs7412 with physical fitness, frailty, metabolic biomarkers, and physical training in elderly women.** 2024. 131p. Thesis in Physical Education – Associated Graduate Program in Physical Education UEL-UEM. State University of Londrina – Londrina, Paraná, 2024.

Introduction: Physical exercise can modulate the lipid profile, physical fitness components and the level of frailty in the aging process and this effect appears to be influenced by APOE gene variants. **Objectives:** To analyze and compare the lipid profile, physical fitness and frailty in elderly women categorized according to the haplotypes (rs429358 and rs7412) of the APOE gene (Study 1) and investigate whether the groups respond differently to multicomponent physical training, in relation to metabolic markers, physical fitness and frailty (Study 2). **Methods:** 114 Women aged ≥ 60 years were classified into 3 groups according to APOE gene variants: E2, carriers of the $\epsilon 2$ allele ($\epsilon 1\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 3$; $n=13$); E3, homozygous for the $\epsilon 3$ allele ($\epsilon 3\epsilon 3$; $n=79$), and E4, carriers of the $\epsilon 4$ allele ($\epsilon 3\epsilon 4$; $\epsilon 4\epsilon 4$; $n=22$). A subsample of the study ($n=72$) underwent exercise for 12 weeks and post-intervention assessments. Assessment of the lipid profile (CHOL, HDL-c, LDL-c) was carried out using a biochemical autoanalyzer, the level of frailty (FRAG) using the Edmonton Frailty Scale, physical performance using the Short Physical Performance Battery (SPPB), which involves balance (EQUI), gait speed (VELM) and strength and resistance of the lower limbs, in addition to carrying out the Agility and Dynamic Balance Test (AGI), 6-minute walk (TC6) and hand grip (PMAN), and isokinetic dynamometer for lower limb strength assessment. **Results:** The results regarding the comparison of untrained elderly women showed significant differences in the variables VELM ($p = 0.001$), SPPB ($p = 0.051$), AGI ($p = 0.018$) and FRAG ($p = 0.038$) where the E2 group presented worse performance compared to group E3. Logistic regression analyzes indicated that elderly women who carry the $\epsilon 4$ allele compared to those who have the $\epsilon 3$ allele are 9.47 times more likely to have poor/regular performance on the SPPB; 3.97 times more likely to have poor performance in the AGI test and 4.05 times more likely to be classified as vulnerable/frail in the FRAG test. Regarding the effects of physical exercise, inter and intragroup comparisons showed that the elderly women, regardless of the APOE gene variants, improved performance in nine of the 11 physical fitness variables ($p < 0.05$ for all). The analyzes also showed an effect on the group*time interaction on the muscle power variables in which the E2 and E3 groups showed greater evolution during the training period in relation to the E4 group (PKTOQ180°EX; E2 46.3 ± 9.2 vs. 54, 1 ± 12.9 ; E3= 53.8 ± 13.4 vs. 58.7 ± 16 ; 33.9 ± 8.9 vs. 38.2 ± 9.0 , $p=0.006$). **Conclusion:** The manifestation of different responses, according to APOE gene variants in elderly women, reinforces the importance of genetics in personalizing interventions that are adapted to the biological heterogeneity of the aging process.

Keywords: Apolipoprotein. Haplotypes. Physical Activity. Elderly. Frailty

LISTA DE FIGURAS

MÉTODOS GERAIS

Figura 1 – Região Cromossômica do gene <i>APOE</i> e as variantes rs429358 e rs741219.....	19
Figura 2 – Biossíntese da <i>APOE</i>	21
Figura 3 – Fluxograma do <i>design</i> dos estudos 1 e 2.....	30
Figura 4 – Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico.....	35

ARTIGO 1

Figura 1 – Componentes da aptidão física VELM, SPPB, AGI e nível de fragilidade	54
--	----

ARTIGO 2

Figura 1 – Fluxograma da distribuição da amostra.....	73
Figura 2 – Interação grupo*tempo das variáveis PKTOQ180°EX e PKTOQ180°FLEX.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variantes do gene <i>APOE</i>	19
Tabela 2 – Variantes de alelos comuns do gene <i>APOE</i> estabelecidas pelos SNPs rs429358 e rs7412, conhecidos como alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$	38

ARTIGO 1

Tabela 1 – Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOE</i>	51
Tabela 2 – Características sociodemográficas e indicadores de saúde.....	52
Tabela 3 – Comparação das variáveis metabólicas, componentes da aptidão física e fragilidade	53
Tabela 4 – Associação das variantes do gene <i>APOE</i> rs429358 e rs7412 com o desempenho físico, funcional e fragilidade.....	55
Tabela 5 – Comparação de variáveis do perfil lipídico, componentes da aptidão física e funcional e nível de fragilidade de mulheres idosas categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs439258 e rs7412) do gene <i>APOE</i>	60

ARTIGO 2

Tabela 1 – Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOE</i>	74
Tabela 2 – Características sociodemográficas e indicadores de saúde.....	75
Tabela 3 – Comparação das variáveis metabólicas e componentes da aptidão física nos momentos pré e pós-intervenção.....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – APOE – Transcritos e Proteínas.....	17
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Adenina
<i>APOE</i>	Gene
APOE	Apolipoproteína E
AAHPERD	American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AGI	Teste de Agilidade
Arg	Arginina
ATS	American Thoracic Society
BCa	Correção de vício acelerado
bpm	Batidas por minuto
C	Citosina
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CE	Classificação Econômica
CEFE	Centro de Educação Física e Esporte
CEPPOS	Centro de Pesquisa e Pós-graduação
CHOL	Colesterol
Cys	Cisteína
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio-Padrão
DS	Dança de Salão
EFMC	Exercício Físico Multicomponente
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
Em ²	Quadrado da Estatura em metros
EQUI	Teste de Equilíbrio
ES	Educação em Saúde
FEC	Functional Exercise Circuit
FRAG	Escala de Fragilidade de Edmonton
G	Guanina

GEE	Generalized Estimating Equations
GEPEHAF	Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física
GH-IGF	Insulin-like Growth Factors
GLM	Generalized Linear Models
HDL	High-Density Lipoprotein
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IMC	Índice de Massa Corporal
kDa	Kilodalton
Kg	Quilograma
LAC-HU	Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário
LDL	Low-Density Lipoprotein
LDLR	Receptores de Lipoproteínas de Baixa Densidade
LRP1	LDL Recetor Related Protein 1
M2	Fenótipos anti-inflamatórios M2
MD	Média
miR146a	MicroRNA146a
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NMR	Número Máximo de Repetições
nt	Nucleotídeos
O ₂	Oxigênio
PKTOQ180°EX	Pico de Torque a 180 Graus por Segundo em Extensão
PKTOQ180°FLEX	Pico de Torque a 180 Graus por Segundo em Flexão
PKTOQ60°EX	Pico de Torque a 60 Graus por Segundo em Extensão
PKTOQ60°FLEX	Pico de Torque a 60 Graus por Segundo em Flexão
PMAN	Preensão Manual
PR	Paraná
PROEXT	Programa de Extensão Universitária
GS	Ginástica de Solo
RNA _m	Ácido Ribonucleico Mensageiro

SARC-F	Questionário de avaliação de Sarcopenia
SENTL	Teste de Sentar e Levantar
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SPPB	Short Physical Performance Battery
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Timina
TA	Treinamento Aeróbico
TC6	Teste de Caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	Treinamento Funcional
TRIG	Triglicérides
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UEM	Universidade Estadual de Maringá
UTR	Untranslated Region
VELM	Teste de Velocidade de Marcha
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VO ₂ MAX	Volume máximo de Oxigênio
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	27
1.1.1	<i>Objetivo geral</i>	<i>27</i>
1.1.2	<i>Objetivos Específicos</i>	<i>28</i>
2	MÉTODOS	29
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
2.2	PARTICIPANTES	30
2.3	PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS	31
2.3.1	<i>Caracterização Sociodemográfica</i>	<i>31</i>
2.3.2	<i>Indicadores de Saúde</i>	<i>32</i>
2.3.3	<i>Aptidão física</i>	<i>33</i>
2.3.4	<i>Análises Laboratoriais</i>	<i>36</i>
2.3.5	<i>Intervenções</i>	<i>38</i>
2.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	41
3	RESULTADOS	43
3.1	ARTIGO 1	43
3.2	ARTIGO 2	61
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
	REFERÊNCIAS	85
	APÊNDICES	106
	ANEXOS	113

1 INTRODUÇÃO

Processo de envelhecimento

Desde o século XX, a literatura científica tem mostrado uma diversidade impactante de abordagens para estabelecer um conceito para o envelhecimento humano (Michel; Sadana, 2017). O envelhecimento, do ponto de vista biológico, é considerado um processo contínuo, individual, universal e irreversível, que ocasiona a perda gradual da capacidade de reserva fisiológica. Esse processo é permeado por mudanças inerentes à passagem do tempo (fatores intrínsecos) (Beard *et al.*, 2017) e por fatores ambientais (extrínsecos) (Taylor; Johnson, 2015), que podem acelerar as alterações estruturais e funcionais do organismo. Dentre as principais alterações, destacam-se as dos sistemas muscular, cardiorrespiratório, neurológico e imunológico, que poderão impactar, respectivamente na diminuição da força muscular (Zullo *et al.*, 2020), redução na captação do Oxigênio (O₂) (Roger *et al.*, 2011), redução da velocidade de movimento e tempo de reação (Wu *et al.*, 2020), inflamação crônica de baixo grau e diminuição da eficácia do sistema imunológico em combater os patógenos (Lu *et al.*, 2022).

As alterações supracitadas aumentam a vulnerabilidade do idoso de forma que ao longo da vida venha apresentar disfunções e contrair doenças, como a sarcopenia (Damluji *et al.*, 2023), hipertensão arterial (Oliveros *et al.*, 2020), doenças cardiovasculares, diabetes tipo II (Palmer *et al.*, 2019) obesidade (Tam; Moraes; Santosa, 2020) artrite, osteoporose (Johnell; Kanis, 2006) dislipidemias (Xiang *et al.*, 2022), declínios cognitivos, demências (Loughrey *et al.*, 2018) e outras síndromes geriátricas (Li *et al.*, 2023). Essas mudanças afetam significativamente a aptidão física, que por sua vez reflete na capacidade funcional do idoso.

É importante destacar que, embora o processo do envelhecimento apresente características universais, há peculiaridades entre os sexos. Por exemplo, a mulher vivencia marcadores biológicos como a menarca e a menopausa que as diferenciam dos homens no seu processo de desenvolvimento e envelhecimento (Ferreira *et al.*, 2013). Cientificamente, as mulheres apresentam maior prevalência de algumas doenças e comorbidades associadas à idade em relação aos homens, como a

osteoporose, Doença de Alzheimer e a síndrome da fragilidade, porém elas possuem uma média de sete anos a mais de vida do que os homens (Riedel; Thompson; Brinton, 2016). Essas evidências sugerem que as diferenças entre os sexos precisam ser consideradas nos estudos, especialmente com idosos.

Cabe ressaltar ainda, que a magnitude das alterações associadas ao envelhecimento apresenta variações substanciais entre indivíduos (Spirduso, 2004) e tal variabilidade pode ser parcialmente atribuída a fatores genéticos específicos (Pearce *et al.*, 2022). Mesmo que haja compreensão de que o envelhecimento é composto pela interação complexa de fatores epigenéticos e ambientais, o componente genético parece ter impacto na longevidade e na sobrevivência em idades mais avançadas (Capri *et al.*, 2006). De fato, muitos genes associados à longevidade, aos mecanismos genéticos e as vias biológicas têm sido, cada vez mais, evidenciados durante as últimas décadas (Bin-Jumah *et al.*, 2022).

As vias biológicas que mais têm sido investigadas contemplam temas relacionados aos componentes do eixo GH-IGF-insulina (*Insulin-like Growth Factors*) (Häsler *et al.*, 2017), aos mecanismos inflamatórios (Antikainen *et al.*, 2017), à ação enzimática antioxidante (Ziegler; Wiley; Velarde, 2015), ao reparo e manutenção do DNA (Panier; Wang; Schumacher, 2023), à regulação da pressão arterial (Russell; Kahn, 2007) e ao metabolismo lipídico (Yen; Yu, 2023). Igualmente genes mitocondriais também têm sido identificados como promissores na pesquisa por sua implicação na bioenergética celular (Bin-Jumah *et al.*, 2022; Morris *et al.*, 2021; Saravanan *et al.*, 2022) e, dentre essas diferentes vias de interesse, esta pesquisa direciona sua atenção para o metabolismo lipídico, com um enfoque particular nos marcadores metabólicos e funcionais no contexto do gene da Apolipoproteína E (APOE). O gene *APOE*, que figura entre os dez mais estudados em todo genoma humano (Dolgin, 2017), tem sido frequentemente associado a diversas condições patológicas (Marais, 2019), inclusive diferentes tipos de demência, como a Doença de Alzheimer (Butler *et al.*, 2024; Hatters; Peters-Libe; Weisgraber, 2006a; Zhou *et al.*, 2023), Doença de Parkinson (Periñán *et al.*, 2021), e a Demência Vascular (Chuang *et al.*, 2010). No entanto, ainda que receba notoriedade na literatura, a interação do gene *APOE* com o treinamento físico no contexto do envelhecimento, necessita de investigação mais aprofundada.

O gene *APOE* e a proteína *APOE*

O gene *APOE*¹ está localizado na região cromossômica 19q13.32 apresentando um total de 3598 nucleotídeos (nt) de comprimento. Com a remoção dos íntrons (regiões não codificantes do DNA), o gene conserva uma sequência de ≈ 1166nt em seu Ácido Ribonucleico mensageiro (RNAm) (GenBank, 2024). É importante lembrar que o código genético é formado pelas trincas de bases (códon) nitrogenadas: Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) e Timina (T) que são responsáveis pela composição de aminoácidos (aa) e, consequentemente a formação de proteínas (Pierce, 2017).

A Apolipoproteína E (*APOE*) expressa pelo gene é uma glicoproteína de peso molecular relativo de 34.200kDa (Khalil *et al.*, 2021; Semaev *et al.*, 2022) e seu comprimento, considerando nucleotídeos e aminoácidos, se diferem entre os 5 transcritos variantes² (1, 2, 3, 4 e 5) que resultam nas isoformas “a” e “b” e suas respectivas proteínas (GenBank, 2024), conforme apresentação a seguir:

Quadro 1 – *APOE* – Transcritos e Proteínas

Variantes	Transcrição	Proteínas	Comprimento (nt)	Comprimento (aa)	Isoforma
ε1	NM ³ _001302688.2	NP ⁴ _001289617.1	1248	343	Isoforma a
ε2	NM_001302691.2	NP_001289620.1	1181	317	Isoforma b
ε3	NM_000041.4	NP_000032.1	1166	317	Isoforma b
ε4	NM_001302689.2	NP_001289618.1	1144	317	Isoforma b
ε5	NM_001302690.2	NP_001289619.1	1244	317	Isoforma b

Fonte: Adaptado de (GenBank, 2024)

Os transcritos ε2, ε3, ε4 e ε5 codificam para isoforma “b”, que é mais curta na

¹ A grafia *APOE* apresentado em estilo itálico, se refere ao gene *APOE*; e a grafia *APOE* com estilo de fonte normal se refere à proteína *APOE*.

² Transcrição e Proteínas : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/id/348/products/>

³ Sequência de mRNA representado como identificador único dessa sequência particular do gene *APOE*

⁴ Nomenclatura da proteína cadastrada no *GenBank*

região N-Terminal, possuem um éxon 5' terminal alternativo, modificando a região 5' UTR (*Untranslated Region*) e iniciando a tradução em um códon de início subsequente em relação a isoforma “a” (GenBank, 2024).

A APOE encontra-se presente em grande quantidade no plasma humano e apresenta funções essenciais no metabolismo lipídico, como na regulação de níveis lipídicos no sangue e ligantes para receptores de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) (Marais, 2019). Além disso, sua função antiaterogênica é resultado de sua ação em reduzir os níveis de colesterol no sangue, diminuindo as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (Mahley; Weisgraber; Huang, 2009).

O APOE é composto por sequências transcritas e traduzidas denominadas éxons, que se estendem ao longo de nucleotídeos. No éxon 4 do cromossomo (Chr) 19 o APOE apresenta duas variantes genéticas: rs429358 (388 T>C) e rs7412 (526 C>T). Além disso, três alelos mais comum: $\epsilon 2$ (388 T – 526 T); $\epsilon 3$ (388 T – 526C) e; $\epsilon 4$ (388C-526C) e seis genótipos ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$) (Liu *et al.*, 2021; Seripa *et al.*, 2011). Como o alelo $\epsilon 3$ é o mais prevalente nas populações, ele é chamado de “tipo selvagem”. Os alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ são considerados variantes (Shao *et al.*, 2022).

De acordo com as frequências alélicas relatadas no *Genome Aggregation Database* (gnomAD)⁵, cobrindo os dados de sequenciamento de aproximadamente 100.000 indivíduos de vários estudos genéticos específicos de populações, a frequência do alelo rs429358 é 0,1425 e a do alelo rs7412 é 0,06542 na população total de gnomAD. As frequências aproximadas (taxas de prevalência) dos genótipos $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$ na população geral são 0,004, 0,065, 0,009, 0,759, 0,143 e 0,02, respectivamente (Khalil *et al.*, 2021).

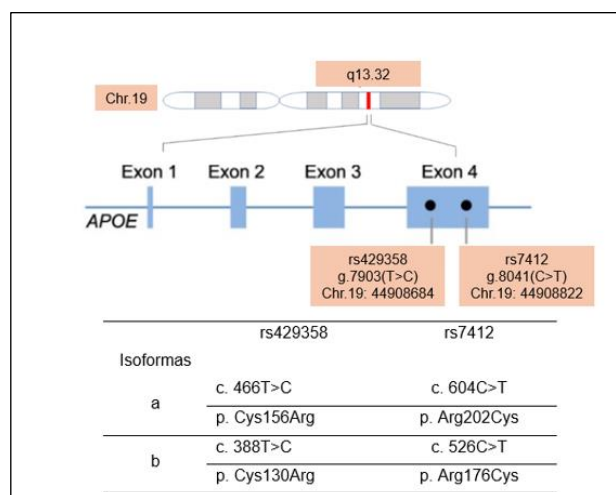
Como mostra a Figura 1, o rs429358 e rs7412 estão localizados na posição 44908684 e 44908822 (GRCh38.p14), respectivamente, e são caracterizados como missense (*Missense Variante*) porque apresentam alteração em um único nucleotídeo do DNA resultando na substituição de aminoácidos devido a troca das bases nitrogenadas da seguinte forma: no rs429358, g.7903 T>C e; no rs7412, g.8041 C>T, onde “g” refere-se ao nível genômico indicando que a variação é descrita em relação

⁵ Banco de dados de agregação de genoma (gnomAd): <https://gnomad.broadinstitute.org/>

sequência do DNA e os números 7903 e 8041 indica a posição exata da base no DNA onde ocorre a variação contada a partir do primeiro nucleotídeo da sequência de referência (GenBank, 2024).

As combinações de Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP), permitem o surgimento de haplótipos⁶ para cada alelo denominado: $\epsilon 1$, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, $\epsilon 5$. Estes se diferenciam entre si, de forma que em portadores do alelo selvagem (T) para a variante rs429358, o códon TGC resulta na tradução para uma Cisteína (Cys), enquanto o alelo variante (C) resulta no códon CGC e no aminoácido Arginina (Arg). O alelo variante (T) do rs7412 causa a substituição do aminoácido Arg para uma Cys (GenBank, 2024) (Figura 1).

Figura 1 – Região Cromossômica do gene *APOE* e as variantes rs429358 e rs7412



Fonte: Adaptado de Abondio *et al.* (2019)

A tabela 1 apresenta combinações das variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE* e como correspondem aos diferentes alelos ($\epsilon 1$, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) do gene.

Tabela 1 - Variantes do gene *APOE*

rs429358	rs7412	rs429358 & rs7412
(C,C)	(T,T)	$\epsilon 1/\epsilon 1$
(C,T)	(T,T)	$\epsilon 1/\epsilon 2$
(C,T)	(C,T)	$\epsilon 2/\epsilon 4$
(C,C)	(C,T)	$\epsilon 1/\epsilon 4$
(T,T)	(T,T)	$\epsilon 2/\epsilon 2$
(T,T)	(C,T)	$\epsilon 2/\epsilon 3$
(T,T)	(C,C)	$\epsilon 3/\epsilon 3$
(C,T)	(C,C)	$\epsilon 3/\epsilon 4$
(C,C)	(C,C)	$\epsilon 4/\epsilon 4$

Fonte: Adaptado de Semaev *et al.* (2022)

⁶ Combinação de um grupo de alelos

Destaca-se ainda que os genótipos $\epsilon 1/\epsilon 1$, $\epsilon 1/\epsilon 2$ e $\epsilon 1/\epsilon 4$, são atípicos ou raramente discutidos na literatura científica e ainda, que as combinações mais comuns se concentram nos genótipos $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$, devido à sua relevância clínica e ao impacto no risco de doenças, e que ao longo dos anos, as informações que caracterizam o gene *APOE* vão sendo descobertas e atualizadas no *GenBank*⁷.

Síntese e Função da Apolipoproteína E

A síntese da APOE ocorre em diferentes órgãos do corpo humano como fígado, pulmões, baço, rins, cérebro, tecidos musculares, entre outros órgãos. No plasma sanguíneo cerca de dois a três quartos (50 a 75%) de APOE são produzidos por hepatócitos (Elshourbagy *et al.*, 1985; Lin *et al.*, 1986). É importante destacar que o RNAm da APOE está presente na micróglia, astrócitos, células de Schwann e neurônios, portanto é a principal Apolipoproteína encontrada no cérebro, sítio de maior síntese (Ojopi; Bertoni; Dias Neto, 2004).

Conforme ilustra a Figura 2, a síntese da APOE está representada a partir do núcleo de um hepatócito. No fígado, o gene é transcrito e o mRNA é traduzido nos ribossomos do retículo endoplasmático. Após a tradução, a APOE é transportada para o complexo de Golgi, local onde ocorre a glicosilação, uma modificação pós-traducional importante e fundamental para a função da proteína. A proteína glicosilada é então secretada e desempenha sua principal função no transporte de lipídios, interagindo com lipoproteínas como a VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade), HDL (Lipoproteína de Alta Densidade), bem como, os receptores celulares como LDLR (Receptores de Lipoproteínas de Baixa Densidade) e Proteína 1 Relacionada ao Receptor LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade) (LRP1). A APOE também é importante na captação de lipídios remanescentes por hepatócitos e adicionalmente na modulação da resposta imune em macrófagos. Em contrapartida, a degradação da APOE ocorre através de proteases, e, portanto, alguns fragmentos tóxicos podem ser gerados, como indicado na imagem (Figura 2). A APOE pode captar colesterol e

⁷ Banco de dados de sequências genéticas do *National Institutes of Health* (NIH) disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

celulares modulando diversas propriedades bioquímicas e funcionais da glicoproteína, incluindo atividades anti-apoptóticas (Ji *et al.*, 2006), imunomoduladoras (Zhang; Wu; Zhu, 2010), antioxidantes (Lauderback *et al.*, 2002) e antiaterosclerótica cardiovasculares (DeKroon *et al.*, 2006).

Em sua função biológica primária, a APOE desempenha sua função no transporte lipídico, interagindo com os Receptores de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDLR) que é considerado o principal receptor envolvido no metabolismo do colesterol (Mahley; Rall, 2000). As isoformas Apoε3 e Apoε4 apresentam uma afinidade de ligação ao LDLR cinquenta vezes maior comparadas à Apoε2 (Ji *et al.*, 2006). A APOE não apenas contribui, mas é fundamental para a homeostase lipídica (Weisgraber, 1994), facilitando a remoção de lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos da circulação sanguínea para o fígado (Abondio *et al.*, 2019). Os receptores de APOE são fundamentais também ao desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (Ovod *et al.*, 2017) pois exercem influência na regulação da plasticidade sináptica, na função neuroprotetora e na inervação muscular (Herz, 2009). No cérebro, a APOE assimila e atua na transferência de lipídios (Chaudhari *et al.*, 2020), afeta a adipogênese, modula níveis de microRNA, particularmente o miR146a, abundante no tecido cerebral (Teter *et al.*, 2016).

Adicionalmente, a APOE afeta o metabolismo vascular (Hamilton; Hamilton; Zderic, 2007) desde a manutenção da integridade da barreira hematoencefálica à modulação de respostas inflamatórias, incluindo a transformação de macrófagos em fenótipos anti-inflamatórios M2, a modulação de linfócitos em células *T-helper* e a influência na agregação plaquetária (Blazer; Fillenbaum; Burchett, 2001). Exerce impacto na homeostase de organelas intracelulares e, particularmente a Apoε4, tem sido associada ao aumento do estresse do retículo endoplasmático por ocultar desdobramentos imperfeitos da proteína (Brodbeck *et al.*, 2011). Finalmente, peptídeos ativos derivados da APOE têm mostrado propriedades bactericidas e anti-biofilme (Zanfardino *et al.*, 2018). A interação Proteoglicanos de Sulfato de Heparano e Heparina pode modular respostas celulares a estímulos bioquímicos (Mooyaart *et al.*, 2011), explicando sua expressão em uma variedade de outros tecidos, incluindo nervos periféricos, rins, músculos, ovários, baço e pulmões.

Em suma, é possível compreender que a APOE apresenta multifunções desde

o metabolismo lipídico até a neuroproteção e resposta imunológica. Sua expressão em uma variedade de tecidos, bem como, interação com receptores e moléculas sinalizadoras, tornam APOE uma glicoproteína indispensável na compreensão de várias patologias, incluindo doenças cardiovasculares (Eichner *et al.*, 2002; Mahley; Rall, 2000) e neurodegenerativas (Ji *et al.*, 2006; Sabia *et al.*, 2010) que frequentemente se manifestam ou se agravam na velhice.

Envelhecimento, estilo de vida ativo e interações genéticas

Pesquisas relacionadas aos polimorfismos do gene *APOE* e suas repercussões no envelhecimento têm demonstrado que portadores do alelo $\epsilon 2$ apresentam agente protetivo contra o surgimento de quadros demenciais (Berlau *et al.*, 2009), e tendem a permanecer funcionalmente aptos até uma idade avançada (Snejdrlova *et al.*, 2011). Por outro lado, este alelo também tem sido associado à Hiperlipoproteinemia Tipo III (Eto *et al.*, 1989) e maior prevalência de resistência à insulina, aumentando o risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo II (Gonzalez-Aldaco *et al.*, 2020) e doenças cardiovasculares (Khan *et al.*, 2013). Idosos portadores do alelo $\epsilon 4$ para o gene *APOE* têm apresentado, classicamente, maiores fatores de risco para Doença de Alzheimer (Corder *et al.*, 1993), Demência vascular (Chuang *et al.*, 2010), acidente vascular cerebral (Khan *et al.*, 2013) e diminuição da concentração sérica de HDL (Smith, 2002). Já os idosos com o genótipo $\epsilon 3\epsilon 3$, que é o mais frequente na população (Eichner *et al.*, 2002; Eisenberg; Kuzawa; Hayes, 2010; Ward *et al.*, 2009) são frequentemente categorizados, em estudos científicos, como grupo controle ou de referência, por apresentarem, muitas vezes, neutralidade às condições da saúde (Corbo; Scacchi, 1999; Singh; Singh; Mastana, 2006).

É importante considerar também, que o estilo de vida exerce um impacto preponderante na qualidade do envelhecimento (Ramalho; Rosado; Petrica, 2022). A inatividade física (Owen *et al.*, 2010) e o comportamento sedentário (Hadgraft; Owen, 2017; Rezende *et al.*, 2014; Tremblay *et al.*, 2017) contribuem para potencializar os efeitos deletérios do envelhecimento. Ao contrário, a prática regular de exercícios físicos com intensidade moderada a vigorosa (Chodzko-Zajko *et al.*, 2009; Nogueira *et al.*, 2010) se configura como estratégia não farmacológica e eficaz para mitigar os

declínios, prevenir uma variedade de doenças e promover saúde ao longo da vida, especialmente, em pessoas idosas (Bruseghini *et al.*, 2015; da Silva *et al.*, 2020).

Envelhecimento e Exercício físico

O exercício físico exerce impacto significativo na melhora do desempenho das múltiplas dimensões da aptidão física durante o envelhecimento, como por exemplo a força muscular, a capacidade cardiorrespiratória, a flexibilidade, a composição corporal, a agilidade e coordenação motora (Bai *et al.*, 2022). Essas variáveis são pilares para a independência funcional e a redução da fragilidade em idosos (Fried *et al.*, 1999; Jadczyk *et al.*, 2018). A adesão a um programa de exercícios físicos também tem o potencial de diminuir o comportamento sedentário, considerado um fator de risco para várias doenças crônicas (Ng; Koh; Tan, 2020). Assim, a aptidão física não é apenas um indicador de saúde, mas um elemento-chave para a manutenção da funcionalidade e qualidade de vida na população idosa (Rikli; Jones, 1999; Spirduso; Francis; MacRae, 2005).

