

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO
INSERÇÃO/DELEÇÃO NO GENE *ACE* COM FORÇA
MUSCULAR, MASSA LIVRE DE GORDURA E ADAPTAÇÕES
AO TREINAMENTO RESISTIDO EM IDOSAS BRASILEIRAS**

Ricardo Moreno Lima

BRASÍLIA
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RICARDO MORENO LIMA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO
INSERÇÃO/DELEÇÃO NO GENE *ACE* COM FORÇA
MUSCULAR, MASSA LIVRE DE GORDURA E ADAPTAÇÕES
AO TREINAMENTO RESISTIDO EM IDOSAS BRASILEIRAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Educação Física da Universidade
Católica de Brasília, como parte dos requisitos para
a obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Stephen Roth

Co-orientador: Prof. Dr. Rinaldo Wellerson Pereira

BRASÍLIA

2009

DEDICATÓRIA

Não tive dificuldade alguma em detectar uma pessoa para qual o presente trabalho é dedicado. Naturalmente veio a tona quem sempre esteve e está presente em todas as circunstâncias da minha vida, desde o dia do nascimento. Em inúmeras vezes essa presença foi no sentido de ajudar, proteger, amparar, sem sequer hesitar ou se certificar se tal atitude estava ao seu alcance. Sempre de forma incondicional. É injusto precisarmos ser pais um dia para termos uma idéia do empenho, dedicação e amor que uma Mãe demanda ao seus filhos. Garanto que se soubesse, teria causado somente metade das dores de cabeça que te fiz passar, o que já seria muito. Por mais que eu queira retribuir, jamais conseguirei me aproximar de um terço do que fez por mim. Esse trabalho é dedicado a Augusta Maria Moreno Lima, como símbolo da minha eterna gratidão e amor. Mãe, te amo muito e obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

A Deus por me presentear com um filho saudável e maravilhoso e com uma esposa (Manuela) amável, companheira e mãe exemplar; por me conceber pais e irmão exemplares; por me aproximar sempre de seres humanos iluminados; e pela ótima vida com a qual fui premiado;

Aos meus pais Silton Barreto Lima (*in memoriam*) e Augusta Maria Moreno Lima pelo amor, educação, confiança, apoio e tudo mais que não me faltou desde o primeiro dia de vida. Ao meu irmão e padrinho Eduardo Moreno Lima por me ajudar, sem sequer ser requisitado, em todos os aspectos da minha vida, inclusive no decorrer desse Doutorado. Amo vocês;

Ao meu professor, orientador e amigo Dr. Ricardo Jacó de Oliveira pelo incomensurável apoio pessoal que me deu desde a minha chegada a Brasília até os dias de hoje, pela sábia orientação, visão de futuro e potencial que tornou possível o desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Agradeço também o incentivo que me deu para fazer parte do Doutorado em Universidade no exterior, o que sem dúvida acrescentou significativamente na minha formação. Você é hoje um amigo que tenho e espero poder desenvolver futuros trabalhos em conjunto contigo;

Ao Co-orientador professor Dr. Rinaldo Wellerson Pereira por ser peça fundamental na interação entre Educação Física e Ciências Genômicas, por acreditar nessa interação e pelo muito que aprendi com o seu grande conhecimento;

To my foreign advisor Dr. Stephen Roth, for the friendly reception and full support during my visit to the University of Maryland, for his key directions during the data analyses and manuscript writing process. Thank you very much Dr. Steve and I will be happy to perform any future project under your supervision;

Agradeço a uma turma de colegas que trabalharam com maestria para que o projeto se tornasse realidade; um grupo de pesquisadores que tive a grande sorte poder contar e que

sem eles a presente tese não existiria. São eles: Lídia Aguiar Bezerra, Tailce Moura Leite, Heloisa Rabelo, Maria Alcione e Denize Terra. Muito obrigado!

A todas as idosas que voluntariamente participaram da pesquisa, sem as quais seria impossível a realização da mesma;

Aos alunos de graduação em Educação Física André Garcia e Pedro Vinhal, pelo importantíssimo auxílio que deram, especialmente durante as sessões de treinamento resistido, nas quais trabalharam com grande entusiasmo e responsabilidade. Agradeço também a Alessandra Matida e Marcelo Guido pelo grande apoio durante toda a coleta de dados;

À Universidade Católica de Brasília por fornecer os equipamentos e instalações necessários para o desenvolvimento dessa pesquisa. Certamente a UCB é hoje um centro de excelência na área de pesquisa em Educação Física;

Ao Centro de Aperfeiçoamento em Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pela concessão da bolsa no exterior relativa ao Programa de Doutorado com Estágio no Exterior. Vocês me proporcionaram uma experiência fantástica, não só de aprendizado profissional mas também pessoal;

Ao professor Dr. Márcio Oliveira, por ter sido peça fundamental no estabelecimento do estágio na “University of Maryland”, e por ter se tornado um grande amigo e por muito ter ajudado durante minha passagem nos Estados Unidos.

I am thankful to the University of Maryland, specially the Department of Kinesiology, for the support given throughout my visit. I'd also like to thank Dr. Ben Hurley, Dr. Espen Spangeburg and Dr. James Hagberg, for let me sit in their classes, which were of great importance for me.

Aos funcionários do Mestrado e Doutorado em Educação Física, mais especificamente: Ao Weslen (Neneco), pela amizade, prestatividade, companheirismo e por ter muito ajudado em todo o processo; A Sabrina, por ajudar com prontidão sempre que solicitada;

A todo o corpo docente e aos colegas do Mestrado e Doutorado em Educação Física da Universidade Católica de Brasília;

Por fim, agradeço a todos aqueles que porventura não foram aqui mencionados, mas que de alguma forma me ajudaram nessa gratificante jornada;

Muito Obrigado e um forte abraço a todos!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivos Gerais	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1. Dados epidemiológicos do envelhecimento	19
3.2. Sistema músculo-esquelético em indivíduos idosos	20
3.3. Sarcopenia	21
3.3.1. Fatores que se relacionam a sarcopenia	24
3.3.1.1. Influência do treinamento resistido na progressão da Sarcopenia	26
3.3.2. Implicações da sarcopenia	28
3.3.2.1. Atividades de vida diária	29
3.3.2.2. Sarcopenia e densidade mineral óssea (DMO)	30
3.3.2.3. Efeitos na temperatura corporal	30
3.3.2.4. Tolerância à glicose	31
3.3.2.5. Taxa metabólica basal	32
3.3.2.6. Efeitos sobre a capacidade funcional	33
3.3.3. Fatores genéticos e sarcopenia	34
3.3.4. Genes relacionados à massa muscular e força	36
3.3.5. Sistema renina angiotensina	40
3.3.6. Relação entre SRA e fenótipos musculares	41
3.3.7. Polimorfismo I/D do gene da ECA	42
3.3.8. Fenótipos musculares e o polimorfismo I/D do gene da ECA	43
3.3.9. O polimorfismo I/D do gene da ECA e resposta ao treinamento resistido	44
4. MATERIAIS E MÉTODOS	53
4.1. Amostra	53
4.3. Caracterização dos níveis de atividade física das participantes	56
4.4. Extração de DNA e genotipagem	56

4.5	Medidas Antropométricas	61
4.6	Avaliação da composição corporal	61
4.7	Pico de Torque Isocínético	63
4.8	Protocolo de treinamento resistido	65
4.9	Tratamento Estatístico	67
5	RESULTADOS	68
5.1	Caracterização da Amostra	68
5.2	Efeitos do Treinamento Resistido	69
5.3	Genotipagem	72
5.4	Associação entre os genótipos com os fenótipos musculares	72
5.5	Associação entre os genótipos com adaptações ao TR	75
6	DISCUSSÃO	79
6.1	Caracterização da Amostra	79
6.2	Efeitos do Treinamento Resistido	83
6.3	Genótipos da ECA, Fenótipos Musculares e Adaptações ao TR	85
6.4	Limitações do Estudo	89
7	CONCLUSÕES	90
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
	ANEXOS	109
	Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	109
	Anexo B: Questionário de caracterização da amostra	114
	Anexo C: IPAQ	116
	Anexo D: Carta de aceitação	121
	Anexo E: Carta de aceite do Comitê de Ética em Pesquisa	122
	Anexo F: Documento da Qualificação	123
	Anexo G: Requisição de orientador estrangeiro e plano de atividades a ser desenvolvido no exterior	124
	Anexo H: Carta do co-orientador estrangeiro aprovando o plano e cronograma das atividades no exterior	127
	Anexo I: Termo de Aprovação e de Responsabilidade, preenchido e assinado pelo orientador brasileiro.	128
	Anexo J: Declaração de ciência da obrigatoriedade de proficiência na língua estrangeira ...	129
	Anexo K: Resultado do exame de proficiência na língua estrangeira	130
	Anexo L: Carta de concessão da Bolsa emitida pela CAPES	131

Anexo M: Carta da Capes	132
Anexo N: Pôster apresentado em Nov/2008 em Maryland – Bioscience Day.....	133
Anexo O: Artigo aceito para publicação – Journal of Clinical Densitometry.....	134
Anexo P: Artigo submetido para publicação – Medicine & Science in Sports & Exercise.....	141

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação ilustrativa do papel da enzima conversora de angiotensina (ECA) no sistema renina-angiotensina (A) e calicreína-cinina (B).....	41
Figura 2. Representação esquemática do gene da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) com a localização (Intron 16) do polimorfismo I/D.....	42
Figura 3. Representação esquemática do polimorfismo inserção / deleção no intron 16 do gene da ECA.....	43
Figura 4. Fluxograma esquemático do recrutamento da amostra e da divisão do grupo experimental (GE) e grupo controle (GC).....	54
Figura 5. Figura ilustrativa da assinatura do termo de compromisso livre e esclarecido.....	55
Figura 6. Figuras ilustrativas do processo de coleta sanguínea e extração de DNA. A) Coleta de amostra de sangue através da veia antecubital; B) Armazenamento do sangue com a respectiva identificação; C) Preparação do DNA extraído da amostra sanguínea para posterior aplicação no gel de agarose; D) Aplicação no gel de agarose para eletroforese com a finalidade de quantificação.....	59
Figura 7. Eletroforese em gel de agarose (1%) corado com brometo de etídeo. Os quatro primeiros poços na parte superior e inferior do gel representam os padrões de concentração de DNA, respectivamente, com 20, 100, 200 e 400 ng/ul. Os demais poços são amostras de DNA genômico extraído de amostras de sangue.....	60
Figura 8. Eletroforese em gel de agarose (1%) corado com brometo de etídeo. A) PCR para identificação dos genótipos com respectiva indicação dos tamanhos dos fragmentos (190 e 490 pares de base); B) PCR realizada para confirmação dos genótipos.....	60

Figura 9. Figuras ilustrativas da avaliação do pico de torque por meio do dinamômetro isocinético. A) Alinhamento do eixo do braço de alavanca com côndilo lateral; B) Posicionamento do local de aplicação da força a aproximadamente dois centímetros do maléolo medial; C) Voluntária posicionada e fixada por cintos; D) Explanação dos procedimentos do teste; E) Teste sendo implementado e voluntária recebendo encorajamento verbal; F) Análise dos resultados após aplicação do teste..... 64

Figura 10. Figuras ilustrativas dos exercícios realizados durante os seis meses de treinamento resistido. A) Cadeira abduzora; B) Supino sentado; C) Flexão plantar em posição ortostática; D) Cadeira extensora; E) Puxada (“*pull down*”); F) *Leg press*; G) Cadeira flexora; e H) Abdução de ombros com halteres..... 66

Figura 11. Alterações individuais de Massa Livre de Gordura (MLG) (A) e Pico de Torque (PT) (B) nas voluntárias submetidas às 24 semanas de Treinamento Resistido..... 71

Figura 12. Apresentação gráfica das alterações percentuais e absolutas observadas para massa livre de gordura nos três genótipos da ECA. A) Alteração percentual da massa livre de gordura apendicular; B) Alteração absoluta da massa livre de gordura apendicular; C) Alteração percentual da massa livre de gordura total; e D) Alteração absoluta da massa livre de gordura total..... 77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das participantes. Os valores são expressos como média \pm Desvio Padrão.....	68
Tabela 2. Características referentes à terapia de reposição hormonal, suplementação de cálcio, classificação de sarcopenia e nível de atividade física.....	69
Tabela 3. Variáveis antropométricas antes e depois dos seis meses de treinamento resistido no grupo controle e no grupo experimental.....	70
Tabela 4. Distribuição dos genótipos e frequência alélica do polimorfismo inserção/deleção no gene da ECA observados na amostra do presente estudo.....	72
Tabela 5. Idade, anos de menopausa e mensurações antropométricas de acordo com os genótipos estudados. Valores são expressos em média \pm erro padrão.....	73
Tabela 6. Valores ajustados e erros padrão das variáveis relacionadas à massa livre de gordura e força muscular de acordo com os três genótipos da ECA comparados por meio de análise de covariância.....	74
Tabela 7. Valores ajustados e erros padrão das variáveis relacionadas à massa livre de gordura e força muscular para o genótipo D/D a para o grupo composto pela união dos demais genótipos (I/D + I/I) comparados por meio de análise de covariância.....	74
Tabela 8. Força muscular e massa livre de gordura antes e após 24 semanas de treinamento resistido, bem como as alterações em termos absolutos e relativos nos três genótipos da ECA.....	76
Tabela 9. Força muscular e massa livre de gordura no grupo controle, antes e após 24 semanas de de intervenção, bem como as alterações em termos absolutos e relativos nos três genótipos da ECA.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCOVA = Análise de Covariância;

ANOVA = Análise de Variância;

DMO = Densidade Mineral Óssea;

DXA = Absortometria por Raios-X de Dupla Energia (do inglês, *Dual-energy X-ray Absorptiometry*);

ECA = Enzima Conversora de Angiotensina;

IMC = Índice de Massa Corporal;

IPAQ = Questionário Internacional de Atividade Física (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*);

MGLA = Massa Livre de Gordura Apendicular;

MLG = Massa Livre de Gordura;

PCR = Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*);

PT = Pico de Torque;

RM = Repetição Máxima;

SRA = Sistema Renina - Angiotensina

TR = Treinamento Resistido.

RESUMO

Objetivos: O presente estudo teve o propósito de examinar a associação entre o polimorfismo inserção/deleção (ID) no gene da ECA e Massa Livre de Gordura (MLG), força muscular e adaptações ao treinamento resistido (TR), em mulheres idosas.

Métodos: Após aplicação dos critérios de exclusão, 246 voluntárias (idade $66,7 \pm 5,5$ anos) foram submetidas a avaliação do pico de torque dos extensores do joelho utilizando o dinamômetro isocinético (Biodex System 3) e mensuração da MLG por meio da Absortometria por Raios-X de Dupla Energia. Desta amostra inicial, 79 voluntárias realizaram 24 semanas de um programa de TR e 75 foram estudadas como grupo controle. Os indivíduos submetidos ao treinamento e o grupo controle tiveram a MLG e força do quadríceps reavaliados ao final da intervenção. A genotipagem foi conduzida em toda a amostra por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Resultados: A distribuição do genótipo ID da ECA (DD: 30,1%; ID: 47,6%; II: 22,3%) se apresentou de acordo com o esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg. Nenhuma associação foi observada com a força do quadríceps; entretanto, as idosas portadoras do genótipo D/D demonstraram uma tendência em possuir maiores valores de MLG apendicular quando comparadas às portadoras do genótipo I/I ($6,34 \pm 0,08$ vs. $6,01 \pm 0,09$ kg/m²; $P = 0,063$). Essa diferença foi estatisticamente significativa quando o genótipo D/D foi comparado com as portadoras do alelo - I (i.e., I/D + I/I) ($6,34 \pm 0,08$ vs. $6,15 \pm 0,05$ kg/m²; $P = 0,044$) e a MLG total também apresentou uma tendência a maiores valores no genótipo D/D ($P = 0,08$). Apenas os portadores do alelo - I aumentaram significativamente a MLG e uma significativa interação treinamento x genótipo foi notada ($P = 0,048$). **Conclusões:** Os achados do presente estudo não suportam um papel importante do polimorfismo ID no gene da ECA na determinação da força muscular de mulheres idosas; entretanto, sugerem que o plimorfismo sob investigação pode apresentar algum papel na determinação da MLG, tanto em análise tranversal como em resposta ao TR.

Palavras-Chave: Massa Livre de Gordura, Força Muscular, Enzima Conversora de Angiotensina, Gene, Associação Gentética, Treinamento Resistido.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE *ACE* INSERTION/DELETION POLYMORPHISM AND FAT-FREE MASS, MUSCLE STRENGTH AND ADAPTATIONS TO RESISTANCE TRAINING IN OLDER WOMEN

Purpose: The present study examined the association between the *ACE* insertion/deletion (ID) polymorphism and fat-free mass (FFM), muscle strength and its adaptation to resistance training, in older Brazilian women. **Methods:** After exclusion criteria were applied, 246 volunteers (age 66.7 ± 5.5 years) underwent dominant knee extension peak torque assessment using an isokinetic dynamometer (Biodex System 3) and FFM measurements by dual energy X-ray absorptiometry. From the baseline sample, 79 volunteers performed a 24-week whole body RT program and 75 were studied as controls. Both exercised and control subjects had their FFM and knee extensor strength reevaluated at the end of the intervention. Genotypes were identified for the whole sample by polymerase chain reaction. **Results:** The *ACE* I/D genotype distribution (DD: 30.1%; ID: 47.6%; II: 22.3%) was in Hardy-Weinberg equilibrium. No associations were observed for quadriceps strength; however, women carrying the D/D genotype tended to have higher appendicular FFM relative to body weight compared to the I/I genotype (6.34 ± 0.08 vs. 6.01 ± 0.09 kg/m²; $P = 0.063$). The difference reached statistical significance when the D/D genotype was compared to the I-allele carriers (i.e., I/D + I/I) (6.34 ± 0.08 vs. 6.15 ± 0.05 kg/m²; $P = 0.044$) and whole body FFM also tended to be higher in the D/D genotype ($P = 0.08$). Only the I - allele carriers significantly increased FFM and a significant training x genotype interaction was noted ($P = 0.048$). **Conclusions:** The present findings do not support a pivotal role for the *ACE* ID polymorphism in determine muscle strength in older women; however, suggest that it may play a role in FFM determination of such population at baseline as well as in adaptation to a whole body RT program.

Key Words: Fat-free mass, Strength, Angiotensin-Converting Enzyme Gene, Genetic Association, Resistance Training.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é caracterizado por um processo contínuo durante o qual ocorre redução dos diversos sistemas fisiológicos. Por exemplo, com o avançar da idade se observa uma perda progressiva de Massa Livre de Gordura (MLG), particularmente massa muscular, e uma concomitante redução da força (MADSEN et al., 1997; IANNUZZI-SUCICH et al., 2002, GOODPASTER et al., 2008). Em 1989, Rosemberg se referiu a esse fenômeno como sarcopenia e atualmente a literatura o utiliza amplamente para relatar a perda de força e massa muscular característica do envelhecimento. A etimologia da palavra sarcopenia deriva do Grego, sendo *Sarc* significando tecido, carne e o sufixo *penia*, deficiência, pobreza.