Sobre os impactos do desempenho da aptidão física na qualidade do envelhecer, alguns estudos apontam que diferentes modalidades de exercício físico que podem ser mais eficazes do que outras para atender determinadas condições ou necessidades dos idosos (Dautzenberg *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2023). Dentre as recomendações para a prática de atividade física e exercício físico para idosos, o exercício físico multicomponente tem merecido destaque. Evidências indicam que programas de Exercícios Físico Multicomponente (EFMC) trazem benefícios à saúde do idoso, especialmente nos diversos componentes da aptidão física, nas funções cognitivas (Calatayud *et al.*, 2024), na funcionalidade física e na independência e autonomia (Bouaziz *et al.*, 2016). Estudos reportam efeitos positivos dos EFMC no equilíbrio, qualidade de vida, prevenção da fragilidade (Sadjapong *et al.*, 2020), na melhora da atenção, na capacidade de realizar atividades de dupla tarefa, na redução das quedas (Thaiyanto *et al.*, 2021) e da progressão de demência já estabelecida (Ahlskog *et al.*, 2011; Borges-Machado *et al.*, 2021), bem como, no controle da pressão arterial (Oliveira Gonçalves *et al.*, 2019).

Segundo as Diretrizes da OMS de 2020 (Bull *et al.*, 2020), o exercício físico multicomponente é composto por atividades que podem ser realizadas em casa ou

em grupo estruturado e que combina todos os tipos de exercício (aeróbico, fortalecimento muscular e treinamento de equilíbrio) em uma única sessão. Neste sentido, as diretrizes exemplificam algumas atividades que podem ser consideradas como programa de exercícios multicomponentes como caminhar para trás ou para os lados, ficar em pé com apoio unipodal, enquanto se realiza uma atividade de fortalecimento muscular da parte superior do corpo e a dança que também combina componentes aeróbicos e de equilíbrio.

Com base nas definições apresentadas, consideramos que as modalidades de exercício físico como o Treinamento Funcional (TF), a Dança de Salão (DS), e a Ginástica de Solo (GS), utilizadas como intervenções de exercício físico nessa tese, são consideradas exercícios multicomponentes, pois todas elas combinam simultaneamente duas ou mais capacidades físicas. O TF trabalha com exercícios aeróbicos combinados com exercícios de resistência, equilíbrio e coordenação motora (Loyola *et al.*, 2018). A DS combina as capacidades aeróbica, agilidade, equilíbrio e coordenação motora e ainda trabalha com o ritmo e a dupla tarefa motora e cognitiva (Borges-Machado *et al.*, 2021; Bull *et al.*, 2020). Já o GS com exercícios baseados no método Pilates Solo combinado com uso de halteres e caneleiras, combina exercícios que envolvem a capacidade de força, equilíbrio e flexibilidade estimulando a concentração, a respiração e a consciência corporal (Bird; Hill; Fell, 2012; Bueno de Souza *et al.*, 2018; de Oliveira Francisco; de Almeida Fagundes; Gorges, 2015).

Estudos realizados com essas modalidades apontam benefícios para o desempenho da aptidão física e funcional em idosos (Briggs; Oursler, 2023; Bueno de Souza *et al.*, 2018; Gretebeck *et al.*, 2019; Hwang; Braun, 2015; Pata; Lord; Lamb, 2014; Rodrigues-Krause; Krause; Reischak-Oliveira, 2019) porém, de acordo com nosso conhecimento elas ainda não foram estudadas no contexto das variantes genéticas do gene *APOE* com essa população.

Apolipoproteína E, aptidão física e exercício físico

A interação entre as variantes do gene *APOE*, componentes da aptidão física e o exercício físico representam uma área de pesquisa ainda incipiente, particularmente no que concerne à população idosa. O que tem sido apresentado na

maioria dos estudos, é que a presença de diferentes alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) pode resultar em associações significativas em diversas condições de saúde, como já relatado nas sessões anteriores desta introdução. Em relação à aptidão física, funcionalidade física e fragilidade e suas relações com os polimorfismos do gene *APOE*, os estudos realizados até o momento apresentam resultados conflitantes.

Kulminski, A. *et al.* (2008) sugeriram que o gene *APOE* pode ter um papel significativo como modulador de fragilidade. Já Megale *et al.* (2016) apontaram um efeito protetor do alelo $\epsilon 4$ na mobilidade de idosos. Ao contrário, Melzer *et al.* (2005) constataram que o alelo $\epsilon 4$ está associado a um risco substancialmente maior de limitação de mobilidade, indo ao encontro dos estudos realizados por Doi *et al.*, (2005) e Verghese *et al.*, (2013) que identificaram que o alelo $\epsilon 4$ está associado ao aumento do risco de declínio da velocidade da marcha e incapacidade em homens mais velhos.

Em relação aos efeitos do exercício físico e sua interação com as variantes genéticas do gene *APOE* em idosos, o corpo de estudos ainda é menos expressivo. A ciência tem avançado em estudos que investigam os efeitos do exercício físico na função cognitiva de idosos, considerando os polimorfismos do gene *APOE*, inclusive em portadores do alelo $\epsilon 4$, como destacado na revisão de Colovati *et al.* (2020), bem como em biomarcadores metabólicos (Bernstein *et al.*, 2002; Hagberg *et al.*, 1999; Sarzynski *et al.*, 2015; Seip *et al.*, 2006). Segundo levantamento bibliográfico, o estudo de Thompson *et al.* (2004) é o primeiro estudo que analisa, prospectivamente, o efeito do genótipo *APOE* na resposta ao treinamento físico, porém não com mulheres idosas. O estudo revelou que os portadores do alelo $\epsilon 2\epsilon 3$ e $\epsilon 3\epsilon 4$ tiveram melhor desempenho no VO_2 máximo do que os homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$). Este único estudo não nos permite concluir se as variantes genéticas do gene *APOE* mediam os efeitos do exercício físico em idosos, sobretudo na aptidão física e/ou na funcionalidade física.

Razões para a realização do estudo

Diante dos achados apresentados, foi identificado que são escassas as informações que relacionam as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE*, à aptidão física e aos efeitos do exercício físico em idosos. A motivação que levou a concepção dessa tese, foi justamente procurar entender se idosos,

categorizados de acordo com as variantes do gene *APOE* apresentam diferentes desempenhos na aptidão física e se respondem diferentemente aos efeitos do treinamento físico.

A boa aptidão física, que pode ser promovida pelo treinamento físico, é considerada um fator protetor contra as condições clínicas que comprovadamente estão associadas aos polimorfismos do gene *APOE*, como a demência, doenças cardiovasculares e as dislipidemias. Desta forma, avançar no sentido de entender melhor se as variantes do gene *APOE* influenciam na aptidão física de mulheres idosas e na responsividade ao treinamento físico nos parece de extrema importância.

Com base nos pressupostos apresentados, surgem duas questões que norteiam este estudo:

1) Idosas categorizadas de acordo com as variantes genéticas do gene *APOE*, possuem diferentes desempenhos na aptidão física quando não estão sob efeitos do exercício físico?

2) A aptidão física dessas idosas respondem diferentemente aos efeitos do treinamento físico?

Essas questões foram baseadas na hipótese de que se há vulnerabilidade à algumas doenças em idosas portadoras do alelo $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$, é possível que apresentem pior aptidão física e que esta seja menos responsiva aos efeitos do exercício físico, pois os mecanismos genéticos que influenciam essas doenças também podem influenciar o desempenho físico.

Esta tese foi desenvolvida nos padrões do modelo escandinavo, a qual é composta, por uma introdução expandida, metodologia geral e por dois artigos científicos originais com temas interrelacionados. O modelo está de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação em Educação Física Associado UEL/UEM.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar a interação entre as variantes do gene *APOE* e os componentes da aptidão física, biomarcadores lipídicos, fragilidade e treinamento físico em mulheres idosas fisicamente independentes.

1.1.2 Objetivos Específicos

Comparar os componentes da aptidão física, biomarcadores lipídicos e o nível de fragilidade de mulheres idosas fisicamente independentes, categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs42958 e rs7412) do gene *APOE* (Artigo 1).

Investigar os impactos do treinamento físico multicomponente em variáveis do perfil lipídico, aptidão física e fragilidade de mulheres idosas fisicamente independentes, classificadas de acordo com as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE* (Artigo 2).

2 MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esta pesquisa é composta por dois estudos organizados em dois artigos científicos: um estudo transversal e outro longitudinal proveniente de um ensaio clínico não randomizado. Os estudos foram desenvolvidos a partir do projeto de pesquisa intitulado “Efeitos de diferentes tipos de programas de exercício físico em variáveis fisiológicas, funcionais, cognitivas e emocionais de indivíduos idosos”, desenvolvido pelo projeto de extensão Envelhecimento Ativo - Etapa II, financiado pelo PROEXT – Programa de Apoio à Extensão Universitária do Ministério da Educação. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer n.º 2.788.802 (ANEXO A) e protocolado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2HJJ7G/UTN: U1111-1254-3147).

Os estudos foram realizados em 5 etapas (Figura 3):

Etapa 1: Divulgação da pesquisa e recrutamento dos participantes em cinco macrorregiões (Zona norte, sul, leste, oeste e centro) do município de Londrina-PR.

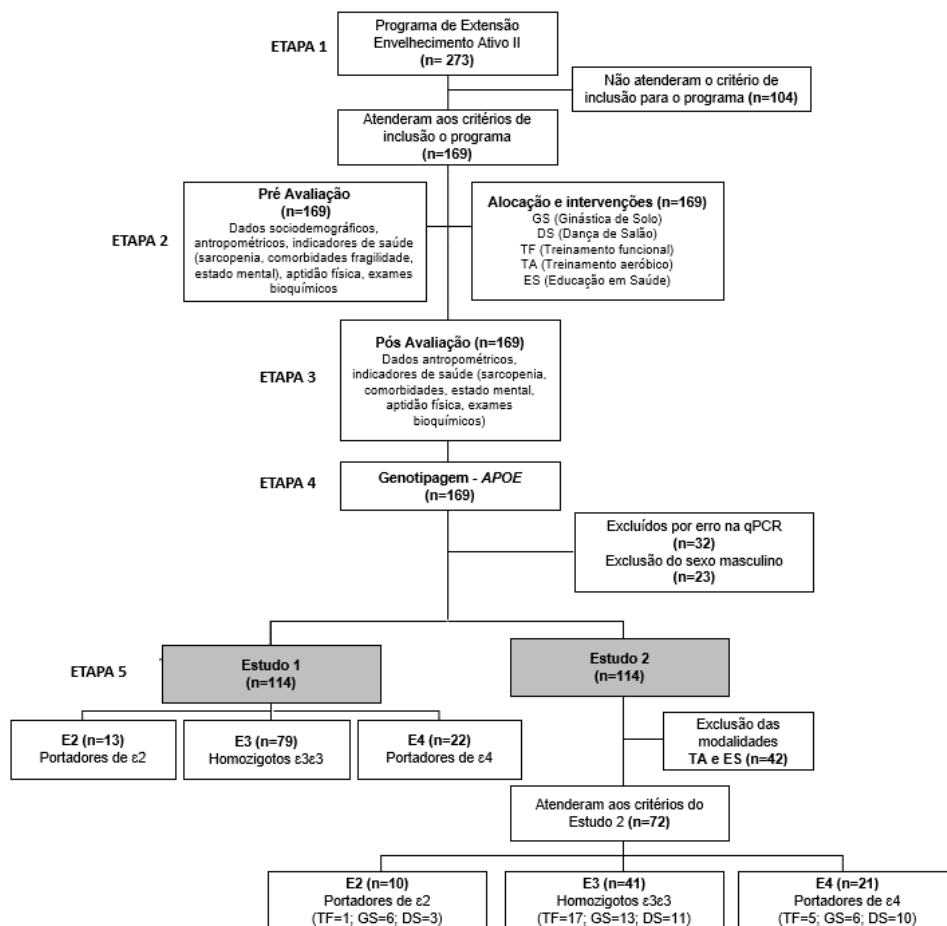
Etapa 2: Avaliação Inicial das variáveis sociodemográficas, de aptidão física, perfil lipídico e cognição e alocação dos idosos para os grupos de intervenção mais próximo de suas residências, sendo um grupo em cada macrorregião do município. O programa de exercício foi composto pelas modalidades de Treinamento Funcional (TF), Ginástica de Solo (GS), Dança de Salão (DS) Treinamento Aeróbico (TA) e Educação em Saúde (ES) e foi ofertado por 12 semanas.

Etapa 3: Reavaliação dos idosos que participaram do programa de exercício físico.

Etapa 4: Extração de DNA e genotipagem das variantes haplotípicas rs429358 e rs7412 do gene *APOE*.

Etapa 5: Alocação e análise da amostra para os estudos 1 e 2.

Figura 3 – Fluxograma do *design* dos estudos 1 e 2



Os dados foram coletados em três períodos de uma mesma semana, em dias alternados, nos laboratórios do Centro de Educação Física e Esporte (CEFE-UEL), Centro de Pesquisa e Pós-Graduação (CEPPOS-UEL) e Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário (LAC-HU-UEL). As avaliações foram aplicadas por uma equipe devidamente treinada. Foram coletadas informações sociodemográficas, antropométricas, de aptidão física, desempenho cognitivo e amostras sanguíneas.

2.2 PARTICIPANTES

Se inscreveram para participar do programa, duzentas e setenta e três (273) idosos por meio da divulgação em meios de comunicação, igrejas, postos de saúde, mercados, redes sociais e através de panfletos entregues nas imediações onde as

intervenções de exercício físico seriam realizadas: Salões paroquiais e/ou comunitários, situados nas cinco regiões da zona urbana do município de Londrina-PR. Os idosos preencheram um breve questionário para verificar se estariam aptos ou não a participar do programa e aqueles que previamente atenderam aos critérios, foram contatados por telefone pelos pesquisadores para agendamento das avaliações prévias do estudo.

Foram incluídos nos estudos os voluntários com idade de 60 anos ou mais, de ambos os sexos, fisicamente independentes, classificados nos níveis 3 ou 4 do Status Funcional proposto por Spirduso (2004), não participantes de programas de atividade física sistematizada por pelo menos 3 meses, moradores do município de Londrina-PR. Foram excluídos do estudo, idosos que estavam realizando alguma dieta prescrita por nutricionista orientada para o emagrecimento e que relataram possuir doenças respiratórias, cardíacas, neurológicas, vestibulares, ortopédicas, cardiovasculares ou psiquiátricas que pudessem interferir na realização das avaliações e a participação nas intervenções.

A participação dos voluntários só foi efetivada após terem recebido as informações sobre o estudo e de todos os procedimentos os quais seriam submetidos e terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aceitando participar da pesquisa (APÊNDICE A).

2.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS

2.3.1 Caracterização Sociodemográfica

Foram coletados dados sociodemográficos por meio da aplicação de um questionário desenvolvido especialmente para este estudo, pelo Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física – GEPEHAF (APENDICE B). O questionário era composto por as variáveis relacionadas à etnia, sexo, idade, peso, estatura e escolaridade. Para a Classificação Econômica (CE) foi aplicado o instrumento Critério Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2018), que avalia o poder de compra das famílias em seis classes: A (45 a 100 pontos), B1 (38 a 44 pontos), B2 (29 a 37 pontos), C1 (23 a 28 pontos), C2 (17 a 22 pontos) e D-E (0 a 16 pontos) (ANEXO B).

2.3.2 Indicadores de Saúde

2.3.2.1 Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC) foi avaliado mediante a razão do peso e o quadrado da estatura em metros ($IMC = \text{Kg}/\text{Em}^2$), por meio de uma balança com estadiômetro acoplado (Balmak), modelo classe III, com precisões de 0,1 Kg e 0,1 cm.

2.3.2.2 Índice de Comorbidade de Charlson

As comorbidades foram avaliadas pelo questionário Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) que avalia 19 condições clínicas (Charlson *et al.*, 1994) com o objetivo de mensurar o impacto da carga de comorbidades e estimar a mortalidade. O instrumento é considerado um indicador de prognóstico de fatores de sobrevivência. Para cada condição clínica é estabelecido uma pontuação, com pesos 1, 2, 3 e 6, que gera classificação para a mortalidade, considerando: risco baixo (1 a 2 pontos), moderado (3 a 4 pontos) e alto (≥ 5 pontos). A idade também é considerada, sendo que, para idade ≥ 50 anos é atribuído 1 ponto para cada período de 10 anos (Huang *et al.*, 2014) (ANEXO C).

2.3.2.3 Sarcopenia

A sarcopenia foi avaliada por meio do questionário SARC-F que avalia 5 componentes: Força, assistência para caminhar, levantar da cadeira, subir escadas e quedas.

As respostas são embasadas na percepção do avaliado em relação às dificuldades que são encontradas para realizar determinadas tarefas.

As pontuações iguais ou superiores a 4 predizem a condição de sarcopenia (Malmstrom; Morley, 2013) (ANEXO D).

2.3.2.4 Desempenho Cognitivo

O desempenho cognitivo foi avaliado mediante o instrumento Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) validada para o idioma português do Brasil (Memória *et al.*, 2013). Este instrumento permite o rastreio do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) por meio da triagem cognitiva em domínios como: Funções executivas, nomeação, memória, atenção, abstração, linguagem, orientação e habilidades visuoespaciais (Nasreddine *et al.*, 2005). O escore total é de 30 pontos e valores ≤ 21 pontos, após somar um ponto para idosos com ≤ 12 anos de escolaridade, indicam a possibilidade de CCL e necessidade de uma cuidadosa investigação diagnóstica (Pinto *et al.*, 2019) (ANEXO E).

2.3.2.5 Escala de Fragilidade de Edmonton

Os participantes também foram avaliados quanto ao nível de fragilidade por meio da aplicação da Escala de Fragilidade de Edmonton (FRAG) que avalia nove domínios: Cognição, estado geral de saúde, independência funcional, suporte social, uso de medicamentos, nutrição, humor, continência e desempenho funcional. A pontuação máxima da escala é 17 pontos e as classificações quanto à fragilidade são organizadas da seguinte forma: Sem fragilidade (0 a 4 pontos), aparentemente vulnerável (5 a 6 pontos), fragilidade leve (7 a 8 pontos), fragilidade moderada (9 a 10 pontos) e, fragilidade severa dada por ≥ 11 (Fabrício-Wehbe *et al.*, 2009) (ANEXO F).

2.3.3 Aptidão física

2.3.3.1 Função Física de Membros Inferiores

Foi aplicada a bateria de testes funcionais conhecida como *Short Physical Performance Battery* (SPPB) que foi desenvolvida para mensurar o estado funcional e desempenho físico mediante a avaliação da eficiência em manter-se em equilíbrio em pé, em sentar e levantar e na velocidade de marcha. Tais componentes são calculados da seguinte forma: a) Equilíbrio (EQUI): Capacidade de permanecer em pé por até 10 segundos com os pés posicionados de três formas (lado a lado, semi-tandem e tandem); b) Sentar e levantar (SENTL): Tempo gasto para levantar da cadeira por 5 vezes e; c) Velocidade da Marcha (VELM): Tempo utilizado para

completar uma caminhada de 4 metros; A pontuação máxima do SPPB é 12 pontos sendo que quanto mais alta a pontuação melhor é o estado funcional e desempenho físico do avaliado (Guralnik *et al.*, 1995; Marchon; Cordeiro; Nakano, 2010; Nakano, 2007) (ANEXO G). Uma ficha de resultados dos testes funcionais individual foi utilizada para registrar o desempenho de cada participante (APÊNDICE F).

2.3.3.2 Força de Membros Inferiores

Foi utilizado o dinamômetro isocinético Biodex System 4 Pro[®], com taxa de amostragem de 100 Hz. Antes do teste os idosos fizeram aquecimento de 5 minutos caminhando em velocidade autosselecionada em superfície plana e arejada. As participantes foram posicionadas em um banco ajustado de acordo com as orientações do fabricante numa flexão de 85° do quadril, padronizada da posição anatômica. O braço da alavanca do dinamômetro foi alinhado visualmente com o epicôndilo lateral do fêmur, a perna dominante foi presa com uma tira de velcro acima dos maléolos mediais e outra alça foi colocada sobre a coxa da perna dominante para fixá-la à cadeira. Mais três correias foram colocadas sobre os ombros, o tronco e a pelve para estabilizar a parte superior do corpo. A amplitude total do movimento da perna durante o teste isocinético foi estabelecida em 90°. O amortecimento foi ajustado como moderado e a correção da gravidade foi realizada com base nas recomendações padrão Biodex Medical Systems (2011) e protocolo de Potulski *et al.*(2011).

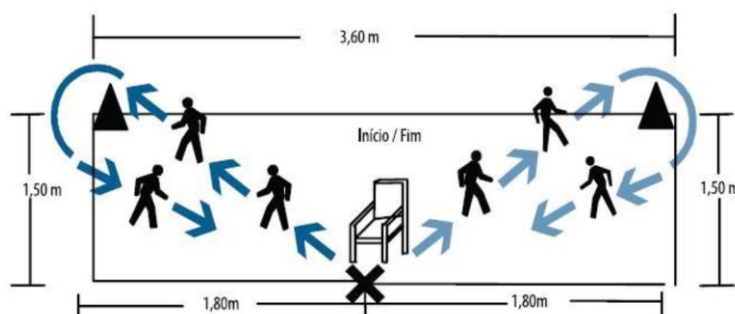
A avaliação isocinética foi realizada nas velocidades angulares de 60 e 180°/s em séries de cinco repetições, enquanto o teste isométrico foi realizado com o joelho fletido a 60° (considerando 90° como perpendicular à posição do solo) em séries com duração de 5 s. Durante os testes, as participantes foram instruídas a colocar as mãos nos ombros com os braços cruzados em frente ao tronco, o que garante maior reprodutibilidade na testagem (Nunes *et al.*, 2020). Os intervalos de descanso foram de um minuto entre as séries e dois minutos entre diferentes ações musculares. As participantes foram instruídas a realizar extensão e flexão o mais rápido e forte possível (extensão e flexão recíproca no teste isocinético), de modo que incentivos verbais foram dados ao longo dos testes, contudo, o feedback visual não foi permitido.

O valor máximo de pico de torque para cada ação muscular foi expresso em Newton-metro (Nm) e utilizadas para análise (PK TOQ).

2.3.3.3 Agilidade e Equilíbrio Dinâmico

A agilidade e o equilíbrio dinâmico (AGI), foram avaliados pelo protocolo da *American Alliance for Health Physical Education, Recreation & Dance* (AAHPERD). O participante inicia o teste sentando em uma cadeira com apoio para braços, com os pés apoiados no solo, sendo que a sua direita e a sua esquerda se encontram um cone posicionado a 1,80m para o lado da cadeira e 1,50 m para trás. Ao sinal do avaliador, o avaliado move-se o mais rápido possível para a direita, contorna o cone, retorna e senta-se, elevando os pés e, levantando-se imediatamente deslocando-se para contornar o cone da esquerda (Figura 4). Esse circuito deve ser realizado duas vezes consecutivas. São realizadas duas tentativas e o menor tempo em segundos obtido é considerado como resultado final (Osness, 1990).

Figura 4 - Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico



Fonte: Ilustração (Zago; Gobbi, 2003)

2.3.3.4 Capacidade Aeróbia

A capacidade aeróbica foi avaliada pelo Teste de caminhada de 6 minutos (TC6), considerando a norma técnica de 2014 da *European Respiratory Society* e da *American Thoracic Society* (ATS) (Singh *et al.*, 2014). O participante deve caminhar o máximo que conseguirem durante 6 minutos em um percurso de 30 metros em linha reta, demarcados por dois cones em suas extremidades, em superfície plana e dura, em local arejado e bem iluminado. É permitido com que o participante pare durante o

teste caso sinta-se excessivamente cansado ou com sintomas que impeçam a continuidade na caminhada. Caso seja possível, o participante pode retornar à caminhada desde que esteja dentro do tempo de seis minutos. Decorridos seis minutos, o avaliador deve registrar a distância percorrida em metros. Frase de incentivo padronizados foram utilizadas para incentivar os idosos a percorrerem a maior distância possível. O teste foi realizado duas vezes com intervalo de trinta minutos e o resultado foi a maior distância percorrida em uma das repetições do teste.

2.3.3.5 Preensão Manual

O teste de preensão manual (PMAN) é utilizado para mensurar a força isométrica máxima dos músculos da mão e foi realizado por meio da utilização de um dinamômetro hidráulico modelo Saehan® 630-725 (Korea). O teste foi realizado com os participantes sentados, com os pés bem apoiados ao chão, braços paralelos ao tronco e cotovelos flexionados a 90° (Shyam Kumar *et al.*, 2008). Foi realizado um aquecimento composto por 10 contrações submáximas de ambos os lados e as avaliações foram realizadas 3 vezes em cada lado com intervalo de 1 minuto entre as repetições. Para as análises do estudo foi considerado o melhor resultado de cada participante independente da dominância lateral (ANEXO H).

2.3.4 Análises Laboratoriais

2.3.4.1 Amostras sanguíneas

As coletas de sangue foram realizadas por um profissional habilitado do LAC-HU-UEL. Os idosos foram submetidos a jejum de 12 horas, e antes das coletas, permaneceram sentados em repouso por pelo menos 5 minutos. Foram coletados 10 ml de sangue venoso entre as 7h e as 9h da manhã, a partir da veia superficial proeminente no espaço antecubital mediante punção venosa com estase mínima.

2.3.4.2 Glicemia de jejum, Cholesterol (CHOL), *High-Density Lipoprotein* (HDL-c), *Low-Density Lipoprotein* (LDL-c) e *Triglycerides* (TRIG)

Os níveis séricos de glicose, colesterol total (CHOL), colesterol lipoproteico de

alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TRIG) foram mensurados por meio de um sistema auto-analisador bioquímico (Dimensão RxL Max - Siemens® Dade Behring, Erlangen, DE). Para determinar o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL-c), utilizou-se o método de cálculo de Friedewald *et al.*, (1972). Esse método utiliza a seguinte equação: $LDL-c = CHOL - (HDL-c) - (TRIG/5)$, ou seja, o LDL-c é calculado subtraindo-se o valor do HDL-c de um quinto (1/5) do valor dos TRIG e CHOL. Essa abordagem permite estimar o LDL-c de forma indireta. Para avaliar o não HDL-c, utilizou-se o método proposto por (Faludi *et al.*, 2017). Nesse caso, o não HDL-c foi estimado pela subtração do valor do colesterol HDL-c do colesterol total (CHOL), ou seja: $não\ HDL-c = CHOL - HDL-c$. O não HDL-c é um indicador importante de risco cardiovascular, pois reflete a quantidade de colesterol transportado em todas as lipoproteínas aterogênicas, incluindo as de baixa densidade. As amostras sanguíneas foram congeladas a -80°C até a extração de DNA em 2021.

2.3.4.3 Extração e quantificação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA)

A extração de DNA leucocitário foi realizada nos momentos pré e pós-intervenção. Para tanto foi utilizado o protocolo Mini Kit PureLink™ Genomic DNA K1820-01, desenvolvido pela Invitrogen® (Thermo Fisher Scientific, 2017) que, entre suas vantagens, promove a aplicação simples de lise com proteinase K, enzima que degrada proteínas, sem a necessidade de qualquer lise mecânica, minimizando danos ao DNA e garantindo a preservação da sua integridade e qualidade.

Para avaliar a qualidade e a quantidade do DNA de cada amostra, foi utilizado um espectrofotômetro aparelho NanoDrop 2000™ Lite Spectrophotometer da Thermo Fisher. O NanoDrop quantifica o DNA por absorbância (260 a 280nm) através da luz ultravioleta (Thermo Fisher Scientific, 2012). A razão entre as absorbâncias indica a pureza do DNA mediante a razão de 1,8 que indica um DNA puro; razão > 2,0 sugerindo contaminação com RNA e; razão < 1,2 sugerindo contaminação do DNA com proteínas.

2.3.4.4 Genotipagem das variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE*

As variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE* foram analisadas pelo uso de

sondas fluorescentes para identificação dos alelos, pelo sistema Taqman da Thermo Fisher®. As sondas adquiridas (Assay ID: C__3084793_20 para rs429358 e C__904973_10 para rs7412) foram adicionadas a uma solução de Taqman universal PCR MasterMix e $\approx 1\text{ng}/\mu\text{l}$ de DNA.

A reação foi submetida ao Termociclador StepOnPlus Real Time PCR System da Applied Biosystem®. A partir da combinação dos genótipos de cada variante, foram estimadas as estruturas haplotípicas para cada indivíduo, e em seguida, os alelos *APOE* foram identificados, conforme mostra a tabela 1 e tabela 2, a seguir:

Tabela 2 - Variantes de alelos comuns do gene *APOE* estabelecidas pelos SNPs rs429358 e rs7412, conhecidos como alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$

rs429358	rs7412	rs429358 & rs7412
T	T	$\epsilon 2$
T	C	$\epsilon 3$
C	C	$\epsilon 4$

Fonte: (Seripa *et al.*, 2007)

Todas as análises laboratoriais genéticas foram realizadas no laboratório de Genética Molecular da Universidade Pitágoras Unopar Anhanguera na cidade de Londrina-PR sob a orientação de uma profissional especialista na área da genética e as ações experienciadas foram compartilhadas com os estudantes e pesquisadores do Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física – GEPEHAF da UEL.

2.3.5 Intervenções

As intervenções foram realizadas em três macrorregiões do município de Londrina-PR para facilitar a aderência dos idosos ao programa. Na zona norte foi realizada a modalidade de Dança de Salão (DS), na região sul a intervenção Ginástica de Solo (GS) e na região leste, o Treinamento Funcional (TF). As três intervenções foram realizadas no período vespertino, três vezes por semana, em dias alternados, com duração de aproximadamente 60 minutos, totalizando 36 sessões. As intervenções foram monitoradas por profissionais e acadêmicos da Educação Física e Fisioterapia.

É importante ressaltar que o objetivo principal do estudo foi avaliar a

responsividade ao treinamento físico, independente da modalidade, de mulheres idosas categorizadas de acordo com as variantes genéticas do gene *APOE*. Desta forma, foram formados 3 grupos considerando a presença do alelo $\epsilon 2$, homozigose para $\epsilon 3$ e a presença do alelo $\epsilon 4$, e não as modalidades de exercício. Consideramos como critério para a escolha das modalidades que fizeram parte do estudo o fato de terem em comum, o trabalho de diversas capacidades físicas simultaneamente, apesar de características diferentes. Na sequência, as características de cada modalidade de intervenção são apresentadas.

2.3.5.1 Dança de Salão

A aulas de DS foram organizadas em 4 ciclos de 9 aulas cada, em que foram realizados a progressão do treinamento. Os estilos de dança trabalhados foram valsa, bolero, marchinha gaúcha e samba (Grangeiro, 2014). A intensidade das sessões foi de leve (95 a 115bpm) a moderada (115 a 125bpm), de acordo com as batidas por minuto (bpm) das músicas escolhidas para as aulas. A cada ciclo o nível de complexidade era aumentado. As aulas foram divididas em 3 momentos:

- Alongamento Muscular e Consciência Corporal (10 minutos de alongamento passivo em intensidade leve, sustentado por 30 segundos em cada posição). Os exercícios de consciência corporal foram focados em aspectos de desenvolvimento funcional como equilíbrio (estático e dinâmico), flexibilidade (amplitude de movimento) e potência muscular de grandes grupos musculares.

- Atividades rítmicas e expressivas relacionadas aos estilos de dança propostos em cada aula (40 minutos em intensidade moderada): Todos os movimentos foram realizados em uma amplitude de movimento confortável, tanto para o lado direito quanto para o esquerdo. A cada novo ciclo, o nível de complexidade foi aumentado. Os ciclos foram divididos em: 1) Ritmo e Musicalização; 2) Movimentos Básicos I (base lateral e anteroposterior); 3) Movimentos Básicos II (giros e combinação de movimentos básicos I); 4) Movimentos Básicos III (movimentos anti-horários, variações e combinação dos movimentos básicos I e II).

- Relaxamento (10 minutos em intensidade leve): exercícios de alongamento e relaxamento dos principais grupos musculares.

A intensidade considerada nas sessões foi de leve a moderada, de acordo com

os batimentos por minuto das músicas escolhidas para as aulas. A cada ciclo, o nível de complexidade era aumentado, Os ciclos foram divididos em Ritmo e Musicalização; Movimentos Básicos I (base lateral e anteroposterior); Movimentos Básicos II (giros e combinação de movimentos básicos I) e; Movimentos Básicos III (deslocamentos no sentido anti-horário, variações e combinação de movimentos básicos I e II). As aulas foram divididas em 3 partes: I) Exercícios de alongamento e consciência corporal (10 minutos); II) Atividades rítmicas e expressivas relacionadas aos estilos propostos em cada aula (40 minutos) e; III) alongamento e relaxamento (10 minutos).

2.3.5.2 Ginástica de Solo

A intervenção foi desenvolvida seguindo alguns princípios do Método Pilates Solo (Bird; Hill; Fell, 2012; Bueno de Souza *et al.*, 2018; de Oliveira Francisco; de Almeida Fagundes; Gorges, 2015), tais como concentração, controle, centralização, fluidez, precisão e respiração. Os equipamentos utilizados foram a bola suíça, elástico, halter de 2 e 4 Kg, bastão e caneleiras de 2 Kg. Os exercícios executados foram para os principais seguimentos corporais: membros inferiores, tronco e membros superiores. Os quatro ciclos referentes à progressão do treinamento foram os seguintes: I) Familiarização com a Ginástica de Solo; II) Movimentos básicos; III) Movimentos intermediários e; IV Movimentos avançados. Em todos os ciclos os exercícios foram realizados em 1 série de 10 repetições, com intervalos de descanso de 1 minuto para cada exercício do ciclo. Para determinar o nível de esforço dos participantes e a consequente evolução da sobrecarga, foi utilizada a escala de esforço percebido de Borg: carga leve (Borg ≤ 2), carga moderada (Borg > 2 e < 5), carga pesada (Borg ≥ 5 e < 7) e próximo da carga máxima (Borg ≥ 7). O nível de percepção de esforço que foi mantido durante as sessões foi o nível pesado (Borg entre 5 e 6). Em cada progressão da intensidade e/ou complexidade do exercício, o participante era orientado a modular o seu esforço (de Oliveira; de Oliveira; de Almeida Pires-Oliveira, 2019) de acordo com a meta de 5 a 6 da escala (Borg, 1982) (ANEXO I).

2.3.5.3 Treinamento Funcional

O Treinamento Funcional (TF) consistiu em um programa de exercícios funcionais do método FEC (*Functional Exercise Circuit*) desenvolvido por (Loyola *et al.*, 2018). Cada sessão foi organizada em 3 momentos: I) Aquecimento composto por alternância entre corrida, caminhada; alongamento e recreação com duração de 5 a 10 minutos; II) Execução de circuito composto por exercícios aeróbicos, de resistência, equilíbrio e coordenação aplicados como tarefas funcionais distribuídos em 15 estações. Neste momento os idosos permaneciam durante 1 minuto em cada estação e o circuito encerrava quando todos realizassem duas voltas, com duração de 30 a 40 minutos. O número máximo de repetições (NMR) em um minuto foi calculado para controle da intensidade dos exercícios. Na 1.^a semana foi definida a intensidade de 50% do NMR, na 3.^a semana 60%, a 5.^a semana 70%, a 7.^a semana 90%, a 9.^a semana a 110% e a partir da 11.^a semana, 150% de NMR. As estações de equilíbrio foram avaliadas pelo nível de dificuldade, e a progressão dessa tarefa foi realizada pela redução da estabilidade e pelo aumento da complexidade e; III) Realização de atividades de relaxamento promovidas de forma lúdica com incentivo a interação social além de estimulação das funções cognitivas como a memória, imaginação e percepção, com duração de 5 a 10 minutos (ANEXO J).

2.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foi aplicada estatística descritiva para apresentação das frequências alélicas e genotípicas das variantes do gene *APOE* e Teste de Qui-Quadrado de Aderência para o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) em ambos os estudos. A caracterização amostral e as comparações das variáveis foram expressas em média e desvio padrão e a amostra foi agrupada de acordo com as variantes do gene *APOE* (Grupo E2: portadores do alelo $\epsilon 2$; Grupo E3: homozigotos $\epsilon 3\epsilon 3$; Grupo E4: portadores do alelo $\epsilon 4$), tanto para o Estudo 1 quanto para o Estudo 2. Esse procedimento de agrupamento de amostra também foram utilizados em outros estudos (Thomford *et al.*, 2023)

Para investigar o efeito de grupo (E2, E3 e E4) sobre as variáveis do perfil lipídico, aptidão física e fragilidade (Estudo 1) foi utilizado *Generalized Linear Model* (GLM) (Nelder & Wedderburn, 1972). Também foi utilizado o *Generalized Estimating Equations* (Liang & Zeger, 1986) para avaliar a interação grupo*tempo sobre as

variáveis do perfil lipídico, aptidão física e fragilidade e grupo*modalidade*tempo para verificar se o tipo de intervenção exerceu influência nas mudanças induzidas pelo exercício físico (Estudo 2). O *post hoc* de Bonferroni foi utilizado quando necessário e os tamanhos de efeito foram estimados utilizando D de Cohen (Cohen, 1988). As análises comparativas foram covariadas pela escolaridade, idade e IMC. Ao passo em que o GLM é utilizado em experimentos transversais, o GEE é uma análise voltada para medidas repetidas. Tanto o GLM quanto o GEE apresentam algumas vantagens em relação às ANOVAs tradicionais, especialmente em casos de amostras pequenas nas quais dificilmente os requisitos das ANOVAs são satisfeitos. Essas vantagens, incluindo a possibilidade de utilizar diferentes distribuições de probabilidade para os parâmetros da variável dependente são explorados em detalhes na publicação recente de (Melo *et al.*, 2022).

A técnica de regressão logística binária (método *enter*) foi aplicada no Estudo 1 para identificação de associação entre portadores dos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ ($\epsilon 3$ como referência) e o desempenho das capacidades funcionais (SPPB, AGI, TC6 e PMAN) e Fragilidade (FRAG). Os modelos tiveram também a idade, o IMC e o MoCA como variáveis preditoras (covariáveis).

A identificação e análise de outliers dos dois estudos foi realizada por meio de gráficos *box-plot*, gerados pelo software estatístico Jamovi 2.3.28 e através do GEE na avaliação da distância de Cook e nos pontos de alavanca (-3 a +3) (Cook, 1977).

Os dados foram analisados pelo pacote estatístico IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS Versão 25.0) e o nível de significância estatística foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

3 RESULTADOS

Os resultados dessa tese são apresentados em dois artigos científicos:

3.1 ARTIGO 1

COMPARAÇÃO DA APTIDÃO FÍSICA, PERFIL LIPÍDICO E FRAGILIDADE DE MULHERES IDOSAS COM DIFERENTES GENÓTIPOS rs439258 E rs7412 DO GENE *APOE*

RESUMO

Este estudo teve como objetivo comparar a aptidão física, perfil lipídico e nível de fragilidade em mulheres idosas fisicamente independentes, categorizadas de acordo com as variantes do gene *APOE*. Cento e quatorze mulheres idosas, fisicamente independentes, foram classificadas em três grupos: E2, portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 1\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$), E3, homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$) e E4, portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 4\epsilon 4$). O perfil lipídico (CHOL), HDL-c, LDL-c e triglicerídeos (TRIG) foram mensurados por meio de um sistema auto-analisador bioquímico (Dimensão RxL Max - Siemens® Dade Behring, Erlangen, DE). A aptidão física foi avaliada pelo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), teste de agilidade e equilíbrio dinâmico (AGI), caminhada de 6 minutos (TC6) e preensão manual (PMAN) e o nível de fragilidade (FRAG) foi avaliado pela Escala de Fragilidade de Edmonton. As análises comparativas mostraram diferenças significativas nas variáveis VELM [Wald χ^2 (2, 111) = 13,466, $p = 0,001$]; SPPB [Wald χ^2 (2, 111) = 5,939, $p = 0,05$]; AGI [Wald χ^2 (2, 111) = 8,046, $p = 0,018$] e na FRAG [Wald χ^2 (2, 111) = 6,566, $p = 0,038$], em que o grupo E2 apresentou pior desempenho em comparação ao grupo E3 com tamanhos de efeito médio a alto. As análises de regressão logística, indicaram que idosas que são portadoras do alelo $\epsilon 4$ em relação as que não possuem o alelo ($\epsilon 3$), apresentam 9,47 vezes mais chances de terem um desempenho fraco/regular no SPPB; 3,97 vezes mais chances de terem desempenho fraco/regular na AGI e, 4,05 vezes mais chances de serem classificadas como vulneráveis/frágeis no teste de FRAG. Os haplótipos mais comuns do gene *APOE* estão significativamente associados a variações na aptidão física e fragilidade das idosas e a presença do alelo $\epsilon 4$ aumenta a vulnerabilidade à fragilidade e ao baixo desempenho da aptidão física.

Palavras-chave: Apolipoproteína. Haplótipos. Envelhecimento. Aptidão Física. Fragilidade.

INTRODUÇÃO

A realidade global sobre o envelhecimento populacional desafia as mais diversas áreas científicas na busca pela compreensão dos fenômenos subjacentes à longevidade e à qualidade de vida (Khan; Singer; Vaughan, 2017). Embora fatores ambientais (Gobbens; van Assen, 2018) e comportamentais (Hess, 2006) expliquem parte das alterações e declínios biofisiológicos e funcionais ao longo da vida, fatores genéticos e sua relação mediadora no processo de envelhecimento também poderão interferir na velocidade e magnitude das mudanças que ocorrem com o avanço da idade (Bugg, 2012; Bugg; Head, 2011; Pearce *et al.*, 2022).

Considerando os aspectos genéticos que podem influenciar o processo de envelhecimento, o gene que codifica a Apolipoproteína E (APOE) tem recebido atenção significativa na literatura científica por relacionar-se com várias condições de saúde (Hatters; Peters-Libeu; Weisgraber, 2006). No entanto, sua classificação como “Gene da Fragilidade” ou “Gene da Longevidade” gera um tema ainda controverso e muito debatido, visto que tanto uma condição quanto a outra revela aspectos complexos e multifatoriais (Gerdes *et al.*, 2000; Kulminski, Alexander *et al.*, 2008; Nebel *et al.*, 2011).

A APOE é uma glicoproteína plasmática vital para metabolismo lipídico atuando como um mediador na captação e transporte de lipoproteínas e colesterol (Marais, 2019). Este biomarcador apresenta três isoformas principais, geradas a partir de três alelos variantes: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, que permite considerar sua característica polimórfica (Seripa *et al.*, 2007). Cada isoforma tem implicações distintas para a saúde de modo que a presença do alelo $\epsilon 4$ tem sido frequentemente associada a perfis lipídicos mais aterogênicos em idosos, portanto, pode ser um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (Davignon; Gregg; Sing, 1988; Utermann; Hees; Steinmetz, 1977). Além disso, o alelo $\epsilon 4$ apresenta alta afinidade pelas proteínas tau e β -amiloide qualificando seus portadores como mais propensos ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer (Strittmatter *et al.*, 1993). Por outro lado, a presença do alelo $\epsilon 2$ sugere crescente evidências para um fenótipo antiaterogênico e fator protetivo para a manutenção cognitiva (Berlau *et al.*, 2009), exceto para condições particulares (Mahley; Huang; Rall, 1999). Já o alelo $\epsilon 3$, tem sido considerado como o tipo selvagem devido à alta frequência e, de forma geral, ausência de associação com doenças

(Mahley, 1988).

A complexidade e multifatorialidade das condições associadas aos diferentes alelos do gene *APOE* demandam uma análise cuidadosa de fatores ambientais e comportamentais que possam interagir sinergicamente com os perfis genéticos (Mahley, 1988). Estudos têm demonstrado que existe uma relação entre os níveis de aptidão física, perfil lipídico, e fragilidade em idosos (Kodama, 2007; Kramer; Colcombe, 2018; Paterson; Warburton, 2010; Tarazona-Santabalbina *et al.*, 2016), no entanto, há uma notável escassez de estudos que investigaram as possíveis associações entre os polimorfismos do gene *APOE*, com essas variáveis em idosos (Kulminski, Alexander *et al.*, 2008; Nebel *et al.*, 2011). Com base nos pressupostos apresentados, este estudo teve como objetivo comparar diferentes componentes da aptidão física, perfil lipídico, e nível de fragilidade de idosos fisicamente independentes, categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs42958 e rs7412) do gene *APOE*.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal, desenvolvido no âmbito de um projeto de pesquisa maior intitulado “Efeitos de diferentes tipos de programas de exercício físico em variáveis fisiológicas, funcionais, cognitivas e emocionais de indivíduos idosos”, integrado ao programa de extensão universitária Envelhecimento Ativo – Etapa II, da Universidade Estadual de Londrina (UEL). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da instituição, sob parecer de número 2.788.802 e registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2HJJ7G/UTN: U1111-1254-3147).

PARTICIPANTES

Participaram da pesquisa mulheres com idade de 60 anos ou mais, não vinculadas a programas de exercício físico regulares nos últimos três meses, fisicamente independentes e que realizavam as atividades básicas e instrumentais da

vida diária, de acordo com o nível 3 e 4 do *Status Funcional* proposto por Spirduso (2004). As participantes foram recrutadas por conveniência nas cinco regiões do município de Londrina-PR, por meio da distribuição de folhetos e divulgações em centro comunitários, igrejas e Unidades Básicas de Saúde. Foram excluídas do estudo as voluntárias que apresentavam alguma doença respiratória, cardíaca, neurológicas, vestibulares, ortopédicas, psiquiátricas e cirurgias recentes que pudessem, de algum modo, interferir na realização dos testes. Após as informações sobre o estudo terem sido expostas, as idosas elegíveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

Caracterização Sociodemográfica

Foram coletados dados sociodemográficos por meio da aplicação de questionário desenvolvido especialmente para este estudo, considerando as variáveis: escolaridade, idade e sexo. Para a Classificação Econômica (CE) foi aplicado o instrumento Critério Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2018) que mensura o poder de compra das famílias em 6 níveis: A (45 a 100 pontos), B1 (38 a 44 pontos), B2 (29 a 37 pontos), C1 (23 a 28 pontos), C2 (17 a 22 pontos) e D-E (0 a 16 pontos).

Indicadores de Saúde

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi avaliado mediante a razão do peso e o quadrado da estatura ($IMC = Kg/m^2$), com as informações sobre a massa corporal e estatura avaliadas mediante uma balança com estadiômetro acoplado (Balmak), modelo classe III, com precisões de 0,1 Kg e 0,1 cm.

As comorbidades foram avaliadas pelo questionário Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) que avalia 19 condições clínicas (Charlson *et al.*, 1994) com o objetivo de mensurar o impacto da carga de comorbidade na saúde e na mortalidade. O instrumento é considerado um indicador de prognóstico de fatores de sobrevivência.

Para cada condição clínica é estabelecido uma pontuação, com pesos que variam de 0 a 6, e que gera classificação para a mortalidade, considerando: risco baixo (1 a 2 pontos), moderado (3 a 4 pontos) e alto (≥ 5 pontos). A idade também é considerada, sendo que, para idade ≥ 50 anos é atribuído 1 ponto para cada período de 10 anos (Huang *et al.*, 2014).

A sarcopenia foi avaliada por meio do questionário SARC-F que se baseia em 5 componentes: força, assistência para caminhar, levantar da cadeira, subir escadas e quedas. As respostas são embasadas na percepção em relação às dificuldades que são encontradas para realizar determinadas tarefas. As pontuações iguais ou superiores a 4 predizem a condição de sarcopenia (Malmstrom; Morley, 2013).

O desempenho cognitivo foi avaliado por meio da Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) validada para o idioma português do Brasil (Memória *et al.*, 2013). Este instrumento permite o rastreio do Comprometimento Cognitivo Leve por meio da triagem cognitiva em domínios como: funções executivas, nomeação, memória, atenção, abstração, linguagem, orientação e habilidades visuoespaciais (Nasreddine *et al.*, 2005). O escore total é de 30 pontos e valores < 21 pontos, após somar um ponto para idosos com ≤ 12 anos de escolaridade, indicam a possibilidade de CCL e necessidade de uma cuidadosa investigação diagnóstica (Pinto *et al.*, 2019).

As participantes também foram avaliadas quanto ao nível de fragilidade por meio da aplicação da Escala de Fragilidade de Edmonton (FRAG) que avalia nove domínios: cognição, estado geral de saúde, independência funcional, uso de medicamentos, nutrição, humor, continência e desempenho funcional. A pontuação máxima da escala é 17 pontos e as classificações quanto à fragilidade são organizadas da seguinte forma: sem fragilidade (0 a 4); aparentemente vulnerável (5 a 6); fragilidade leve (7 a 8); fragilidade moderada (9 a 10) e; fragilidade severa dada por ≥ 11 (Fabrício-Wehbe *et al.*, 2009).

Aptidão física

Foi aplicada a bateria de testes funcionais conhecida como *Short Physical Performance Battery* (SPPB) que foi desenvolvida para mensurar o estado funcional e desempenho físico por meio da avaliação da eficiência em sentar e levantar, equilíbrio em pé e velocidade de marcha. Tais componentes são calculados da

seguinte forma: a) Equilíbrio (EQUI): Capacidade de permanecer em pé por até 10 segundos com os pés posicionados de três formas (lado a lado, semi-tandem e tandem); b) Velocidade da Marcha (VELM): Tempo utilizado para completar uma caminhada de 4 metros; c) Sentar e levantar (SENTL): Tempo gasto para levantar da cadeira por 5 vezes. A pontuação máxima do SPPB é 12 pontos sendo que 3 pontos representa incapacidade ou capacidade ruim, 4 a 6 pontos baixa capacidade, 7 a 9 pontos capacidade moderada e, 10 a 12 pontos boa capacidade (Guralnik *et al.*, 1995; Marchon; Cordeiro; Nakano, 2010; Nakano, 2007).

O Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) foi aplicado considerando a norma técnica de 2014 da *European Respiratory Society* e da *American Thoracic Society* (ATS) (Singh *et al.*, 2014) para avaliação da resistência aeróbica. Nesta avaliação os participantes devem caminhar por 6 minutos em um percurso de 30 metros com velocidade de caminhada autosselecionada.

Durante a realização do teste as participantes foram encorajadas com frases padronizadas. O teste foi realizado duas vezes com intervalo de trinta minutos e o resultado registrado foi a maior distância percorrida entre as duas tentativas.

A agilidade e o equilíbrio dinâmico (AGI) foram avaliados pelo teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico da bateria de testes da *American Alliance for Health Physical Education, Recreation & Dance* (AAHPERD) (Osness, 1990). De acordo com o protocolo, o avaliado deve iniciar o teste sentado em uma cadeira em que, dois cones são posicionados a 1,50m para trás e 1,80m para cada lado da cadeira. Ao sinal do avaliador, o idoso deverá se levantar e deslocar-se o mais rápido possível contornando o cone da direita, voltar a se sentar e imediatamente deslocar-se contornando o cone da esquerda. Esse percurso deve ser feito duas vezes ininterruptamente e o tempo total deverá ser cronometrado. O teste é realizado duas vezes e o menor tempo é considerado como resultado.

O teste de preensão manual (PMAN) foi aplicado para mensurar a força isométrica máxima dos músculos da mão e foi realizado por meio da utilização de um dinamômetro hidráulico modelo Saehan® 630-725 (Korea). O teste foi realizado com os participantes sentados, com os pés bem apoiados ao chão, braços paralelos ao tronco e cotovelos flexionados a 90° (Shyam Kumar *et al.*, 2008). Foi realizado um aquecimento composto por 10 contrações submáximas de ambos os lados e as

avaliações foram realizadas 3 vezes em cada lado, com cinco segundos de contração máxima e com intervalo de 1 minuto entre as repetições. Independente da dominância lateral do participante foi considerado o melhor resultado dentre todas as repetições.

ANÁLISES LABORATORIAIS

As coletas de sangue foram realizadas por um profissional habilitado do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Os idosos foram submetidos a jejum de 12 horas, e antes das coletas, permaneceram sentados em repouso por pelo menos 5 minutos. Foram coletados 10 ml de sangue venoso entre as 7h e as 9h da manhã, a partir da veia superficial proeminente no espaço antecubital mediante punção venosa com estase mínima. Os níveis séricos de glicose, colesterol total (CHOL), colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TRIG) foram mensurados por meio de um sistema auto-analisador bioquímico (Dimensão RxL Max - Siemens® Dade Behring, Erlangen, DE). Para determinar o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL-c), utilizou-se o método de cálculo de Friedewald *et al*, (1972). Para avaliar o não HDL-c, utilizou-se o método proposto por (Faludi *et al*, 2017). Após estas análises, as amostras sanguíneas foram congeladas a -80°C até a extração de DNA que foi realizada durante o ano de 2021.

Extração e quantificação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA)

A extração de DNA foi realizada a partir dos leucócitos utilizando o Mini Kit PureLink™ Genomic DNA K1820-01, desenvolvido pela Invitrogen (*Thermo Fisher Scientific Corporation*). Para avaliar a qualidade e a quantidade do DNA de cada amostra, foi utilizado um espectrofotômetro aparelho NanoDrop 2000™ Lite Spectrophotometer da Thermo Fisher.

Genotipagem das variantes rs429358 e rs7412 do gene APOE

As variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE* foram analisadas pelo uso de sondas fluorescentes para identificação dos alelos, pelo sistema Taqman da Thermo Fisher®. As sondas adquiridas (Assay ID: C__3084793_20 para rs429358 e C__904973_10 para rs7412) foram adicionadas a uma solução de Taqman universal

PCR MasterMix e $\approx 1 \mu\text{L}$ de DNA. A reação foi submetida ao Termociclador StepOnPlus Real Time PCR System da Applied Biosystem®. A partir da combinação dos genótipos de cada variante foram estimadas as estruturas haplotípicas para cada indivíduo, e em seguida, os alelos *APOE* foram identificados (Semaev *et al.*, 2022; Seripa *et al.*, 2007).

Todas as análises laboratoriais genéticas foram realizadas no laboratório de Genética Molecular da Universidade Pitágoras Unopar Anhanguera na cidade de Londrina-PR sob a orientação de uma profissional especialista na área da genética e as ações experienciadas foram compartilhadas com os estudantes e pesquisadores do Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física – GEPEHAF da UEL.

ANÁLISE DOS DADOS

Foi aplicada estatística descritiva para apresentação das frequências alélicas e genotípicas das variantes do gene *APOE* bem como executado o Teste de Qui-Quadrado de aderência para o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (WHE). A caracterização amostral e as comparações das variáveis foram expressas em média e desvio padrão ($\text{MD} \pm \text{DP}$) e a amostra foi agrupada de acordo com as variantes do gene *APOE* (Grupo E2: portadores do alelo $\epsilon 2$; Grupo E3: homozigotos $\epsilon 3 \epsilon 3$; Grupo E4: portadores do alelo $\epsilon 4$). Os resultados foram analisados usando um GLM (*Generalized Linear Model*) ajustado com distribuição normal e gama e função de ligação de identidade. A adequação da análise foi ajustada às variáveis com base no Critério de Informações de Akaike (AIC) interpretado considerando que “quanto menor, melhor” (McCullagh; Nelder, 1989). Deste modo, o modelo com distribuição normal foi o mais adequado para as variáveis EQUI, VELM, SPPB e TC6 e o modelo com distribuição Gama e função de identidade para CHOL, LDL, HDL, TRIG, SENTL, AGI, PMAN e FRAG. O *post hoc* de Bonferroni foi utilizado quando necessário e os tamanhos de efeito foram estimados utilizando D de Cohen (Cohen, 1988). As análises comparativas foram covariadas pela escolaridade, idade e IMC.

A técnica de regressão logística binária (método *enter*) foi aplicada para identificação de associação entre portadores dos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ como variáveis preditoras e as variáveis de aptidão física (SPPB, AGI, TC6 e PMAN) e Fragilidade

(FRAG) como variáveis dependentes. Foi realizado um modelo para cada variável dependente considerando além dos alelos como variáveis preditoras, também a idade, o IMC e o MoCA. As variáveis dependentes AGI, TC6 e PMAN foram dicotomizadas em desempenho bom (0) e fraco/regular (1) segundo a classificação proposta por Molari *et al.* (2021) o SPPB em desempenho bom (0) e capacidade ruim/baixa/moderada (1) e a FRAG em ausência de fragilidade (0) e vulnerável frágil (1), ambas propostas por seus instrumentos (Fabrício-Wehbe *et al.*, 2009; Guralnik *et al.*, 1995). A normalidade dos dados foi corrigida por meio do método estatístico *bootstrap*.

Os dados foram analisados pelo pacote estatístico IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Versão 25.0) e o nível de significância estatística foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Dos 169 idosos entrevistados e genotipados, 114 mulheres idosas atenderam ao critério de inclusão. A tabela 1 apresenta as frequências alélicas e genotípicas das variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE* encontradas na amostra. Foram encontrados seis genótipos sendo o $\epsilon 3/\epsilon 3$ mais frequente com 69,31%, seguido do $\epsilon 3/\epsilon 4$ (17,54%), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (7,02%), $\epsilon 2/\epsilon 2$ (2,63%), e tanto $\epsilon 1/\epsilon 2$ como $\epsilon 4/\epsilon 4$ foram os genótipos com menor frequência correspondendo a 1,75% da amostra. Para as análises comparativas, as idosas foram classificadas em três grupos: E2= Portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 1/\epsilon 2$; $\epsilon 2/\epsilon 2$; $\epsilon 2/\epsilon 3$); E3= Homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3/\epsilon 3$) e; E4 = Portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 4$).

Tabela 1 – Frequências alélicas e genotípicas das variantes do gene *APOE*

Alelo	n	%
$\epsilon 1$	2	0,88
$\epsilon 2$	16	7,02
$\epsilon 3$	186	81,58
$\epsilon 4$	24	10,52
Total	228	100
Genótipo		
$\epsilon 1/\epsilon 2$	2	1,75
$\epsilon 2/\epsilon 2$	3	2,63
$\epsilon 2/\epsilon 3$	8	7,02
$\epsilon 3/\epsilon 3$	79	69,31
$\epsilon 3/\epsilon 4$	20	17,54
$\epsilon 4/\epsilon 4$	2	1,75
Total	114	100

n=frequência absoluta; %= frequência relativa

O Teste de Qui-quadrado de aderência mostrou que entre as variantes que compõem os haplótipos do gene *APOE* (rs429358 e rs7412) não há diferenças entre as frequências observadas e as esperadas, permitindo atestar que a amostra se encontra em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE) para os dois SNPs ($p \geq 0,05$), (Schwanke *et al.*, 2002).