Atualmente o termo sarcopenia não é restritamente utilizado para se referir à redução de MLG, mas também a paralela perda de força e função muscular. Esse fenômeno tem sido observado tanto em homens como em mulheres (BAUMGARTNER et al., 1999) e tem sido associado com a perda de autonomia (BAUMGARTNER et al., 1998), risco aumentado de quedas (WHIPPLE et al., 1987), complicações metabólicas (BLOESH et al., 1988), redução da densidade mineral óssea (LIMA et al., in press) e declínio da capacidade aeróbia (FLEG & LAKATTA, 1988; de OLIVEIRA et al., in press). Relatos prévios fornecem evidência de que a sarcopenia apresenta relevante implicação nos custos assistenciais em saúde (JANSEN et al., 2004), portanto, é nítida a necessidade de informação no sentido de retardar a redução de força e massa muscular com o envelhecimento.

A etiologia da sarcopenia é multifatorial, envolvendo estilo de vida inativo, alterações neurológicas, perfil hormonal e aspectos nutricionais (ROUBENOFF & HUGHES, 2000). Adicionalmente, estudos baseados em dados de núcleos familiares e de irmãos gêmeos apresentam em seus resultados evidências sólidas de um significativo componente genético para fenótipos musculares (ARDEN & SPECTOR 1997; CARMELI & REED, 2000). Tem sido demonstrado que devido à influência genética, alguns indivíduos estão mais propensos a apresentarem menores níveis de força e de massa muscular como efeito do envelhecimento (TIAINEN et al., 2004). Por outro lado, embora intenso avanço tenha sido realizado na tecnologia relacionada à genética humana, a associação entre genes específicos e polimorfismos nesses genes com fenótipos musculares é algo que requer futuros estudos. Algumas variações alélicas

foram examinadas em investigações prévias, mas ainda não se chegou a uma informação consensual (BRAY et al., in press – due Jan 2009 in MSSE). Genes que desempenhem relevante função relacionada a características musculares estão sob investigação, e sua detecção, por exemplo, permitirá a identificação precoce de indivíduos predispostos à sarcopenia, possibilitando a intervenção antecipada com o objetivo de prevenir ou pelo menos retardar o aparecimento desse quadro indesejável. Estudos dessa natureza podem ter importante repercussão no sentido de melhorar a qualidade de vida dos idosos e reduzir custos assistenciais de saúde.

O treinamento resistido (TR) vem sendo apontado como eficaz intervenção para aumento de força e massa muscular de indivíduos idosos (FRONTERA et al., 1988; FIATARONE et al., 1990; PORTER et al., 1995; EVANS, 2002; TRAPPE et al., 2002; HENWOOD et al., 2008). Por exemplo, em um grupo de indivíduos idosos (idade variando entre 60 e 72 anos) foram observados os efeitos do TR realizado três vezes por semana e com duração de 12 semanas (FRONTERA et al., 1988). A intensidade adotada pelos autores foi de 80% de uma repetição máxima (1-RM), sendo observado que todos os grupos musculares exercitados sofreram significativos aumentos de força dinâmica. Ademais, estudos demonstram a ocorrência de hipertrofia muscular em idosos como efeito do TR (FRONTERA et al., 1988; FIATARONE et al., 1990; BROWN et al., 1990; KALAPOTHARAKOS et al., 2004; TRAPPE et al., 2002; HENWOOD et al., 2008). Não obstante, tem sido postulado que fatores genéticos podem explicar o fato de que alguns indivíduos apresentam boa resposta ao treinamento enquanto outros apresentam adaptações em menor magnitude (BOUCHARD, 2001; DELMONICO et al., 2007). O desafio consiste em identificar variações no genoma humano que expliquem as diferenças inter-individuais na magnitude das adaptações promovidas por um estímulo em comum.

O sistema renina angiotensina (SRA) corresponde a uma complexa cascata hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com o controle da pressão arterial e homeostasia hidroeletrólítica do organismo (BAUDIN, 2002; COATES, 2003). A maioria dos efeitos do SRA é mediada pela substância ativa denominada de angiotensina II, a qual é produto da conversão da Angiotensina I, processo que ocorre sob a ação de um importante catalisador, a enzima conversora de angiotensina (ECA). A ligação da angiotensina II a seus receptores localizados na membrana plasmática provoca, dentre outros eventos biológicos, vasoconstrição periférica. A ECA também faz parte do sistema calicreina-cinina, inativando a bradicinina, a qual apresenta efeito

oposto da Angiotensina II sobre o tônus vascular, ou seja, vasodilatação. O polimorfismo correspondente a inserção (alelo - I) ou deleção (alelo - D) de 287 pares de base no intron 16 do gene da ECA tem sido apontado como de importante implicação funcional (IWAI et al., 1994; MYERSON et al., 2001). Indivíduos portadores de alelo - D nos dois cromossomos (genótipo D/D) parecem apresentar atividade da ECA plasmática mais elevada quando comparados aos demais genótipos (RIGAT et al., 1990). A descrição da atividade da ECA no músculo esquelético (RENELAND & LITHELL, 1994) e o aumentado tônus muscular desenvolvidos por animais de experimentação infundidos com angiotensina II (RATTIGAN et al., 1996) introduziram o gene da ECA como candidato em estudos de associação com fenótipos musculares (FOLLAND et al., 2000, HOPKINSON et al., 2004, PESCATELLO et al., 2006, CHARBONNEAU, 2008).

Em estudos transversais, Hopkinson et al. (2004), Williams et al. (2005) e Charbonneau et al. (2008) demonstraram que o alelo - D é associado com maiores valores de índices relacionados ao sistema muscular, enquanto que Pescatello et al. (2006) e Giaccaglia et al. (2008) observaram que força e massa muscular não diferiram entre os grupos genotípicos. Foi também sugerido que o alelo - D do polimorfismo em questão é associado com um maior aumento de força em resposta ao TR (FOLLAND et al., 2000) mas outros estudos não encontraram resultados similares (WILIAMS et al., 2005; PESCATELLO et al., 2006). Poucas investigações foram delineadas com o intuito de examinar a associação entre o polimorfismo ID do gene da ECA com as adaptações induzidas pelo TR em indivíduos idosos (CHARBONNEAU et al., 2008; GIACCAGLIA et al., 2008) e os resultados não são consensuais. Adicionalmente, nenhum estudo prévio implementou um programa típico de TR para verificar tais associações, ou seja, com relevante validade ecológica. Os estudos disponíveis aplicaram treinamento em um único grupo muscular (FOLLAND et al., 2000; PESCATELLO et al., 2006; CHARBONNEAU et al., 2008), o que não é comumente prescrito em centros de atividade física. A detecção de genes responsáveis por uma melhor adaptação ao TR poderá ser útil no direcionamento individualizado ao melhor tipo de programa e auxiliará no entendimento das diferenças individuais a um mesmo tipo de treinamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Verificar associação entre o polimorfismo I/D no gene da enzima conversora da angiotensina com a força muscular e massa livre de gordura, em idosas brasileiras.

Examinar a influencia do polimorfismo I/D no gene da enzima conversora da angiotensina nas adaptações de força muscular e massa livre de gordura a 24 semanas de treinamento resistido, em idosas brasileiras.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Dados epidemiológicos do envelhecimento

Com o advento da indústria farmacêutica permitindo um tratamento mais eficaz das doenças infecto-contagiosas e crônico-degenerativas, aliado aos avançados métodos diagnósticos e ao desenvolvimento de técnicas cirúrgicas cada vez mais sofisticadas, houve um significativo aumento da expectativa de vida do homem moderno. Hoje, o tempo de vida médio do ser humano se situa em torno dos 66 anos, o equivalente a 20 anos mais do que se observava em 1950 (Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – SBGG, 1999). Este aumento da expectativa de vida apresenta característica progressiva, e trata-se de uma tendência mundial (SBGG, 1999). Atualmente, estima-se que a cada dez indivíduos no mundo, um tenha mais de sessenta anos, idade acima da qual é considerado idoso segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1993).

Os dados epidemiológicos encontrados no Brasil demonstram que o país apresenta uma tendência similar. Conforme a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD/2002), em que se baseia a síntese do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de crianças, jovens e adolescentes, na faixa etária de zero a 24 anos, vem caindo em termos percentuais ao longo dos anos. Em contrapartida, no período compreendido entre 1950 e 2025, segundo as projeções estatísticas da OMS, o grupo de idosos em nosso país deverá ter aumentado em quinze vezes, enquanto que a população total em cinco. Assim, segundo dados do IBGE, no ano de 2030 nosso país terá a sexta população mundial em números absolutos de idosos. Esta tendência determina um processo de transição demográfica no Brasil, caracterizada pela rapidez com que o aumento absoluto e relativo da população idosa modifica a pirâmide populacional, no sentido de uma explosão demográfica da terceira idade (SBGG, 1999).

O aumento da expectativa de vida despertou o interesse dos estudiosos com relação às alterações fisiológicas decorrentes do avançar da idade. O envelhecimento é caracterizado por um processo contínuo, durante o qual ocorre redução de diversas funções orgânicas. Estes declínios se associam de forma negativa e significativa com a autonomia dos idosos em realizar as atividades de vida diária (CARMELI e REZNICK, 1994; BAUMGARTNER et al, 1998), e também a altos índices de doenças observados

nesta população (PAFFENBERGER, 1991; BLAIR et al., 1995;), tendo como resultado um dramático aumento dos custos assistenciais de saúde, além de importante repercussão social e grande impacto na economia.

3.2. Sistema músculo-esquelético em indivíduos idosos

Um dos sistemas orgânicos afetados com o envelhecimento é o músculo-esquelético, o qual é envolvido em importantes funções corporais, tais como, capacidade de realizar movimentos, contração muscular e locomoção. De fato, uma alteração que vem sendo cada vez mais reconhecida em ter importantes conseqüências entre os idosos é a perda de massa magra, particularmente a massa muscular esquelética.

Em 1960, Allen et al. publicaram um dos primeiros estudos demonstrando a redução de massa muscular associada ao envelhecimento. Neste trabalho, os autores utilizaram a quantidade total de potássio para estimar a quantidade de músculo. Atualmente, com a introdução de novas técnicas, o tecido muscular pode ser mensurado mais diretamente e estudos mais recentes evidenciam tendências similares. Young et al. (1985), utilizando a técnica de ultra-sonografia encontraram redução de aproximadamente 35% na área de secção transversa do músculo quadríceps em homens e mulheres idosos, quando comparados a indivíduos adultos jovens. Outros estudos, utilizando a técnica de tomografia computadorizada, demonstraram semelhantes reduções na área de secção transversa do músculo psoas maior (IMAMURA et al, 1983), do quadríceps (OVERAND et al., 1992) e dos flexores plantar (RICE, 1989). Em um estudo longitudinal, Frontera et al. (2000) acompanharam por 12 anos indivíduos com idade média inicial de 65 anos, objetivando avaliar as alterações no tamanho do músculo esquelético durante esse período. Os autores verificaram, através de tomografia computadorizada, que a área de secção transversa de todos os músculos da coxa juntos sofreram redução média de 14,7%, o músculo quadríceps femoral de 16,1%, e os flexores do joelho apresentando um declínio de 14,9%, todos estatisticamente significativos.

Utilizando tomografia computadorizada, foi evidenciado que, no decorrer do processo de envelhecimento, além da de redução na área de secção transversa em um músculo da coxa foi percebido também aumento no tecido adiposo intramuscular,

caracterizando uma menor “densidade” muscular (IMAMURA et al, 1983). Com relação aos efeitos do envelhecimento sobre os diferentes tipos de fibra, é postulado que as fibras do tipo II sofrem um declínio mais pronunciado, as quais perfazem uma média de 60% do tecido muscular de adultos jovens e apenas 30 % em indivíduos que alcançaram 80 anos de idade, sendo esse declínio significativamente associado à redução dos níveis de força muscular. De acordo com Kamel (2002), as alterações no tecido muscular que acompanham o envelhecimento incluem:

- Decréscimo da massa muscular e da área de secção transversa;
- Infiltração de tecido gorduroso e conectivo no músculo;
- Decréscimo do tamanho e do número de fibras do tipo II;
- Decréscimo do número de fibras do tipo I;
- Desarranjo dos miofilamentos e das linhas Z dos sarcomeros;
- Decréscimo do número de unidades motoras.

Roubenoff et al. (1997) denominam as alterações na quantidade e qualidade muscular que acompanham o envelhecimento de sarcopenia, terminologia essa que vem sendo extensamente utilizada no campo científico especializado e trata-se de um foco de estudo que encontra-se em evidência.

3.3. Sarcopenia

Em 1989, Rosenberg focalizou sua atenção em estudar o fenômeno da perda de massa muscular que acompanha o avançar da idade e denominou esse processo de Sarcopenia. “*Sarco*” vem do grego e denota músculo enquanto que “*penia*” indica deficiência, dessa forma, Sarcopenia seria traduzida como “deficiência de músculo”, sendo atualmente essa terminologia amplamente utilizada para se referir à perda gradual de massa muscular esquelética e força que ocorre como decorrência do envelhecimento. A sarcopenia tem sido associada a inúmeros problemas de saúde tais como, aumento do número de quedas, declínio da capacidade funcional, osteoporose, disfunção da termorregulação e intolerância à glicose (FIATARONE et al., 1994; KENNEY et al, 1995), e se não prevenida e/ou tratada, pode tornar alterações fisiológicas do envelhecimento em uma condição patológica, com impacto negativo na qualidade de vida e autonomia dos indivíduos afetados.

A transição da redução do tecido muscular fisiológica para a patológica não tem um ponto de corte bem determinado, pois os dados disponíveis na literatura não são suficientes para uma afirmação mais precisa. Entretanto, Baumgartner et al. (1998) definiram a significância clínica da sarcopenia (patológica) como a massa muscular apendicular relativa mais do que dois desvios padrões abaixo da média de um grupo referencial de indivíduos jovens. A massa muscular apendicular corresponde ao somatório da massa muscular dos braços e das pernas, e sua relativização se faz dividindo pela estatura (em metros) elevada ao quadrado. A estatura ao quadrado no denominador do índice em questão elimina diferenças na massa muscular apendicular absoluta sejam oriundas de diferenças na estatura. O ponto de corte reportado no estudo de Baumgartner et al. (1998) foi uma massa muscular apendicular relativa menor que $7,26 \text{ Kg/m}^2$ e menor que $5,45 \text{ Kg/m}^2$ para homens e mulheres, respectivamente. Utilizando essa categorização, os autores relataram uma prevalência maior que 50% em uma amostra de indivíduos com 80 anos de idade ou mais. A presença de sarcopenia neste estudo se associou a um risco relativo aumentado em 3 a 4 vezes para o desenvolvimento algum tipo de incapacidade, mesmo após ajuste para idade, sexo, obesidade, etnia, status sócio-econômico e estilo de vida saudável.

Melton et al. (2000) utilizaram absorptometria por raios x de dupla energia para estimar a massa muscular de 669 indivíduos com idade superior a 65 anos, e relataram uma prevalência de sarcopenia variando de 6 a 15%, adicionalmente, foi observado que os sujeitos acometidos apresentavam mais limitações físicas e funcional quando comparados aos indivíduos que não estavam acometidos. Embora a validade de uma abordagem para definir a sarcopenia patológica ainda não tenha sido bem determinada, as evidências citadas por esses autores demonstram o fato de que o fenômeno constitui uma ameaça à independência funcional e a qualidade de vida de indivíduos idosos.

Uma vez que força muscular é estritamente relacionada à massa muscular, a sarcopenia caracteriza-se também por uma concomitante redução na força (LINDLE, 1997). Larsson et al. (1979) estudaram 114 homens com idade entre 11 e 70 anos e encontraram que a força do quadríceps aumenta até aproximadamente os 30 anos de idade e decrescem mais notadamente após os 50. Os autores concluíram que a perda de força foi devido a atrofia das fibras musculares do tipo II. De fato, embora existam indicações de que a função muscular reduz com o avançar da idade, grande parte da redução de força observada nos idosos se deve a um decréscimo da massa muscular (EVANS, 1995). Muitos estudos, a maioria em cortes transversais, demonstram o

declínio de força tanto isométrica quanto dinâmica e a principal causa direta desse fenômeno tem sido atribuída à perda de massa muscular decorrente do envelhecimento (EVANS, 1996). Os dados mostram que a força muscular atinge o pico entre a segunda e a terceira década de vida, e continuam relativamente estáveis até aproximadamente os quarenta e cinco anos de idade no homem, e a partir deste momento as perdas começam a acontecer de maneira consistente. Estima-se que após os cinquenta anos de idade ocorre redução no pico de força muscular dos membros inferiores em aproximadamente 10% a cada década (CAULEY, 1987). A média de perda de força muscular associada ao envelhecimento varia de 20 a 40% (LARSON et al, 1979; MURRAY et al, 1985), e podem atingir valores ainda mais altos (50% ou mais) em nonagenários (MURRAY, 1985).

Os poucos estudos longitudinais disponíveis relacionados a esta temática, confirmam a alta taxa de perda da força muscular apresentada pelos idosos. Por exemplo, Bassey & Harries (1993) relataram redução de 3% e 5% ao ano para homens e mulheres, respectivamente, no que concerne a força de preensão manual no decorrer de quatro anos de acompanhamento. Similarmente, Aniansson et al. (1986) demonstraram um declínio de 3,2% ao ano na força do quadríceps, ao acompanhar 23 homens, com idade entre 73 e 86 anos, durante um período de sete anos. Frontera et al. (2000) reexaminaram 9 dos 12 homens que participaram de um estudo 12 anos mais cedo, e foi verificada redução na força isocinética variando de 9% para extensão de cotovelo a 180 graus por segundo, e 30% para extensão de joelhos a 240 graus por segundo. Essas mudanças foram acompanhadas por significativo decréscimo da área de seção transversa do músculo, isto avaliado por tomografia computadorizada. Hughes et al. (2001) estudaram longitudinalmente homens e mulheres que haviam participado de uma pesquisa transversal dez anos antes. Os autores reexaminaram 64% dos indivíduos (68 mulheres e 52 homens) no que se refere à força dos músculos extensores e flexores dos joelhos e dos cotovelos. Os declínios para os flexores e extensores do joelho foram estatisticamente similares para ambos os sexos (11,8 vs 17,6% a cada década), entretanto, as mulheres demonstraram substancialmente menores taxas de declínios para flexores e extensores do cotovelo (2% a cada década) quando comparadas aos homens (12% a cada década). Particularmente, esse estudo evidencia que pode haver diferenças entre homens e mulheres quanto ao declínio de força muscular dos membros superiores. De fato, a maioria absoluta dos estudos evidencia que o envelhecimento é acompanhado por uma redução gradual e significativa de massa muscular e força (sarcopenia).