Na tabela 2 são apresentadas as características sociodemográficas e, indicadores de saúde. As análises comparativas demonstraram que as idosas do grupo E2 apresentam significativamente [Wald X^2 (2, 111) = 17,061, $p < 0,0001$] menos anos de escolaridade quando comparadas ao grupo E3 e ao grupo E4. Nas demais variáveis sociodemográficas e de indicadores de saúde, os três grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Características sociodemográficas e indicadores de saúde

Variáveis	Total n=114 MD±DP	E2 (n=13) MD±DP	E3 (n=79) MD±DP	E4 (n=22) MD±DP	p
Sociodemográficas					
Idade (anos)	69,92±7,25	73,15±8,98	69,64±6,82	68,06±5,28	0,124
Escolaridade (anos)	7,26±4,62	3,92±2,66 [#]	7,97±4,77 [*]	6,00±3,85 [#]	<0,0001
C. Econômica (escore)	24,32±8,9	23,08±9,57	24,92±8,77	24,50±9,64	0,856
Indicadores de Saúde					
IMC (Kg/m ²)	28,31±5,04	27,53±3,29	28,58±4,83	27,76±7,03	0,822
ICharlson (escore)	1,06±1,39	1,08±1,11	0,99±1,27	1,39±2,06	0,419
SARC-F (escore)	1,63±1,59	2,15±2,19	1,36±1,31	1,94±1,66	0,066
MoCA (escore)	20,91±4,76	19,69±4,82	21,71±4,30	19,44±6,12	0,132
Glicemia (mg/dL)	108,54±20,52	110,77±27,28	109,09±18,70	105,27±22,95	0,685
Triglicérides (mg/dL)	126,78±59,82	132,31±37,19	130,20±64,38	111,73±53,43	0,226

IMC=Índice de massa corporal; ICharlson=Índice de Comorbidade de Charlson; SARC-F=Sarcopenia; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*; ^{*}E2≠E3; [#]E2≠E4

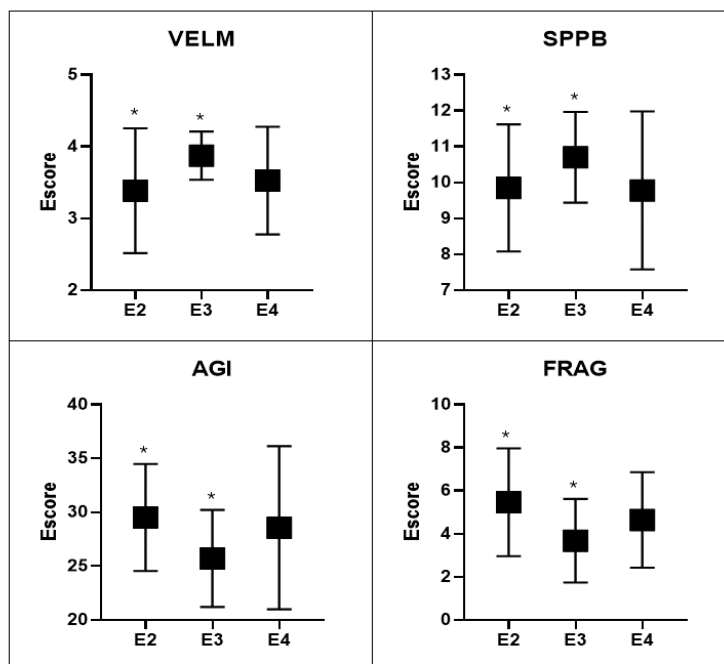
Já os resultados apresentados na Tabela 3 mostram as comparações entre os grupos E2, E3 e E4 em relação as variáveis do perfil lipídico, aptidão física e fragilidade. Os resultados evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em alguns testes de aptidão física, e nível de fragilidade. Após o controle pelas variáveis de escolaridade, idade e IMC observou-se diferenças significativas nos testes de aptidão física VELM [Wald χ^2 (2,111) = 13,466, $p = 0,001$];

SPPB [Wald $\chi^2(2,111) = 5,939$, $p=0,05$] e AGI [Wald $\chi^2(2,111) = 8,046$, $p=0,018$] e FRAG [Wald $\chi^2(2,111) = 6,566$, $p=0,038$]. O *post-hoc* indicou que o grupo E2 apresentou pior desempenho quando comparado com o grupo E3 no escore do VELM (E2 $3,38 \pm 0,87 < E3 = 3,87 \pm 0,34$, *es*: 1,09); e no escore do SPPB (E2 $= 9,85 \pm 1,77 < E3 = 10,68 \pm 1,27$, *es*: 0,61). O grupo E2 apresentou maior tempo de execução na variável AGI (E2 $= 29,50 \pm 4,97 > E3 = 25,84 \pm 4,53$, *es*: 0,79) e maior nível de FRAG ($5,46 \pm 2,50 > E3 = 3,74 \pm 1,92$, *es*: 0,85) (Figura 1). Embora a comparação entre os grupos E3 e E4 não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas, o grupo E3 apresentou melhores desempenhos que o grupo E4 nas variáveis VELM, SENTL, AGI e FRAG com tamanhos de efeito médio a alto.

Tabela 3 – Comparação das variáveis metabólicas, componentes da aptidão física e fragilidade

Variáveis	E2 (n=13) MD±DP	E3 (n=79) MD±DP	E4 (n=22) MD±DP	<i>p</i>	E2 vs. E3 <i>ES</i>	E2 vs. E4 <i>ES</i>	E3 vs. E4 <i>ES</i>
Perfil lipídico							
CHOL (mg/dL)	185,3±37,8	207,7±46,1	204,6±32	0,149	0,49	0,56	0,07
LDL-c (mg/dL)	104,4±36,5	127,5±44,1	127,1±30,5	0,072	0,51	0,69	0,01
HDL-c (mg/dL)	54,3±13,1	53,8±14	55,1±13,1	0,937	0,07	0,05	0,12
Aptidão Física							
EQUI (escore)	3,4±0,7	3,6±0,6	3,5±0,7	0,549	0,32	0,11	0,18
VELM (escore)	3,3±0,8*	3,8±0,3*	3,5±0,7	0,001*	1,09	0,15	0,80
SENTL (escore)	3,0±1,2	3,1±0,9	2,5±1,3	0,253	0,13	0,36	0,59
SPPB (escore)	9,8±1,7*	10,6±1,2*	9,5±2,1	0,051*	0,61	0,14	0,74
AGI (segundos)	29,5±4,9*	25,8±4,5*	29,1±7,6	0,018*	0,79	0,04	0,62
PMAN (Kgf)	24,7±3,6	26,2±4,5	24,5±3,6	0,186	0,33	0,06	0,38
TC6 (metros)	430,3±46,1	457,5±65,6	460,5±85,9	0,145	0,42	0,40	0,04
FRAG (escore)	5,4±2,5*	3,7±1,9*	4,9±2,0	0,038*	0,85	0,23	0,62

Legenda: CHOL=Colesterol; LDL-c=Low Density Lipoprotein; HDL-c=High Density Lipoprotein; EQUI=Teste de Equilíbrio; VELM= Teste de Velocidade de Marcha; SENTL=Teste Sentar e Levantar; SPPB=Short Physical Performance Battery; AGI=Teste agilidade e equilíbrio dinâmico; PMAN= Preensão Manual; TC6=Teste de Caminhada de 6 minutos; FRAG= Fragilidade de Edmonton; n= tamanho da amostra; M±DP= Média e Desvio-Padrão * $p < 0,05$; *ES (Effect Size)* = Tamanho do efeito; Irrisório: $\geq -0,20$ e $< 0,20$; Pequeno: $\geq 0,21$ e $< 0,39$; Médio: $\geq 0,40$ e $< 0,79$; Alto: $\geq 0,80$.

Figura 1 – Componentes da aptidão física VELM, SPPB, AGI e nível de fragilidade

As análises de regressão logística binária, apresentadas na Tabela 4, indicaram que as idosas com a presença do alelo $\epsilon 4$ em relação aos que não possuem ao alelo ($\epsilon 3$), possuem 9,47 vezes mais chances de terem um desempenho fraco/regular no SPPB; 3,97 vezes mais chances de terem desempenho fraco no teste AGI e, 4,05 vezes mais chances de serem classificados como vulneráveis/frágeis no teste FRAG. Os três modelos foram estatisticamente significativos: SPPB [$\chi^2(5)=21,552$, $p=0,001$; Nagelkerke $R^2=0,297$]; AGI [$\chi^2(5)=17,516$, $p=0,004$; Nagelkerke $R^2=0,201$] e FRAG [$\chi^2(5)=14,376$, $p=0,013$; Nagelkerke $R^2=0,167$]. Os modelos foram capazes de prever respectivamente 83,5%, 66,1% e 68,8% dos casos. Dentre as demais variáveis preditoras que entraram nos modelos de regressão como covariáveis (idade, IMC e MoCA), somente a idade no SPPB, o IMC na AGI apresentaram associações significativas. Nos testes PMAN e TC6 nenhum dos alelos foram preditores significativos de desempenho físico: PMAN [$\chi^2(5)=11,060$, $p=0,050$; Nagelkerke $R^2=0,130$]; TC6 [$\chi^2(5)=6,757$, $p=0,239$; Nagelkerke $R^2=0,173$].

Tabela 4 – Associação das variantes do gene *APOE* rs429358 e rs7412 com o desempenho físico, funcional e fragilidade

Variáveis preditoras	Wald χ^2	df	p	OR	95% IC
SPPB – desempenho fraco/regular					
ε3 (Ref.)					
ε2	0,494	1	0,482	1,78	0,35 – 8,90
ε4	10,305	1	0,001	9,47	2,40 – 37,39
Idade	4,407	1	0,030	1,10	1,01 – 1,20
IMC	0,357	1	0,550	1,03	0,92 – 1,16
MoCA	2,769	1	0,096	0,90	0,79 – 1,01
AGI – desempenho fraco/regular					
ε3 (Ref.)					
ε2	1,750	1	0,186	2,33	0,66 – 8,22
ε4	5,121	1	0,024	3,97	1,20 – 13,15
Idade	1,411	1	0,235	1,04	0,97 – 1,11
IMC	7,942	1	0,005	1,14	1,04 – 1,26
MoCA	3,192	1	0,074	0,91	0,83 – 1,00
FRAG – vulnerável/frágil					
ε3 (Ref.)					
ε2	3,458	1	0,063	3,25	0,93 – 1,26
ε4	5,842	1	0,017	4,05	1,30 – 11,26
Idade	0,074	1	0,135	0,99	0,93 – 1,05
IMC	0,962	1	0,327	0,95	0,87 – 1,04
MoCA	2,229	1	0,135	0,93	0,84 – 1,02

Legenda: IMC=Índice de Massa Corporal; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*

DISCUSSÃO

Este estudo indicou que mulheres idosas categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE* possuem desempenhos diferentes em algumas variáveis de aptidão física e fragilidade, mas não no perfil lipídico. De maneira geral, as idosas do grupo E3 apresentaram melhores desempenhos do que o grupo E2. Apesar de não terem sido apontadas diferenças estatisticamente significativas é possível observar pelos tamanhos de efeito que o grupo E4 também possui pior desempenho do que o Grupo E3 nas variáveis de aptidão física. Essa inferência é confirmada pela regressão logística que aponta a presença do alelo ε4 como a principal variante genética para aumentar as chances das mulheres idosas a terem desempenho fraco a regular nas variáveis de aptidão física e mais possibilidades de serem frágeis comparadas às idosas portadoras de ε3ε3. Provavelmente amostras maiores que permitissem maior poder estatístico ressaltaria

diferenças significativas também entre os grupos E3 e E4 na comparação das médias relacionadas as variáveis de aptidão física.

O alelo $\epsilon 4$ tem sido o mais estudado pelo fato de estar associado a fatores de risco aumentados para comprometimento cognitivo (Liu *et al.*, 2015) e doenças cardiovasculares (Shao *et al.*, 2022). Os estudos que apresentam a relação entre o gene *APOE*, com o desempenho físico, ainda são incipientes e não permitem conclusões definitivas. Apesar disso, embora existam resultados discrepantes, a relação entre gene *APOE* com o desempenho físico parece plausível, sobretudo o alelo $\epsilon 4$, pois está relacionado a diversas condições de saúde associadas ao envelhecimento (Garatachea; Lucia, 2013; Skoog *et al.*, 2016; Ward *et al.*, 2009). Alguns estudos indicam que a presença do alelo $\epsilon 4$ pode atuar como um fator de risco aumentado para o baixo desempenho físico de idosos (Albert *et al.*, 1995; Buchman *et al.*, 2009; Melzer *et al.*, 2005; Skoog *et al.*, 2016; Snejdrlova *et al.*, 2011), porém outros não mostram essa relação (Carmelli *et al.*, 2000; Deary *et al.*, 2006; Etnier *et al.*, 2007). Esse quadro justifica a necessidade de mais estudos para que se aumente o corpo de evidências nesta área.

Os possíveis mecanismos que podem explicar a relação entre os polimorfismos do gene *APOE* e o desempenho físico são apresentados em alguns estudos. Um deles envolve os sistemas motores que regulam o planejamento e a ação motora e que estão localizados em diversas regiões motoras corticais e subcorticais interligadas e que se estendem à medula espinhal e aos músculos periféricos. Sendo assim, o alelo $\epsilon 4$ pode estar associado a uma série de doenças que podem danificar esses sistemas motores levando a incapacidade funcional e a fragilidade, como a aterosclerose e seus processos neurodegenerativos, maior risco de doença vascular aterosclerótica (Buchman *et al.*, 2009), síndrome metabólica (Tao *et al.*, 2011), doença de Alzheimer (Snejdrlova *et al.*, 2011) e mortalidade (Sebastiani *et al.*, 2019). As discussões referentes aos estudos supracitados fazem conjecturas a respeito dos possíveis mecanismos que podem relacionar os polimorfismos do gene *APOE* com o desempenho físico, porém nenhum deles apresenta respostas concretas sobre fatores que expliquem essa associação.

Uma das hipóteses plausíveis que poderia explicar a associação das variantes do gene *APOE*, especificamente o alelo $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$ encontrada no nosso estudo, com o

menor desempenho físico e fragilidade em mulheres idosas, é a possível relação com a resistência à insulina. Uma metanálise (Chen *et al.*, 2019) envolvendo 59 estudos identificou que portadores do alelo $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$ possuem risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e consequentemente maior propensão à resistência à insulina. É importante destacar que a resistência à insulina pode estar associada à diminuição da força muscular e consequentemente ao pior desempenho físico e funcional. Um estudo realizado com uma coorte de 2006 idosos com idade entre 70 a 79 anos, fisicamente independentes e não diabéticos, verificou que a resistência à insulina está associada à redução da força de quadríceps tanto em homens quanto em mulheres idosas não diabéticas (Barzilay *et al.*, 2009). Essa hipótese pode ser confirmada por estudos (Izzo *et al.*, 2021; Priyadarsini *et al.*, 2022) que indicam a resistência insulínica como um dos fatores desencadeantes da redução da força muscular e da sarcopenia. O principal mecanismo para esse fenômeno deve-se ao fato de o músculo esquelético ser um dos órgãos-alvo da ação da insulina (Yaribeygi *et al.*, 2019) e quando a ação da insulina está prejudicada, ela pode promover a degradação proteica e dificultar a síntese proteica, resultando em quedas de massa e força muscular (Izzo *et al.*, 2021).

É importante destacar, que a resistência à insulina também está envolvida com o declínio cognitivo (Ekblad *et al.*, 2023) e, particularmente nos idosos portadores do alelo $\epsilon 4$, esse mecanismo parece influenciar simultaneamente tanto a cognição e o risco de desenvolvimento de demências, quanto à aptidão física e a capacidade funcional. Menos ainda se sabe sobre a influência do alelo $\epsilon 2$ na aptidão física de mulheres idosas. Majoritariamente os estudos exploram os indivíduos portadores do alelo $\epsilon 4$ devido ao seu papel significativo e bem documentado na predisposição a diversas condições de saúde, particularmente a Doença de Alzheimer e doenças cardiovasculares. Hipotetizamos que os idosos portadores do alelo $\epsilon 2$, a exemplo dos portadores do $\epsilon 4$, também sofram influência da resistência à insulina, a ponto de afetar a sua força e massa muscular e consequentemente a sua aptidão física.

Sobre as comparações bioquímicas entre os três grupos, em que não foram apontadas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis, esperávamos que os parâmetros de perfil lipídico fossem mais elevados no grupo das idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$, mais especificamente para LDL e CHOL, conforme

encontrado em alguns estudos (Alvim *et al.*, 2010; Bernstein *et al.*, 2002; Dunk *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2015; Shafagoj *et al.*, 2018). Neste sentido, Hou *et al.*, (2020) verificaram que a presença do alelo $\epsilon 4$ foi associada a maiores concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total e LDL, e menor concentração de HDL em mulheres idosas chinesas. Por outro lado, Meigs *et al.* (2000) examinam a relação entre resistência à insulina e os polimorfismos do gene *APOE*, em 1916 indivíduos entre homens e mulheres com média de idade de 55 anos e sem diagnóstico de diabetes do tipo II, e concluem que não há associação entre as variantes do gene *APOE* e resistência à insulina.

Neste contexto, a relação entre polimorfismos do gene *APOE* e resistência à insulina é uma área de investigação com resultados divergentes. Essa discrepância aponta para a complexidade dos mecanismos genéticos e metabólicos envolvidos, destacando a necessidade de pesquisas mais aprofundadas para elucidar o papel do gene *APOE* na resistência à insulina e suas implicações clínicas. Acreditamos que a não diferença encontrada entre esses parâmetros em nosso estudo pode ter sido reflexo da ingestão de medicamentos, sobretudo as estatinas. É possível que as idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$ façam uso de medicamentos para o controle da dislipidemia, o que pode ter provocado a uniformização dos resultados em cada grupo correspondente às variantes do gene *APOE*. A não informação desses parâmetros nos impede de chegar a essa conclusão.

O tamanho amostral relativamente reduzido e o não controle de algumas variáveis que poderiam interferir na aptidão física e nas variáveis bioquímicas como comorbidades, ingestão de medicamentos e nível de atividade física habitual, podem ser considerados como limitações deste estudo. Essas limitações enfatizam a necessidade de cautela ao interpretar os resultados e sugerem que conclusões mais robustas poderiam ser obtidas com o controle adequado desses fatores. Apesar dessas limitações entendemos que o estudo apresenta pontos fortes importantes como ser um dos primeiros a investigar as diferenças na aptidão física em mulheres idosas categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs42958 e rs7412) do gene *APOE* e por inspirar futuros estudos que possam explorar a relação entre os transcritos variantes do gene *APOE* e desempenho físico em mulheres idosas.

CONCLUSÃO

Concluimos que as mulheres idosas portadoras do alelo $\epsilon 2$ apresentaram pior desempenho nas variáveis de aptidão física do que as idosas homozigotas para o alelo $\epsilon 3$ e que as idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$ possuem maiores chances de possuírem desempenhos fracos e regulares nessas variáveis e maior vulnerabilidade à fragilidade. Não foram encontradas diferenças no perfil lipídico entre as participantes segundo a presença das variantes do gene *APOE*

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 5 – Comparação de variáveis do perfil lipídico, componentes da aptidão física e funcional e nível de fragilidade de mulheres idosas categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs42958 e rs7412) do gene *APOE*.

Variáveis	GLM					Post-Hoc Estimativas de <i>Bootstrapping</i> (95%ICBCa)					
	E2 (n=13) MD±DP	E3 (n=79) MD±DP	E4 (n=22) MD±DP	Wald X ² <i>grupo</i>	<i>p</i>	E2 vs. E3		E2 vs. E4		E3 vs. E4	
						IC	ES	IC	ES	IC	ES
Perfil Lipídico											
CHOL (mg/dL)	185,3±37,8	207,7±46,1	204,6±32	3,802	0,149	-51,12 – 5,18	0,49	-56,58 – 12,19	0,56	-25,14 – 26,69	0,07
LDL-c (mg/dL)	104,4±36,5	127,5±44,1	127,1±30,5	5,271	0,072	-48,61 – 3,40	0,51	-59,25 – 6,75	0,69	-29,83 – 22,54	0,01
HDL-c (mg/dL)	54,3±13,1	53,8±14	55,1±13,1	0,130	0,937	-8,55 – 11,03	0,07	-12,05 – 11,32	0,05	-9,83 – 6,62	0,12
Aptidão Física											
EQUI (escore)	3,4±0,7	3,6±0,6	3,5±0,7	1,201	0,549	-0,71 – 0,27	0,32	-0,76 – 0,42	0,11	-0,37 – 0,47	0,18
VELM (escore)	3,3±0,8*	3,8±0,3*	3,5±0,7	13,466	0,001*	-0,85 - -0,14*	1,09	-0,67 – 0,17	0,15	-0,05 – 0,55	0,80
SENTL (escore)	3,0±1,2	3,1±0,9	2,5±1,3	2,753	0,253	-1,04 – 0,58	0,13	-0,71 – 1,16	0,36	-0,22 – 1,12	0,59
SPPB (escore)	9,8±1,7*	10,6±1,2*	9,5±2,1	5,939	0,051*	-1,94 – 0,23	0,61	-1,44 – 1,14	0,14	-0,21 – 1,61	0,74
AGI (segundos)	29,5±4,9*	25,8±4,5*	29,1±7,6	8,046	0,018*	0,39 – 7,54*	0,79	-1,79 – 6,59	0,04	-4,34 – 1,19	0,62
PMAN (Kg)	24,7±3,6	26,2±4,5	24,5±3,6	3,364	0,186	-4,59 – 1,24	0,33	-3,62 – 3,26	0,06	-0,97 – 3,96	0,38
TC6 (metros)	430,3±46,1	457,5±65,6	460,5±85,9	3,858	0,145	-75,76 – 16,55	0,42	-101,59 – 10,36	0,40	-56,32 – 24,30	0,04
FRAG (escore)	5,4±2,5*	3,7±1,9*	4,9±2,0	6,566	0,038*	0,18 – 3,25	0,85	-1,37 – 3,03	0,23	-3,59 – 0,16	0,62

Legenda: CHOL=Colesterol; LDL-c=Low Density Lipoprotein; HDL-c=High Density Lipoprotein; EQUI=Teste de Equilíbrio; VELM= Teste de Velocidade de Marcha; SENTL=Teste Sentar e Levantar; SPPB=Short Physical Performance Battery; AGI=Teste agilidade e equilíbrio dinâmico; PMAN= Preensão Manual; TC6=Teste de Caminhada de 6 minutos; FRAG= Fragilidade de Edmonton; n= tamanho da amostra; M±DP= Média e Desvio-Padrão; IC=Intervalo de Confiança; p=valor de p do modelo; *p<0,05; ES (Effect Size) = Tamanho do efeito; Irrisório: ≥-0,20 e <0,20; Pequeno: ≥ 0,21 e <0,39; Médio: ≥ 0,40 e < 0,79; Alto: ≥ 0,80.

3.2 ARTIGO 2

**IMPACTOS DO TREINAMENTO FÍSICO NA APTIDÃO FÍSICA E
BIOMARCADORES METABÓLICOS EM IDOSAS COM DIFERENTES
HAPLÓTIPOS (rs429358 e rs7412) DO GENE APOE**

RESUMO

Este estudo teve como objetivo investigar os impactos do treinamento físico em componentes da aptidão física e biomarcadores lipídicos em idosas categorizadas segundo os haplótipos (rs429358 e rs7412) mais comuns do gene *APOE*. Setenta e duas mulheres fisicamente independentes, foram submetidas a 12 semanas de intervenções de exercício físico: Dança de Salão (DS), Ginástica de Solo (GS) e Treinamento funcional (TF). Após as intervenções as idosas foram classificadas em três grupos de acordo com os polimorfismos do gene *APOE*: E2, portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 1\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$, $n=10$), E3, homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$, $n=41$) e E4, portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 4\epsilon 4$, $n=21$). A aptidão física foi avaliada pelo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), teste de agilidade e equilíbrio dinâmico (AGI), caminhada de 6 minutos (TC6) e Preensão manual (PMAN). A força de membros inferiores foi mensurada pelo pico de torque de extensão e flexão do joelho mediante isocinético. O perfil lipídico (Colesterol total - CHOL, LDL-c, HDL-c) foram mensurados por meio de um sistema auto-analisador bioquímico (Dimensão RxL Max - Siemens® Dade Behring, Erlangen, DE). Em relação aos efeitos do exercício físico, as comparações inter e intragrupos mostraram que as idosas, independente do genótipo da *APOE*, melhoraram o desempenho em nove das 11 variáveis de aptidão física ($p<0,05$ para todos). As análises evidenciaram ainda efeito na interação grupo*tempo nas variáveis de potência muscular em que os grupos E2 e E3 apresentaram maior evolução durante o período de treinamento em relação ao grupo E4 (PKTOQ180°EX; E2 $46,3\pm 9,2$ vs. $54,1\pm 12,9$; E3 $53,8\pm 13,4$ vs. $58,7\pm 16$; $p=0,022$ e PKTOQ180°FLEX; E2 $26,7\pm 10,1$ vs. $33,6\pm 10$; E3 $33,9\pm 8,9$ vs. $38,2\pm 9,0$, $p=0,006$). O treinamento físico multicomponente reduziu o CHOL e melhorou o desempenho em nove das 11 variáveis de aptidão física nas idosas, independente do genótipo da *APOE* e que a evolução das variáveis de potência muscular foi significativamente maior nas idosas portadoras do alelo $\epsilon 2$ e homozigotas para o alelo $\epsilon 3$.

Palavras-chave: Idosos. Desempenho físico. Polimorfismos Genético. Apolipoproteína.

INTRODUÇÃO

Ainda que estudos reportem o benefício da atividade física para mitigar os declínios físicos e cognitivos inerentes ao envelhecimento, há indícios de variabilidade na responsividade entre indivíduos que pode ser em parte, mediados por fatores genéticos específicos (Pearce *et al.*, 2022). Neste sentido, a relação entre genética, envelhecimento, atividade física e saúde tem sido objeto de investigação intensa nas últimas décadas. Em particular, os polimorfismos do gene *APOE* tem atraído atenção por sua influência em diversas condições de saúde (Eichner *et al.*, 2002; Gerdes *et al.*, 2000; Kemp *et al.*, 2021; Kulminski, Alexander *et al.*, 2008; Occhiutto *et al.*, 2020; Refolo; Fillit, 2004). O gene *APOE* apresenta transcritos variantes ($\epsilon 1$, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ e $\epsilon 5$) e a combinação alélica mais comum entre eles é o $\epsilon 3\epsilon 3$, seguido por $\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 2\epsilon 3$ (Alvim *et al.*, 2010; Bernstein *et al.*, 2002; Corella *et al.*, 2001). Já os alelos $\epsilon 1$, $\epsilon 4$ e $\epsilon 5$ são raros e encontrados em proporções muito menores na população (Eisenberg; Kuzawa; Hayes, 2010; Sasaki *et al.*, 2018)

A Apolipoproteína E (*APOE*) atua como reguladora essencial nos níveis de lipídeos, apresentando uma ação anti-aterogênica (Mahley; Weisgraber; Huang, 2009), bem como, na diminuição dos níveis de colesterol plasmático removendo lipoproteínas ricas em triglicérides (Getz; Reardon, 2016; Marais, 2019; Phillips, 2014). Em relação à influência dos polimorfismos do gene *APOE* nas condições de saúde, estudos mostram que o alelo $\epsilon 2$ é fator protetivo para o desenvolvimento de demências (Berlau *et al.*, 2009), porém associa-se com a hiperlipoproteinemia tipo III, (ETO *et al.*, 1989), com maior prevalência de resistência à insulina e risco para diabetes tipo II (Gonzalez-Aldaco *et al.*, 2020). O Alelo $\epsilon 4$ está associado ao risco aumentado de declínio cognitivo (Wilson *et al.*, 2011), doença de Alzheimer (DA) (Corder *et al.*, 1993), demência vascular (Chuang *et al.*, 2010) e acidente vascular cerebral (Khan *et al.*, 2013). Já o genótipo $\epsilon 3\epsilon 3$, por ser o mais frequentemente encontrado (Eichner *et al.*, 2002; Eisenberg; Kuzawa; Hayes, 2010; Ward *et al.*, 2009) tem sido considerado como “tipo selvagem”, alelo de referência ou de neutralidade (Corbo; Scacchi, 1999; Singh; Singh; Mastana, 2006).

Há evidências que comprovam os efeitos benéficos do exercício físico na prevenção de controle de todas as condições de saúde supracitadas (Grässler

et al., 2021; López-Ortiz *et al.*, 2021; Rodríguez-Gutiérrez *et al.*, 2023) e, também para a manutenção e melhora da aptidão física em idosos (Smart *et al.*, 2022). No entanto, há poucas informações de como os idosos categorizados segundo as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE* respondem aos efeitos do exercício físico em relação aos biomarcadores lipídicos e componentes da aptidão física, sobretudo as mulheres que são mais vulneráveis às incapacidades e fragilidades. Os estudos encontrados até o momento versam predominantemente sobre a relação entre a atividade física e o risco de demência ou declínio cognitivo, especialmente em portadores do alelo $\epsilon 4$ (De Frutos-Lucas *et al.*, 2020). Portanto, há lacunas na literatura que demandam investigações e pesquisas para compreender as interações complexas dos polimorfismos do gene *APOE*, exercício físico e saúde em mulheres idosas.

Há evidências que comprovam também, que o exercício físico independentemente da modalidade traz benefícios à funcionalidade física da população idosa (Eckstrom *et al.*, 2020). Neste sentido, os programas de exercícios físicos multicomponentes têm merecido destaque, pois ao trabalhar com diversas capacidades físicas e motoras de maneira integrada, tendem a contribuir para a manutenção e/ou melhora da função física do idoso (Cadore *et al.*, 2013). Neste sentido, este estudo tem como objetivo investigar os impactos do treinamento físico multicomponente em variáveis metabólicas e em componentes de aptidão física de mulheres idosas fisicamente independentes categorizadas segundo as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE*.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-2HJJ7G/UTN: U1111-1254-3147) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob parecer 2.788.802. A pesquisa foi desenvolvida no âmbito do projeto de pesquisa intitulado: “Efeitos de diferentes tipos de programas de exercício físico em variáveis fisiológicas,

funcionais, cognitivas e emocionais de indivíduos idosos” desenvolvido junto ao programa de extensão universitária Envelhecimento Ativo – Etapa II, da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

A pesquisa foi desenvolvida em cinco etapas distintas:

Etapa 1 - durante as semanas 1 e 2 foi realizada a divulgação da pesquisa e o recrutamento dos participantes em três macrorregiões (Zona norte, sul e leste) do município de Londrina-PR;

Etapa 2 - na semana 3 foi realizada a pré-avaliação dos participantes em relação as variáveis de aptidão física, metabólicas e cognitiva e alocação nos grupos de exercício físico, dando preferência àquele mais próximo da sua residência: Dança de Salão (DS) – Zona Norte; Ginástica de Solo (GS) – Zona Sul e; Treinamento Funcional (TF) – Zona Leste;

Etapa 3 - a partir da semana 4 até a 15 foram realizadas as intervenções de exercício físico multicomponente;

Etapa 4 - na semana 16 foi realizada a pós-avaliação dos testes realizados na Etapa 2 e;

Etapa 5 - foi realizada extração de DNA (*Deoxiribonucleic Acid*) leucocitário e identificação dos genótipos do gene *APOE* das amostras sanguíneas coletadas nas Etapas 2 e 4. Após a identificação as participantes foram alocadas em três grupos de acordo com as variantes do gene *APOE*.

PARTICIPANTES

Participaram da pesquisa mulheres com idade de 60 anos ou mais, residentes no município de Londrina-PR, recrutadas por conveniência, que não eram participantes de programas de exercício físico supervisionado nos últimos 3 meses, classificadas como fisicamente independentes, capazes de realizar atividades básicas e instrumentais da vida diária sem ajuda (Spirduso, 2004). Foram excluídas do estudo, as idosas, voluntárias que apresentavam alguma comorbidade ou doença que pudessem, de algum modo, interferir na realização dos testes e participação nas intervenções. Após as informações sobre o estudo terem sido expostas, as idosas elegíveis e que aceitaram a participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS

Caracterização Sociodemográfica

Foram coletados dados sociodemográficos por meio da aplicação de questionário desenvolvido especialmente para este estudo. Para a classificação Econômica (CE) foi aplicado o instrumento Critério Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2018), que classifica o poder de compra das famílias em: A (45 a 100 pontos), B1 (38 a 44 pontos), B2 (29 a 37 pontos), C1 (23 a 28 pontos), C2 (17 a 22 pontos) e D-E (0 a 16 pontos).

Indicadores de Saúde

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi avaliado mediante a razão do peso e o quadrado da estatura ($IMC = \text{Kg/m}^2$), por meio de uma balança com estadiômetro acoplado (Balmak), modelo classe III, com precisões de 0,1 Kg e 0,1 cm.

As comorbidades foram avaliadas pelo questionário Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), que avalia 19 condições clínicas (Charlson *et al.*, 1994) com o objetivo de mensurar o impacto da carga de comorbidade, estimar a mortalidade e determinar um prognóstico de fatores de sobrevivência. Para cada condição clínica é estabelecido uma pontuação, com pesos que variam de 0 a 6, e que gera classificação para a mortalidade. A classificação consiste em risco baixo (1 a 2 pontos); moderado (3 a 4 pontos) e; alto (≥ 5 pontos). A idade também é considerada, sendo que, para idade ≥ 50 anos é atribuído 1 ponto para cada período de 10 anos (Huang *et al.*, 2014).

A sarcopenia foi avaliada mediante o questionário SARC-F que se baseia em 5 componentes: força, assistência para caminhar, levantar da cadeira, subir escadas e quedas. As respostas são embasadas na percepção do indivíduo sobre às dificuldades que possuem para realizar determinadas tarefas. As pontuações iguais ou superiores a 4 sugerem sarcopenia (Malmstrom; Morley, 2013).

O desempenho cognitivo foi avaliado pelo instrumento de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) validada para o idioma português do Brasil

(Memória *et al.*, 2013). Este instrumento permite o rastreio do Comprometimento Cognitivo Leve por meio da triagem cognitiva em domínios como: funções executivas, nomeação, memória, atenção, abstração, linguagem, orientação e habilidades visuoespaciais (Nasreddine *et al.*, 2005). O escore total é de 30 pontos e valores < 21 pontos, após somar um ponto para idosos com ≤ 12 anos de escolaridade, indicam a possibilidade de CCL e necessidade de uma cuidadosa investigação diagnóstica (Pinto *et al.*, 2019).

APTIDÃO FÍSICA

Função Física de Membros Inferiores

Foi aplicada a bateria de testes funcionais conhecida como *Short Physical Performance Battery* (SPPB) que foi desenvolvida para mensurar o estado funcional e desempenho físico de idosos. A bateria é composta por testes de Equilíbrio estático (EQUI) (lado a lado, semi-tandem e tandem); b) Velocidade da Marcha (VELM) em habitual e c) Sentar e levantar (SENTL) da cadeira o mais rápido possível por 5 vezes. A pontuação máxima do SPPB é 12 pontos sendo que 3 pontos representam incapacidade ou capacidade ruim, 4 a 6 pontos baixa capacidade, 7 a 9 pontos capacidade moderada e 10 a 12 pontos boa capacidade. (Guralnik *et al.*, 1995; Marchon; Cordeiro; Nakano, 2010; Nakano, 2007).

Força de Membros Inferiores

Foi utilizado o dinamômetro isocinético Biodex System 4 Pro®, com taxa de amostragem de 100 Hz. Antes do teste as idosas fizeram aquecimento de 5 minutos caminhando em velocidade autosselecionada em superfície plana e arejada. As participantes foram posicionadas em um banco ajustado de acordo com as orientações do fabricante numa flexão de 85° do quadril, padronizada da posição anatômica. A amplitude total do movimento da perna durante o teste foi estabelecida em 90°. O amortecimento foi ajustado como moderado e a correção da gravidade foi realizada com base nas recomendações padrão Biodex Medical Systems (2011) e protocolo de Potulski *et al.*(2011). A avaliação isocinética foi

realizada nas velocidades angulares de 60 e 180°/s em séries de cinco repetições, enquanto o teste isométrico foi realizado com o joelho fletido a 60° (considerando 90° como perpendicular à posição do solo) em séries com duração de 5 s. Durante os testes, as participantes foram instruídas a colocar as mãos nos ombros com os braços cruzados em frente ao tronco, o que garante maior reprodutibilidade na testagem (Nunes *et al.*, 2020). Os intervalos de descanso foram de um minuto entre as séries e dois minutos entre diferentes ações musculares. As participantes foram instruídas a realizar extensão e flexão o mais rápido e forte possível (extensão e flexão recíproca no teste isocinético), de modo que incentivos verbais foram dados ao longo dos testes, contudo, o feedback visual não foi permitido. O valor máximo de pico de torque para cada ação muscular foi expresso em Newton-metro (Nm) e utilizadas para análise (PK TOQ).

Teste de caminhada de 6 minutos

O Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) foi aplicado considerando a norma técnica de 2014 da *European Respiratory Society* e da *American Thoracic Society* (ATS) (Singh *et al.*, 2014) para avaliação da resistência aeróbica. Nesta avaliação as participantes caminharam o mais rápido possível por 6 minutos em um percurso de 30 metros demarcados por dois cones em superfície dura e plana. Durante a realização do teste as participantes foram encorajadas com frases padronizadas. O teste foi realizado por duas vezes com intervalo de trinta minutos e o resultado registrado foi a maior distância percorrida.

Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico

A agilidade e o equilíbrio dinâmico (AGI) foram avaliados mediante o teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico da bateria de testes da *American Alliance for Health Physical Education, Recreation & Dance* (AAHPERD) (Osness, 1990). As avaliadas iniciaram o teste sentadas em uma cadeira em que, dois cones foram posicionados a 1,50m para trás e 1,80m para cada lado da cadeira. Ao sinal do avaliador, a participante se levantou e deslocou-se o mais rápido possível contornando o cone da direita, voltou e se sentou e imediatamente deslocou-se

contornando o cone da esquerda. Esse percurso foi realizado duas vezes ininterruptamente e o tempo total foi cronometrado. O teste foi realizado duas vezes o melhor resultado em segundos foi computado.

Preensão Manual

O teste de preensão manual (PMAN) foi aplicado para mensurar a força isométrica máxima dos músculos da mão e foi realizado por meio da utilização de um dinamômetro hidráulico modelo Saehan® 630-725 (Korea). O teste foi realizado com as participantes sentadas, com os pés apoiados ao chão, braços paralelos ao tronco e cotovelos flexionados a 90° (Shyam Kumar *et al.*, 2008). Foi realizado um aquecimento composto por 10 contrações submáximas em ambas as mãos e as avaliações foram realizadas 3 vezes em cada lado com intervalo de 1 minuto entre as repetições. Independente da dominância lateral da participante foi considerado o melhor resultado.

ANÁLISES LABORATORIAIS

Amostras sanguíneas e marcadores metabólicos

As coletas de sangue foram realizadas por um profissional habilitado do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. As idosas foram submetidas a jejum de 12 horas, e antes das coletas, permaneceram sentadas em repouso por pelo menos 5 minutos. Foram coletados 10 ml de sangue venoso entre as 7h e as 9h da manhã, a partir da veia superficial proeminente no espaço antecubital mediante punção venosa com estase mínima. Os níveis séricos de glicose, colesterol total (CHOL), colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL-c) e Triglicerídeos foram mensurados por meio de um sistema auto-analisador bioquímico (Dimensão RxL Max - Siemens® Dade Behring, Erlangen, DE). Para determinar o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL-c), utilizou-se o método de cálculo de (Friedewald *et al.*, 1972). Para avaliar o não HDL-c, utilizou-se o método proposto por (Faludi *et al.*, 2017). Após estas análises, as amostras sanguíneas foram congeladas a -80°C até a extração de DNA que foi realizada durante o ano de 2021.

Extração e quantificação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA)

A extração de DNA foi realizada a partir dos leucócitos utilizando o Mini Kit PureLink™ Genomic DNA K1820-01, desenvolvido pela Invitrogen (*Thermo Fisher Scientific Corporation*®). Para avaliar a qualidade e a quantidade do DNA de cada amostra, foi utilizado um espectrofotômetro aparelho NanoDrop 2000™ Lite Spectrophotometer da Thermo Fisher.

Genotipagem das variantes rs429358 e rs7412 do gene APOE

As variantes rs429358 e rs7412 do gene *APOE* foram analisadas pelo uso de sondas fluorescentes para identificação dos alelos, pelo sistema Taqman da Thermo Fisher®. As sondas adquiridas (Assay ID: C__3084793_20 para rs429358 e C__904973_10 para rs7412) foram adicionadas a uma solução de Taqman universal PCR MasterMix e $\approx 1 \mu\text{L}$ de DNA. A reação foi submetida ao Termociclador *StepOnPlus Real Time PCR System da Applied Biosystem*®. A partir da combinação dos genótipos de cada variante foram estimadas as estruturas haplotípicas para cada indivíduo, e em seguida, os alelos *APOE* foram identificados (Semaev *et al.*, 2022; Seripa *et al.*, 2007).

Todas as análises laboratoriais genéticas foram realizadas no laboratório de Genética Molecular da Universidade Pitágoras Unopar Anhanguera na cidade de Londrina-PR sob a orientação de uma profissional especialista na área da genética e as ações experienciadas foram compartilhadas com os estudantes e pesquisadores do Grupo de Estudo e Pesquisa em Envelhecimento Humano e Atividade Física – GEPEHAF da UEL.

INTERVENÇÕES

Em cada grupo analisado há praticantes das três modalidades de exercício especificadas na sequência. As intervenções foram realizadas em três macrorregiões do município de Londrina-PR para facilitar a aderência dos idosos ao programa. Na zona norte foi realizada a modalidade de Dança de Salão (DS),

na região sul a intervenção Ginástica de Solo (GS) e na região leste, o Treinamento Funcional (TF). As três intervenções foram realizadas no período vespertino, três vezes por semana, em dias alternados, com duração de aproximadamente 60 minutos, totalizando 36 sessões. As intervenções foram monitoradas por profissionais e acadêmicos da Educação Física e Fisioterapia.

É importante ressaltar que o objetivo principal do estudo foi avaliar a responsividade ao treinamento físico, independente da modalidade, de mulheres idosas categorizadas de acordo com as variantes genéticas do gene *APOE*. Desta forma, os três grupos foram formados considerando as variantes do gene da *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) e não as modalidades de exercício. Consideramos como critério para a escolha das modalidades que fizeram parte do estudo o fato de terem em comum, apesar de características diferentes, o trabalho de diversas capacidades físicas simultaneamente.

Dança de Salão

A aulas de DS foram organizadas em 4 ciclos de 9 aulas cada, em que foram realizadas a progressão do treinamento. Os estilos de dança trabalhados foram valsa, bolero, marchinha gaúcha e samba (Grangeiro, 2014). A intensidade das sessões foi de leve (95 a 115 BPM) a moderada (115 a 125 BPM), de acordo com as batidas por minuto (BPM) das músicas escolhidas para as aulas. A cada ciclo, o nível de complexidade era aumentado. Os ciclos foram divididos em Ritmo e Musicalização; Movimentos Básicos I (base lateral e anteroposterior); Movimentos Básicos II (giros e combinação de movimentos básicos I) e; Movimentos Básicos III (deslocamentos no sentido anti-horário, variações e combinação de movimentos básicos I e II). As aulas foram divididas em 3 partes:

- 1) alongamento Muscular e Consciência Corporal (10 minutos de alongamento passivo em intensidade leve, sustentado por 30 segundos em cada posição);

- 2) atividades rítmicas e expressivas relacionadas aos estilos de dança propostos em cada aula (40 minutos em intensidade moderada);

- 3) relaxamento (10 minutos em intensidade leve): exercícios de alongamento e relaxamento dos principais grupos musculares.

Ginástica de Solo

A intervenção foi desenvolvida com exercícios adaptados do Método Pilates Solo, tais como concentração, controle, centralização, fluidez, precisão e respiração. Os equipamentos utilizados foram a bola suíça, elástico, halter de 2 e 4 Kg, bastão e caneleiras de 2 Kg. Os exercícios executados foram para os principais seguimentos corporais: membros inferiores, tronco e membros superiores. Os quatro ciclos referentes à progressão do treinamento foram os seguintes: I) Familiarização com a Ginástica de Solo; II) Movimentos básicos; III) Movimentos intermediários e; IV Movimentos avançados. Em todos os ciclos os exercícios foram realizados em 1 série de 10 repetições, com intervalos de descanso de 1 minuto para cada exercício do ciclo. Para determinar o nível de esforço dos participantes e a consequente evolução da sobrecarga, foi utilizada a escala de esforço percebido de Borg: carga leve (Borg ≤ 2), carga moderada (Borg > 2 e < 5), carga pesada (Borg ≥ 5 e < 7) e próximo da carga máxima (Borg ≥ 7). O nível de percepção de esforço que foi mantido durante as sessões foi o nível pesado (Borg entre 5 e 6). Em cada progressão da intensidade e/ou complexidade do exercício, o participante era orientado a modular o seu esforço (de Oliveira; de Oliveira; de Almeida Pires-Oliveira, 2019) de acordo com a meta de 5 a 6 da escala (Borg, 1982).

Treinamento Funcional

O Treinamento Funcional (TF) consistiu em um programa de exercícios funcionais do método FEC (*Functional Exercise Circuit*) desenvolvido por (Loyola *et al.*, 2018). Cada sessão foi organizada em 3 momentos: I) Aquecimento composto por alternância entre corrida, caminhada; alongamento e recreação com duração de 5 a 10 minutos; II) Execução de circuito composto por exercícios aeróbicos, de resistência, equilíbrio e coordenação aplicados como tarefas funcionais distribuídos em 15 estações. Neste momento os idosos permaneciam durante 1 minuto em cada estação e o circuito encerrava quando todos realizassem duas voltas, com duração de 30 a 40 minutos. O número máximo de repetições (NMR) em um minuto foi calculado para controle da intensidade

dos exercícios. Na 1.^a semana foi definida a intensidade de 50% do NMR, na 3.^a semana 60%, a 5.^a semana 70%, a 7.^a semana 90%, a 9.^a semana a 110% e a partir da 11.^a semana, 150% de NMR. As estações de equilíbrio foram avaliadas pelo nível de dificuldade, e a progressão dessa tarefa foi realizada pela redução da estabilidade e pelo aumento da complexidade e; III) Realização de atividades de relaxamento promovidas de forma lúdica com incentivo a interação social além de estimulação das funções cognitivas como a memória, imaginação e percepção, com duração de 5 a 10 minutos.

ANÁLISE DOS DADOS

Foi aplicada estatística descritiva para apresentação das frequências alélicas e genotípicas das variantes do gene *APOE* e executado o Teste de Qui-Quadrado de Aderência para o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE). Para as comparações das variáveis de caracterização amostral foi utilizado o *Generalized Linear Model* (GLM) (Nelder; Wedderburn, 1972) ajustado com distribuição gamma para as variáveis idade, escolaridade, IMC, IChalson, SARC-F, Glicemia, Triglicérides e distribuição linear para a variável MoCA, ambas distribuições com função de ligação identidade. Este modelo apresentou melhor ajuste aos dados com base no Critério de Informações de Akaike (AIC) para cada variável. O AIC é interpretado considerando que “quanto menor, melhor” (McCullagh; Nelder, 1989), sugerindo este modelo como o mais adequado.

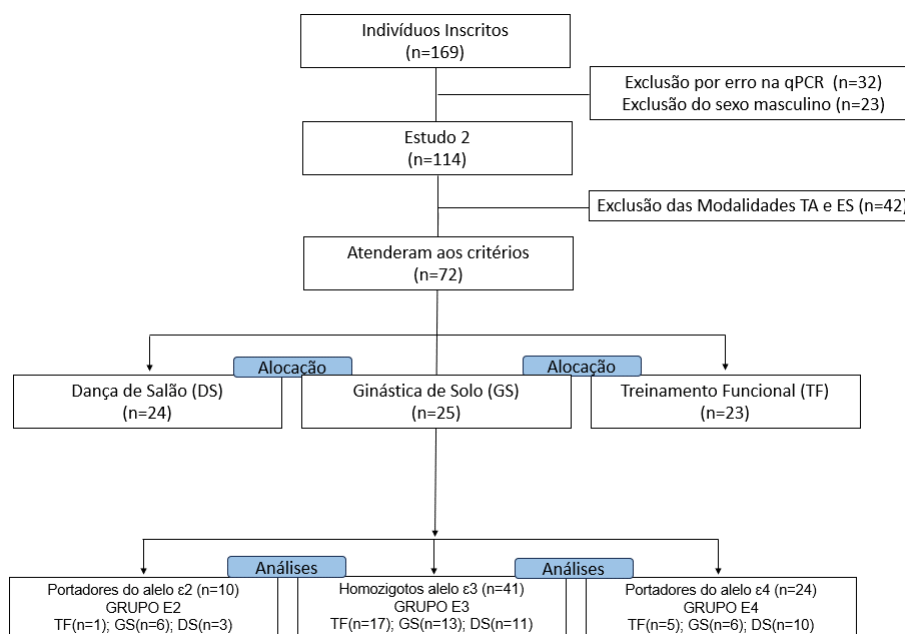
As comparações intra e inter grupos foram analisadas utilizando um GEE (*Generalized Estimating Equations*) ajustado com distribuição gamma, função de ligação de identidade e matriz de covariância não estruturada. Este modelo apresentou melhor ajuste aos dados com base no *Quase-likelihood under Independence Model Criterion* (QIC) em comparação ao modelo ajustado com distribuição normal, função de identidade e matriz de covariância não estruturada para cada variável de análise. O QIC é interpretado considerando que “quanto menor, melhor” (Cui, 2007; Hardin; Hilbe, 2013), sugerindo que para este desenho longitudinal o modelo com distribuição gamma foi o mais adequado. Utilizou-se o D de Cohen [IC95%] para cálculo do tamanho de efeito no momento pós-intervenção (Cohen, 1988). O GEE foi utilizado também para comparar os se os tipos das modalidades de exercício físico interferiram nos resultados das

variáveis que apresentaram significância na interação grupo*tempo. Os resultados foram apresentados em frequência absoluta e relativa; média e desvio-padrão. Os dados foram analisados pelo pacote estatístico IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Versão 25.0) e o nível de significância estatística foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Inicialmente, cento e sessenta e nove (169) idosos foram inscritos no projeto. Destes, foram excluídos trinta e duas (32) amostras por erro na qPCR, vinte e três (23) idosos do sexo masculino e quarenta e dois (42) idosos que participaram das intervenções que não fazem parte deste estudo. Assim, 72 idosos foram alocadas nas modalidades de exercício físico: DS (n=24); GS(n=25) e TF(n=23). Posteriormente foram agrupadas de acordo com presença do alelo $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ do gene *APOE* como mostra a Figura 1, a seguir:

Figura 1 – Fluxograma da distribuição da amostra



As frequências alélicas e genotípicas encontradas na amostra podem ser observadas na Tabela 1. Em relação à distribuição dos seis genótipos observados na amostra, o genótipo $\epsilon 3\epsilon 3$ foi o mais prevalente com 58,33%, seguido dos genótipos $\epsilon 3\epsilon 4$ (26,19%), $\epsilon 2\epsilon 3$ (7,15%) e $\epsilon 2\epsilon 2$ (3,57%). Os

genótipos $\epsilon 1\epsilon 2$ e $\epsilon 4\epsilon 4$ foram os genótipos que apresentaram menor frequência correspondendo, cada um, com 2,38% da amostra.

Neste cenário as idosas foram classificadas em três grupos: E2= Portadoras do alelo $\epsilon 2$ ($\epsilon 1\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 2$; $\epsilon 2\epsilon 3$), E3= Homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ($\epsilon 3\epsilon 3$) e E4= Portadoras do alelo $\epsilon 4$ ($\epsilon 3\epsilon 4$; $\epsilon 4\epsilon 4$). A frequência do número de participantes em cada modalidade foram: (E2, TF=10%, GS=60%, DS=30%; E3, TF=41%, GS=32%, DS=27%; E4, TF=24%, GS=28%, DS=48%).

Tabela 1 – Frequências alélicas e genotípicas do gene *APOE*

Alelo	n	%
$\epsilon 1$	2	1,39
$\epsilon 2$	13	9,03
$\epsilon 3$	106	73,61
$\epsilon 4$	23	15,97
Total	144	100
Genótipo	n	%
$\epsilon 1/\epsilon 2$	2	2,78
$\epsilon 2/\epsilon 2$	3	4,17
$\epsilon 2/\epsilon 3$	5	6,94
$\epsilon 3/\epsilon 3$	41	56,94
$\epsilon 3/\epsilon 4$	19	26,39
$\epsilon 4/\epsilon 4$	2	2,78
Total	72	100

n=frequência absoluta; %= frequência relativa

O teste de Qui-quadrado de Aderência mostrou que, nas variantes que compõem os haplótipos (rs429358 e rs7412) do gene *APOE*, não há diferenças entre as frequências observadas e as esperadas ($p \geq 0,05$), permitindo atestar que a amostra é consistente com a distribuição proposta no teste de Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE) para os dois SNPs (Schwanke *et al.*, 2002)

As características sociodemográficas e indicadores de saúde estão apresentadas na Tabela 2. As análises demonstraram que as idosas do grupo E2 apresentam significativamente [Wald $\chi^2(2, 69) = 31,157$, $p < 0,0001$] menos anos de escolaridade quando comparadas ao grupo E3 e ao grupo E4. Nas demais variáveis sociodemográficas os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$).

Tabela 2 - Características sociodemográficas e indicadores de saúde

Variáveis	Total (n=72) MD±DP	E2 (n=10) MD±DP	E3 (n=41) MD±DP	E4 (n=21) MD±DP	p
Sociodemográficas					
Idade (anos)	69,58±6,93	72,±7,11	69,13±6,61	67,50±5,69	0,297
Escolaridade (anos)	7,05±4,29	3,00±1,94*†	8,23±4,14*	6,16±4,00†	<0,001
CE (escore)	24,60±8,66	19,60±4,94	26,31±8,44	25,39±9,35	0,056
Indicadores de Saúde					
IMC (Kg/m ²)	28,48±5,22	28,16±2,95	29,02±4,93	27,69±6,95	0,846
IChalson (escore)	0,99 ±1,42	1,00±1,24	0,77±1,11	1,39±2,06	0,270
SARC-F (escore)	1,77±1,79	2,30±2,40	1,38±1,44	1,78±1,70	0,139
MoCA (escore)	21,03±4,91	18,60±4,45	22,41±3,93	20,17±6,33	0,065
Glicemia (mg/dL)	106,11±17,88	104,20±17,21	108,37±17,13	102,62±19,74	0,463
Triglicérides (mg/dL)	120,04±53,93	139,5±30,4	119,5±58,8	103,6±44,3	0,226

Legenda: CE=Classificação econômica; IMC=Índice de massa corporal; IChalson=Índice de Comorbidade de Charlson; SARC-F=Sarcopenia; MoCA=Montreal Cognitive Assessment; MD±DP=Média±Desvio Padrão; *E2≠E3; †E2≠E4

Na tabela 3 são apresentados os resultados descritivos e comparativos inter e intragrupos. Todas as variáveis foram covariadas pela escolaridade, idade e IMC. As análises mostraram que na variável AGI o efeito significativo de grupo [Wald χ^2 (2,69) = 13,031, p=0,001] se refere ao maior tempo de realização do Grupo E2 comparado ao grupo E3 no momento pré intervenção, e maior tempo de realização do teste comparado ao grupo E3 no momento pós-intervenção. Na variável TC6 a análise mostrou efeito significativo de grupo [Wald χ^2 (2,69)= 14,813, p=0,001] em que o grupo E2 apresenta menor distância percorrida comparado ao grupo E3 no momento pós-intervenção. As demais variáveis, não se diferenciaram significativamente.

As análises indicaram efeito tempo somente na variável CHOL (p=0,045) do perfil lipídico e em nove das 11 variáveis de aptidão física (p<0,05 para todas). Além disso, foi encontrado interação grupo*tempo nas variáveis PKTOQ180°EX [Wald χ^2 (2,69) = 7,642; p=0,022] e PKTOQ180°FLEX [Wald χ^2 (2,69) = 10,241; p=0,006], indicando que os grupos E2 e E3 apresentaram maior evolução nessas variáveis se diferenciando do grupo E4 (Figura 2).

As análises considerando a interação tempo*modalidade, indicaram que o TF foi a modalidade de exercício físico que mais contribuiu para a melhoria do

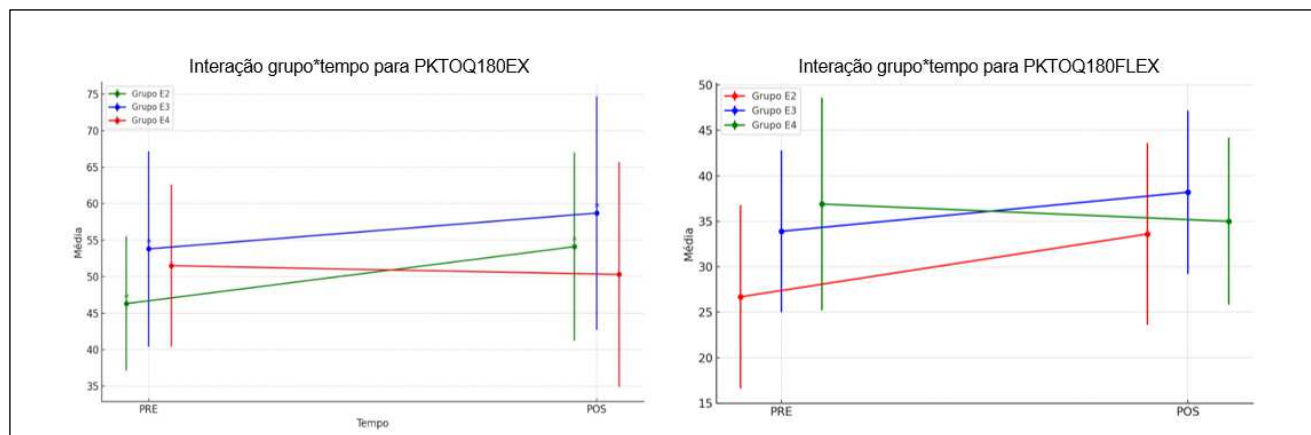
desempenho das idosas nas variáveis PKTOQ180°FLEX [Wald χ^2 (5,69) = 17,109, $p=0,004$] e PKTOQ180°EX. Nesta variável, a DS também contribuiu significativamente para a melhora do desempenho [Wald χ^2 (5,69) = 38,464, $p<0,0001$]; (TF $p<0,0001$; DS $p=0,005$).