3.3.1. Fatores que se relacionam a sarcopenia

Múltiplos e inter-relacionados fatores contribuem para o desenvolvimento e progressão da sarcopenia. Alterações na estrutura e na composição muscular estão ligadas ao processo de declínio de força observado nos indivíduos idosos. Com o envelhecimento observa-se uma perda de proteína contrátil e um aumento de tecido conjuntivo e gorduroso na estrutura do músculo (RICE, 1989), o que confere uma menor qualidade contrátil e reduzida produção de força para um mesmo tamanho de músculo. Estudos que realizaram biópsia do músculo mostram que ocorre um decréscimo no número total de fibras, no tamanho das fibras do tipo II (fibras rápidas) e atrofia muscular total (LEXELL, 1995). Em contrapartida, as fibras do tipo I (fibras lentas) são menos afetadas durante o processo do envelhecimento (DOHERTY et al, 1993; LEXELL, 1995; ROOS et al, 1997). A maioria desses estudos tomou como amostra o músculo vasto lateral, e os resultados foram razoavelmente consistentes, com as fibras do tipo II sofrendo reduções entre 20 e 50% a as fibras do tipo I entre 1 e 25%. Entretanto, a determinação da taxa de declínio dos tipos de fibra é ainda uma dúvida, pois é difícil neutralizar as variações existentes entre os indivíduos com relação à proporção de fibras tipo I e II, adicionada a necessidade de avaliação em outros grupos musculares.

Um fator que contribui para o declínio do número de fibras musculares e redução da massa muscular é a perda de motoneurônios. (DOHERTY et al., 1993). Estudos que utilizaram eletromiografia (STALBERG, 1980) ou técnicas para estimar o número de unidades motoras (DOHERTY, 1995) demonstraram perdas substanciais das unidades motoras ativas em músculos das extremidades superiores e inferiores (De KONING et al., 1988; DOHERTY & BROWN, 2002). Essas diminuições relatadas são da ordem de 50% para músculos da região tênar - hipotênar, e bíceps braquial (DOHERTY et al, 1993; BROWN et al., 1988). Nenhum estudo longitudinal examinou este processo, mas estudos transversais sugerem que o número de unidades motoras se mantém relativamente estáveis até os setenta anos de idade, e em seguida começam a declinar consistentemente (CAMPBELL et al., 1973; McCOMAS, 1991). Parece que as reduções são mais significativas nas unidades motoras compostas por fibras rápidas (tipo II) quando comparadas às fibras lentas. Especula-se que com o avançar da idade as

fibras musculares vão continuamente sofrendo deservação e reervação, levando a uma perda de motoneurônios (KAMEL, 2002). Este processo parece ser um dos mais importantes em contribuir para a redução do volume muscular verificado no envelhecimento, porém, o que causa esse declínio de unidades motoras é ainda uma questão que precisa ser mais estudada.

O relacionamento entre sarcopenia e hormônios mediadores tem sido tema de algumas pesquisas recentes (BRODSKY et al., 1996; SHORT & NAIR, 1999; KAMELL et al., 2002). Os níveis séricos de testosterona e andrógenos adrenais declinam com a idade (TENOVER et al., 1987), e existem dados epidemiológicos que dão suporte à relação existente entre a queda da testosterona e o declínio da massa e força muscular (BAUMGARTNER et al., 1998). Nesse sentido, a reposição de testosterona tem demonstrado aumentar a massa muscular e a força de homens idosos (URBAN et al., 1995). O declínio do estrógeno verificado em mulheres após a menopausa é bem estabelecido, e este hormônio pode ter importante efeito anabólico no músculo esquelético, possivelmente como resultado de sua conversão em testosterona (ROUBENOFF & HUGHES, 2000).

É evidenciado na literatura que o envelhecimento é associado a uma diminuição ingestão total de alimentos, e este processo é considerado um importante fator no desenvolvimento e progressão da sarcopenia (MORLEY, 2001). Os complexos mecanismos que levam ao declínio no consumo de alimentos com o avançar da idade foi recentemente revisado (MORLEY, 2001), sendo apontado como prováveis mecanismos sensação de saciedade precoce, aumento nos níveis de leptina, e possíveis efeitos de neurotransmissores como os opióides e neuropeptídeos. Permanece obscuro o quanto esta redução de apetite contribui para o desenvolvimento da sarcopenia.

Inatividade física é outro fator importante em contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia. A reduzida massa muscular verificada nos idosos tem sido atribuída, em parte, aos menores níveis de atividade física observados nessa população (HASKELL, 1985). De fato, é bem constatado na literatura que indivíduos idosos menos ativos apresentam menor massa muscular e maior incapacidade de realizar atividades da vida diária quando comparados a seus congêneres mais ativos (PORTER et al., 1995; Evans, 2002). Resultados de inúmeros estudos demonstraram que os exercícios resistidos podem prevenir, amenizar e até reverter a sarcopenia, provendo evidências de que existe uma relação importante e positiva entre atividade física, massa muscular e força (FIATARONE et al., 1990; PORTER et al., 1995; EVANS, 2002).

3.3.1.1. Influência do treinamento resistido na progressão da Sarcopenia

Estudos demonstram expressivos aumentos de força como decorrência do treinamento resistido aplicado em idosos (FRONTERA et al., 1988; Fiatarone et al., 1990; PORTER et al, 1995; EVANS, 2002). Por exemplo, em um grupo de indivíduos idosos (idade variando entre 60 e 72 anos) foram observados os efeitos do treinamento resistido realizado três vezes por semana e com duração de 12 semanas (FRONTERA et al., 1988). A intensidade adotada pelos autores foi de 80% de uma repetição máxima (RM), sendo esta sobrecarga ajustada no decorrer do treinamento para que o estímulo se mantivesse adequado durante o estudo. Todos os grupos musculares exercitados sofreram significativo aumento de força dinâmica mensurado através de 1RM, sendo esse da ordem de 116,7% para os músculos extensores do joelho e 226,7% para os flexores do joelho. Os autores relataram um aumento variando entre 3,4 a 6,7 % (a depender do grupo muscular analisado) para cada dia de treinamento realizado. Adicionalmente, foi evidenciado aumento significativo de força quando a mensuração foi realizada através de um dinamômetro isocinético.

Brown et al. (1990) realizaram um estudo com o objetivo de averiguar achados similares ao de Frontera et al. (1988), aplicando treinamento resistido em 14 indivíduos saudáveis com idade entre 60 e 70 anos, e sem experiência previa nesse tipo de exercício. Nesse estudo, os indivíduos treinaram apenas um dos braços, dessa forma tornando desnecessária a presença de um grupo controle. O treinamento era realizado em três dias semanais de forma alternada durante 12 semanas, e com intensidade progressiva, iniciando com 50% de 1 (RM) e evoluindo para entre 70 a 90% no decorrer do estudo. Ao final do estudo, Brown et al. (1990) evidenciaram que o braço treinado demonstrou um significativo aumento de força muscular (mensurado através de 1RM), quando comparado ao braço não treinado (controle). Em adição, os autores verificaram quantas repetições era possível fazer com a mesma carga absoluta em que os indivíduos conseguiram fazer apenas uma (1RM) antes do treinamento, e observaram que após a intervenção, a amostra estava apta para realizar entre 7 a 19 repetições, demonstrando assim um importante aumento da resistência muscular.

As pesquisas apresentadas nos parágrafos anteriores e inúmeras outras (FIATARONE et al., 1990; PORTER et al, 1995; EVANS, 2002) demonstram a

efetividade do treinamento resistido em aumentar os níveis de força dos indivíduos com idade avançada, entretanto, a intensidade adequada para que essas adaptações ocorram ainda não é totalmente conhecida. Nesse sentido, Kalapotharakos et al. (2004) delinearum um estudo com o objetivo de determinar os efeitos de diferentes intensidades de treinamento resistido sobre a força muscular de indivíduos idosos. A amostra desse experimento foi composta por 33 homens e mulheres que se encontravam fisicamente inativos, e com idade compreendida entre 60 e 74 anos. Esses voluntários foram direcionados, de forma randomizada, a um de três grupos possíveis: treinamento em alta intensidade, moderada intensidade ou grupo controle (sem exercícios). As cargas prescritas foram de 80% e 60% de 1RM, respectivamente, para os grupos de alta e baixa intensidade, e a intervenção teve duração de 12 semanas e com uma frequência semanal de três vezes. Os autores evidenciaram que ambos os grupos que realizaram os exercícios (alta e moderada intensidade) sofreram significativos aumentos de força muscular medido através de 1RM como também através de um dinamômetro isocinético, entretanto, os que realizaram o treinamento em alta intensidade demonstraram aumentos significativamente maiores quando comparado ao grupo que realizou o treinamento em moderada intensidade.

Embora a segurança e os resultados do treinamento resistido em idosos aparentemente saudáveis tenha sido demonstrada (FRONTERA et al., 1988; KALAPOTHARAKOS et al. 2004), intervenções similares em idosos frágeis e pertencentes a uma faixa etária mais velha ainda precisa ser melhor estudada. Fiatarone et al. (1990) recrutaram dez voluntários de um centro de reabilitação, os quais apresentavam uma média de idade situada em 90,2 anos e foram submetidos a oito semanas de treinamento resistido de intensidade alta (iniciando em 50% e evoluindo para 80% de 1RM). Nove dos 10 voluntários completaram o programa de treinamento, sendo um indivíduo excluído por sugestão dos pesquisadores, devido a uma sensação de estar sobrecarregando a região inguinal a qual tinha sido operada anteriormente. Ganhos de força foram altamente significativos para todos os sujeitos, apresentando um incremento médio (avaliado por 1RM) de 174% para extensão do joelho. Dessa forma, Frontera et al. (1990) concluíram que o treinamento resistido se mostrou seguro e eficaz para ganhos de força, mesmo em se tratando de indivíduos nonagenários.

O fato de o treinamento resistido aprimorar a força muscular de indivíduos idosos é bem estabelecido na literatura, entretanto, os fatores que explicam esse processo apresentam alguma controvérsia. Segundo Moritani & DeVries (1980), os

aumentos de força decorrentes do treinamento resistido em indivíduos jovens se dão inicialmente devido a uma ativação neural mais eficiente (adaptações neurais), com a hipertrofia muscular respondendo a partir da quarta semana de treinamento. De acordo com os citados autores, o efeito do treinamento resistido em aumentar a força muscular nos idosos são inteiramente explicado por adaptações neurais, enquanto que a hipertrofia não acontece nessa população. Porém, outros estudos mais recentes (FRONTERA et al., 1988; FIATARONE et al., 1990; BROWN et al., 1990; KALAPOTHARAKOS et al. 2004) demonstram a possibilidade da hipertrofia muscular acontecer em idosos como efeito do treinamento resistido. Por exemplo, Frontera et al. (1988) evidenciaram aumento de 10 a 11% na área muscular total após 12 semanas de treinamento resistido, sendo a avaliação realizada através da Tomografia Computadorizada. Em 1990, Fiatarone et al. evidenciaram que a hipertrofia muscular acontece mesmo em nonagenários que foram submetidos ao treinamento resistido. A idéia de os ganhos de força em idosos se dever essencialmente a adaptações neurais são oriundos de dados baseados em estimativas de mensurações antropométricas, entretanto, ao se utilizar técnicas mais sensíveis para avaliar massa muscular (tomografia computadorizada), a hipertrofia muscular aparece como explicação de parte dos ganhos de força que ocorrem como resultado do treinamento resistido em idosos.

O treinamento resistido tem sido apontado como a mais efetiva intervenção no sentido de restaurar a redução de massa muscular e força características de um quadro de sarcopenia, e tem sido proposto que idosos constituem o grupo de indivíduos mais beneficiado pela prática regular dessa modalidade de exercícios (EVANS, 2002).

3.3.2. Implicações da sarcopenia

O quadro da Sarcopenia deve ser observado como uma problemática a ser prevenida ou tratada, pois tem efeito negativo sobre funções fisiológicas dos idosos. Algumas das funções orgânicas que sofrem declínio com o avançar da idade se relacionam direta ou indiretamente com a perda de massa muscular e força, sendo as principais discutidas nas próximas seções dessa revisão. Em conjunto, as implicações da sarcopenia demonstram porque o processo constitui um importante problema de saúde pública.

3.3.2.1. Atividades de vida diária

Os níveis reduzidos de força muscular característico do quadro de sarcopenia parecem ter impacto na mobilidade e na eficiência em realizar as atividades de vida diária dos idosos. De fato, estudos demonstram que a sarcopenia tem efeito negativo na execução das atividades de vida diária dos indivíduos idosos. Dados do estudo de Framingham (JETTE & BRANCH, 1981) indicam que 65% das mulheres com idade situada entre 75 e 84 anos não foram aptas a levantar um peso de 4,5Kg. Adicionalmente, um alto percentual dessa população relatou que não eram capazes de realizar algumas das atividades domésticas usuais. Por outro lado, Bendall et al. (1989) relataram associação significativa entre força de panturrilha e velocidade de caminhada, demonstrando que ambos declinam com o avançar da idade, enquanto Bassey et al. (1992) encontraram uma relação positiva e significativa entre a força do quadríceps e as funções de levantar de uma cadeira, subir um lance de escadas e também à velocidade de caminhada, atividades essas comuns na rotina dos idosos. Corroborando com esses achados, Alexander et al. (1992) demonstraram que mulheres idosas com baixos níveis de força muscular dos membros inferiores apresentam dificuldade em levantar de uma cadeira.

O risco de quedas é uma preocupação constante no dia a dia dos indivíduos mais velhos, sendo associado positivamente com os níveis de força dessa população. Nesse sentido, Whipple et al. (1987) compararam a da força da musculatura dos membros inferiores de idosos com histórico de quedas com um grupo controle de idade similar, evidenciando que a força dos músculos avaliados se mostrou significativamente menor nos indivíduos com histórico de quedas comparado aos que não apresentavam esse histórico. Nesse mesmo sentido, foi evidenciado que níveis reduzidos de força de membros inferiores foi associado a uma necessidade de acompanhamento residencial em indivíduos idosos (HUBERT et al., 1993), significando que os idosos com baixa força muscular tendem a perder autonomia para realização das tarefas diárias.

Como o treinamento resistido parece preservar ou mesmo restaurar a força muscular dos idosos, tem sido proposto como intervenção capaz de afetar positivamente nas atividades rotineiras desses indivíduos. Dessa forma, Rabelo et al. (2004) buscaram examinar os efeitos de 10 semanas de treinamento resistido na habilidade de mulheres idosas (entre 60 e 76 anos de idade) em realizar tarefas que simulam atividades da vida

diária e observaram que ocorreu significativo aprimoramento na maioria dessas atividades, sugerindo que o tratamento adotado é capaz de afetar positivamente na autonomia dos idosos, colaborando para uma menor morbidade dessa população.

3.3.2.2.Sarcopenia e densidade mineral óssea (DMO)

Evidências indicam uma possível relação entre massa muscular e DMO, com resultados de estudos transversais demonstrando correlações positivas e significantes entre força muscular e densidade mineral óssea de variadas regiões corporais (JACOBSON et al., 1984; SILVERSTAIN & CONNOR, 1994). Silverstain & Connor examinaram associações entre a força muscular de preensão manual e DMO em 649 mulheres em condição pós-menopausa e com idade maior ou igual a 65 anos, as quais tiveram a DMO mensurada através do DXA (do inglês, *dual-energy x-ray absorptiometry*). Com base nos resultados obtidos, foi evidenciado que a força de preensão manual associou-se não só a DMO do punho, estrutura óssea adjacente aos músculos envolvidos nessa contração, como também com a DMO de regiões mais distantes como, por exemplo, o quadril. Mesmo após ajuste para diferentes co-variáveis (tempo em menopausa, nível de atividade física, reposição de estrógeno), a significativa associação entre força e DMO não foi eliminada, demonstrando tratar-se de um fator independente em prever a DMO de determinadas regiões corporais.

Dessa forma, percebe-se que é muito provável que os baixos níveis de massa muscular e força presente no quadro da sarcopenia refletem em diminuição da densidade mineral óssea. Entretanto, há necessidade de mais estudos no sentido de verificar se os efeitos são devidos aos níveis de atividade física, ou se são provenientes da força muscular propriamente dita.

3.3.2.3.Efeitos na temperatura corporal

Outra consequência da sarcopenia é o efeito na temperatura corporal e no processo da termorregulação. Há evidências de que o declínio de massa muscular influencia a temperatura corporal frente a ambientes frios e quentes (TONER et al., 1986). Em ambientes de temperatura elevada, o decréscimo da massa muscular é associado a um aumento da temperatura interna, proporcionando uma maior sobrecarga

orgânica no intuito de manter a homeostase (DAVY & SEALS, 1994). Em ambientes frios, a pouca massa muscular resulta em um deficiente isolamento periférico, tornando os idosos mais sensíveis à baixa temperatura (TONER et al., 1986).

3.3.2.4. Tolerância à glicose

Dados do National Health Interview Survey (NHIS, 1991) mostraram que a prevalência de Diabetes foi de 1,3% em indivíduos com idade situada entre 18 e 44 e maior que 10% naqueles com 65 anos de idade ou mais, evidenciando claramente uma maior taxa entre os idosos. Com relação ao Diabetes tipo II, a incidência entre 1990 e 1992 foi de 1,79 e 8,63 por 1000 habitantes dos Estados Unidos para indivíduos com idade entre 25 e 44 e entre 65 e 74, respectivamente, reforçando a existência de risco aumentado entre as pessoas com idade avançada.

O músculo esquelético é o tecido que responde primariamente pelo “*turn over*” da glicose sanguínea, e nesse sentido, é sugerido que a perda de massa muscular resultante do envelhecimento apresente alguma associação com a intolerância a glicose e/ou Diabetes tipo II. Pelo menos teoricamente, a sarcopenia tem efeitos na habilidade da insulina em transportar a glicose do sangue para o interior das células, uma vez que menor quantidade de músculo está disponível para consumir e armazenar (em forma de glicogênio) essa glicose. Nesse sentido, Bloesch et al. (1988) investigaram associações entre alterações da composição corporal decorrente do envelhecimento com tolerância a glicose em 24 indivíduos, sendo 12 jovens (25 +/-1 anos de idade) e 12 idosos (73 +/-1 anos de idade). Entre jovens e idosos foi observado similaridade no que concerne à massa corporal, entretanto, com os idosos apresentando percentual de gordura corporal significativamente maior que seus congêneres mais jovens. Adicionalmente, os idosos foram classificados como intolerantes a glicose grau leve, com o valor de glicemia após ingestão de 75 gramas de carboidrato significativamente maior que o grupo dos jovens. Os autores atribuíram essa deterioração do metabolismo glicídico, em parte, à menor massa livre de gordura verificada nos idosos.

Baseados nessas relações, estudos têm sido conduzidos com intuito de verificar se, em pessoas idosas, o treinamento resistido e o subsequente aumento de massa livre de gordura pode aprimorar a tolerância a glicose. Nesse sentido, Craig et al. (1989) demonstraram que 12 semanas de treinamento resistido não produziram melhora

significativa na tolerância a glicose em idosos, entretanto, induziram uma liberação de insulina frente a carga de glicose significativamente menor após o treinamento. Nessa mesma linha de pesquisa, Miller et al. (1984) relataram que a tolerância a glicose não se mostrou alterada após um programa de treinamento resistido, porém, a concentração basal de insulina plasmática se mostrou significativamente mais baixa (37,5 %) bem como a área abaixo da curva de insulina (outro parâmetro de resposta à glicose), sendo esses aprimoramentos significativamente correlacionados ao aumento de massa muscular resultante da intervenção.

O processo de envelhecimento está associado a maior risco para complicações no metabolismo da glicose e Diabetes tipo II, e a redução da massa muscular parece estar envolvida nessa relação. Entretanto, futuras pesquisas são necessárias para melhor estabelecer tais associações, bem como melhor entender a possível prevenção e tratamento através do treinamento resistido, uma vez que essa intervenção parece reverter parcialmente a redução da massa muscular.