Tabela 3 – Comparação das variáveis metabólicas e componentes da aptidão física nos momentos pré e pós-intervenção

Variáveis	E2 (n=10)		E3 (n=41)		E4 (n=21)		Grupo	Tempo	Cohen's D		
	Pré M±DP	Pós M±DP	Pré M±DP	Pós M±DP	Pré M±DP	Pós M±DP	p	p	E2	E3	E4
Perfil Lipídico											
CHOL (mg/dl)	189,7±35,7	179,3±40,1	203±40	195,5±33,8	204,5±32,5	204,9±40,6	0,280	0,045	0,21	0,21	0,01
LDL-c (mg/dl)	102±40,3	100,4±40,8	123,8±39,0	115,5±34,4	128,6±31,0	126,3±39,5	0,177	0,091	0,04	0,16	0,06
HDL-c (mg/dl)	57,1±14,6	53,8±14,7	57,2±15,7	56,1±12,7	55,1±12,9	57,6±12,6	0,969	0,566	0,22	0,05	0,17
Aptidão Física											
EQUI (mg/dl)	3,3±0,7	4±0	3,6±0,6	3,9±0,1	3,5±0,7	3,9±0,2	0,788	<0,001	1,05	0,45	0,60
VELM (mg/dl)	3,6±0,5	4±0	3,8±0,3	3,9±0,2	3,6±0,6	3,8±0,5	0,135	0,009	0,86	0,21	0,43
SENTL (mg/dl)	3,1±1,1	3,3±1	3,1±0,8	3,8±0,3	2,6±1,4	3,1±1,3	0,050	0,011	0,18	0,64	0,45
SPPB (mg/dl)	10,1±1,3	11,38±1	10,6±1,2	11,7±0,4	9,8±2,2	10,8±1,6	0,021	0,003	0,82	0,70	0,64
AGI (escore)	30,7±5,2 [‡]	29,4±4,6 [†]	25,5±4,3 [‡]	25,1±4,1 [†]	27,9±7,3	26,8±8,7	0,001	0,004	0,23	0,07	0,20
PMAN (escore)	25,6±4,3	26,1±4,3	26,8±4,5	26,5±4,8	24,5±3,6	25,8±4,3	0,269	0,100	0,12	0,07	0,31
TC6 (escore)	445,6±62,7	438±50,5 [†]	477±66,9	506,7±65 [†]	482,8±82,3	490,8±102,7	0,001	0,052	0,11	0,42	0,11
PKTOQ60°EX (N/m)	76,4±13,3	85,8±18,3	86,3±22,2	91,1±25,2	82,7±20,2	82,3±26,3	0,247	0,045	0,50	0,26	0,02
PKTOQ60°FLEX (N/m)	34,7±9,1	40,1±11,2	42,2±10,7	48,1±12,5	41,8±11,5	43,8±14,4	0,200	0,001	0,51	0,56	0,19
PKTOQ180°EX (N/m)	46,3±9,2*	54,1±12,9*	53,8±13,4*	58,7±16,0*	51,5±11,1	50,3±15,4	0,105	0,002	0,69	0,43	0,10
PKTOQ180°FLEX (N/m)	26,7±10,1*	33,6±10,0*	33,9±8,9*	38,2±9,0*	36,9±11,7	35±9,2	0,067	0,006	0,67	0,41	0,19

As análises comparativas para todas as variáveis foram covariadas pela escolaridade, idade e IMC. CHOL= Colesterol; LDL-c = *Low Density Lipoprotein*; HDL-c= *High Density Lipoprotein*; TRIG=Triglicerídeos; EQUI= Teste de Equilíbrio do SPPB; VELM=Teste de Velocidade da Marcha do SPPB; SENTL= teste de sentar e levantar do SPPB; SPPB= *Short Physical Performance Battery*; AGI= Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico; TC6= Teste de Caminhada de 6 minutos; PMAN= Teste de Prensão Manual; PKT= Pico de Torque; EX=extensão; FLEX= flexão; n= tamanho da amostra; M±DP= Média e Desvio-Padrão; p= *valor de p do efeito do modelo*; Cohen's D= tamanho do efeito Irrisório: <0,20; Pequeno: ≥ 0,20 e <0,39; Médio: ≥ 0,40 e < 0,79; Alto: ≥ 0,80; *Diferença intragrupo pré-pós; [‡]E2≠E3 no momento Pré; [†]E2≠E3 no momento Pós.

Figura 2 – Interação grupo*tempo das variáveis PKTOQ180°EX e PKTOQ180°FLEX



*p<0,05

DISCUSSÃO

Este estudo indicou que mulheres idosas categorizadas conforme as variantes genéticas do gene *APOE* responderam similarmente e positivamente às 12 semanas de treinamento físico em nove das 11 das variáveis de aptidão física, mas não no perfil lipídico, com exceção do CHOL. Somente nas variáveis de potência muscular (PKTOQ180°EX e PKTOQ180°FLEX), as idosas dos grupos E2 e E3, apresentaram significativamente maior evolução durante as intervenções em relação ao grupo E4.

Um ponto importante a ser considerado neste estudo é que as variantes do gene *APOE* parecem não interferir de forma expressiva na responsividade ao exercício em mulheres idosas, sobretudo nas variáveis de aptidão física. Esse resultado pode ser considerado como positivo, pois todas as idosas, independente dos transcritos variantes mais comuns do gene *APOE*, podem se beneficiar dos efeitos positivos do exercício físico na aptidão física. Desta forma, podem fazer uso deste recurso para o controle da sua condição de saúde, sobretudo em aspectos que comprovadamente são influenciados pelas variantes do gene *APOE* e que trazem prejuízos à saúde, como as dislipidemias (Cai *et al.*, 2022), resistência à insulina (Gonzalez-Aldaco *et al.*, 2020; Johnson *et al.*, 2017), risco para doenças cardiovasculares (Shao *et al.*, 2022) e demências (Butler *et al.*, 2024; Periñán *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2023).

Sobre os resultados relativos às variáveis de potência muscular (PKTOQ180°EX e PKTOQ180°FLEX) em que somente o grupo E4 não apresentou melhora significativa no desempenho, consideramos que possam ser explicados por diversos fatores. Um deles é a influência negativa do perfil lipídico e metabólico no desempenho físico deste grupo. Embora não tenha havido diferenças estatisticamente significativas no CHOL e LDL-c entre os grupos, as médias dessas variáveis entre o grupo E4 e os demais, no momento pós-intervenção, são clinicamente importantes e devem ser levados em consideração (CHOL E4=204,9 mg/dL *versus* E2=179,3 mg/dL e E3=194,7 mg/dL; LDL-c E4=126,3 mg/dL *versus* E2=100,4mg/dL e E3= 114,1 mg/dL). Os níveis elevados de CHOL, sobretudo do LDL, podem estar associados à peroxidação lipídica e a resistência à insulina (Vekic *et al.*, 2023), que por sua vez pode impactar os níveis de capacidade de resposta ao exercício e o desempenho físico (Ekblad *et al.*, 2015; Martins *et al.*, 2006).

É importante destacar também que o grupo E4 teve um cenário favorável para a melhora da potência muscular, pois 72% das mulheres deste grupo treinaram TF e DS, modalidades que contribuíram significativamente para o ganho da potência muscular, diferentemente da GS. Esta constatação fortalece a nossa tese a respeito da influência CHOL e LDL-c na não melhora no desempenho do grupo E4 na potência muscular.

No grupo E3, observou-se uma melhora significativa com um tamanho de efeito moderado na potência muscular dos membros inferiores. Essa evolução pode ser atribuída às modalidades de exercício físico. Grande parte (68%) das idosas do grupo E3 também treinaram as modalidades de TF e DS, condição que também pode ter favorecido a melhora do desempenho desse grupo nessas variáveis. Ainda, sobre modalidades de exercícios físicos, é importante destacar que as modalidades TF e DS trabalharam em suas atividades deslocamentos variados e com diferentes intensidades, o que pode favorecer a melhora do desempenho da potência muscular, diferentemente da GS que foi formatada com exercícios predominantemente sem deslocamentos e com exercícios com maior concentração. Esperávamos que o perfil lipídico favorável pudesse contribuir também para uma melhor evolução do grupo E3 nessas variáveis, porém não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar disso não podemos deixar de considerar, que outros

mecanismos ainda desconhecidos podem contribuir para uma melhor resposta ao exercício das idosas que são homozigotas para o alelo

Acreditamos que a melhora significativa nas variáveis de potência muscular no grupo E2 provavelmente tenha sido provocada por motivos diferentes dos reportados para o grupo E3, já que esse grupo possuía um cenário desfavorável em relação ao ganho de potência muscular, pois 60% das integrantes treinaram a GS, modalidade que não se destacou na melhora da potência muscular. Neste sentido, atribuímos a evolução do grupo E2 nas variáveis de potência muscular ao fato das idosas desse grupo serem mais frágeis nessas variáveis em relação aos grupos E3 e E4 no início do estudo. Neste sentido é plausível considerar que possuíam maior margem para as adaptações fisiológicas responsáveis pelos ganhos de força. Estudos indicam que o ganho de força muscular está relacionado a adaptações neurais e morfológicas que são mais pronunciadas no período inicial de treinamento (Enoka, 1997), como o recrutamento e aumento da frequência de disparo das unidades motoras, o aumento da área de secção transversa fisiológica muscular, bem como no aumento na espessura muscular, ângulo de penação das fibras e modificações nas isoformas de cadeia pesada de miosina e conversão de fibras do subtipo IIX para IIA (Cadore; Pinto; Kruel, 2012)

São praticamente inexistentes estudos que indicam especificamente os efeitos do exercício físico sobre variáveis da aptidão física em idosos categorizados segundo as variantes genéticas do gene *APOE*. Um único estudo encontrado (Thompson *et al.*, 2004) realizado com adultos e idosos, revela que os indivíduos com genótipos $\epsilon 2\epsilon 3$ e $\epsilon 3\epsilon 4$ tiveram melhor desempenho no VO_2 máximo do que os homozigotos para o alelo $\epsilon 3$. Os autores explicam que esse resultado foi totalmente inesperado pois os homozigotos para $\epsilon 3$ obtiveram aumentos mais significativos no HDL-c. Esses resultados e a falta de estudos recentes demonstram que os mecanismos que podem explicar as possíveis interferências das variantes do gene *APOE* no desempenho físico ainda são desconhecidos e precisam ser amplamente explorados.

Os resultados referentes aos efeitos do treinamento físico no perfil lipídico demonstraram que somente no CHOL houve efeito do tempo, indicando redução significativa nos seus valores séricos após as 12 semanas de treinamento físico em relação aos resultados basais. Estudos tem demonstrado que diferentes

modalidades de exercício físico trazem efeitos positivos aos fatores de risco cardiometabólicos em adultos e idosos como redução do colesterol total, LDL-c e aumento do HDL. A magnitude dos efeitos varia de acordo com a modalidade, intensidade e tempo de prática do exercício, como pode ser observado nas revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos do treinamento aeróbico combinado com exercícios resistidos (Wu *et al.*, 2023), diferentes tipos de exercícios com predominância aeróbica (Lin *et al.*, 2015), Tai Chi (Chau *et al.*, 2021) e Yoga (Chu *et al.*, 2016).

Já em relação às interações entre às variantes do gene *APOE* e os efeitos do exercício físico no perfil lipídico em idosos há poucas informações e os resultados não são conclusivos. Grande parte dos estudos avaliaram adultos ou uma população diversificada compreendendo a faixa etária de jovens a idosos. Lee; Hong; Shin (2018) verificaram que adultos de meia idade que tiveram AVC isquêmico, portadores dos alelos $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ reduziram os níveis de colesterol total e LDL-c após seis meses de um programa de treinamento de exercícios aeróbicos combinados com exercícios resistidos, sendo que os portadores do alelo $\epsilon 3$ tiveram uma redução em maior magnitude do que os portadores do $\epsilon 4$. No estudo de He; Wang (2019), 12 semanas de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) em indivíduos com dislipidemia, foi o suficiente para reduzir os valores séricos de colesterol total e LDL-c dos portadores do alelo $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ e aumentar o HDL em portadores do alelo $\epsilon 3$. Já os portadores do alelo $\epsilon 2$ não apresentaram modificações no perfil lipídico durante o período de treinamento. Com base nos estudos levantados, acreditamos que as modalidades e o tempo de treinamento adotados na nossa pesquisa, poderiam ter levado a resultados mais expressivos no perfil lipídico e na sua interação com as variantes genéticas, caso o número de participantes tivesse sido maior, sobretudo nos grupos E2 e E4. Temos ciência de que o tamanho amostral pode ter reduzido o poder estatístico para que os efeitos nessas variáveis pudessem ser mais expressivos.

Este estudo apresenta algumas limitações como o pequeno tamanho amostral, a quantidade discrepante de idosos em cada grupo e a ausência de controle de variáveis como o uso de medicamentos e a presença de variáveis de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios. Outro fator limitador é que não foi possível realizar um treinamento físico único para todas as participantes do estudo. Entendemos que a ausência dessas limitações poderia trazer mais

veracidade às conclusões deste estudo e que novos estudos sejam realizados para que as questões que permanecem obscuras neste contexto sejam respondidas. Apesar dessas limitações, esta pesquisa destaca-se por ser uma das primeiras investigações a se propor a entender como mulheres idosas categorizadas de acordo com as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE*, respondem aos efeitos do treinamento físico multicomponente, modalidades bastante praticadas pela população idosa e viáveis de serem aplicadas no contexto comunitário.

CONCLUSÃO

Concluimos que 12 semanas de treinamento físico multicomponente promoveu redução do colesterol total e melhora no desempenho em nove das 11 variáveis de aptidão física em mulheres idosas, independente do genótipo da *APOE*. Concluimos também que a evolução durante o treinamento físico das variáveis referentes à potência muscular de membros inferiores, foi significativamente maior nas idosas portadoras dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3\epsilon 3$ em relação às idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese, baseada em um projeto de pesquisa que originou dois estudos, um transversal e outro longitudinal, mediante um ensaio clínico não randomizado com mulheres idosas, permite concluir que: 1) mulheres idosas categorizadas de acordo com as estruturas haplotípicas (rs429358 e rs7412) do gene *APOE* possuem desempenhos diferentes em alguns componentes da aptidão física, mas não no perfil lipídico; 2) portadoras do alelo $\epsilon 2$ possuem pior desempenho em algumas variáveis da aptidão física e as portadoras do alelo $\epsilon 4$ possuem maiores chances de terem desempenho fraco/regular em variáveis da aptidão física e a serem mais vulneráveis à fragilidade em relação às homozigotas para o alelo $\epsilon 3$; 3) as mulheres idosas quando submetidas ao treinamento físico multicomponente composto por diferentes modalidades de exercício, respondem positivamente ao treinamento físico em variáveis de aptidão física, independente das suas características genótípicas da *APOE*; 4) aparentemente as idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$ são menos responsivas aos efeitos do treinamento físico multicomponente na variável de potência de membros inferiores em relação às portadoras dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$.

As conclusões apresentadas indicam que as hipóteses levantadas previamente neste estudo, foram parcialmente confirmadas. No que diz respeito à hipótese que “se as idosas portadoras do alelo $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ possuem maior vulnerabilidade à algumas doenças, é possível que apresentem pior aptidão física do que seus pares homozigotos para o alelo $\epsilon 3$ ” foi confirmada. Já a hipótese de que “as idosas portadoras dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ sejam menos responsivas aos efeitos do exercício físico”, foi parcialmente confirmada, pois de forma geral independente do genótipo da *APOE*, as idosas apresentaram melhora no desempenho na maioria das variáveis de aptidão física, com exceção da potência muscular em que as idosas portadoras do alelo $\epsilon 4$ não foram responsivas ao treinamento físico.

A investigação realizada nesta tese, traz importantes e novas informações para o aprimoramento do conhecimento sobre a possível influência do gene *APOE* em indicadores de aptidão física e da responsividade ao exercício físico em mulheres idosas. Esses achados além de contribuir para o desenvolvimento científico nesta área, traz também, “*insights*” que podem contribuir com a prática

clínica. Desta forma, as informações aqui trazidas podem colaborar com os profissionais na tomada de decisão ao planejar e prescrever programas com a finalidade de melhor atender as necessidades dos idosos considerando as suas características genéticas.

Por fim, esta tese suscita questões que ainda permanecem sem respostas mais concretas e que devem ser investigadas em outros contextos e com outros desenhos metodológicos, como:

- 1) Maior tempo para as intervenções: acreditamos que um tempo de seguimento maior poderia proporcionar resultados mais expressivos na magnitude dos efeitos das intervenções e diferenças mais pronunciadas entre as idosas com diferentes genótipos da *APOE*.
- 2) Estudo com homens idosos: há poucas informações a respeito da interação entre o gene *APOE*, a aptidão física e o treinamento físico em homens idosos.
- 3) Investigação mediante ensaio clínico randomizado: embora esse estudo tenha apresentado resultados importantes, o desenvolvimento de pesquisas controladas podem minimizar os fatores de confundimento.
- 4) Estudos sobre os mecanismos de interação entre o gene *APOE* e o treinamento físico: há necessidade de estudos que possam melhor identificar os mecanismos que envolvem a influência do gene *APOE* na responsividade ao treinamento físico.

REFERÊNCIAS

- ABONDIO, P. *et al.* The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity. **Genes**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 222, 2019.
- AHLISKOG, J. E. *et al.* Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 86, n. 9, p. 876–884, 2011.
- ALBERT, S. M. *et al.* APOE genotype influences functional status among elderly without dementia. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 583–587, 1995.
- ALVIM, R. O. *et al.* APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. **Lipids in Health and Disease**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 128, 2010.
- ANTIKAJINEN, H. *et al.* TOR-mediated regulation of metabolism in aging. **Aging Cell**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1219–1233, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA | ABEP. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.abep.org/>. Acesso em: 13 out. 2023.
- BAI, X. *et al.* Aerobic Exercise Combination Intervention to Improve Physical Performance Among the Elderly: A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 12, p. 798068, 2022.
- BARZILAY, J. I. *et al.* Insulin Resistance Is Associated With Decreased Quadriceps Muscle Strength in Nondiabetic Adults Aged ≥ 70 Years. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 736–738, 2009.
- BEARD, J. R. *et al.* Healthy ageing: moving forward. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 95, n. 11, p. 730-730A, 2017.
- BERLAU, D. J. *et al.* APOE $\epsilon 2$ is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. **Neurology**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 829–834, 2009.
- BERNSTEIN, M. S. *et al.* Physical Activity May Modulate Effects of ApoE Genotype on Lipid Profile. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 133–140, 2002.
- BIN-JUMAH, M. N. *et al.* Genes and Longevity of Lifespan. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 1499, 2022.
- BIODEX SYSTEM 3 PRO APPLICATION/OPERATION MANUAL - PDF FREE DOWNLOAD. [S. l.], 2011. Disponível em: <https://docplayer.net/24265791-Biodex-system-3-pro-application-operation-manual.html>. Acesso em: 18 fev. 2024.

BIRD, M.-L.; HILL, K. D.; FELL, J. W. A randomized controlled study investigating static and dynamic balance in older adults after training with Pilates. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 43–49, 2012.

BLAZER, D. G.; FILLENBAUM, G.; BURCHETT, B. The APOE-E4 Allele and the Risk of Functional Decline in a Community Sample of African American and White Older Adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 56, n. 12, p. M785–M789, 2001.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 377–381, 1982.

BORGES-MACHADO, F. *et al.* Effectiveness of Multicomponent Exercise Interventions in Older Adults With Dementia: A Meta-Analysis. **The Gerontologist**, [s. l.], v. 61, n. 8, p. e449–e462, 2021.

BOUAZIZ, W. *et al.* Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 70, n. 7, p. 520–536, 2016.

BRIGGS, B. C.; OURSLER, K. K. Pilot study of functional circuit exercise in older adults. **Research in Sports Medicine (Print)**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 249–254, 2023.

BRODBECK, J. *et al.* Structure-dependent impairment of intracellular apolipoprotein E4 trafficking and its detrimental effects are rescued by small-molecule structure correctors. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 286, n. 19, p. 17217–17226, 2011.

BRUSEGHINI, P. *et al.* Effects of eight weeks of aerobic interval training and of isoinertial resistance training on risk factors of cardiometabolic diseases and exercise capacity in healthy elderly subjects. **Oncotarget**, [s. l.], v. 6, n. 19, p. 16998, 2015.

BUCHMAN, A. S. *et al.* Apolipoprotein E e4 Allele is Associated With More Rapid Motor Decline in Older Persons. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 63, 2009.

BUENO DE SOUZA, R. O. *et al.* Effects of Mat Pilates on Physical Functional Performance of Older Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 414–425, 2018.

BUGG, J. M. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 636, 2012.

BUGG, J. M.; HEAD, D. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 506–514, 2011.

BULL, F. C. *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **British Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 24, p. 1451–1462, 2020a.

BUTLER, A. E. *et al.* A Cross-Sectional Study of Protein Changes Associated with Dementia in Non-Obese Weight Matched Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 2409, 2024.

CADORE, E. L. *et al.* Effects of Different Exercise Interventions on Risk of Falls, Gait Ability, and Balance in Physically Frail Older Adults: A Systematic Review. **Rejuvenation Research**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 105–114, 2013.

CADORE, E. L.; PINTO, R. S.; KRUEL, L. F. M. Adaptações neuromusculares ao treinamento de força e concorrente em homens idosos. [s. l.], 2012. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/87067>. Acesso em: 8 abr. 2024.

CAI, J. *et al.* Associations between Apolipoprotein E Gene Polymorphism, Diet and Dyslipidemia in a Yao Minority Area, China. **Journal of the American Nutrition Association**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 690–696, 2022.

CALATAYUD, E. *et al.* Cognitive and functional evolution in older adults with and without intellectual disability using a multicomponent intervention: A prospective longitudinal study. **Experimental Gerontology**, [s. l.], v. 185, p. 112352, 2024.

CAPRI, M. *et al.* The Genetics of Human Longevity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1067, n. 1, p. 252–263, 2006.

CARMELLI, D. *et al.* The joint effect of apolipoprotein E epsilon4 and MRI findings on lower-extremity function and decline in cognitive function. **The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. M103-9, 2000.

CHARLSON, M. *et al.* Validation of a combined comorbidity index. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 47, n. 11, p. 1245–1251, 1994.

CHAU, J. P. C. *et al.* Effects of Tai Chi on health outcomes among community-dwelling adults with or at risk of metabolic syndrome: A systematic review. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, [s. l.], v. 44, p. 101445, 2021.

CHAUDHARI, K. *et al.* ApoE Genotype-Dependent Response to Antioxidant and Exercise Interventions on Brain Function. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. E553, 2020.

CHEN, D. W. *et al.* Association between ApoE Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 59 Studies. **Biomedical and environmental sciences: BES**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 823–838, 2019.

CHODZKO-ZAJKO, W. J. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. **Medicine and science in sports and exercise**, [s. l.], v. 41, n. 7, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516148/>. Acesso em: 30 out. 2023.

CHU, P. *et al.* The effectiveness of yoga in modifying risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Journal of Preventive Cardiology**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 291–307, 2016.

CHUANG, Y.-F. *et al.* Association between APOE ϵ 4 Allele and Vascular Dementia: The Cache County Study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 248–253, 2010a.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2nd eded. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates, 1988.

COLOVATI, M. E. S. *et al.* Interaction between physical exercise and APOE gene polymorphism on cognitive function in older people. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. e10098, 2020.

COOK, R. D. Detection of Influential Observation in Linear Regression. **Technometrics**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 15–18, 1977.

CORBO, R. M.; SCACCHI, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE * 4 a 'thrifty' allele? **Annals of Human Genetics**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 301–310, 1999.

CORDER, E. H. *et al.* Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. **Science**, [s. l.], v. 261, n. 5123, p. 921–923, 1993a.

CORELLA, D. *et al.* Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: Ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. **Metabolism**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 936–944, 2001.

CUI, J. QIC Program and Model Selection in GEE Analyses. **The Stata Journal**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 209–220, 2007.

DA SILVA, E. M. *et al.* Comparación entre simple y doble tarea, capacidad cognitiva y equilibrio postural en adultos mayores que participan de 3 modalidades de ejercicio físico. **Fisioterapia**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 33–38, 2020.

DALLONGEVILLE, J.; LUSSIER-CACAN, S.; DAVIGNON, J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 447–454, 1992.

DAMLUJI, A. A. *et al.* Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. **Circulation**, [s. l.], v. 147, n. 20, p. 1534–1553, 2023.

DAUTZENBERG, L. *et al.* Interventions for preventing falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 2973–2984, 2021.

DAVIGNON, J.; GREGG, R. E.; SING, C. F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. **Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc.**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–21, 1988.

DE FRUTOS-LUCAS, J. *et al.* Does APOE genotype moderate the relationship between physical activity, brain health and dementia risk? A systematic review. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 64, p. 101173, 2020.

DE MELO, M. B. *et al.* Beyond ANOVA and MANOVA for repeated measures: Advantages of generalized estimated equations and generalized linear mixed models and its use in neuroscience research. **The European journal of neuroscience**, [s. l.], v. 56, n. 12, p. 6089–6098, 2022.

DE OLIVEIRA, L. C.; DE OLIVEIRA, R. G.; DE ALMEIDA PIRES-OLIVEIRA, D. A. Effects of Whole-Body Vibration Versus Pilates Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized and Controlled Clinical Trial. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. E23, 2019.

DE OLIVEIRA FRANCISCO, C.; DE ALMEIDA FAGUNDES, A.; GORGES, B. Effects of Pilates method in elderly people: Systematic review of randomized controlled trials. **Journal of bodywork and movement therapies**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 500–508, 2015.

DEARY, I. J. *et al.* Physical fitness and lifetime cognitive change. **Neurology**, [s. l.], v. 67, n. 7, p. 1195–1200, 2006.

DEKROON, R. *et al.* APOE4-VLDL inhibits the HDL-activated phosphatidylinositol 3-kinase/Akt Pathway via the phosphoinositol phosphatase SHIP2. **Circulation Research**, [s. l.], v. 99, n. 8, p. 829–836, 2006.

DOI, T. *et al.* Apolipoprotein E genotype and physical function among older people with mild cognitive impairment. **Geriatrics & Gerontology International**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 422–427, 2015.

DOLGIN, E. The most popular genes in the human genome. **Nature**, [s. l.], v. 551, n. 7681, p. 427–432, 2017.

DUNK, M. M. *et al.* Associations of dietary cholesterol and fat, blood lipids, and risk for dementia in older women vary by APOE genotype. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 5742–5754, 2023.

ECKSTROM, E. *et al.* Physical Activity and Healthy Aging. **Clinics in Geriatric Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 671–683, 2020.

EICHNER, J. E. *et al.* Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 155, n. 6, p. 487–495, 2002.

EISENBERG, D. T. A.; KUZAWA, C. W.; HAYES, M. G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: Climate, local adaptations, and evolutionary history. **American Journal of Physical Anthropology**, [s. l.], v. 143, n. 1, p. 100–111, 2010.

EKBLAD, L. L. *et al.* Insulin resistance and body mass index are associated with TSPO PET in cognitively unimpaired elderly. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, [s. l.], v. 43, n. 9, p. 1588–1600, 2023.

EKBLAD, L. L. *et al.* Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women. **Diabetologia**, [s. l.], v. 58, n. 11, p. 2545–2553, 2015.

ELSHOURBAGY, N. A. *et al.* Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 203–207, 1985.

ENOKA, R. M. Neural adaptations with chronic physical activity. **Journal of Biomechanics**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 447–455, 1997.

ETNIER, J. L. *et al.* Cognitive performance in older women relative to ApoE-epsilon4 genotype and aerobic fitness. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 199–207, 2007.

ETO, M. *et al.* Apolipoprotein-E2 and Hyperlipoproteinemia in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 1207–1212, 1989.

FABRÍCIO-WEHBE, S. C. C. *et al.* Cross-cultural adaptation and validity of the “Edmonton Frail Scale - EFS” in a Brazilian elderly sample. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 1043–1049, 2009.

FALUDI, A. *et al.* ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 109, n. 1, 2017. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>. Acesso em: 24 maio 2023.

FERREIRA, V. N. *et al.* Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. **Psicologia & Sociedade**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 410–419, 2013.

FRIED, L. P. *et al.* Association of Comorbidity with Disability in Older Women: The Women’s Health and Aging Study. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 27–37, 1999.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

GARATACHEA, N.; LUCIA, A. Genes, physical fitness and ageing. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 90–102, 2013.

GENBANK. **Homo sapiens apolipoprotein-E gene, complete cds.** [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=348>. Acesso em: 12 fev. 2024.

GERDES, L. U. *et al.* Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: apolipoprotein E gene is a “frailty gene,” not a “longevity gene”. **Genetic Epidemiology**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 202–210, 2000.

GETZ, G. S.; REARDON, C. A. ApoE knockout and knockin mice: the history of their contribution to the understanding of atherogenesis. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 758–766, 2016.

GOBBENS, R. J. J.; VAN ASSEN, M. A. L. M. Associations of Environmental Factors With Quality of Life in Older Adults. **The Gerontologist**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 101–110, 2018.

GONZALEZ-ALDACO, K. *et al.* Association of Apolipoprotein e2 Allele with Insulin Resistance and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Among an Admixed Population of Mexico. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, [s. l.], v. 13, p. 3527–3534, 2020a.

GRANGEIRO, M. **Aí, pisaram no meu pé! Um novo conceito em aprendizagem e ensino na dança de salão.** 1.^aed. São Paulo: Scortecci, 2014.