3.3.2.5. Taxa metabólica basal

A massa livre de gordura responde por grande parte da taxa metabólica em situação de repouso (TATARANI & RAVUSSIN, 1995). Por outro lado, durante o processo de envelhecimento, observa-se um declínio gradual na energia necessária para sustentar as atividades basais (i.e. taxa metabólica basal), dessa forma, levantando a hipótese de que a perda do tecido metabolicamente ativo, ou seja, tecido muscular, seja um dos fatores determinantes desse processo. Nesse sentido, Tzankoff & Norris (1978) constataram que a excreção de creatinina durante o período de 24 horas (um índice de massa muscular) foi estritamente relacionada à taxa metabólica de repouso. Mais recentemente, com o intuito de observar essa possível relação, Poehlman et al. (1993) avaliaram taxa metabólica e massa magra em 183 mulheres saudáveis (idade entre 18 e 81 anos) demonstrando que ambos declinam com o avançar da idade. Adicionalmente, os autores relataram que o declínio da taxa metabólica foi explicado primariamente pela perda de massa livre de gordura, confirmando assim uma relação positiva entre ambos. Além do efeito termogênico da alimentação e da atividade física, o gasto energético diário é diretamente influenciado pela taxa metabólicas basal, sendo assim, as reduções descritas anteriormente terão efeitos diretos no gasto calórico, o que pode induzir a um

acúmulo de tecido adiposo nos idosos (POEHLMAN et al., 1993), aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas como o Diabetes tipo II, a Hipertensão Arterial e a Doença Arterial Coronariana.

Os dados indicam que a preservação da massa muscular e prevenção da sarcopenia podem ajudar a minimizar o declínio da taxa metabólica de repouso, enfatizando a importância de intervenções que minimizem esses declínios por afetarem positivamente a saúde e a qualidade de vida dessa população.

3.3.2.6.Efeitos sobre a capacidade funcional

O consumo máximo de oxigênio (VO_2max) é tradicionalmente aceito como um bom indicador da capacidade funcional (COSTILL et al., 1973). Esta variável, geralmente expressa de forma relativa à massa corporal ($ml.Kg.min^{-1}$), declina com o avanço da idade a partir da segunda década de vida, sendo sua magnitude dependente de fatores genéticos, bem como dos níveis de atividade física realizado pelo indivíduo (FLEG & LAKATA., 1988).

Esse processo é em parte atribuído a limitada capacidade do coração senescente em gerar altos valores de débito cardíaco máximo, bem como à reduzida extração de oxigênio por parte da musculatura esquelética (reduzida diferença arteriovenosa de oxigênio) (HAGBERG et al., 1985). Por outro lado, Fleg & Lakata (1988) demonstraram que a redução do VO_2max decorrente do envelhecimento é também explicada pela perda de tecido metabolicamente ativo (i.e. massa muscular) observado na Sarcopenia. Os citados autores determinaram a massa muscular através da excreção urinária de creatinina, e encontraram uma correlação positiva e significativa entre esse índice e o VO_2max tanto nos homens como nas mulheres. Proctor & Joyner (1997) estudaram possíveis relações entre a redução da capacidade aeróbia e massa muscular esquelética em idosos, e foi observado que, quando o VO_2max era expresso em função da massa corporal total havia uma diferença de 26% quando se comparava idosos a jovens, entretanto, essa diferença diminuía para apenas 13% quando o consumo máximo de oxigênio era expresso relativo à massa muscular apendicular, e para 11% quando expresso relativo à massa muscular dos membros inferiores. Dessa forma, os autores evidenciaram que os reduzidos níveis de VO_2max observados nos idosos sofrem influência de alterações da composição corporal, as quais são caracterizadas por perda

de massa muscular. Dados encontrados na literatura demonstram a possibilidade da sarcopenia afetar negativamente a capacidade funcional dos indivíduos idosos, porém, para um melhor entendimento e confirmação dessa relação, novas pesquisas são necessárias. Embora os estudos sejam consistentes em mostrar que o envelhecimento é acompanhado por reduções na massa muscular e força, e que este processo traz uma série de implicações negativas à qualidade de vida do idoso, a etiologia da sarcopenia permanece obscura. Sabe-se hoje que fatores genéticos contribuem de maneira significativa para a variabilidade de massa muscular e força (ARDEN e SPECTOR, 1997), bem como força de preensão manual em idosos (FREDERIKSEN et al., 2002) e ao decréscimo de força decorrente do envelhecimento (CARMELLI, 2000).

3.3.3. Fatores genéticos e sarcopenia

Foi relatado nas seções anteriores dessa revisão que a etiologia da sarcopenia ainda não é totalmente conhecida, mas parece não depender de apenas uma variável e sim de uma influência multifatorial e da inter-relação desses fatores. Sabe-se atualmente que o componente genético contribui de maneira significativa para a variabilidade de massa muscular e força (ARDEN & SPECTOR, 1997), e para o decréscimo de força decorrente do envelhecimento (CARMELLI & REED, 2000).

A maioria dos estudos que analisou a contribuição genética da variação individual dos fenótipos massa e força muscular é baseada em dados de núcleos familiares e de irmãos gêmeos, apresentando em seus resultados evidências sólidas de um significativo componente genético. Nesse sentido, Arden e Spector (1997) delinearum um estudo objetivando examinar a hereditariedade das variáveis massa magra e força muscular em mulheres pós-menopausadas e aparentemente saudáveis. A amostra foi composta por 353 pares de gêmeas com idade situada entre 45 e 70 anos, dos quais 227 pares eram de gêmeas univitelíneas e 126 pares de gêmeas bivitelíneas. Foi mensurada a massa magra total desses voluntários através do DXA, e, força de preensão manual e do quadríceps utilizando técnicas que apresentara reprodutibilidade satisfatória. De acordo com as análises realizadas, as variáveis apresentaram uma correlação significativamente mais alta para as gêmeas univitelíneas quando comparadas às bivitelíneas. Os resultados mostraram um componente genético significativo, com a hereditariedade estimada em 0.52 para massa magra, 0,46 para

força de quadríceps, e 0,30 para força de preensão manual (todos com $P < 0,05$). A estimativa hereditária não demonstrou alteração após ajuste para idade, estatura, peso corporal, ou nível de atividade física habitual, o que implica em um componente genético independente para as variáveis estudadas. Com base nos dados obtidos, os autores demonstraram que fatores genéticos explicam 50% da variação de massa magra total das participantes, que vale salientar, eram de origem Caucasiana. Finalmente, esse clássico estudo concluiu que fatores genéticos explicam, em parte, a variação existente na massa magra e na força muscular da amostra estudada.

Em um estudo longitudinal, Carmelli e Reed (2000) buscaram investigar a influência de fatores genéticos no decréscimo da força de preensão manual. A amostra foi composta por 152 pares de gêmeos saudáveis (77 univitelíneos e 75 bivitelinéos), dos quais força manual foi mensurada no início do estudo e aproximadamente 10 anos depois, através de um dinamômetro mecânico ajustável, e tomando como resultado para análise o maior valor decorrente de três tentativas. No início da pesquisa, em 1985/86, a força absoluta média foi de 40,8 +/- 8,8 Kg, e no final do acompanhamento, em 1995/97, foi de 39,8 +/- 8,8 Kg, o que representa um declínio absoluto de 1,05 +/- 6,8 Kg no decorrer dos 10 anos, sendo esse valor bastante significativo ($P = 0,003$). Fazendo uma análise em termos percentuais, o declínio médio da força foi de 0,26% a cada ano, e observando por faixa etária, foi evidenciado que os indivíduos mais velhos apresentaram os menores níveis de força. Os dados examinados em conjunto reforçam a existência do declínio de força como decorrência do avançar da idade. Corroborando com os achados de Arden e Spector (1997), esse estudo identificou que os fatores genéticos contribuem com uma influência de 35% na redução de força de preensão manual apresentado pelos participantes, evidenciando que a manutenção da força durante o envelhecimento de fato apresenta um significativo componente genético.

Recentemente foi publicado mais um artigo que também teve como propósito investigar a contribuição genética na variável força muscular em indivíduos idosos (TIAINEN et al., 2004). A variável dependente (força muscular) foi mensurada em 97 pares de gêmeas univitelíneas e em 102 pares de bivitelinéas, as quais apresentavam idade variando entre 63 e 76 anos. O grupo das univitelíneas não demonstraram diferenças significativas com relação a idade, peso corporal, e estatura quando comparadas às bivitelinéas. As análises realizadas evidenciaram um significativo componente genético para força manual e de extensão do joelho, explicando 14% da variação de força manual, e 31% da força de extensão do joelho. De acordo com os

estudos citados nos parágrafos anteriores, o artigo em questão demonstra que força muscular é uma variável que está sob regulação genética.

Dessa forma, é observado na literatura que, devido a influência genética, alguns indivíduos estão mais propensos a apresentarem menores níveis de força e de massa muscular como efeito do envelhecimento, fato esse que potencializa o risco de complicações de saúde, e de dependência na realização das atividades diárias. A descoberta de genes que desempenhem relevante função relacionada a características musculares está sob investigação. A detecção de genes associados ao desenvolvimento da sarcopenia, por exemplo, permitirá a identificação precoce de indivíduos com predisposição, possibilitando a intervenção antecipada com o objetivo de prevenir ou pelo menos retardar o aparecimento desse quadro indesejável. Estudos dessa natureza podem ter importante repercussão no sentido de melhorar a qualidade de vida dos idosos e reduzir custos assistenciais de saúde.

3.3.4. Genes relacionados à massa muscular e força

Embora o significativo componente genético dos fenótipos força e massa muscular sejam bem aceito pela comunidade científica, a contribuição de genes específicos é algo mais complexo e que ainda precisa de estudos futuros para melhores esclarecimentos. Atualmente essa temática atrai a atenção de números cada vez maiores de pesquisadores, mas os dados disponíveis são ainda escassos. Os primeiros trabalhos relacionados à detecção de um gene candidato dizem respeito a estudos de associação para testar genes com proteínas codificadas que apresentam relevância fisiológica nos mecanismos que levam ao quadro de sarcopenia.

O polimorfismo do marcador ApaI (G/A) no gene IGF2 (do inglês, *insuline-like growth factor 2*) e sua associação à força de prensão manual foi o tema do estudo de Sayer et al.(2002), que contou com uma amostra composta por 397 homens e 296 mulheres com idade entre 64 e 74 anos, que tiveram força de prensão manual mensurada. Amostras de sangue dos indivíduos foram coletadas para que a extração do DNA e genotipagem fossem realizadas. Os alelos foram codificados em G ou A, dando origem a três grupos: GG, GA e AA. O genótipo GG apresentou força de prensão manual significativamente menor que nos homens de genótipo AA, entretanto, resultados similares não foram encontrados com relação às mulheres.

Folland et al. (2000) estudaram a influência do gene da enzima conversora de angiotensina (ACE) sobre a resposta do músculo quadríceps a um programa de treinamento de força em 33 homens com idade entre 18 e 30 anos. Indivíduos portadores da deleção (D) mostraram resposta ao treinamento significativamente maior que os homocigotos II (inserção).

Roth et al. (2001) examinaram a associação entre os genótipos no gene CNTF (do inglês, *ciliary neutrophic factor*) e fenótipo força muscular em 494 indivíduos saudáveis. Os sujeitos portadores do genótipo G/A apresentaram significativamente mais força que os indivíduos G/G. Esses mesmos autores demonstraram que o polimorfismo FokI no gene receptor de vitamina D (VDR) está associado com a massa livre de gordura de idosos caucasianos (ROTH et al., 2004), enquanto que esses achados não foram similares aos observados pelo nosso grupo de pesquisa em idosas brasileiras (LIMA et al., 2007). Em indivíduos idosos, o polimorfismo no colágeno tipo I alfa1 Sp1 (COL1A1), num estudo conduzido por Van Pottelbergh et al. (2001), se associou a força muscular dos membros superiores. A presença do alelo “s” foi relacionada a menor força de preensão manual e do bíceps. Algumas variações polimórficas do gene da miostatina foram observadas e testadas para o fenótipo força em 286 mulheres, e o alelo R153 foi associado a menor força muscular (SEIBERT et al., 2001).

Em 2004, um grande grupo composto por Universidades Americanas e Irlandesas publicou (THOMPSON et al., 2004) o andamento de um robusto estudo delineado para detectar polimorfismos genéticos que sejam associados com fenótipos musculares na linha de base, bem como alterações induzidas pelo treinamento resistido. O estudo é intitulado “*Functional single nucleotide polymorphisms Associated with Muscle Size and Strength – FAMuSS*” e teve o seu primeiro artigo publicado em 2006, numa associação com o polimorfismo Inserção / Deleção no gene da ECA (PESCATELLO et al., 2006). Os resultados oriundos do estudo certamente ajudarão a esclarecer algumas controvérsias existentes na literatura e/ou a traçar novos caminhos a serem seguidos em futuras investigações.

O periódico do Colégio Americano de Medicina do Esporte, o “*Medicine & Science in Sports & Exercise*” publicava anualmente um apanhado dos polimorfismos genéticos que foram previamente associados à fenótipos relacionados a saúde e performance, incluindo fenótipos musculares. No ano de 2007 a citada revisão não foi publicada, mas recentemente foi lançada uma compilação cobrindo os anos de 2007 e 2008 (BRAY et al., in press – due Jan 2009 in MSSE). Trabalhos como estes são de

grande importância por apresentar o atual contexto da temática e por relatar os principais genes candidatos. Por outro lado, a revisão é restrita a estudos que encontraram associações positivas. Nesse sentido, é também importante que associações negativas sejam publicadas e consideradas pela comunidade científica para melhor retratar o atual estado de conhecimento. Na próxima página é apresentada a tabela relativa à fenótipos musculares da citada publicação.

Possivelmente diversos são os genes que contribuem para fenótipos musculares. A identificação de polimorfismos funcionais que contribuam para fenótipos musculares vai aumentar o conhecimento dos mecanismos fisiológicos que permeiam a sarcopenia. Em adendo, a combinação da informação genética com os fatores de risco ambientais pode ser utilizada para identificar aqueles com risco aumentado e encaminhá-los a programas de prevenção e tratamento. Por outro lado, a identificação desses genes é uma tarefa desafiadora, particularmente devido ao fato de que um outro polimorfismo pode ser uma variável de confundimento para aquele polimorfismo que está sendo estudado (THOMPSON et al., 2004). Resultados conflitantes não são inesperados em estudos de associação, podendo estar relacionado a diferenças de etnia, interações com outros genes ou a definição e método de mensuração do fenótipo (ZMUDA et al., 2000).

The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006–2007 Update

Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 41, No. 1, pp. 34–72, 2009

MOLLY S. BRAY¹, JAMES M. HAGBERG², LOUIS PÉRUSSE³, TUOMO RANKINEN⁴, STEPHEN M. ROTH², BERND WOLFARTH⁵, and CLAUDE BOUCHARD⁴

TABLE 6. Muscular strength and anaerobic phenotypes and association studies with candidate genes.

Gene	Location	No. Subjects	Phenotype	P Value	Reference
<i>AMPD1</i>	1p13	139 men and women	Wingate anaerobic power	0.004	(69)
<i>DIO1</i>	1p32–p33	350 men, >70 yr	Grip strength	0.047	(213)
<i>GDF8</i>	2q32.2	286 women	Hip flexion	0.01	(275)
		55 AA women (subsample of 286)	Overall strength	<0.01	(275)
			Hip flexion	<0.01	
			Knee flexion	<0.01	
<i>ACVR2B</i>	3p22	593 men and women	KE con, sv	0.04	(332)
<i>MYLK</i>	3q21	157 men and women	Isometric strength	0.019	(38)
			Δ Elbow flexor strength after ecc exercise	<0.05	
<i>NR3C1</i>	5q31	158 men, 13–36 yr	Arm strength	<0.05	(319)
			Leg strength	<0.05	
<i>TNF</i>	6p21.3	214 men and women, ≥60 yr	Δ Stair-climb time	0.007	(197)
<i>CFTR</i>	7q31.2	97 CF patients	Peak anaerobic power	<0.05	(277)
<i>CNTFR</i>	9p13	465 men and women	KE ecc, sv	<0.05	(256)
		493 men and women	KE ecc, fv	<0.05	
			KF con, sv	0.04	(49)
			KF con, fv	<0.02	
			KF isometric	<0.04	
			KE isometric	0.02	
<i>IGF2</i>	11p15.5	397 men, 64–74 yr	Grip strength	0.05	(268)
		239 women, 20–94 yr	Elbow flexor con	<0.05	(272)
			Elbow flexor ecc	<0.05	
			KE con, sv	<0.05	
			KE con, fv	<0.05	
		151 men and women	Δ Elbow flexor isometric strength aff ecc exercise	<0.05	(59)
<i>CNTF</i>	11q12.2	494 men and women	KE con, fv	<0.05	(257)
			KE ecc	<0.05	
			KF con	<0.05	
			KF con	<0.05	
			KF ecc	<0.05	
<i>ACTN3</i>	11q13–q14	363 women, 70–79 yr	Handgrip strength	<0.006	(13)
		355 women, <40 yr	Baseline isometric strength	<0.05	(37)
			Δ 1RM	<0.05	
		507 boys, 11–18 yr	40-m sprint	0.003	(184)
		86 women, 50–85 yr	Relative peak power	<0.01	(56)
		48 women, 50–85 yr	Relative peak power response to strength training	0.02	
		90 men, 18–29 yr	KE con, fv	0.04	(322)
<i>VDR</i>	12q13.11	501 PM women	Grip and quadriceps strength	<0.01	(82)
		175 women, 20–39 yr	KF isokinetic torque	<0.05	(86)
		302 men, >50 yr	KE isometric torque	<0.05	(258)
		493 men and women	KE isometric	<0.05	(342)
		109 young Chinese women	Elbow flexor con	<0.04	(334)
			KE ecc	<0.01	
			KF con, fv	0.03	
<i>IGF1</i>	12q22–q23	67 men and women	KE 1RM	0.02	(140)
<i>BDKRB2</i>	14q32.1	110 COPD patients	KE isometric strength	<0.01	(107)
<i>COL1A1</i>	17q21.3–q22.1	273 men (71–86 yr)	Grip strength	0.03	(318)
			Biceps strength	0.04	
<i>ACE</i>	17q23	33	Δ KE isometric strength	<0.05	(71)
		83 PM women	Specific muscle strength of adductor pollicis	0.017	(348)
		103 COPD patients	KE maximal strength	<0.05	(108)
			KE twitch force	<0.05	
		81 men	KE isometric strength	0.026	(338)
		479 girls, 11–18 yr	Handgrip strength	<0.001	(182)
			Vertical jump height	<0.001	
		631 men and women	Elbow flexor isometric strength response to training	<0.01	(216)
		62 men and women	Discriminant analysis, including isometric force and contraction velocity	0.03	(328)
<i>RETN</i>	19p13.2	482 men and women	Δ 1RM	0.03	(221)
			Δ Isometric strength	0.03	

PM, postmenopausal; Δ, training response; KE, knee extensor; KF, knee flexor; con, concentric; ecc, eccentric; sv, slow velocity (0.52 rad·s⁻¹); fv, fast velocity (3.14 rad·s⁻¹); AA, African American; CF, cystic fibrosis.

3.3.5. Sistema renina angiotensina

O sistema renina angiotensina (SRA) corresponde a um complexo sistema hormonal cujo papel fundamental está relacionado com o controle da pressão arterial e homeostasia hidroeletrolítica do organismo. A maioria dos efeitos do SRA são mediados, classicamente, pela substância ativa denominada de angiotensina II. Nesse sentido, o primeiro componente da cascata bioquímica do SRA é a renina, a qual corresponde a uma enzima proteolítica sintetizada e estocada nas células justaglomerulares localizadas nas artérias renais aferentes. Os principais estímulos para liberação dessa enzima incluem a hipoperfusão renal, produzida por hipotensão ou redução da volemia, aumento da atividade nervosa simpática e a queda da concentração de NaCl. A renina cliva seu substrato específico, o angiotensinogênio, gerando a angiotensina I. Este é posteriormente convertido em angiotensina II devido à ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). A ECA também faz parte do sistema calcireína-cinina, inativando a bradicinina. A bradicinina e a angiotensina II apresentam efeitos opostos sobre o tônus vascular. Nesse sentido, a ECA degrada a bradicinina, um vasodilatador que afeta favoravelmente a função endotelial (PESCATELLO et al. 2006). A figura 1 apresenta uma ilustração do papel da ECA no SRA e no sistema calcireína-cinina.

A ligação da angiotensina II a seus receptores localizados na membrana plasmática provoca, dentre outros eventos biológicos, vasoconstrição periférica. De fato, o papel do SRA no controle do volume sanguíneo e da pressão arterial é bem estabelecido. Por outro lado, pouco é conhecido acerca do SRA local no controle das respostas de crescimento de diversos tecidos. Evidências de estudos experimentais suportam a idéia de que a ativação local do SRA está estritamente relacionada com o desenvolvimento da hipertrofia músculo cardíaco (SAKATA et al., 2001) e do músculo esquelético (WESTERKAMP et al., 2004).

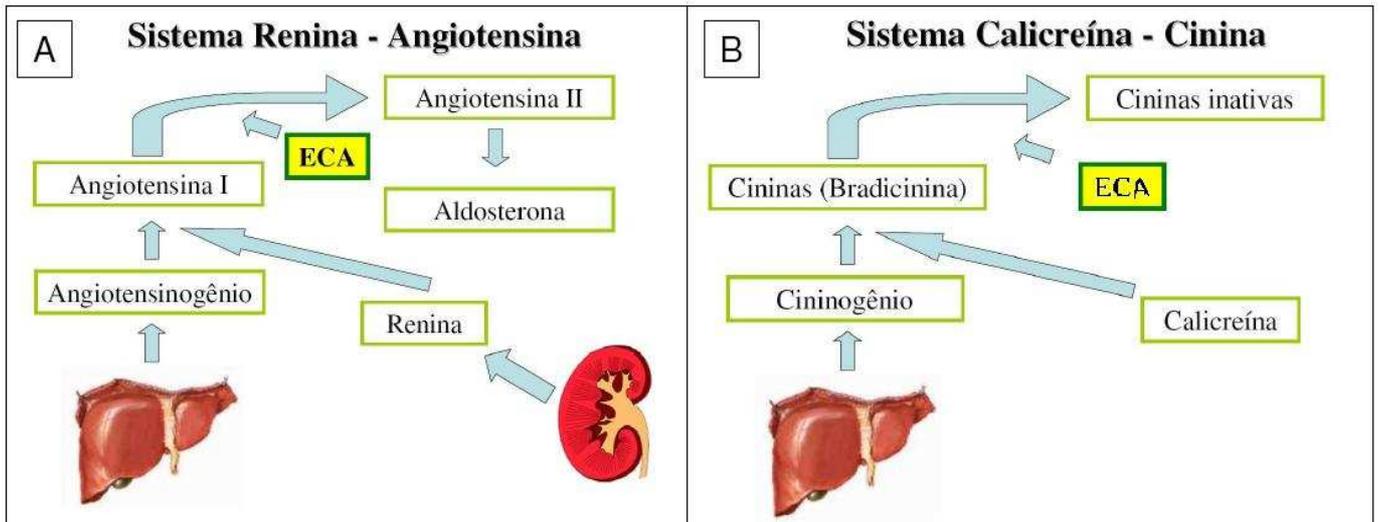


Figura 1. Representação ilustrativa do papel da enzima conversora de angiotensina (ECA) no sistema renina-angiotensina (A) e caliceína-cinina (B).

3.3.6. Relação entre SRA e fenótipos musculares

O SRA local tem sido demonstrado no miocárdio, nos músculos lisos e no músculo esquelético (FOLLAND et al., 2000). Além de potente vasoconstrictora, a expressão da ECA pode também modular o processo de crescimento tecidual, pois tem sido sugerido que tanto a angiotensina II como as cininas apresentam papel de regulação do crescimento (FOLLAND et al., 2000). De fato, Geisterfer et al. (1988) exploraram a hipótese de que a Angiotensina II seja um importante regulador do crescimento muscular, mais especificamente, a proliferação e a hipertrofia das células musculares. Embora esses autores tenham observado que a Angiotensina II não induziu proliferação celular, eles relataram que a Angiotensina II promoveu significativa hipertrofia em cultura após quatro dias de tratamento. O estudo concluiu que a angiotensina II é um potente agente hipertrófico embora seu efeito sobre a atividade mitótica não tenha sido observado, sugerindo um importante mecanismo no controle da hipertrofia muscular, mas não da hiperplasia. Nesse mesmo sentido, Williams et al. (2005) delinearam um estudo com o propósito de avaliar a correlação entre a ECA circulante com a força muscular do quadríceps em 81 homens destreinados. Os autores relataram que a atividade da ECA circulante apresentou-se significativamente correlacionada com a

força isométrica e também com a força isocinética, suportando prévias evidências do papel da ECA na regulação da força muscular de humanos.

Embora a existência do SRA local no músculo esquelético seja bem aceita pela comunidade científica, pouco se sabe sobre seu real papel na perda de força e massa muscular característica do envelhecimento. Esses achados introduzem o gene da ECA como candidato em estudos relacionados a fenótipos musculares, porém, futuros estudos são necessários para obtenção do conhecimento sobre o papel de variantes genéticas neste gene sobre a perda de massa e força muscular que acompanha o avançar da idade. Nesse sentido, o polimorfismo inserção/deleção vem sendo extensamente empregado em diversos estudos, os quais sugerem diferença na atividade da ECA entre os diferentes genótipos (RIGAT et al., 1990).

3.3.7. Polimorfismo I/D do gene da ECA

O gene da ECA está localizado do cromossomo 17 do genoma humano e uma variação genética vem sendo amplamente utilizada em estudos de associação. Esta variação corresponde a inserção (alelo I) ou deleção (alelo D) de 287 pares de base no intron 16. Indivíduos portadores de deleção nos dois cromossomos (genótipo DD) parecem apresentar atividade da ECA plasmática mais elevada quando comparados aos demais genótipos (RIGAT et al., 1990). A figura 2 apresenta a representação esquemática do gene da ECA com a respectiva localização do polimorfismo II/DD.

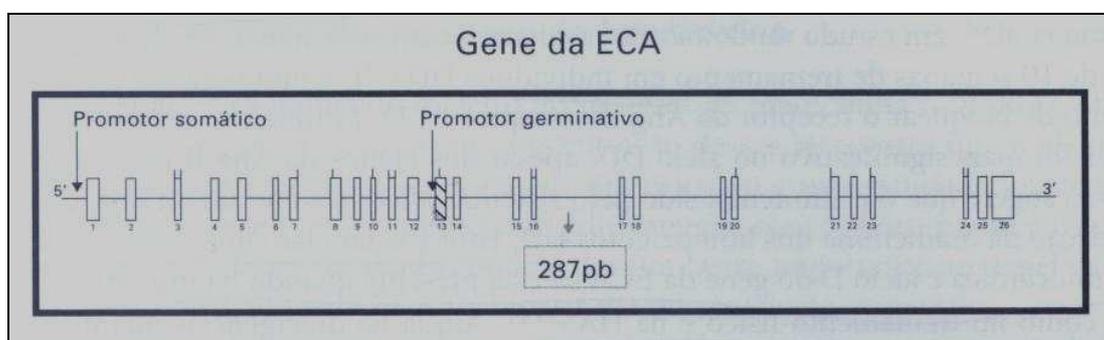


Figura 2. Representação esquemática do gene da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) com a localização (Intron 16) do polimorfismo I/D.

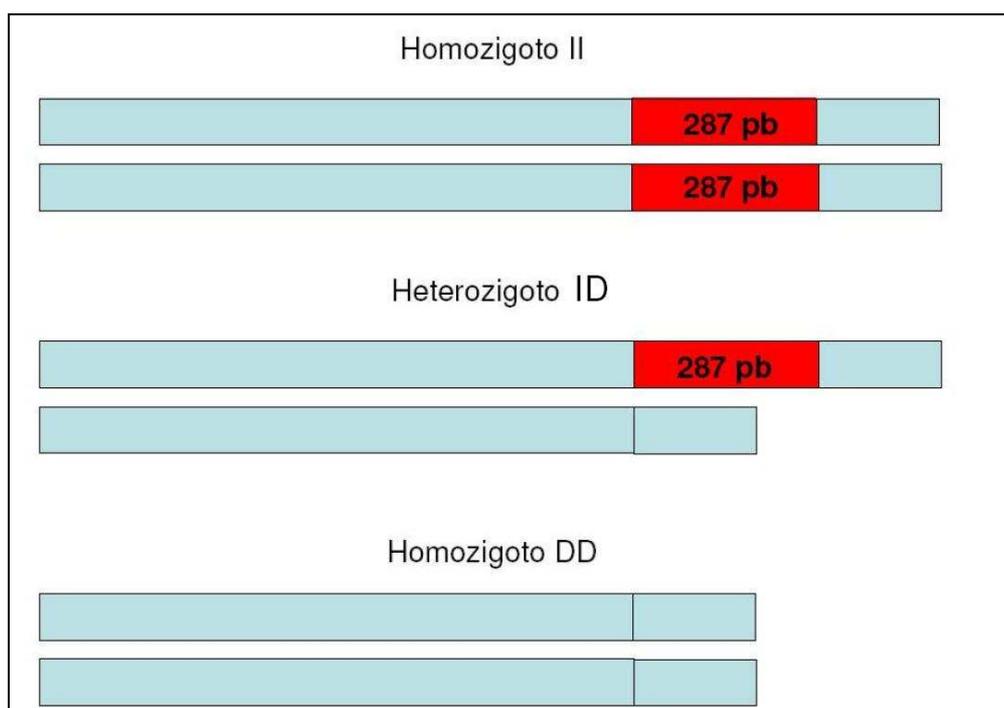


Figura 3. Representação esquemática do polimorfismo inserção / deleção no intron 16 do gene da ECA.

3.3.8. Fenótipos musculares e o polimorfismo I/D do gene da ECA

Devido a implicação na atividade da ECA e a sua presença no tecido muscular, alguns estudos objetivaram examinar a associação entre o polimorfismo I/D no gene da ECA com fenótipos musculares. Por exemplo, Hopkinson et al. (2004) genotiparam uma coorte de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica para o polimorfismo I/D do gene. É consenso na literatura que pacientes portadores da mencionada patologia apresentam disfunção muscular, embora os mecanismos explicativos não sejam totalmente conhecidos. Dessa forma, Hopkinson et al. objetivaram verificar se os genótipos da ECA estariam associados com a força muscular desta população. Esses autores observaram que os pacientes portadores do genótipo DD apresentaram força muscular do quadríceps significativamente maior quando comparados aos demais genótipos, sugerindo uma melhor preservação da função muscular neste grupo, entretanto, os autores ressaltam a necessidade de futuros estudos para clarear os mecanismos que norteiam esses achados.

Em um estudo um pouco mais recente, Pescatelo et al. (2006) genotiparam para o polimorfismo em questão 631 indivíduos (idade média de $24,2 \pm 0,2$ anos) dos quais

42% eram homens e 58% mulheres. Os autores relataram que a frequência alélica estava no equilíbrio de Hardy-Weinberg. A contração voluntária máxima foi mensurada bem como o volume muscular (ressonância magnética), entretanto, nem força nem massa muscular diferiram significativamente entre os grupos genotípicos. Esses achados corroboram um estudo prévio de Folland et al. (2000) também conduzido com sujeitos jovens (18 a 30 anos de idade) em que diferentes índices de força muscular não diferiram significativamente entre os fenótipos. .

Woods et al. (2001) examinaram a influência do polimorfismo I/D do gene da ECA sobre a resposta muscular a uma intervenção baseada na reposição hormonal em mulheres pós-menopausadas. Esses autores reportaram que as mulheres portadoras do alelo I apresentaram maior ganho de força muscular em decorrência da intervenção, achado que foi atribuído à menor atividade enzimática característica deste genótipo.

3.3.9. O polimorfismo I/D do gene da ECA e resposta ao treinamento resistido

O maior conhecimento acerca do papel do SRA no músculo esquelético despertou o interesse não só da associação de polimorfismos com fenótipos musculares, mas também a associação com a resposta a determinados tratamentos. Tem sido reportado que o alelo - I do gene da ECA é mais comum em atletas de endurance e é mais responsivo a este tipo de treinamento quando comparado ao alelo - D (MONTGOMERY et al., 1998; MYERSON et al., 1999). Foi claramente apresentado no item 3.3.1.1. que o treinamento resistido constitui uma importante intervenção em aprimorar o sistema muscular de indivíduos idosos, porém, pouco se estudou a respeito da resposta dos diferentes genótipos da ECA a esse tipo de exercício.

Folland et al. (2000) foram os primeiros a investigar a interação entre os genótipos da ECA com a resposta ao treinamento resistido. Para tal, os autores aplicaram 9 semanas de treinamento em 33 homens saudáveis e observaram uma significativa interação entre os genótipos, com os portadores do alelo D apresentando maiores ganhos de força muscular. Contrariamente, Williams et al. (2005) não observaram qualquer interação entre o polimorfismo I/D com a resposta de força muscular ao treinamento resistido, enquanto que Thomis et al. (2004) reportaram significância limítrofe para melhor resposta de força nos portadores do alelo I, mas não

encontraram associação entre os genótipos com a resposta de massa muscular. Claramente, os supracitados estudos não apresentam resultados consensuais.

Em um estudo envolvendo uma extensa amostra de jovens (631 indivíduos), Pescatello et al. (2006) examinaram a associação entre o polimorfismo I/D no gene da ECA com a resposta a 12 semanas de treinamento resistido unilateral. O treinamento foi imposto a um dos membros superiores enquanto que o membro contra-lateral serviu de controle. Os autores relataram que todas as mensurações de força e massa muscular aumentaram significativamente em toda a amostra e em todos os três genótipos (DD, ID e II). A contração voluntária máxima absoluta ajustada aumentou significativamente mais nos carregadores do alelo I quando comparados aos portadores do genótipo DD. Entretanto, os aumentos para uma repetição máxima e volume muscular não diferiram entre os genótipos.

Conforme exposto nos parágrafos anteriores, alguns estudos têm sido conduzidos com o intuito de examinar a associação entre o polimorfismo ID com a resposta a um programa de treinamento resistido, em diferentes populações. Porém, vale a pena ressaltar a necessidade de examinar essas alterações em indivíduos idosos, já que constitui uma população que sabidamente se beneficiam sobremaneira com este tipo de intervenção. Após uma vasta revisão de literatura, apenas dois trabalhos se preocuparam em abordar essa temática, os quais foram publicados recentemente (CHARBONNEAU et al., 2008; GIACCAGLIA et al., 2008). Charbonneau et al. (2008) examinaram 86 homens e 139 mulheres inativos (idade compreendida entre 50 e 85 anos; média de 62 anos) os quais foram submetidos a 10 semanas de treinamento resistido unilateral para os extensores do joelho. Similarmente ao estudo de Pescatello et al. (2006), o membro contra-lateral serviu como controle. Os resultados apresentaram que a massa livre de gordura foi maior nos portadores do genótipo DD quando comparado ao II, sendo esse achado observado nos homens, mas não nas mulheres. Já o volume muscular, avaliado por meio da tomografia computadorizada, foi maior no DD vs. II para ambos os sexos. Em relação à resposta ao treinamento resistido, todos os genótipos aumentaram força (1-RM) e volume, porém, sem diferenças significativas entre eles.

O outro estudo envolvendo idosos (idade maior ou igual a 60 anos) foi conduzido por Giaccaglia et al. (2008). Metade dos participantes teve a força muscular concêntrica do quadríceps avaliada por meio de um dinamômetro isocinético a uma velocidade de 30° por segundo. O fato de apenas metade da amostra ter sido submetida à avaliação de força não ficou claro e constitui um ponto negativo do estudo. A

intervenção constituiu de exercícios aeróbios e resistidos, o que torna inviável extrapolar os resultados para uma intervenção restrita ao treinamento resistido. Adicionalmente, a maior parte da intervenção foi realizada a distância, ou seja, os voluntários praticavam os exercícios por conta própria. Os resultados apresentaram que não houve associação do polimorfismo na linha de base do estudo com a força muscular, mas que os portadores do genótipo DD apresentaram maiores ganhos que os demais. Vale ressaltar que apenas 9 voluntários I/I, 12 I/D e 8 D/D foram reavaliados para força muscular após o programa.

Devido ao limitado número de evidências e resultados controversos nos disponíveis estudos, futuras investigações são necessárias para examinar a influência do genótipo I/D no gene da ECA nas adaptações de força e massa muscular a uma intervenção composta por treinamento resistido. Apenas dois estudos examinaram a associação entre a variante genética em questão com a massa e força muscular e resposta desses fenótipos a um programa de treinamento resistido, entretanto, nenhum estudo prévio avaliou tal resposta a um típico programa de treinamento resistido, ou seja, é necessário que futuros estudos pensem em validade ecológica. Para uma melhor compreensão por parte do leitor, o presente documento apresenta a seguir um breve resumo de alguns dos artigos supracitados. Os estudos são apresentados em ordem crescente no que se refere ao ano de publicação.

Experimental **Physiology**

Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload

J Folland, B Leach, T Little, K Hawker, S Myerson, H Montgomery and D Jones

Exp Physiol 2000;85;575-579

- **Objetivo:** Examinar os efeitos dos genótipos do gene da ECA na alteração da força do quadríceps induzida por um programa de treinamento resistido;

- **Amostra:** 33 voluntários homens e saudáveis (18 a 30 anos; média de 21,4 ± 0,5 anos);

- **Distribuição genotípica:** II (18,2%), ID (51,5%) e DD (30,3%). Os autores não mencionaram se a distribuição dos genótipos diferiu do esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg;

- **Principais resultados:** Os portadores do alelo D apresentaram maiores ganhos de força quando comparados aos portadores do genótipo II, porém, nenhuma diferença foi observada na linha de base;

- **Comentários:** Foi o primeiro estudo delineado para avaliar a interação entre o polimorfismo I/D no gene da ECA com resposta ao treinamento resistido. O tamanho da amostra constituiu um ponto fraco.