GRÄSSLER, B. *et al.* Effects of different exercise interventions on heart rate variability and cardiovascular health factors in older adults: a systematic review. **European Review of Aging and Physical Activity: Official Journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 24, 2021.

GRETEBECK, K. A. *et al.* Functional Exercise Improves Mobility Performance in Older Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Physical Activity & Health**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 461–469, 2019.

GURALNIK, J. M. *et al.* Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 332, n. 9, p. 556–562, 1995.

HADGRAFT, N.; OWEN, N. Sedentary Behavior and Health: Broadening the Knowledge Base and Strengthening the Science. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02701367.2017.1305257>. Acesso em: 30 out. 2023.

HAGBERG, J. M. *et al.* Apolipoprotein E genotype and exercise training—induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL)- and HDL2-cholesterol levels in overweight men. **Metabolism**, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 943–945, 1999.

HAMILTON, M. T.; HAMILTON, D. G.; ZDERIC, T. W. Role of Low Energy Expenditure and Sitting in Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. **Diabetes**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 2655–2667, 2007.

HARDIN, J. W.; HILBE, J. M. Generalized Estimating Equations by HARDIN, J. W. and HILBE, J. M. **Biometrics**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 799, 2013.

HÄSLER, R. *et al.* Genetic interplay between human longevity and metabolic pathways — a large-scale eQTL study. **Aging Cell**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 716–725, 2017.

HATTERS, D. M.; PETERS-LIBEU, C. A.; WEISGRABER, K. H. Apolipoprotein E structure: insights into function. **Trends in Biochemical Sciences**, [s. l.], v. 31, n. 8, p. 445–454, 2006a.

HE, Y. Y.; WANG, W. R. [Effects of a 12-week high intensity interval training on blood lipid of dyslipidemia patients with different apolipoprotein E genotypes]. **Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi = Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi = Chinese Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 28–33, 2019.

HERZ, J. Apolipoprotein E receptors in the nervous system. **Current Opinion in Lipidology**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 190–196, 2009.

HESS, T. M. Attitudes toward Aging and Their Effects on Behavior. *In*: HANDBOOK OF THE PSYCHOLOGY OF AGING. [S. l.]: Elsevier, 2006. p. 379–406. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780121012649500203>. Acesso em: 11 out. 2023.

HOU, J. *et al.* Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Hakka postmenopausal women in southern China. **Lipids in Health and Disease**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 139, 2020.

HUANG, Y.-Q. *et al.* Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 58–66, 2014.

HWANG, P. W.-N.; BRAUN, K. L. The effectiveness of dance interventions to improve older adults' health: a systematic literature review. **Alternative therapies in health and medicine**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 64, 2015.

IZZO, A. *et al.* A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 183, 2021.

JADCZAK, A. D. *et al.* Effectiveness of exercise interventions on physical function in community-dwelling frail older people: an umbrella review of systematic reviews. **JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 752–775, 2018.

Jl, Z.-S. *et al.* Reactivity of apolipoprotein E4 and amyloid beta peptide: lysosomal stability and neurodegeneration. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 281, n. 5, p. 2683–2692, 2006.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1726–1733, 2006.

JOHNSON, L. A. *et al.* Apolipoprotein E4 and Insulin Resistance Interact to Impair Cognition and Alter the Epigenome and Metabolome. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, p. 43701, 2017.

KEMP, S. B. *et al.* Apolipoprotein E Promotes Immune Suppression in Pancreatic Cancer through NF- κ B–Mediated Production of CXCL1. **Cancer Research**, [s. l.], v. 81, n. 16, p. 4305–4318, 2021.

KHALIL, Y. A. *et al.* APOE gene variants in primary dyslipidemia. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 328, p. 11–22, 2021.

KHAN, T. A. *et al.* Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 475–492, 2013.

KHAN, S. S.; SINGER, B. D.; VAUGHAN, D. E. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. **Aging Cell**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 624–633, 2017.

KODAMA, S. Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 10, p. 999, 2007.

KRAMER, A. F.; COLCOMBE, S. Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults: A Meta-Analytic Study—Revisited. **Perspectives on Psychological Science**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 213–217, 2018.

KULMINSKI, A. *et al.* Association between APOE 2/ 3/ 4 polymorphism and disability severity in a national long-term care survey sample. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 288–293, 2008.

KULMINSKI, Alexander *et al.* Association between APOE ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 polymorphism and disability severity in a national long-term care survey sample. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 288–293, 2008.

LAUDERBACK, C. M. *et al.* Apolipoprotein E modulates Alzheimer's A β (1-42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. **Brain Research**, [s. l.], v. 924, n. 1, p. 90–97, 2002.

LEE, J.-H.; HONG, S.-M.; SHIN, Y.-A. Effects of exercise training on stroke risk factors, homocysteine concentration, and cognitive function according the APOE genotype in stroke patients. **Journal of Exercise Rehabilitation**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 267–274, 2018.

LI, N. *et al.* Geriatric syndromes, chronic inflammation, and advances in the management of frailty: A review with new insights. **BioScience Trends**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 262–270, 2023.

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 13–22, 1986.

LIN, X. *et al.* Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 4, n. 7, p. e002014, 2015.

LIN, C. T. *et al.* **Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues.** [S. l.], 1986. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/112685/pdf>. Acesso em: 31 out. 2023.

LIU, Q. *et al.* APOE gene ϵ 4 allele (388C-526C) effects on serum lipids and risk of coronary artery disease in southern Chinese Hakka population. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. e23925, 2021.

LIU, Y. *et al.* APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 86, n. 2, p. 127–134, 2015.

LIU, Q. *et al.* Comparative efficacy of various exercise interventions on depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 91, p. 102071, 2023.

LÓPEZ-ORTIZ, S. *et al.* Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 72, p. 101479, 2021.

LOUGHREY, D. G. *et al.* Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA otolaryngology-- head & neck surgery**, [s. l.], v. 144, n. 2, p. 115–126, 2018.

LOYOLA, W. S. *et al.* Effects of an exercise model based on functional circuits in an older population with different levels of social participation. **Geriatrics & Gerontology International**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 216–223, 2018.

MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. **Science**, [s. l.], v. 240, n. 4852, p. 622–630, 1988.

MAHLEY, R. W.; HUANG, Y.; RALL, S. C. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 40, n. 11, p. 1933–1949, 1999.

MAHLEY, R. W.; RALL, S. C. Apolipoprotein E: Far More Than a Lipid Transport Protein. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 507–537, 2000.

MAHLEY, R. W.; WEISGRABER, K. H.; HUANG, Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 50 Suppl, n. Suppl, p. S183-188, 2009.

MALMSTROM, T. K.; MORLEY, J. E. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 531–532, 2013.

MARAIS, A. D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. **Pathology**, [s. l.], v. 51, n. 2, LIPIDS AND CARDIOVASCULAR DISEASE, p. 165–176, 2019.

MARCHON, R. M.; CORDEIRO, R. C.; NAKANO, M. M. Capacidade Funcional: estudo prospectivo em idosos residentes em uma instituição de longa permanência. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 203–214, 2010.

MARTINS, I. J. *et al.* Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 721–736, 2006.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized linear models**. 2. ed. US: Springer, 1989. Disponível em: Acesso em: 4 fev. 2024.

MEGALE, R. Z. *et al.* Apolipoprotein E polymorphism and functional disability in Brazilian elders: the Bambuí Health and Aging Study. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 32, n. 2, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000200708&lng=en&tlng=en. Acesso em: 31 mar. 2024.

MEIGS, J. B. *et al.* Apolipoprotein E isoform polymorphisms are not associated with insulin resistance: the Framingham Offspring Study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 669–674, 2000.

MELZER, D. *et al.* The apolipoprotein E e4 polymorphism is strongly associated with poor mobility performance test results but not self-reported limitation in older people. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 60, n. 10, p. 1319–1323, 2005.

MEMÓRIA, C. M. *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment: MoCA validation in Brazil. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 34–40, 2013.

MICHEL, J.-P.; SADANA, R. "Healthy Aging" Concepts and Measures. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 460–464, 2017.

MOLARI, M. *et al.* Impact of physical and functional fitness on mortality from all causes of physically independent older adults. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, [s. l.], v. 97, p. 104524, 2021.

MOOYAART, A. L. *et al.* Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. **Diabetologia**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 544–553, 2011.

MORRIS, B. J. *et al.* Lifespan extension conferred by mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5 (MAP3K5) longevity-associated gene variation is confined to at-risk men with a cardiometabolic disease. **Aging (Albany NY)**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 7953–7974, 2021.

NAKANO, M. M. Versão brasileira da Short Physical Performance Battery SPPB : adaptação cultural e estudo da confiabilidade. [s. l.], 2007. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/396756>. Acesso em: 13 out. 2023.

NASREDDINE, Z. S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.

NEBEL, A. *et al.* A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. **Mechanisms of Ageing and Development**, [s. l.], v. 132, n. 6, p. 324–330, 2011.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **Royal Statistical Society. Journal. Series A: General**, [s. l.], v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972a.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **Royal Statistical Society. Journal. Series A: General**, [s. l.], v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972b.

NG, L.; KOH, Y.; TAN, N. Physical activity and sedentary behaviour of ambulatory older adults in a developed Asian community: a cross-sectional study. **Singapore Medical Journal**, [s. l.], v. 61, n. 5, p. 266–271, 2020.

NOGUEIRA, S. L. *et al.* Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 322–329, 2010.

NUNES, J. P. *et al.* Influence of Handgrip Stabilization During Isokinetic Knee Strength Assessment in Older Women. **Perceptual and Motor Skills**, [s. l.], 2020. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0031512520914109?casa_token=UJnJrqNAYqEAAAAA%3A-ylnL51Jw5X7s5BlTqe8hwfJ8DIvPwT8U87c7mfdtqMmtOKAE2guhSAXRnvWoTpSWFWZ-AkH4thaGfE. Acesso em: 18 fev. 2024.

OCCHIUTTO, M. *et al.* Association of APOE gene polymorphisms with primary open angle glaucoma in Brazilian patients. Dryad, , 2020. Disponível em: <http://datadryad.org/stash/dataset/doi:10.5061/dryad.qfttdz0dr>. Acesso em: 6 maio 2023.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004.

OLIVEIRA GONÇALVES, I. de *et al.* Multicomponent Exercise on Physical Function, Cognition and Hemodynamic Parameters of Community-Dwelling Older Adults: A Quasi-Experimental Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 12, p. 2184, 2019.

OLIVEROS, E. *et al.* Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. **Clinical Cardiology**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 99–107, 2020.

OSNESS, W. H. (org.). **Functional fitness assessment for adults over 60 years: a field based assessment**. Reston, VA: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation, and Dance, Association for Research, Administration, Professional Councils, and Societies, Council on Aging and Adult Development, 1990.

OVOD, V. *et al.* Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 841–849, 2017.

OWEN, N. *et al.* Too Much Sitting: The Population-Health Science of Sedentary Behavior. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 105, 2010.

PALMER, A. K. *et al.* Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1835–1841, 2019.

PANIER, S.; WANG, S.; SCHUMACHER, B. Genome Instability and DNA Repair in Somatic and Reproductive Aging. **Annual Review of Pathology**, [s. l.], 2023.

PATA, R. W.; LORD, K.; LAMB, J. The effect of Pilates based exercise on mobility, postural stability, and balance in order to decrease fall risk in older adults. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 361–367, 2014.

PATERSON, D. H.; WARBURTON, D. E. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 38, 2010.

PEARCE, A. M. *et al.* Apolipoprotein E Genotype Moderation of the Association Between Physical Activity and Brain Health. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 815439, 2022.

PERIÑÁN, M. T. *et al.* Association of PICALM with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 118–123, 2021.

PHILLIPS, M. C. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. **IUBMB Life**, [s. l.], v. 66, n. 9, p. 616–623, 2014.

PIERCE, B. A. **Genética - Um enfoque conceitual**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527729338/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/2%4051:1](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527729338/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/2%4051:1). Acesso em: 17 jul. 2023.

PINTO, T. C. C. *et al.* Optimal Cutoff Scores for Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Brazilian Version of the Montreal Cognitive Assessment among the Elderly. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 44–52, 2019.

POTULSKI, A. P. *et al.* Pico de torque muscular de flexores e extensores de joelho de uma população geriátrica peak torque of the knee flexor and extensor muscles in a geriatric population. **Revista de Atenção à Saúde**, [s. l.], v. 9, n. 28, 2011. Disponível em: http://www.seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/download/1367/1022. Acesso em: 18 fev. 2024.

PRIYADARSINI, N. *et al.* Sarcopenia: An Age-Related Multifactorial Disorder. **Current Aging Science**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 209–217, 2022.

RAMALHO, A.; ROSADO, A.; PETRICA, J. **Comportamento sedentário e envelhecimento: síntese de evidências científicas**. Castelo Branco, Portugal: Instituto Politécnico de Castelo Branco, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ipcb.pt/handle/10400.11/7918>. Acesso em: 30 out. 2023.

REFOLO, L. M.; FILLIT, H. M. Apolipoprotein E4 as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease. **Journal of Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 151–155, 2004.

REZENDE, L. F. M. de *et al.* Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

RIEDEL, B. C.; THOMPSON, P. M.; BRINTON, R. D. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [s. l.], v. 160, p. 134–147, 2016.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. **Journal of Aging and Physical Activity**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 129–161, 1999.

RODRIGUES-KRAUSE, J.; KRAUSE, M.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Dancing for Healthy Aging: Functional and Metabolic Perspectives. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 44–63, 2019.

RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ, E. *et al.* Effects of Resistance Exercise on Neuroprotective Factors in Middle and Late Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aging and Disease**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1264–1275, 2023.

ROGER, V. L. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, [s. l.], v. 123, n. 4, p. e18–e209, 2011.

RUSSELL, S. J.; KAHN, C. R. Endocrine regulation of ageing. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 681–691, 2007.

SABIA, S. *et al.* Effect of Apolipoprotein E epsilon4 on the association between health behaviors and cognitive function in late midlife. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 23, 2010.

SADJAPONG, U. *et al.* Multicomponent Exercise Program Reduces Frailty and Inflammatory Biomarkers and Improves Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 3760, 2020.

SARAVANAN, S. *et al.* The Mitochondrial Genome in Aging and Disease and the Future of Mitochondrial Therapeutics. **Biomedicines**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 490, 2022.

SARZYNSKI, M. A. *et al.* The effects of exercise on the lipoprotein subclass profile: A meta-analysis of 10 interventions. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 243, n. 2, p. 364–372, 2015.

SASAKI, M. *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis with heterozygous apolipoprotein E5 (Glu3Lys). **CEN case reports**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 225–228, 2018.

SCHWANKE, C. H. A. *et al.* Análise da Associação entre Polimorfismo do Gene da Apolipoproteína E e Fatores de Risco Cardiovasculares em Idosos Longevos. **Análise da Associação entre Polimorfismo do Gene da Apolipoproteína E e Fatores de Risco Cardiovasculares em Idosos Longevos**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 561–570, 2002.

SEBASTIANI, P. *et al.* APOE Alleles and Extreme Human Longevity. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 44–51, 2019.

SEIP, R. L. *et al.* The effect of apolipoprotein E genotype on serum lipoprotein particle response to exercise. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 188, n. 1, p. 126–133, 2006.

SEMAEV, S. *et al.* Associations of APOE Gene Variants rs429358 and rs7412 with Parameters of the Blood Lipid Profile and the Risk of Myocardial Infarction and Death in a White Population of Western Siberia. **Current Issues in Molecular Biology**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 1713–1724, 2022.

SERIPA, D. *et al.* The Genetics of the Human APOE Polymorphism. **Rejuvenation Research**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 491–500, 2011.

SERIPA, D. *et al.* The Missing ApoE Allele. **Annals of Human Genetics**, [s. l.], v. 71, n. 4, p. 496–500, 2007.

SHAFAGOJ, Y. A. *et al.* APOE Gene polymorphism among Jordanian Alzheimer's patients with relation to lipid profile. **Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 29–34, 2018.

SHAO, A. *et al.* Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. **BMC Cardiovascular Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 126, 2022.

SHYAM KUMAR, A. J. *et al.* A study of grip endurance and strength in different elbow positions. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 209–211, 2008.

SINGH, S. J. *et al.* An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. **The European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1447–1478, 2014.

SINGH, P. P.; SINGH, M.; MASTANA, S. S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. **Annals of Human Biology**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 279–308, 2006.

SKOOG, I. *et al.* Association between APOE Genotype and Change in Physical Function in a Population-Based Swedish Cohort of Older Individuals Followed Over Four Years. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 8, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00225>. Acesso em: 22 mar. 2024.

SMART, T. F. F. *et al.* The role of resistance exercise training for improving cardiorespiratory fitness in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. **Age and Ageing**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. afac143, 2022.

SMITH, J. D. Apolipoproteins and aging: emerging mechanisms. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 345–365, 2002.

SNEJDRLOVA, M. *et al.* APOE polymorphism as a potential determinant of functional fitness in the elderly regardless of nutritional status. **Neuro Endocrinology Letters**, [s. l.], v. 32 Suppl 2, p. 51–54, 2011.

SPIRDUSO, W. W. **Dimensões físicas do envelhecimento**. 1. ed. Barueri, SP, Brasil: Editora Manole, 2004.

SPIRDUSO, W. W.; FRANCIS, K. L.; MACRAE, P. G. **Physical dimensions of aging**. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005.

STRITTMATTER, W. J. *et al.* Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 1977–1981, 1993.

TAM, B. T.; MORAIS, J. A.; SANTOSA, S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. e12991, 2020.

TAO, M. H. *et al.* Different associations of apolipoprotein E polymorphism with metabolic syndrome by sex in an elderly Chinese population. **Metabolism**, [s. l.], v. 60, n. 10, p. 1488–1496, 2011.

TARAZONA-SANTABALBINA, F. J. *et al.* A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 426–433, 2016.

TAYLOR, A. W.; JOHNSON, M. J. **Physiology of exercise and healthy aging**. 1. ed. Barueri, SP, Brasil: Manole, 2015.

TETER, B. *et al.* Apolipoprotein E Isotype-dependent Modulation of microRNA-146a in plasma and brain. **Neuroreport**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 791–795, 2016.

THAIYANTO, J. *et al.* Effects of Multicomponent Exercise on Cognitive Performance and Fall Risk in Older Women with Mild Cognitive Impairment. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 160–164, 2021.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **NanoDrop Lite User Guide**. [S. l.: s. n.], 2012. Disponível em: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CAD/manuals/User-Guide-2752-NanoDrop-Lite-UG.pdf>.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **PureLink™ Genomic DNA Mini Kit: User Guide**. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/purelink_genomic_man.pdf.

THOMFORD, N. E. *et al.* Apolipoprotein E genetic variation, atherogenic index and cardiovascular disease risk assessment in an African population: An analysis of HIV and malaria patients in Ghana. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. e0284697, 2023.

THOMPSON, P. D. *et al.* Apolipoprotein e genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. **Metabolism**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 193–202, 2004.

TREMBLAY, M. S. *et al.* Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–17, 2017.

UTERMANN, G.; HEES, M.; STEINMETZ, A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. **Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man**, [s. l.], p. 604–607, 1977.

VEKIC, J. *et al.* Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. **Biomedicines**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 2897, 2023.

VERGHESE, J. *et al.* Role of APOE genotype in gait decline and disability in aging. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 68, n. 11, p. 1395–1401, 2013.

WARD, H. *et al.* APOE Genotype, Lipids, and Coronary Heart Disease Risk: A Prospective Population Study. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 169, n. 15, p. 1424, 2009.

WEISGRABER, K. H. Apolipoprotein E: Structure-Function Relationships. *In*: ANFINSEN, C. B. *et al.* (org.). **Advances in Protein Chemistry**. [S. l.]: Academic Press, 1994. (Lipoproteins, Apolipoproteins, and Lipases). v. 45, p. 249–302. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065323308606427>. Acesso em: 3 jun. 2023.

WILSON, R. S. *et al.* Cognitive Decline in Prodromal Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 68, n. 3, 2011. Disponível em: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2011.31>. Acesso em: 30 set. 2023.

WU, R. *et al.* Age-related Changes in Motor Function (I). Mechanical and Neuromuscular Factors. **International Journal of Sports Medicine**, [s. l.], p. a-1144-3408, 2020.

WU, Z.-J. *et al.* Combined training prescriptions for improving cardiorespiratory fitness, physical fitness, body composition, and cardiometabolic risk factors in older adults: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Science & Sports**, [s. l.], 2023.

XIANG, Q. *et al.* New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis. **Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society**, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 1844–1867, 2022.

YARIBEYGI, H. *et al.* Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 2019.

YEN, J.-H. J.; YU, I.-C. I. The role of ApoE-mediated microglial lipid metabolism in brain aging and disease. **Immunometabolism (Cobham, Surrey)**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. e00018, 2023.

ZAGO, A. S.; GOBBI, S. Valores normativos da aptidão funcional de mulheres de 60 a 70 anos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 77–86, 2003.

ZANFARDINO, A. *et al.* Human apolipoprotein E as a reservoir of cryptic bioactive peptides: The case of ApoE 133-167. **Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. e3095, 2018.

ZHANG, H.; WU, J.; ZHU, J. The role of apolipoprotein E in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, [s. l.], v. 2010, p. 357412, 2010.

ZHOU, C. *et al.* Habitual glucosamine use, APOE genotypes, and risk of incident cause-specific dementia in the older population. **Alzheimer's Research & Therapy**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 152, 2023.

ZIEGLER, D. V.; WILEY, C. D.; VELARDE, M. C. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. **Aging Cell**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–7, 2015.

ZULLO, A. *et al.* Structural and functional changes in the coupling of fascial tissue, skeletal muscle, and nerves during aging. **Frontiers in physiology**, [s. l.], v. 11, p. 532889, 2020.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 3 – Comparação das variáveis metabólicas e componentes da aptidão física nos momentos pré e pós-intervenção

	E2 (n=10)		E3 (n=41)		E4 (n=21)		Grupo		Tempo		Grupo*Tempo		Cohen's D		
	Pré M±DP	Pós M±DP	Pré M±DP	Pós M±DP	Pré M±DP	Pós M±DP	Wald χ^2	<i>p</i>	Wald χ^2	<i>p</i>	Wald χ^2	<i>p</i>	E2	E3	E4
CHOL (mg/dl)	189,7±35,7	179,3±40,1	203±40	195,5±33,8	204,5±32,5	204,9±40,6	2,549	0,280	4,030	0,045	2,006	0,367	0,21	0,21	0,01
LDL-c (mg/dl)	102±40,3	100,4±40,8	123,8±39,0	115,5±34,4	128,6±31,0	126,3±39,5	3,458	0,177	2,852	0,091	0,758	0,685	0,04	0,16	0,06
HDL-c (mg/dl)	57,1±14,6	53,8±14,7	57,2±15,7	56,1±12,7	55,1±12,9	57,6±12,6	0,062	0,969	0,329	0,566	5,227	0,073	0,22	0,05	0,17
EQUI (mg/dl)	3,3±0,7	4±0	3,6±0,6	3,9±0,1	3,5±0,7	3,9±0,2	0,477	0,788	13,204	<0,001	1,009	0,604	1,05	0,45	0,60
VELM (mg/dl)	3,6±0,5	4±0	3,8±0,3	3,9±0,2	3,6±0,6	3,8±0,5	4,012	0,135	6,799	0,009	4,022	0,135	0,86	0,21	0,43
SENTL (mg/dl)	3,1±1,1	3,3±1	3,1±0,8	3,8±0,3	2,6±1,4	3,1±1,3	6,001	0,050	6,503	0,011	0,541	0,763	0,18	0,64	0,45
SPPB (mg/dl)	10,1±1,3	11,38±1	10,6±1,2	11,7±0,4	9,8±2,2	10,8±1,6	7,725	0,021	8,860	0,003	0,139	0,933	0,82	0,70	0,64
AGI (escore)	30,7±5,2 [‡]	29,4±4,6 [†]	25,5±4,3 [‡]	25,1±4,1 [†]	27,9±7,3	26,8±8,7	13,031	0,001	8,357	0,004	1,323	0,516	0,23	0,07	0,20
PMAN (escore)	25,6±4,3	26,1±4,3	26,8±4,5	26,5±4,8	24,5±3,6	25,8±4,3	5,626	0,269	2,698	0,100	2,422	0,298	0,12	0,07	0,31
TC6 (escore)	445,6±62,7	438±50,5 [†]	477±66,9	506,7±65 [†]	482,8±82,3	490,8±102,7	14,813	0,001	3,765	0,052	3,960	0,138	0,11	0,42	0,11
PKTOQ60°EX (N/m)	76,4±13,3	85,8±18,3	86,3±22,2	91,1±25,2	82,7±20,2	82,3±26,3	2,795	0,247	4,028	0,045	4,476	0,107	0,50	0,26	0,02
PKTOQ60°FLEX (N/m)	34,7±9,1	40,1±11,2	42,2±10,7	48,1±12,5	41,8±11,5	43,8±14,4	7,810	0,200	10,974	0,001	2,729	0,256	0,51	0,56	0,19
PKTOQ180°EX (N/m)	46,3±9,2*	54,1±12,9*	53,8±13,4*	58,7±16,0*	51,5±11,1	50,3±15,4	4,499	0,105	9,976	0,002	7,642	0,022*	0,69	0,43	0,10
PKTOQ180°FLEX (N/m)	26,7±10,1*	33,6±10,0*	33,9±8,9*	38,2±9,0*	36,9±11,7	35±9,2	5,414	0,067	7,462	0,006	10,241	0,006*	0,67	0,41	0,19

As análises comparativas para todas as variáveis foram covariadas pela escolaridade, idade e IMC. CHOL= Colesterol; LDL-c = *Low Density Lipoprotein*; HDL-c= *High Density Lipoprotein*; TRIG=Triglicerídeos; EQUI= Teste de Equilíbrio do SPPB; VEL_M=Teste de Velocidade da Marcha do SPPB; SENT_L= teste de sentar e levantar do SPPB; SPPB= *Short Physical Performance Battery*; AGI= Teste de Agilidade e Equilíbrio Dinâmico; TC6= Teste de Caminhada de 6 minutos; PMAN= Teste de Preensão Manual; PKT= Pico de Torque; EX=extensão; FLEX= flexão; n= tamanho da amostra; M±DP= Média e Desvio-Padrão; *p*= valor de *p* do efeito do modelo; Cohen's D= tamanho do efeito Irrisório: <0,20; Pequeno: ≥ 0,20 e <0,39; Médio: ≥ 0,40 e < 0,79; Alto: ≥ 0,80; *Diferença intragrupo pré-pós; [‡]E2≠E3 no momento Pré; [†]E2≠E3 no momento Pós.

APÊNDICE A

TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EFEITOS DE DIFERENTES TIPOS DE PROGRAMAS DE EXERCÍCIO FÍSICO EM VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS, FUNCIONAIS, COGNITIVAS E EMOCIONAIS DE INDIVÍDUOS IDOSOS

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **Efeitos de diferentes tipos de programas de exercício físico em variáveis fisiológicas, funcionais, cognitivas e emocionais de indivíduos idosos**, a ser realizada no Centro de Especialização em Pesquisa e Pós-Graduação em Saúde (CEPPOS), Centro de Educação Física e Esporte (CEFE), Centro de Ciências da Saúde (CCS) e em cinco centros comunitários situados em cada região do município de Londrina-PR. (centro, norte, sul, leste e oeste).

O objetivo da pesquisa é verificar a influência de diferentes tipos de exercícios físicos na saúde física e mental de indivíduos idosos fisicamente independentes. Desta forma os aspectos relacionados à saúde serão avaliados pela circulação cerebral, capacidade de raciocínio e memória, qualidade de vida, equilíbrio corporal e exames de sangue. Sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma e em 3 etapas:

1ª Etapa: Avaliações iniciais que serão compostas pela avaliação de testes funcionais, força muscular, equilíbrio corporal, nível de atividade física, coleta do sangue, exame de DEXA (densitometria óssea) para a osteoporose e questionários sobre a qualidade de vida, participação social, ansiedade, fragilidade física, sarcopenia, depressão e alimentação. Essas avaliações serão realizadas em três períodos em uma única semana. Obs. A coleta de sangue será realizada por profissionais habilitados do laboratório de análises bioquímicas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, em um único período, no início da manhã e será necessário que você esteja em jejum de 12 horas. Essa coleta será realizada para a obtenção de informações sobre o seu estado de saúde durante o estudo como nível de açúcar no sangue, colesterol, marcadores inflamatórios que podem levar a algumas doenças

como osteoporose e a sarcopenia (fraqueza muscular).

2ª Etapa: participação em uma das cinco intervenções oferecidas: Ginástica de Solo, exercícios funcionais, dança, condicionamento aeróbico e programa de aconselhamento para aumento do nível de atividade física. As intervenções serão realizadas três vezes por semana, com sessões de uma hora cada, durante 12 semanas.

3ª Etapa: Realização das mesmas avaliações iniciais após as 12 semanas das intervenções. As avaliações serão realizadas em três períodos em uma semana.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Como benefícios advindos desta pesquisa, você terá a oportunidade de participar gratuitamente de um programa de exercícios físicos durante 12 semanas e ter a sua condição de saúde avaliada por meio das avaliações que serão realizadas durante o estudo e ainda, contribuir para a evolução dos conhecimentos dessa área.