ORIGINAL ARTICLE

Martine A. I. Thomis · Wim Huygens · Sofie Heuninckx
Monique Chagnon · Hermine H. M. Maes
Albrecht L. Claessens · Robert Vlietinck
Claude Bouchard · Gaston P. Beunen

Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training

- **Objetivos:** Investigar a associação entre dois genes candidatos (miostatina e ECA) com a força e massa muscular em resposta ao treinamento de força;
- **Amostra:** 57 indivíduos jovens ($22,4 \pm 3,7$ anos);
- **Treinamento resistido:** Treinamento dos flexores do cotovelo (5 séries) por 10 semanas;
- **Distribuição genotípica:** II (15,8%), ID (49,1%) e DD (35,1%). A distribuição estava no equilíbrio de Hardy-Weinberg;
- **Principais resultados:** Na maioria das análises realizadas não houve diferença entre os genótipos na linha de base nem em resposta dos fenótipos ao programa de treinamento resistido. Ao comparar a resposta entre os portadores e não portadores do alelo D, foi observado que os portadores do alelo D apresentaram uma tendência ($P = 0,057$) a menor ganho de torque quando comparados aos não portadores;
- **Comentários:** Os autores concluíram que não observaram qualquer evidência de maior resposta do músculo esquelético ao treinamento resistido em portadores do alelo D, portanto, negando a hipótese do estudo.

Angiotensin Converting Enzyme Genotype and Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nicholas S. Hopkinson, Annabel H. Nickol, John Payne, Emma Hawe, William D.-C. Man, John Moxham, Hugh Montgomery, and Michael I. Polkey

Respiratory Muscle Laboratory, Royal Brompton Hospital; Department of Cardiovascular Genetics, Rayne Institute; and Respiratory Muscle Laboratory, Guy's King's and St Thomas' School of Medicine, King's College Hospital, London, United Kingdom

Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 395–399, 2004

- **Objetivos:** Verificar a associação entre o polimorfismo I/D no gene da ECA com a força muscular isométrica do quadríceps;

- **Amostra:** 103 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica ($64,1 \pm 9,1$ anos) e 101 indivíduos controle ($64,1 \pm 9,1$ anos);

- **Distribuição genotípica:** Os autores não apresentaram a distribuição genotípica, mas relataram que esta se mostrou consistente com o equilíbrio de Hardy-Weinberg;

- **Principais resultados:** Entre os portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica, os portadores do genótipo DD apresentaram índices da força do quadríceps significativamente superiores aos portadores do genótipo II. No grupo controle nenhuma associação foi observada;

- **Comentários:** Um elegante estudo em que foram apresentadas as primeiras evidências (e talvez únicas) de que os indivíduos portadores do genótipo II e de doença pulmonar parecem estar mais propensos à perda de força muscular. Os autores sugeriram como aplicação prática que um programa de treinamento resistido deva ser priorizado nesses indivíduos.

ACE ID Genotype and the Muscle Strength and Size Response to Unilateral Resistance Training

Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 38, No. 6, pp. 1074–1081, 2006.

LINDA S. PESCATELLO¹, MATTHEW A. KOSTEK¹, HEATHER GORDISH-DRESSMAN², PAUL D. THOMPSON³, RICHARD L. SEIP³, THOMAS B. PRICE^{3,4}, THEODORE J. ANGELOPOULOS⁵, PRISCILLA M. CLARKSON⁶, PAUL M. GORDON⁷, NIALL M. MOYNA⁸, PAUL S. VISICH⁹, ROBERT F. ZOELLER¹⁰, JOSEPH M. DEVANEY², and ERIC P. HOFFMAN²

¹School of Allied Health, University of Connecticut, Storrs, CT; ²Research Center for Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington, DC; ³Division of Cardiology, Hartford Hospital, Hartford, CT; ⁴Department of Diagnostic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; ⁵Center for Lifestyle Medicine and Department of Health Professions, University of Central Florida, Orlando, FL; ⁶Department of Exercise Science, University of Massachusetts, Amherst, MA; ⁷Division of Exercise Physiology, West Virginia University, Morgantown, WV; ⁸Department of Sport Science and Health, Dublin City University, Dublin, IRELAND; ⁹Human Performance Laboratory, Central Michigan University, Mount Pleasant, MI; and ¹⁰Department of Exercise Science and Health Promotion, Florida Atlantic University, Davie, FL

- **Objetivos:** Examinar a influencia do genótipo I/D no gene da ECA com adaptações de força e massa muscular a doze semanas de treinamento resistido unilateral;

- **Amostra:** Compuseram a mostra 631 indivíduos (24,2 ± 0,2 anos) sendo 42% homens e 58% mulheres;

- **Distribuição genotípica:** II (23,1%), ID (46,1%) e DD (30,8%). A distribuição estava no equilíbrio de Hardy-Weinberg;

- **Principais resultados:** Na linha de base, não foram observadas diferenças significativas para força ou massa muscular entre os genótipos, sendo esse achado válido para o membro treinado e para o não treinado. Força e massa muscular aumentaram na amostra toda e em todos os genótipos para o membro treinado, porém, a alteração de contração voluntária máxima foi maior no genótipo I/I quando comparado ao D/D. Ademais, o grupo I/I perdeu volume muscular do membro não treinado enquanto que os demais genótipos não;

- **Comentários:** Esta foi a primeira publicação de um grande projeto voltado para a identificação de polimorfismos genéticos com fenótipos musculares, o qual é denominado “*Functional Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Human Muscle Size and Strength - FAMuSS*”. O tamanho constitui um ponto forte do estudo o que confere um alto poder estatístico. Os autores mencionam que o desafio futuro é identificar a interação entre as polimorfismos que expliquem uma maior proporção da variação inter-individual de características musculares.

ACE Genotype and the Muscle Hypertrophic and Strength Responses to Strength Training

Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 40, No. 4, pp. 677–683, 2008.

DAVID E. CHARBONNEAU¹, ERIK D. HANSON¹, ANDREW T. LUDLOW¹, MATTHEW J. DELMONICO^{1,2}, BEN F. HURLEY¹, and STEPHEN M. ROTH¹

¹Department of Kinesiology, School of Public Health, University of Maryland, College Park, MD; and ²Department of Kinesiology, University of Rhode Island, College of Human Science and Services, Kingston, RI

- **Objetivos:** Investigar a associação do genótipo da ECA com fenótipos musculares antes e após 10 semanas de treinamento resistido unilateral (extensão de joelhos);

- **Amostra:** 86 homens e 139 mulheres inativos, idade compreendida entre 50 e 85 anos (média = 62 anos);

- **Distribuição genotípica:** II (18,7%), ID (30,7%) e DD (50,7%). A distribuição dos genótipos desviou do equilíbrio de Hardy-Weinberg, entretanto, os autores repetiram a genotipagem e confirmaram a precisão;

- **Principais resultados:** Na linha de base, não foram observadas diferenças significativas 1-RM entre os genótipos. Os portadores do genótipo D/D demonstraram valores significativamente superiores de volume muscular quando comparados aos portadores do genótipo I/I. Embora 1-RM e volume muscular tenham aumentado em todos os genótipos, não houve diferença de magnitude dessas adaptações entre os grupos;

- **Comentários:** Os autores concluem que o polimorfismo I/D no gene da ECA não é um grande determinante da resposta muscular ao treinamento resistido mas que pode apresentar um papel modesto no volume muscular na linha de base. Na avaliação do autor da presente tese, o estudo de Charbonneau et al. Apresentou um design interessante, porém, ainda são necessários estudos que implementem como intervenção o treinamento resistido comumente aplicado em academias e clubes, que consiste em exercitar os principais grupos musculares e não um determinado grupo realizado de forma unilateral.

Interaction between Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Genotype and Exercise Training on Knee Extensor Strength in Older Individuals

Int J Sports Med 2008; 29: 40 – 44

Authors

V. Giaccaglia¹, B. Nicklas^{2,3}, S. Kritchevsky², J. Mychalecky^{2,3}, S. Messier⁴, E. Bleecker³, M. Pahor⁵

Affiliations

¹ Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, United States

² Department of Internal Medicine, WFUSM, Winston-Salem, United States

³ Genomics Center, WFUSM, Winston-Salem, United States

⁴ Department of Health and Exercise Science, Wake Forest University, Winston-Salem, United States

⁵ Department of Aging and Geriatric Research, Univ. of Florida, Winston-Salem, United States

- **Objetivos:** Determinar se os genótipos I/D do gene da ECA influenciam a função física na linha de base e em resposta a 18 meses de treinamento resistido e aeróbio, em idosos;

- **Amostra:** 213 indivíduos idosos de ambos os sexos;

- **Distribuição genotípica:** II (23%), ID (39%) e DD (38%). A distribuição estava no equilíbrio de Hardy-Weinberg;

- **Principais resultados:** Na linha de base, não foram observadas diferenças significativas para nenhum dos testes funcionais realizados. Os testes envolveram caminhada de 6 minutos, força do quadríceps e score de incapacidade física relatado. Adicionalmente, os autores relataram que os portadores do genótipo D/D apresentaram maiores ganhos de força com a intervenção;

- **Comentários:** Embora os autores tenham apresentado melhores ganhos no genótipo D/D, apenas uma pequena parte da amostra (N = 29) pode ser submetida à avaliação da força isocinética após a intervenção. O treinamento resistido consistiu de extensão e flexão de joelhos, flexão plantar e “step up”.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Amostra

As voluntárias eram residentes no Distrito Federal e participantes de um Projeto social desenvolvido pela Universidade Católica de Brasília denominado Geração de Ouro. As participantes foram convidadas a ingressar no presente estudo através de ligações telefônicas, nas quais era exposto um breve panorama da investigação. Inicialmente cerca de 500 ligações foram realizadas das quais 300 aceitaram em participar. As principais causas que levaram à falta de êxito dos demais convites incluíram alteração do número telefônico, doença e falta de interesse. Após aplicação dos critérios de exclusão, um total de 246 voluntárias (idade média de 66.51 ± 6.37 anos) compuseram a amostra. A presente investigação adotou em seu delineamento os seguintes critérios de exclusão:

- Mulheres que não tenham nacionalidade brasileira;
- As que são incapazes de caminhar sem a assistência de uma outra pessoa;
- Possuir prótese unilateral ou bilateral de quadril;
- Possuir prótese metálica;
- Tabagismo;
- Desordem metabólica ou endócrina que sabidamente afeta o sistema muscular;
- Apresentem anormalidade de condução ou perfusão cardíaca que contra-indique a prática de atividades físicas.

Para o estudo da resposta ao treinamento resistido, 90 das voluntárias participantes do estudo de transversal foram submetidas a 24 semanas de treinamento resistido conforme protocolo detalhadamente descrito adiante. Para tal, as participantes deveriam estar há pelo menos seis meses sem realizar exercícios físicos regularmente e freqüentar no mínimo 75% das sessões de treinamento. Um grupo de 79 idosas (GE) completaram o protocolo de treinamento satisfatoriamente, sendo as demais excluídas das análises devido há freqüência inferior a 75%, mudança de endereço, cirurgia de urgência e problemas familiares. Adicionalmente, 75 voluntárias foram reavaliadas após as 24 semanas para compor o grupo controle (GC) (Figura 4). A ambos os grupos foi solicitado que não alterassem suas rotinas diárias habituais durante o período do estudo,

exceto pela inclusão do TR no GE. Todas as participantes responderam um questionário para obtenção de informações concernentes a histórico médico, tratamento de reposição hormonal, tabagismo, referida e cidade de nascimento (Anexo).

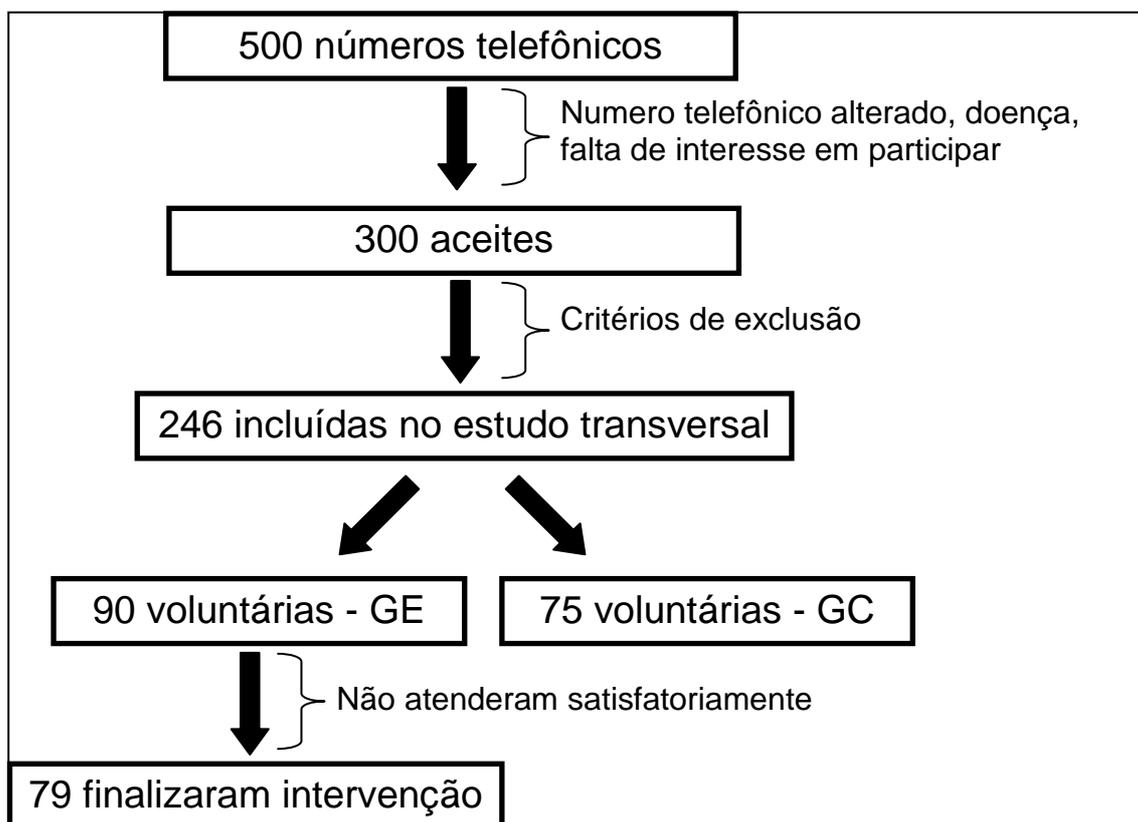


Figura 4. Fluxograma esquemático do recrutamento da amostra e da divisão do grupo experimental (GE) e grupo controle (GC).

4.2. Cuidados Éticos

Dadas as características funcionais e fisiológicas do gene estudado, avalia-se que os dados obtidos não terão impacto negativo sobre o indivíduo, a família, ou meio em que ele vive. Entretanto, os dados coletados têm caráter confidencial, com acesso restrito aos pesquisadores responsáveis a ao próprio indivíduo, podendo este retirar seus dados dos bancos de armazenamento a qualquer momento.

Antes do início da coleta de dados, foi dada entrada na solicitação de aprovação do projeto junto ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Católica de Brasília.

Aproximadamente quatro meses mais tarde, após alguns ajustes no projeto, o comitê de ética aprovou o protocolo utilizado na metodologia sob o ofício CEP/UCB No 024/2007 (Anexo).

Cada voluntário foi convidado a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo), o qual continha todas as informações sobre o estudo, tais como vantagens e desvantagens do protocolo, o seu significado, e o possível uso dos resultados. Aos sujeitos, coube autorizar ou não o armazenamento e utilização dos dados e materiais coletados para finalidade de pesquisa. A autorização se deu através de uma assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados estão mantidos em propriedade do pesquisador, na Universidade Católica de Brasília.

As informações obtidas neste experimento, por meio dos resultados de todos os testes, poderão ser utilizadas como dados de pesquisa científica, podendo ser publicados e divulgados em revistas científicas especializadas, sendo resguardada a identidade de todos os participantes.



Figura 5. Figura ilustrativa da assinatura do termo de compromisso livre e esclarecido.

4.3 Caracterização dos níveis de atividade física das participantes

Para verificar os níveis habituais de atividade física de cada uma das participantes, foi utilizada a versão longa do IPAQ (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*) (Anexo). O questionário foi administrado em entrevistas “face a face”, conforme recomendação de uso em países em desenvolvimento. O IPAQ foi desenvolvido como um instrumento para monitorar, de forma padronizada, a atividade e inatividade física em diversos países do Mundo (CRAIG et al., 2003), tendo a Organização Mundial de Saúde provido o devido suporte. O modelo usado no presente estudo foi a tradução oficial em português da versão curta (disponível no site www.celafiscs.com.br), previamente validada para a população brasileira (MATSUDO et al., 2001). A avaliação leva em consideração a duração e frequência das atividades físicas realizadas em uma semana, considerando-se apenas sessões superiores a 10 minutos contínuos. Os resultados do questionário possibilitam a divisão em quatro categorias: sedentários, insuficientemente ativos, ativos e muito ativos.

4.4 Extração de DNA e genotipagem

Foi realizada coleta de amostra sanguínea de todas as participantes através da veia antecubital, procedimento que foi realizado por uma enfermeira devidamente treinada. O material biológico foi colhido em tubos vacutainer estéreis contendo anticoagulante EDTA, sendo extraído um volume de 3 a 5 ml de sangue. O DNA genômico de alto peso molecular será extraído dos leucócitos periféricos utilizando-se o método “salting out” (MILLER et al., 1988).

Os procedimentos de extração envolveram basicamente três passos:

a) Quebra das células com remoção das membranas lipídicas por meio da adição de um tampão com detergente. A solução usado no procedimento foi denominado Tampão A, composto por sacarose (0.32 M), Tris-HCl (10 mM, pH 7.6), MgCl₂ (5 mM) e o detergente não iônico Triton X 100 (1 %). Após a homogeneização do sangue, um volume inicial de 750 µl foi depositado em um microtubo de 1,5 ml. Adicionou-se 750 µl do Tampão A, sendo o material centrifugado a 2.500 rpm por 20 minutos para condensação do pellet, com descarte posterior do sobrenadante.

b) Remoção das proteínas celulares e histonas ligadas ao DNA por meio da adição de uma protease, precipitação com sódio e procedimento de extração com fenol - o pellet foi suspenso em um composto denominado Tampão B (25mM de EDTA com pH 8.0 e 75mM de NaCl), sendo adicionados o SDS (sodium dodecyl sulfate) a 10% e proteinase K (10 mg/ml). Em seguida, os tubos foram incubados a 37°C durante uma hora para ativação das enzimas. Após a incubação foi adicionado NaCl (6 M) para precipitar o DNA, seguido de uma nova centrifugação da mistura com a finalidade de precipitar impurezas no fundo dos tubos.

c) Precipitação do DNA em álcool – transferiu-se o sobrenadante obtido no item anterior e foi adicionado etanol absoluto, na proporção de duas vezes o volume contido no tubo. Misturou-se por inversões cuidadosas, sendo nesse momento possível a visualização da precipitação do DNA. Foi realizada outra centrifugação com a finalidade de aderir o DNA no fundo dos microtubos, descartando-se em seguida o sobrenadante com cuidado para não perder o pellet. Após a evaporação completa do etanol, foram adicionados 300 µl de TE para conservação do DNA.

Os sítio polimórfico foi amplificado através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*). Essa técnica permite que um fragmento específico da molécula de DNA seja amplificado milhares de vezes em poucas horas. A técnica implica na utilização de fragmentos de DNA fita simples (iniciadores) que delimitam a região a ser amplificada. A técnica de PCR é baseada na capacidade da enzima *Taq* polimerase não ser inativada em temperaturas elevadas que promovem normalmente a desnaturação do DNA. O fato ocorre pois a enzima é extraída de uma bactéria que vive em altas temperaturas denominada *Thermus Aquaticus*, tem característica termoestável, sendo de grande importância uma vez que a reação se processa em diferentes ciclos de temperaturas. O MgCl₂ favorece o estímulo da *Taq* polimerase e os dNTPs conferem maior reprodutibilidade à reação.

Os iniciadores para a PCR foram previamente desenhados com base no estudo de Zhao et al. (2003) e foram os seguintes:

- Iniciador direto (Primer forward) 5' - CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT - 3'
- Iniciador reverso (Primer reverse) 5' - GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT - 3'

Brevemente, a PCR foi realizada em um volume final de 12,5 µl, seguindo o seguinte protocolo: 1,25 µl de Tampão 10x, 1,25 µl de dNTPs 2,5 mM, 0,8 µl de BSA 2,5 mg/µl, 0,25 µl de MgCl₂ 50 µM, 0,32 µl de uma mistura de iniciadores direto e

reverso 10 μM , 0,1 μl de Taq DNA Polimerase 5 U/ μl , 2 μl de DNA 5 ng/ μl e água deionizada ultra-pura em quantidade de 6,53 μl , para completar 12,5 μl . Após o preparo, a reação foi colocada em um termociclador (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), alternando as temperaturas de 95, 55 e 72 graus Celsius com o intuito de promover, respectivamente, a desnaturação do DNA (separação da fitas devido ao rompimento das pontes de hidrogênio), o anelamento dos iniciadores às fitas simples de DNA, e a incorporação dos dNTPs às novas fitas de DNA. Especificamente, o programa utilizado adotou a seguinte variação de temperatura: 05 minutos a 95°C; 29 ciclos consistidos de 30 segundos a 95°C, 30 segundos a 55°C e 30 segundos a 72°C; 10 minutos a 72°C; e manutenção da temperatura em 10°C até a reação ser retirada do termociclador.

Cada uma das amostras foi classificada em um dos três possíveis genótipos para o polimorfismo da ECA, sendo dois de homozigotos (D/D e I/I) e um heterozigoto (ID), a partir da PCR descrita acima. Os produtos da PCR foram visualizados em luz ultravioleta após eletroforese a 80 V em gel de agarose 1%. A identificação dos genótipos foi realizada visualizando-se a presença dos alelos D e I, sendo que a presença de apenas um fragmento de 190 pares de base caracteriza o genótipo DD e a presença de apenas um fragmento de 490 pares de base caracteriza o genótipo II. Adicionalmente, os heterozigotos I/D foram identificados pela presença de ambos os fragmentos. A identificação dos genótipos foi efetuada por dois pesquisadores separadamente.

De acordo com a literatura, a classificação errônea de heterozigotos I/D como sendo homozigotos D/D pode ocorrer devido à amplificação preferencial do alelo D e à ineficiência de amplificação do alelo I (SHANMUGAM et al., 1993). Portanto, para aumentar a especificidade da genotipagem, uma PCR adicional confirmatória foi realizada com todas as amostras portadoras do genótipo D/D, utilizando um par de iniciadores específicos para a inserção, ou seja, amplificador do alelo I. Os iniciadores utilizados foram: (5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3') e (5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3'), assim como utilizado no estudo de González et al. (2006), sendo ainda utilizadas amostras portadoras do genótipo I/D ou I/I como controles positivos durante esta re-amplificação. A figura 06A apresenta um exemplo de genotipagem em que as amostras em que se observa o fragmento de 190 pares de base correspondem ao genótipo I/I, o fragmento de 490 pares de base ao genótipo D/D e ambos os fragmentos ao I/D. Adicionalmente, a figura 08-B apresenta um exemplo da

PCR confirmatória, na qual se observa a única amostra que fora erroneamente genotipada como DD mas que era ID. Esta amostra diz respeito ao poço 9 da linha superior do gel, enquanto que os dois últimos poços da linha inferior correspondem ao controle positivo e negativo, respectivamente.

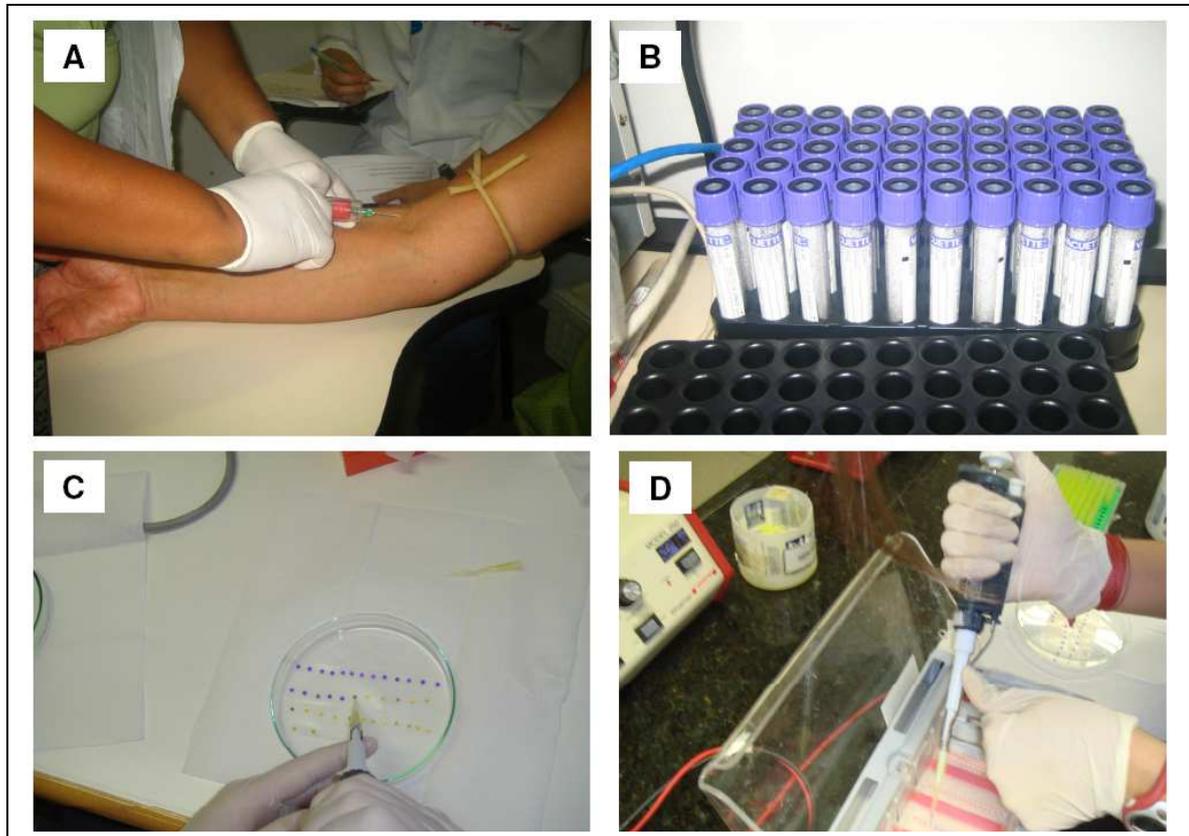


Figura 6. Figuras ilustrativas do processo de coleta sanguínea e extração de DNA. A) Coleta de amostra de sangue através da veia antecubital; B) Armazenamento do sangue com a respectiva identificação; C) Preparação do DNA extraído da amostra sanguínea para posterior aplicação no gel de agarose; D) Aplicação no gel de agarose para eletroforese com a finalidade de quantificação.

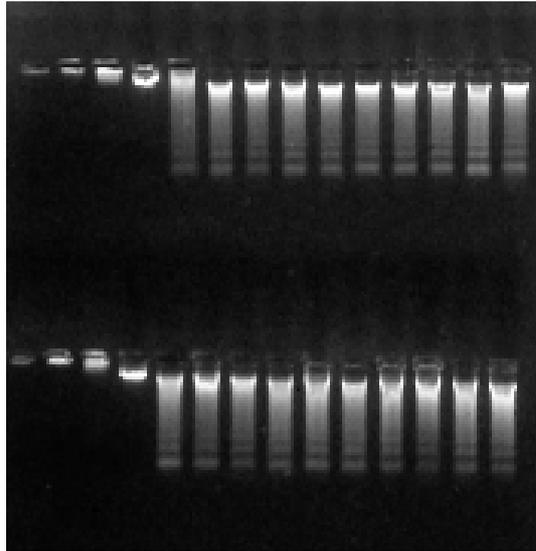


Figura 7. Eletroforese em gel de agarose (1%) corado com brometo de etídeo. Os quatro primeiros poços na parte superior e inferior do gel representam os padrões de concentração de DNA, respectivamente, com 20, 100, 200 e 400 ng/ul. Os demais poços são amostras de DNA genômico extraído de amostras de sangue.

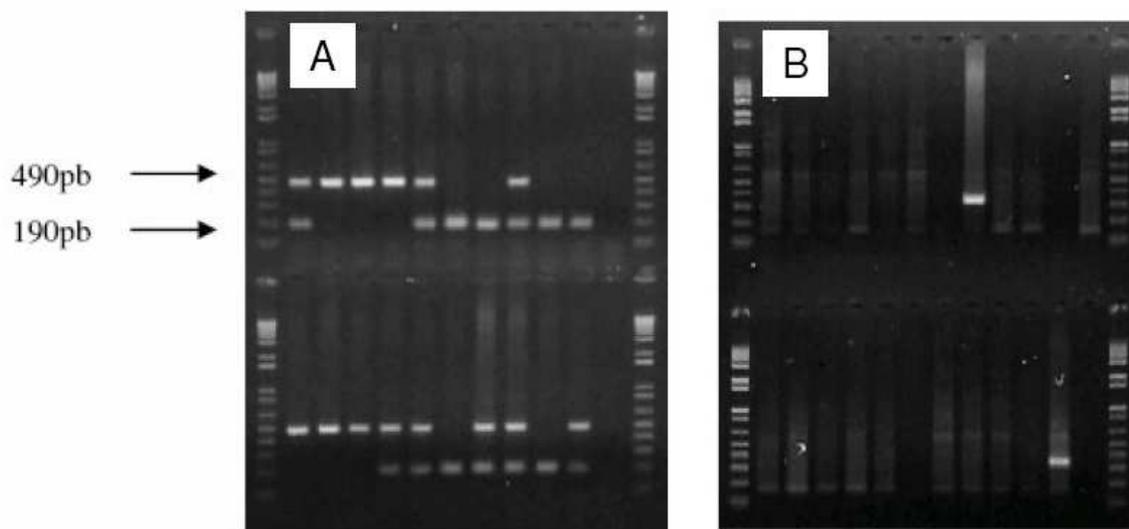


Figura 8. Eletroforese em gel de agarose (1%) corado com brometo de etídeo. A) PCR para identificação dos genótipos com respectiva indicação dos tamanhos dos fragmentos (190 e 490 pares de base); B) PCR realizada para confirmação dos genótipos.

4.5 Medidas Antropométricas

A massa corporal foi mensurada com resolução de 0,1 kg utilizando-se uma balança digital (mod 2006pp TOLEDO, Brasil), após remoção dos sapatos e com as voluntárias vestidas em roupas leves. A estatura foi mensurada com resolução de 0.1 cm utilizando-se um estadiômetro (CARDIOMED, Brasil) fixado na parede. Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m^2).

4.6 Avaliação da composição corporal

As mensurações de composição corporal foram realizadas no laboratório de imagens da Universidade Católica de Brasília (UCB-DF). A composição corporal foi mensurada através da absorptometria por raios-x de dupla energia (DXA), utilizando o equipamento da marca Lunnar, modelo DPX-IQ (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Este método expõe o avaliado a mínima quantidade de radiação, e os exames são realizados em um período de tempo relativamente curto (aproximadamente 25 minutos). Segundo Hansen et al. (1999), o método é considerado válido para avaliar a composição corporal de mulheres idosas, podendo ser aplicado para mensurar a Massa Livre de Gordura (MLG) dessa população. Adicionalmente, Wang et al. (1996) validaram mensuração de massa muscular através do DXA contra valores obtidos com a tomografia computadorizada e relataram diferença inferior a 5%.

Para o procedimento, as voluntárias se posicionaram em decúbito dorsal sobre a mesa do equipamento, sendo em seguida cuidadosamente posicionadas de forma que ficassem totalmente centralizadas em relação às laterais da mesa. As voluntárias foram instruídas a se dispor com os membros inferiores estendidos, sendo utilizado uma fita de velcro para manter os membros inferiores próximos e dar suporte aos pés de forma que ficassem numa angulação de 45° com relação ao plano vertical. Os membros superiores foram dispostos estendidos e posicionados ao longo do corpo, sem que houvesse contato com o tronco. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo técnico, o qual é treinado para realização desses exames e possui uma experiência no procedimento. Após análise de toda a área corporal, o DXA possibilita a determinação da densidade mineral óssea e dos tecidos. Os tecidos são ainda fracionados em Massa de gordura e Massa Livre de Gordura (MLG). Os apêndices (membros superiores e inferiores) foram

isolados do tronco e da cabeça utilizando linhas geradas pelo programa, as quais, em seguida, eram manualmente ajustadas com precisão. Linhas verticais nas articulações dos ombros separaram os membros inferiores do corpo, enquanto que linhas anguladas nas articulações coxo-femorais foram utilizadas para separar os membros superiores do tronco.

Dessa forma, além do equipamento fornecer valores de MLG e massa de gordura do corpo inteiro, é possível também identificar valores de MLG e massa de gordura para as seguintes regiões corporais: membros superiores, membros inferiores e tronco. Com base nesses resultados, é possível ainda se chegar ao valor da Massa Livre de Gordura Apendicular (MLGA), a qual é representada pelo somatório da MLG dos membros inferiores e superiores. A importância em analisar a MLGA de pessoas idosas foi previamente demonstrada (BAUMGARTNER et al., 1998). Como previamente descrito por Lima et al. (1998), MLG total e MLGA foram estudadas relativas ao quadrado da estatura (Kg/m^2), de forma análoga ao IMC. Para uma melhor caracterização da amostra bem como para verificar diferenças entre os genótipos, foi adotado o ponto de corte também proposto por Baumgartner et al. (1998), o qual define como sarcopenico indivíduos com a MLGA relativa inferior a $5,45 \text{ kg}/\text{m}^2$. Finalmente, um índice da MLG proposto por Newman et al. (2003) foi calculado e inserido nas análises, sendo denominado de MLGA ajustada. Brevemente, este índice é obtido através de uma regressão linear que prediz MLGA (em kg) através da estatura (em cm) e massa gorda (em kg). Os valores residuais, ou seja, a diferença entre o medido e o previsto pela regressão, foram incluídos nas análises. Dessa forma, as seguintes variáveis foram utilizadas nas análises posteriores:

- Massa Livre de Gordura Total (MLG total): Tecido não ósseo livre de gordura de corpo inteiro expresso em Kg;
- Massa Livre de Gordura Total relativa (MLG total relativa): Tecido não ósseo livre de gordura de corpo inteiro dividido pela estatura ao quadrado, expresso em Kg/m^2 . Trata-se de uma fórmula análoga ao IMC, que elimina diferenças na MLG total decorrentes de diferenças de estatura;
- Massa Livre de Gordura Apendicular (MLGA): Tecido não ósseo livre de gordura apendicular. Refere-se ao somatório da massa livre de gordura dos membros inferiores e dos membros superiores expresso em Kg;
- Massa Livre de Gordura Apendicular relativa (MLGA relativa): Tecido não ósseo livre de gordura apendicular dividido pela estatura ao quadrado,

expresso em Kg/m^2 . Trata-se de uma fórmula análoga ao IMC, que elimina diferenças na MLGA decorrentes de diferenças de estatura.

- Massa Livre de Gordura Apendicular Ajustada (MLGA ajustada): Valores residuais da MLGA medida e a predita por meio de uma regressão linear que apresentou como variáveis independentes a estatura e a massa gorda.

O percentual de gordura obtido através do DXA foi utilizado com a finalidade de melhor caracterizar a amostra e verificação dos efeitos do treinamento.

Para o estudo da resposta ao treinamento resistido, o procedimento foi repetido no subgrupo formado por 70 voluntárias pertencentes ao GE e 60 ao GC, ao final das 24 semanas de intervenção.

4.7 Pico de Torque Isocinético

A força do quadríceps foi mensurada utilizando-se o dinamômetro isocinético Biodex System 3 (Biodex Medical Systems, New York, USA). Antes do teste, as participantes foram submetidas a cinco minutos de aquecimento em cicloergometro com baixa carga e velocidade confortável. Após explicação detalhada dos procedimentos da avaliação, as voluntárias foram cuidadosamente posicionadas no assento do equipamento. O eixo de rotação do braço do dinamômetro foi alinhado com o epicôndilo lateral do fêmur dominante das voluntárias.. O local da aplicação da força foi posicionado aproximadamente dois centímetros do maléolo medial. Cintos fixados com velcro foram utilizados no tronco, pelve e coxa para evitar eventuais movimentos compensatórios. Após familiarização com o equipamento, o protocolo consistiu de três séries de quatro contrações musculares com 30 segundos de intervalo entre as séries (BOTTARO et al, 2005). O valor registrado para as análises posteriores foi o maior pico de torque (PT) das três séries, o qual foi expresso em valores absolutos (Nm) e relativos à massa corporal (Nm/kg). Às participantes foi solicitado que realizassem as contrações com o maior vigor possível e encorajamento verbal oferecido durante a mensuração. A calibração do equipamento era realizada de acordo com as instruções do fabricante no início das sessões de avaliação.

A avaliação isocinética se tornou um método popular para avaliação da força muscular tanto na rotina clínica com na pesquisa (DROUIN et al., 2004). Adicionalmente, o dinamômetro isocinético vem sendo amplamente utilizado para caracterizar e avaliar indivíduos idosos (BOTTARO et al., 2005; LIMA et al., 2009). A

figura 09 apresenta figuras ilustrativas de alguns dos procedimentos adotados durante as avaliações isocinéticas.