Os procedimentos os quais você será submetido não apresentam riscos direto à sua integridade física, mental ou moral e todas as avaliações serão realizadas por pessoas altamente treinadas. Caso haja alguma alteração de saúde ou efeito indesejado, como desconforto físico, tontura, lesões, durante a sua participação, você será encaminhado pela equipe dessa pesquisa para uma unidade de Pronto Atendimento mais próxima e caso haja alguma despesa relacionada ao seu atendimento ou tratamento, como medicamentos, curativos, etc., ela será totalmente custeada pelo responsável por essa pesquisa.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar (pesquisador responsável: Denilson de Castro Teixeira; endereço: Rodovia Celso Garcia Cid - Pr 445 Km 380 - Campus Universitário, Londrina - PR, 86057-970 - Laboratório de Pesquisa em Biodinâmica do Movimento – Centro de Educação Física e Esportes - CEFÉ; telefone: (43)3371-4238 ; e-mail: denict@uel.br, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20____.

Denilson de Castro Teixeira
Pesquisador Responsável
RG:

_____, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

1. Dados de Identificação:

Nome Completo:.....
 Sexo: (1) Feminino (2) Masculino
 Cor: (1)branca (2)negra (3)parda (4)amarela (5)indígena
 Data de nascimento:..... Idade:.....anos
 Onde o sr(a) nasceu.
 Cidade:Estado:..... País:.....
 Endereço:.....Telefones:.....Em caso de emergência ligar para quem?
 Nome e parentesco:.....Telefone:.....
 Programa:
 (1) Funcional (2) Ginástica de Solo (3) Dança (4)VAMOS (5) Treinamento Aeróbio
 Pressão Arterial:
 a) Diastólica
 b) Sistólica.....

2. Características sociodemográficas

a) Quanto tempo o Sr. (a) vive em Londrina?.....
 b) Qual é o máximo de anos que o Sr. (a) estudou?
 c) Escolaridade:
 (1) Analfabeto/sem escolaridade
 (2) Fundamental incompleto/1 a 7 anos
 (3) Fundamental completo/ 8 anos
 (4) Médio incompleto/9 a 10 anos
 (5) Médio completo/ 11 anos
 (6) Ensino superior completo
 (7) Pós-graduação completa (especialização, mestrado e doutorado)

3. Qual é a sua religião?

(1) Católico (2) Evangélico (3) Espírita (4) Sem religião (5) Ateu (6) Outro:.....

4. Qual o seu estado civil?

(1)Solteiro (2)Casado/juntado (3)Separado/divorciado (4)Viúvo (5)Outros

5. O Sr. (a) tem filhos? (0) Sim (1) Não Quantos?

6. Quantas pessoas incluindo o Sr. a) moram na sua casa?

7. Com quem o Sr. (a) mora?

(1) Sozinho (2) Cônjuge (3) Filhos (4) Netos (5) Outro(s).

Qual(s)?.....

8. Qual profissão o Sr. (a) teve na maior parte da vida?.....

9. Nos últimos 12 meses qual foi a sua ocupação?
.....

10. Atualmente o Sr. (a) é:

- (1) Aposentado (a)
- (2) Pensionista
- (3) Aposentado (a) e Pensionista
- (4) Aposentado (a) ativo
- (5) Pensionista ativo
- (6) Aposentado(a)/Pensionista ativo
- (7) Remunerado ativo
- (8) Não remunerado ativo
- (9) Outro. Especifique.

11. O Sr. (a) tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

- (1) nada (2) muito pouco (3) médio (4) muito (5) completamente

12. Saúde

a) Quão satisfeito o(a) Sr(a) está com a sua saúde?

- (1) Muito insatisfeito (2) Insatisfeito (3) Nem satisfeito nem insatisfeito (4) Satisfeito
(5) Muito satisfeito

b) O(a) Sr(a) diria que sua saúde é

- (1) Muito boa (2) Boa (3) Regular (4) Ruim (5) Muito ruim

13.O sr(a) tem alguma doença

- (1)sim (2)não

Em caso afirmativo: marque com um X as doenças e anote o tempo de diagnóstico em anos.

Doenças	Tempo	Doenças	Tempo
(1) Doença cardíaca		(13) Alzheimer	
(2) Hipertensão (pressão alta)		(14) Depressão	
(3) Sequela Acidente Vascular (derrame)		(15)Dislipidemia (triglicerídeos, colesterol alto, HDL, LDL)	
(4) Artrose		(16) Diabetes	
(5) Artrite Reumatoide		(17) Doenças dos olhos	
(6) Dores Lombares		(18) Dificuldades Auditivas	

(7) Osteoporose		(19) Incontinência Urinária	
(8) Osteopenia		(20) Neoplasias (tumores)	
(9) Asma		(21) Fibromialgia	
(10) Bronquite Crônica		(22) Gastrite	
(11) Enfisema		(23) Outros:.....	
(12) Prisão de ventre			

*Tempo diagnóstico da doença (anos)

14. Para o Sr.(a), seu estado de saúde atual dificulta a prática de atividade física/exercício físico?

(0) Sim (1) Não

Caso Afirmativo: De que modo dificulta?

- (1) Cansaço
- (2) Falta de ar
- (3) Tontura
- (4) Dor. Onde?.....
- (5) Outro. Qual (s)?.....

15. O Sr. a) toma medicamentos (0) Sim (1) Não Quantos?

.....Qual (ais) ?

.....

16.O Sr. (a) fuma? (0) Sim (1) Não - Há quanto tempo? anos.

a) Você já fumou? (0) Sim (1) Não - Por quanto tempo? anos

b) Há quanto tempo parou de fumar? anos.

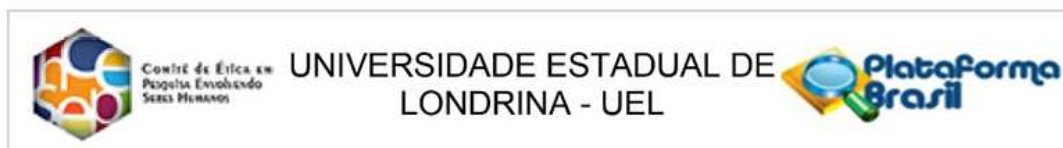
17. O Sr. (a) teve alguma queda (tombo) no último ano?

(0) Sim(1) Não. Quantas?.....Onde (local)?.....

Consequências da queda (tombo)?.....

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DE DIFERENTES TIPOS DE PROGRAMAS DE EXERCÍCIO FÍSICO EM VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS, FUNCIONAIS, COGNITIVAS E EMOCIONAIS DE INDIVÍDUOS IDOSOS

Pesquisador: DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92480418.8.0000.5231

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Londrina - UEL

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.788.802

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, no qual serão incluídos 150 idosos, em uma amostra de conveniência, que cumprirem os critérios de inclusão do estudo.. As avaliações serão realizadas nas dependências da Universidade Estadual de Londrina, no Centro de Educação Física e Esporte e no Centro de Ciências da Saúde. Os idosos serão recrutados por meio de uma divulgação do projeto, em meios de comunicação da cidade, redes sociais, panfletos e "bola de neve" entre familiares de funcionários e alunos da UEL. O treinamento será dividido em cinco modalidades diferentes, que serão disponibilizados em diferentes pontos da cidade para ajudar na aderência da participação dos idosos. Para participar do estudo os idosos voluntários terão que assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, serão examinados e, posteriormente, submetidos a testes de medição de níveis de estresse oxidativo, inflamação, polimorfismo genético, testes de desempenho físico, nível de atividade física, questionários de funcionalidade, sarcopenia, fragilidade, risco de quedas, qualidade de vida, afetividade, hábitos alimentares, participação social e auto eficácia, testes de equilíbrio, de circulação cerebral e tarefas cognitivas e índice de comorbidades. Será oferecido quatro modalidades de treinamento físico (30 indivíduos por grupo), com duração de aproximadamente 45-60 minutos por 3 vezes por semana durante 12 semanas, e uma modalidade de educação em saúde com duração de aproximadamente

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.788.802

90 minutos uma vez por semana durante 12 semanas (30 indivíduos).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os efeitos de diferentes tipos de intervenções de atividade física em variáveis hemodinâmicas cerebrais, cognitivas, comportamentais, bioquímicas, composição corporal e de aptidão física e funcional de indivíduos idosos fisicamente independentes.

Objetivo Secundário:

- Avaliar variáveis, comportamentais, hemodinâmicas do córtex pré-frontal, cognitivas, marcadores de inflamação e estresse oxidativo, densidade mineral óssea, massa muscular, equilíbrio postural, força muscular e desempenho funcional antes e após 12 semanas de cinco intervenções de atividade física de indivíduos idosos fisicamente independentes.
- Comparar os efeitos das diferentes intervenções de exercício físico (dança, pilates, exercícios funcionais e condicionamento aeróbio), durante 12 semanas (3x/semana) e de um programa de educação e saúde (VAMOS- Vida Ativa Melhorando a Saúde), durante 12 semanas (1x/semana) nas variáveis do estudo.
- Verificar a associação entre as variáveis do estudo, antes e após as 12 semanas das intervenções.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador, os procedimentos os quais os participantes serão submetidos não apresentam riscos direto à sua integridade física, mental ou moral e todas as avaliações serão realizadas por pessoas altamente treinadas. Caso haja alguma alteração de saúde ou efeito indesejado, como desconforto físico, tontura, lesões, durante a participação, os participantes serão encaminhados pela equipe dessa pesquisa para o pronto atendimento do Hospital Universitário de Londrina para acompanhamento.

Benefícios: Como benefícios advindos desta pesquisa, os participantes terão a oportunidade de participar gratuitamente de um programa de exercícios físicos durante 12 semanas e ter a sua condição de saúde avaliada por meio das avaliações que serão realizadas durante o estudo e ainda, contribuir para a evolução dos conhecimentos dessa área.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.788.802

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área específica, segundo o pesquisador, espera-se com esse trabalho conhecer os efeitos de diversos tipos de intervenções sobre variáveis que têm grande impacto na vida da população idosa, como as variáveis de hemodinâmica cerebral, cognitivas, comportamentais, bioquímicas, variáveis de composição corporal e variáveis de aptidão física e funcional.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto está devidamente assinada.
- Cronograma está adequado.
- Orçamento apresentado e o Financiamento será por meio do Edital PROEXT-MEC (convênio 007-2015).
- TCLE foi corrigido e está na forma de convite, seguindo as orientações da Resolução 466/2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas e esclarecidas. Recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1159510.pdf	23/07/2018 00:15:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEPE_reformulado.docx	23/07/2018 00:15:14	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_REFORMULADO.docx	23/07/2018 00:14:42	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/06/2018 19:26:26	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEPE.docx	22/06/2018 19:25:50	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.788.802

Folha de Rosto	FOLHAdeROSTO.pdf	22/06/2018 19:25:01	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito
Outros	CONVENIO_PROEXT.pdf	21/06/2018 12:04:08	DENILSON DE CASTRO TEIXEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 27 de Julho de 2018

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO B

QUESTIONÁRIO CRITÉRIO BRASIL CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

1. Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Queremos saber quantos destes itens o senhor(a) possui em sua casa. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

Obs.: Marcar com um “X” no espaço correspondente a resposta do(a) idoso(a) em relação ao número de itens que tem na sua casa.

Quantidade					
Itens de conforto	0	1	2	3	4 ou +
Quantidade de banheiros	0	3	7	10	14
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana	0	3	7	10	13
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular	0	3	5	8	11
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones	0	3	6	8	11
Quantidade de lavadora de louças	0	3	6	6	6
Quantidade de geladeiras	0	2	3	5	5
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex	0	2	4	6	6
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho	0	2	4	6	6
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel	0	1	3	4	6
Quantidade de fornos de micro-ondas	0	2	4	4	4
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional	0	1	3	3	3
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca	0	2	2	2	2

2. Marcarei com um “X” a alternativa que corresponde ao grau de instrução do chefe da sua família e acesso a serviços públicos:

Escolaridade da pessoa de referência	Pontuação
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	Pontuação
Rede Geral de distribuição	1
Poço ou nascente	2
Outro meio	3
A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
Asfaltada/Pavimentada	1
Terra/Cascalho	2

Classificação	Pontuação
A	45-100
B1	38-44
B2	29-37
C1	23-28
C2	17-22
D/E	1-16

ANEXO C**ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON**

- 1) Infarto do miocárdio ()
- 2) Insuficiência cardíaca congestiva ()
- 3) Doença vascular periférica ()
- 4) Doença cerebrovascular ()
- 5) Demência ()
- 6) Doença pulmonar crônica ()
- 7) Doença do tecido conjuntivo ()
- 8) Doença ulcerosa ()
- 9) Acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório ()
- 10) Diabetes ()
- 11) Hemiplegia ()
- 12) Doença renal moderada ou grave ()
- 13) Diabetes com dano de órgão alvo ()
- 14) Qualquer tumor ()
- 15) Leucemia ()
- 16) Linfoma ()
- 17) Doença hepática moderada ou severa ()
- 18) Tumor sólido metastático ()
- 19) AIDS ()

Condições de 1 a 10 = peso 1

Condições de 11 a 16 = peso 2

Condições de 17 = peso 3

Condições de 18 e 19 = peso 6

Resultado:

ANEXO D

SARCOPENIA (SARC-F/BR)

Componente	Pergunta	Pontuação	Resposta
F 56. Força	Quanta dificuldade tem para levantar ou carregar 4,5kg (ou um saco de arroz de 5 kg)?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 ^[SEP] Muita ou não consegue = 2 99. NR	
F 57. Auxílio para caminhar	Quanta dificuldade tem para andar por um quarto?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita, usa equipamento ou não consegue = 2 99. NR	

F 58. Consegue andar uma quadra? 0. Sim 2. Não 99. NR	-----	-----	
---	-------	-------	--

F 59. Levantar de uma cadeira	Quanta dificuldade tem para levantar de uma cadeira ou cama?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 ^[SEP] Muita ou não consegue = 2 99. NR	
F 60. Subir escadas	Quanta dificuldade tem para subir 10 degraus de escada?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 ^[SEP] Muita ou não consegue = 2 99. NR	
F 61. Quantas vezes caiu no último ano?	nenhuma = 0 1 a 3 vezes = 1 4 ou + vezes = 2 NR = 99		

F 62.TOTAL: _____ (pontuam para sarcopenia os idosos com > 4 pontos).

ANEXO E

AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos	
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		___/5	
NOMEAÇÃO							
						___/3	
MEMÓRIA							
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
1ª tentativa							
2ª tentativa							
ATENÇÃO							
Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta		☐ 2 1 8 5 4		___/2	
		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta		☐ 7 4 2			
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. ☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							___/1
Subtração de 7 começando pelo 100 ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto							___/3
LINGUAGEM							
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		☐		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala.		___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). ☐ _____ (N ≥ 11 palavras)							___/1
ABSTRAÇÃO							
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		☐ trem - bicicleta		☐ relógio - régua		___/2	
EVOCAÇÃO TARDIA							
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
		☐	☐	☐	☐	☐	
OPCIONAL		Pista de categoria		Pista de múltipla escolha		Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
ORIENTAÇÃO							
☐ Dia do mês ☐ Mês ☐ Ano		☐ Dia da semana ☐ Lugar ☐ Cidade				___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30	

ANEXO F

ESCALA DE FRAGILIDADE DE EDMONTON

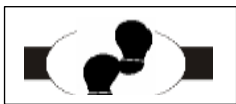
() idoso () cuidador familiar	
Coluna B ____ x 1 pt. = ____	Coluna C ____ x 2 pt = ____ TOTAL DE PONTOS: ____ /17
INSTRUÇÕES: Para cada item, por favor, marque apenas uma opção na coluna A, B ou C. Itens marcados na Coluna A valem zero. Conte um ponto para cada item marcado na Coluna B. Conte dois pontos para cada item marcado na Coluna C. Se houver dúvidas com relação à cognição do paciente, peça para ele, inicialmente, completar o Teste do Desenho do Relógio. Caso o paciente não seja aprovado neste teste, solicite ao cuidador para responder ao restante das perguntas da ESCALA DE FRAGILIDADE.	
N.1) Cognição. TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO (TDR): “Por favor, imagine que este círculo é um relógio. Eu gostaria que você colocasse os números nas posições corretas e que depois incluísse os ponteiros de forma a indicar “onze horas e dez minutos”. (0) Aprovado (1) Reprovado com erros mínimos (2) Reprovado com erros significantes	TDR ____
N.2- Estado Geral de Saúde. a) Nos últimos 12 meses, quantas vezes você foi internado (a)? (0) 0 (1) 1-2 (2) >2	EESTSAU ____
b) De modo geral, como você descreveria sua saúde? (escolha uma alternativa) (0) Excelente, (0) Muito boa (0) Boa (1) Razoável (2) Ruim	EDSAU ____
N.3) Independência Funcional. Em quantas das seguintes atividades você precisa de ajuda? (0) 0-1 (1) 2-4 (2) 5-8 • Preparar Refeição (cozinhar) • Fazer Compras • Cuidar do dinheiro • Transporte (locomoção de um lugar para outro) • Usar o Telefone • Tomar Remédios • Cuidar da Casa (limpar/arrumar casa) • Lavar a Roupa	EINFUNC ____

N.4) Suporte Social. Quando você precisa de ajuda, você pode contar com a ajuda de alguém que atenda as suas necessidades? (0) Sempre (1) Algumas vezes (2) Nunca	EAJUDA _____
N.5) Uso de Medicamentos. Normalmente, você usa, cinco ou mais remédios diferentes e receitados (pelo médico)? (0) Não (1) Sim Algumas vezes você esquece de tomar os seus remédios? (0) Não (1) Sim	EUMED _____ EVEZES _____
N.6) Nutrição. Recentemente, você tem perdido peso, de forma que suas roupas estão mais folgadas? (0) Não (1) Sim	ENUT _____
N.7) Humor. Você se sente triste ou deprimido (a) com frequência? (0) Não (1) Sim	EHUMOR _____
N.8) Continência. Você tem problema de perder o controle da urina sem querer? (segurar urina?) (0) Não (1) Sim	ECONT _____
N.9) Desempenho Funcional. FAVOR OBSERVAR: PONTUE este item do teste como >20 segundos se: 5. O indivíduo se mostrar relutante ou incapaz de completar o teste. 6. Para a realização do teste o paciente necessita andador (ou bengala) ou precisa do auxílio de outra pessoa. TESTE “LEVANTE E ANDE” CRONOMETRADO: “Eu gostaria que você sentasse nesta cadeira com suas costas e braços apoiados. Quando eu disser ‘VÁ’, por favor, fique em pé e ande normalmente até a marca no chão (3 m de distância), volte para a cadeira e sente-se novamente”. (Se for omitir este item, marque o item 3). Acionar o cronômetro ao comando “Já” e parar quando ele sentar na cadeira. (0) 0-10 seg. (1) 11- 20 segs. (2) >20 segs.	EDPFUNC _____

ANEXO G

Quadro 1

Orientações para aplicação da *Short Physical Performance Battery (SPPB)*.

TESTE DE EQUILÍBRIO			
Posição	Em pé com os pés juntos 	Em pé com um pé parcialmente à frente 	Em pé com um pé à frente 
Como pontuar	Manteve por 10 seg.: 1 ponto Não manteve por 10 seg.: 0 ponto Não tentou: 0 ponto Tempo < 10 seg.: __ seg.	Manteve por 10 seg.: 1 ponto Não manteve por 10 seg.: 0 ponto Não tentou: 0 ponto Tempo < 10 seg.: __ seg.	Manteve por 10 seg.: 2 pontos Manteve por 3 a 9,99seg: 1 ponto Manteve por menos que 3seg.: 0 ponto Não tentou: 0 ponto Tempo < 10 seg.: __ seg.
Pontuação			
Total do teste de equilíbrio: _____ Se em qualquer das 3 posições o indivíduo pontuar 0, encerre os testes de equilíbrio e escreva o motivo:			
TESTE DE VELOCIDADE DA MARCHA			
	1ª Tentativa	2ª Tentativa	
Não realizou a caminhada	Pontue 0 e siga para o teste da cadeira	Pontue 0	
Tempo em segundos			
Como pontuar	Se o tempo > 8,7 segs.: 1 ponto Se o tempo for de 6,21 a 8,7 seg.: 2 pontos Se o tempo for de 4,82 a 6,2 seg.: 3 pontos Se o tempo < 4,82 segs.: 4 pontos	Se o tempo > 8,7 segs.: 1 ponto Se o tempo for de 6,21 a 8,7 seg.: 2 pont Se o tempo for de 4,82 a 6,2 seg.: 3 pont Se o tempo < 4,82 segs.: 4 pontos	
Pontuação			
Marque o menor dos dois tempos e utilize-o para pontuar. Se somente uma caminhada foi realizada, marque esse tempo. Apoio para a caminhada: Nenhum_; Bengala_; Outro _____ Se o paciente não realizou o teste ou falhou, marque o motivo:			
TESTE DE SENTAR-LEVANTAR DA CADEIRA			
	Pré-teste (levantar-se da cadeira uma vez)	Teste	
Resultado	Levantou-se sem ajuda e com segurança: Sim:____; Não:____ Levantou-se sem usar os braços: vá para o teste levantar-se da cadeira 5 vezes Usou os braços para tentar levantar-se: encerre o teste e pontue 0 Teste não completado ou não realizado: encerre o teste e pontue 0	Levantou-se as 5 vezes com segurança (mesmo com ajuda dos braços): Sim:____; Não:____ Levantou-se as 5 vezes com êxito (sem ajuda dos braços), registre o tempo: __ __ __ seg.	

Como pontuar		Não conseguiu levantar-se as 5 vezes ou completou o teste em tempo maior que 60 segs.: 0 ponto Tempo do teste de 16,7 seg. ou mais: 1 ponto Tempo do teste de 13,7 a 16,69 seg.: 2 pontos Tempo do teste de 11,2 a 13,68 seg.: 3 pontos Tempo do teste < 11,19 seg.: 4 pontos
Pontuação		
Pontuação total da SPPB (soma da nota dos três testes):		

ANEXO H

TESTE DE PREENSÃO MANUAL

O idoso deve estar confortavelmente sentado em uma cadeira, com as costas apoiadas, pés apoiados no chão, ombro aduzido, cotovelo fletido a 90º, antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho pode variar de 0 a 30º de extensão. Utilizar a alça do dinamômetro na posição 2, a não ser que a mão do idoso seja muito grande.

- Realizar 10 contrações submáximas antes da realização do teste para aquecimento.

- Após o aquecimento, iniciar as avaliações pela mão direita e intercalar com a esquerda até atingir 3 repetições de cada lado.

- Ao sinal do avaliador “atenção já” o idoso deverá executar a contração máxima durante 5 segundos. O avaliador deve incentivar o idoso a executar o máximo de força possível. Os incentivos devem ser padronizados.

- O intervalo entre as repetições de cada membro deve ser de 1 minuto.

Precauções: anotar a mão dominante do avaliado; verificar se os ponteiros estão no ponto zero da escala antes da execução; verificar se a pegada está de acordo com a padronização e quando necessário ajustá-la, não permitindo movimentação do cotovelo ou punho durante o ato de preensão; verificar se os ponteiros realizam um movimento contínuo e observar a calibração do aparelho antes de iniciar as medidas.



ANEXO I

ESCALA DE PSE (PERCEPÇÃO SUBJETIVO DE ESFORÇO) DE BORG

Classificação numérica	Classificação verbal	Exemplo
0	Nenhuma	Absolutamente nenhum esforço; sentado, sem fazer nada
0,5	Muito, muito leve	Esforço quase imperceptível
1	Muito leve	Caminhando devagar no seu próprio ritmo
2	Leve	Esforço leve
3	Moderada	Sensação de que você ainda tem energia suficiente para continuar se exercitando
4	Pouco intensa	Necessidade de fazer esforço pesado
5	Intensa	Necessidade de fazer esforço muito pesado
6		
7	Muito intensa	Você consegue continuar, mas realmente precisa se esforçar; o esforço é muito pesado e você está muito cansado
8		
9	Muito, muito intensa	Para a maioria das pessoas, este é o exercício mais extenuante já feito, quase o esforço máximo
10	Máxima	Esforço máximo absoluto (o mais alto possível), exaustão

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Escala Adaptada de Borg (1982).

ANEXO J

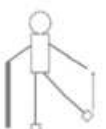
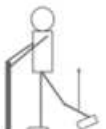
PROTOCOLO DO FUNCTIONAL EXERCISE CIRCUIT(FEC)

Table 1 Functional exercise circuit

Exercise	Aim	Description of task	Progression from initial test (week)
	Agility Coordination Aerobic Capacity	Walking over 5 obstacles, 50-cm apart from each other, forwards and backwards. Instructed to repeat this according to the percentage of MNR. The maximum number of laps at the initial evaluation was used as MNR.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR
	Coordination	Standing: keeping one foot on the center, moving the other foot in the direction of the cones (forward, back, left and right). Simultaneously to the lower limb exercises, arms must perform abduction and adduction when the lower limb returns to the center. Instructed to repeat with each leg according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR
	Coordination	Walking over 5 marked lines on the floor, 50-cm apart from each other, in a lateral gait, left and right. Repeat this according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of laps in the initial evaluation.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR
	Strength	Standing: grip the resistance wheel, keeping your back straight at all time. Repeat it according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR
	Strength	Sitting on a chair: biceps pulley from 90° to 120° of elbow flexion. Repeat it according to the percentage of MNR. MNR was calculated with the moderate resistance chosen by the patient at baseline.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR
	Aerobic capacity	Standing: stationary gait with the elevation of each lower limb. Repeat with each leg according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions between both lower limbs in the initial evaluation.	1 st -2 nd 50% of MNR 3 rd -4 th 60% of MNR 5 th -6 th 70% of MNR 7 th -8 th 90% of MNR 9 th -10 th 110% of MNR 11 th -12 th 150% of MNR

(Continues)

Table 1 (Continued)

Exercise	Aim	Description of task	Progression from initial test (week)
	Strength	Sitting on a recumbent chair: abdominal crunches ranging from 45° to 90° position. Repeat it according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st –2 nd 50% of MNR 3 rd –4 th 60% of MNR 5 th –6 th 70% of MNR 7 th –8 th 90% of MNR 9 th –10 th 110% of MNR 11 th –12 th 150% of MNR
	Coordination Accuracy	Standing: take the ball with the poles and hold it, then leave it in the plastic pot and repeat it. The level of difficulty and progression were done adding other tasks.	1 st –3 rd keep the ball for 10 s in the initial position. 4 th –9 th keep the ball and walk for 15 s. 10 th –12 th keep the ball and walk with obstacles as long as possible.
	Strength Power	Standing: rest your hands on the back of the chair for stability if necessary and perform a squat. Repeat it according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st –2 nd 50% of MNR 3 rd –4 th 60% of MNR 5 th –6 th 70% of MNR 7 th –8 th 90% of MNR 9 th –10 th 110% of MNR 11 th –12 th 150% of MNR
	Strength	Standing: rest your hands on the back of a chair for stability. Raise one leg to the side as far as is comfortable, keeping your back and hips straight. Avoid tilting to the other leg. Repeat it with each leg according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st –2 nd 50% of MNR 3 rd –4 th 60% of MNR 5 th –6 th 70% of MNR 7 th –8 th 90% of MNR 9 th –10 th 110% of MNR 11 th –12 th 150% of MNR
	Strength	Standing: rest your hands on the back of a chair for stability. Standing upright, raise your leg backwards, keeping it straight. Keep the back straight as you take your leg back. Repeat it with each leg according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st –2 nd 50% of MNR 3 rd –4 th 60% of MNR 5 th –6 th 70% of MNR 7 th –8 th 90% of MNR 9 th –10 th 110% of MNR 11 th –12 th 150% of MNR
	Balance	Standing: put one foot over the balance board, and keep your back straight and the other foot on the floor. Hold the balance for 30 s. In the beginning you can rest your hands on the back of the chair for more stability. The level of difficulty and	1 st –3 rd keep the position for 30 s. 4 th –9 th keep the position for 30 s, with an object in both hands.

(Continues)

Table 1 (Continued)

Exercise	Aim	Description of task	Progression from initial test (week)
	Aerobic Capacity	progression were done adding other tasks. Sitting on a chair: run a static bike at a speed of at least 60 r.p.m., at a light load. The progression was done adding a progressive load during the training.	10 th –12 th keep the position for 30 s, and move your other leg forward and backward. 1 st –2 nd 1 3 rd –4 th 2 5 th –6 th 3 7 th –8 th 4 9 th –10 th 5 1 th –12 th 6
	Balance	Standing: put one foot over the balance-disc, and keep your back straight and lift the other foot; keeping the balance for 15 s. Change your leg. In the beginning you can rest your hands on the back of the chair for more stability. The level of difficulty and progression were done adding other tasks.	1 st –3 rd keep the position for 15 seconds. 4 th –9 th keep the position for 15 s, with an object in a hand. 10 th –12 th keep the position for 15 s, and move your other leg forward and backward.
	Strength Power Coordination	Pass behind your back the elastic band and stretch forward with your arms, doing lunges, one leg at a time. Keeping your back straight. Repeat it with each leg according to the percentage of MNR. MNR was calculated from the maximum number of repetitions in the initial evaluation.	1 st –2 nd 50% of MNR 3 rd –4 th 60% of MNR 5 th –6 th 70% of MNR 7 th –8 th 90% of MNR 9 th –10 th 110% of MNR 11 th –12 th 150% of MNR

MNR, maximum number of repetitions.

Protocolo do circuito de exercícios funcionais, descrição da tarefa e progressão (Loyola *et al.*, 2018).