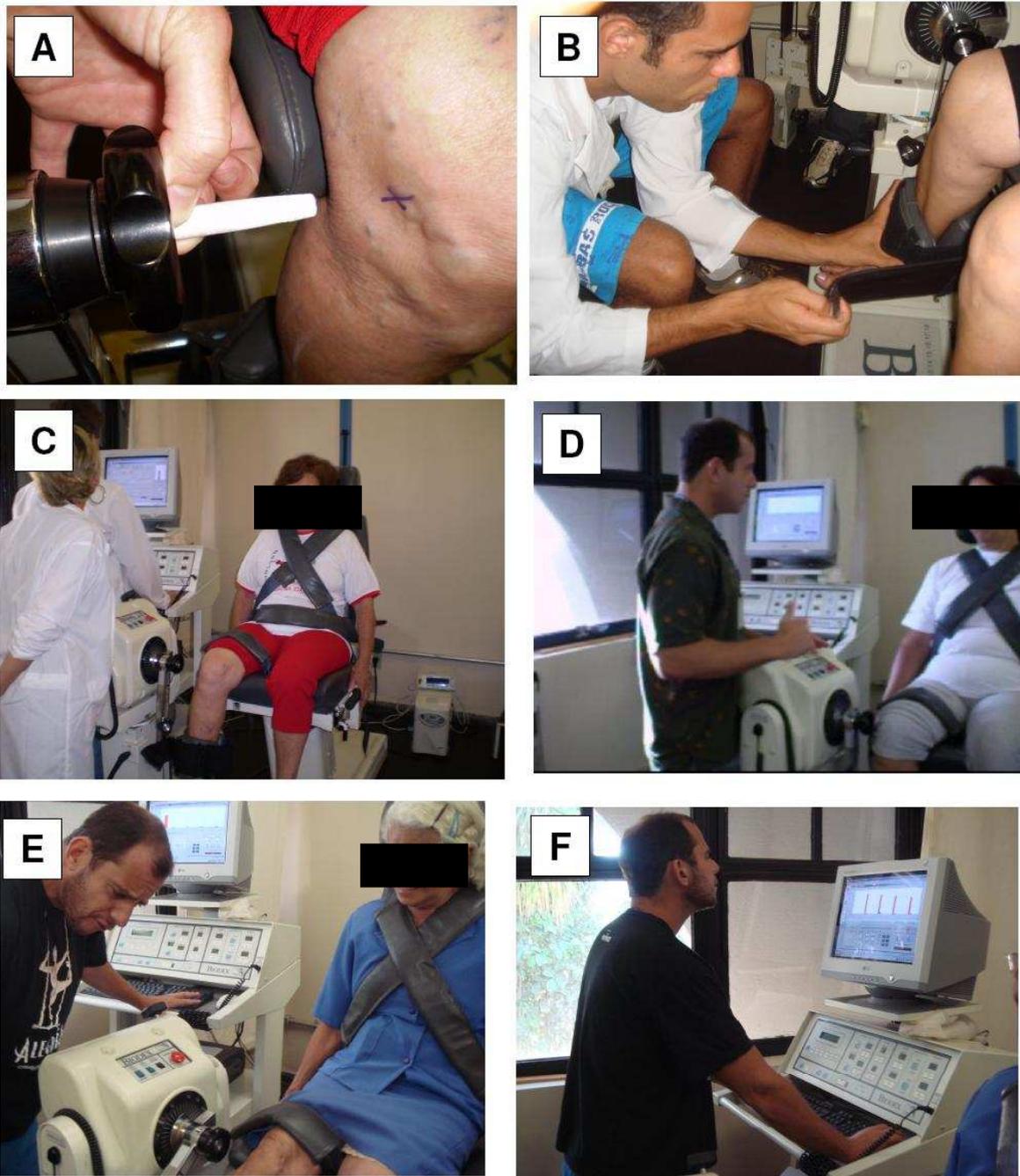


Figura 9. Figuras ilustrativas da avaliação do pico de torque por meio do dinamômetro isocinético. A) Alinhamento do eixo do braço de alavanca com côndilo lateral; B) Posicionamento do local de aplicação da força a aproximadamente dois centímetros do maléolo medial; C) Voluntária posicionada e fixada por cintos; D) Explicação dos procedimentos do teste; E) Teste sendo implementado e voluntária recebendo encorajamento verbal; F) Análise dos resultados após aplicação do teste.

4.8 Protocolo de treinamento resistido

As sessões de adaptação, avaliação e treinamento foram conduzidas no setor de treinamento resistido do Laboratório de Estudos em Educação Física e Saúde (LEEFS) da Universidade Católica de Brasília (UCB). Após um período de adaptação de três semanas para familiarização e aprendizado da correta técnica de execução dos exercícios, foi realizado o teste de uma repetição máxima (1-RM) (KRAEMER & FRY, 1995) em todas as participantes. O teste foi conduzido mensalmente com a intenção de identificar com precisão a carga do treino e foi realizado em cada um dos exercícios a serem realizados nas sessões. As avaliações intermediárias foram utilizadas para ajustar precisamente a carga dos treinos. Os testes de 1-RM e as sessões de exercícios foram realizados nos mesmos equipamentos (High on, Righeto Fitness Equipment, Brasil). Os exercícios realizados em cada uma das sessões de treinamento foram os seguintes: supino sentado, cadeira extensora, puxada (“*pull down*”), cadeira flexora, abdução de ombros com halteres, abdução de quadril e leg press sentado. A figura 08 ilustra cada um dos supracitados exercícios. Adicionalmente, foram prescritos e realizados exercícios para fortalecimento dos músculos abdominais e eretores da espinha, bem como flexão plantar na posição ortostática. Cada sessão foi precedida de 10 minutos de aquecimento e seguida de 10 minutos de resfriamento. O aquecimento foi composto por exercícios leves de alongamento e atividades lúdicas como dança, jogos e calistenia. O resfriamento foi conduzido através de exercícios de relaxamento como respiração e exercícios leves de alongamento. Cada sessão foi acompanhada por um profissional experiente e dois estagiários e 17 foi a quantidade máxima de alunos por sessão

Após o período de adaptação, o programa de treinamento teve a duração de 6 meses, sendo realizado em uma frequência semanal de 3 vezes, segundas, quartas e sextas. O treinamento apresentou uma característica progressiva, iniciando com 60% de 1-RM e evoluindo para 80%, respeitando-se a interdependência volume x intensidade. As voluntárias foram instruídas a respirar confortavelmente durante a realização dos exercícios, contudo, evitando a manobra de Valsalva. Durante o período de intervenção, foi solicitado às participantes que não alterassem as atividades físicas habituais e que não ingressassem em nenhum outro programa de exercícios.



Figura 10. Figuras ilustrativas dos exercícios realizados durante os seis meses de treinamento resistido. A) Cadeira abdutora; B) Supino sentado; C) Flexão plantar em posição ortostática; D) Cadeira extensora; E) Puxada (“pull down”); F) Leg press; G) Cadeira flexora; e H) Abdução de ombros com halteres.

4.9 Tratamento Estatístico

Para verificar a normalidade da distribuição dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados são apresentados através da estatística descritiva, utilizando-se os procedimentos de média e erro padrão. Para verificar se a frequência alélica das voluntárias encontrava-se de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, foi utilizado o teste chi-quadrado. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para testar a existência de diferenças entre os genótipos nas seguintes variáveis: idade, massa corporal, estatura, IMC e percentual de gordura. Para verificar a existência de diferenças entre os genótipos para as variáveis não contínuas como presença de sarcopenia, suplementação de cálcio, uso de reposição hormonal e nível de atividade física, foi conduzido o teste chi-quadrado. Para testar a associação entre os genótipos com os fenótipos relacionados a força e massa muscular, foram realizados modelos de análise de covariância (ANCOVA). Split plot ANOVA {(2 x 2) (Tempo [pré e pós] * Grupo [controle e exercício])} para medidas repetidas foi utilizada para verificar os efeitos da intervenção. Nesse sentido, os valores intra-sujeitos foram as variáveis dependentes e os fatores inter-sujeitos foram os grupos. Split plot ANCOVA {(2 x 3) (Tempo [pré e pós] * Genótipo [D/D, I/D e I/I])} para medidas repetidas foi utilizada para verificar a associação entre os genótipos e as adaptações induzidas pela intervenção. Esse procedimento foi realizado separadamente para os grupos controle e experimental.

A significância estatística adotada para as análises foi de um valor de $P < 0,05$. Ocorrendo diferença significativa em alguma das variáveis, testes de comparações múltiplas LSD foram conduzidos para identificação de contrastes relevantes entre as médias. O *software* SPSS versão 15,0 foi utilizado para realização de todas as análises.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da Amostra

Os resultados da caracterização da amostra são apresentados de forma descritiva, considerando-se médias e desvios-padrão de todas as variáveis. A Tabela 1 apresenta as características antropométricas das voluntárias participantes do presente estudo. Um total de 246 mulheres idosas (idade média 66,70) participaram do estudo, sendo realizada de todas elas medidas da massa corporal total e estatura, bem como mensurações para avaliação da composição corporal e força muscular. Adicionalmente, foi coletada de todas elas amostra sanguínea para posterior genotipagem do polimorfismo I/D no gene da ECA. A tabela 2 apresenta as características que não são classificadas como variáveis contínuas.

Tabela 1. Características das participantes. Os valores são expressos como média \pm Desvio Padrão.

Variáveis	
<i>N</i>	246
Idade (anos)	66,70 \pm 5,53
Massa Corporal (Kg)	65,86 \pm 11,81
Estatura (m)	1,53 \pm 0,07
IMC (Kg/m ²)	28,03 \pm 4,49
PT absoluto (Nm)	94,31 \pm 22,51
PT relativo à massa corporal (%)	1,43 \pm 0,32
MLGA (Kg)	14,26 \pm 3,07
MLGA relative (Kg/m ²)	6,16 \pm 0,75
MLG total (Kg)	37,80 \pm 4,61
MLG total relativa (Kg/m ²)	16,10 \pm 1,58
Percentual de Gordura (%)	39,55 \pm 5,96
Anos de Menopausa	17,96 \pm 7,59

IMC = Índice de Massa Corporal; MLGA = Massa Livre de Gordura Apendicular;
MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético.

Tabela 2. Características referentes à terapia de reposição hormonal, suplementação de cálcio, classificação de sarcopenia e nível de atividade física.

Características	N (%)
Terapia de Reposição Hormonal	
Sim	19 (7,72)
Não	227 (92,27)
Suplementação de Cálcio	
Sim	57 (23,17)
Não	189 (76,83)
Sarcopenia	
Sim	42 (17,1)
Não	204 (82,9)
Nível de Atividade Física	
Sedentários	5 (2,03)
Insuficientemente Ativos	71 (28,87)
Ativos	166 (67,47)
Muito Ativos	4 (1,63)

5.2 Efeitos do Treinamento Resistido

A tabela 3 apresenta as variáveis antropométricas antes e após os seis meses de TR, bem com as comparações intra e inter grupos (GE vs. GC). Pode se observar que antes do início da intervenção, o GC apresentava valores mais altos de massa corporal, de IMC, de todos os índices de MLG e de PT absoluto. Após a intervenção, foi observado que o GC apresentou redução nos valores estatura, MLGA e MLGA relativa, quando comparado ao momento pré-treinamento. Já o GE aumentou os valores de todos os índices de MLG, do PT absoluto e relativo, e reduziu o percentual de gordura corporal quando comparado ao momento pré-treinamento. Essas alterações fizeram com que as diferenças de MLGA, MLGA relativa e PT absoluto notadas no pré-treinamento entre GE e GC desaparecessem. Adicionalmente, quando expresso relativo à massa corporal (Nm/kg), o PT do GE passou a ser significativamente superior quando comparado ao GC. Outro achado que não está ilustrado na tabela 3 foi que o GC

apresentou uma tendência ($P = 0,13$) de declínio da MLG total ao se comparar o momento pós com o momento pré-treinamento.

Quando avaliando a interação Tempo (pré e pós) * Grupo (GE e GC), foi observada significância para MLG total, MLG total relativa, MLGA, MLGA relativa e para o PT absoluto e relativo à massa corporal. Esses achados demonstram que os efeitos do TR foram significativamente superior quando comparados à situação controle.

A Figura 11 apresenta a variação (pós – pré) individual de MLG e PT para as voluntárias submetidas ao TR. A ilustração demonstra um alto grau de variabilidade na magnitude da adaptação induzida pela intervenção.

Tabela 3. Variáveis antropométricas antes e depois dos seis meses de treinamento resistido no grupo controle e no grupo experimental.

Variáveis	Grupo Controle		Grupo Experimental	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>N</i>	75		79	
Massa Corporal (kg)	68,37 ± 13,84	67,86 ± 13,20	63,46 ± 10,19 [#]	63,14 ± 9,83 ^{\$}
Estatura (m)	1,53 ± 0,07	1,53 ± 0,07 *	1,53 ± 0,06	1,53 ± 0,06
IMC (kg/m ²)	29,05 ± 5,05	28,85 ± 4,69	27,10 ± 3,96 [#]	27,01 ± 3,82 ^{\$}
Gordura Corporal (%)	39,84 ± 6,47	39,38 ± 5,67	39,84 ± 6,23	38,98 ± 6,44 *
MLG total (kg)	39,16 ± 5,97	38,93 ± 5,76	36,41 ± 4,14 [#]	37,05 ± 4,36 ^{*,§}
MLGA (kg)	14,92 ± 2,26	14,50 ± 2,16 *	13,80 ± 1,84 [#]	14,16 ± 1,98 *
MLG total relativa (kg/m ²)	16,65 ± 1,88	16,61 ± 1,81	15,55 ± 1,40 [#]	15,85 ± 1,51 ^{*,§}
MLGA relativa (kg/m ²)	6,34 ± 0,73	6,19 ± 0,69 *	5,89 ± 0,63 [#]	6,05 ± 0,69 *
PT (Nm)	100,94 ± 23,99	100,83 ± 21,35	90,70 ± 22,74 [#]	103,50 ± 22,95 *
PT relativo (Nm/kg)	1,50 ± 0,34	1,53 ± 0,34	1,43 ± 0,31	1,63 ± 0,31 ^{*,§}

* Diferença significativa em relação ao momento pré do mesmo grupo ($P \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa em relação ao momento pré do grupo controle ($P \leq 0,05$).

^{\$} Diferença significativa em relação ao momento pós do grupo controle ($P \leq 0,05$).

IMC = Índice de Massa Corporal; MLGA = Massa Livre de Gordura Apêndicular; MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético.

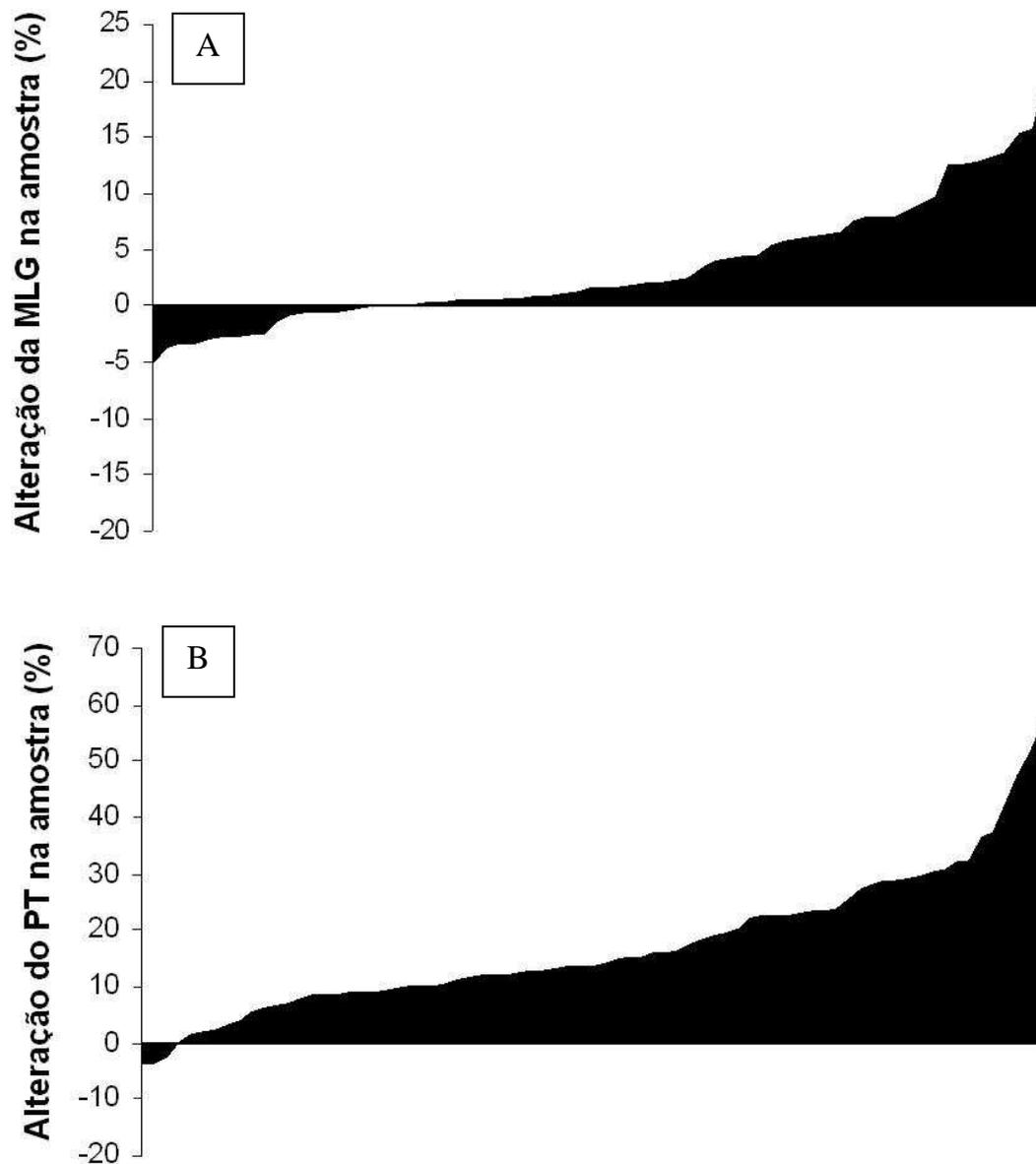


Figura 11. Alterações individuais de Massa Livre de Gordura (MLG) (A) e Pico de Torque (PT) (B) nas voluntárias submetidas às 24 semanas de Treinamento Resistido.

5.3 Genotipagem

A distribuição dos genótipos e frequência alélica do polimorfismo inserção/deleção no gene da ECA observados na amostra do presente estudo estão apresentados na tabela 4. A frequência dos genótipos esteve de acordo com o esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weingerg ($P = 0,46$).

Tabela 5. Distribuição dos genótipos e frequência alélica do polimorfismo inserção/deleção no gene da ECA observados na amostra do presente estudo.

Distribuição dos genótipos - N (%)			Frequência alélica
D/D	I/D	I/I	Alelo – D: 0,539
74 (30,08)	117 (47,56)	55 (22,36)	Alelo – I: 0,461

5.4 Associação entre os genótipos com os fenótipos musculares

A tabela 5 apresenta os valores médios e respectivos erros padrão para idade, anos de menopausa e variáveis antropométricas para cada um dos três genótipos. Adicionalmente, é também apresentada a comparação entre os grupos genotípicos, a qual foi analisada por meio da ANOVA e tem os valores de P expressos na última coluna da direita. Pode se observar que nenhuma das variáveis diferiu significativamente entre os grupos. Em adendo, variáveis não contínuas como reposição hormonal, suplementação de cálcio e nível de atividade física foram comparadas por meio do teste qui-quadrado, sem que fossem observadas diferenças significativas entre genótipos.

Tabela 5. Idade, anos de menopausa e mensurações antropométricas de acordo com os genótipos estudados. Valores são expressos em média \pm erro padrão.

Genótipo I/D da ECA	D/D	I/D	I/I	P Values
<i>N</i>	74	117	55	
Idade (years)	67,09 \pm 6,02	66,09 \pm 5,30	67,46 \pm 5,29	,236
Anos de Menopausa	19,11 \pm 7,32	17,04 \pm 7,67	18,38 \pm 5,29	,167
Massa Corporal (Kg)	64,81 \pm 11,67	66,73 \pm 12,89	65,42 \pm 9,41	,523
Estatura (m)	1,52 \pm 0,06	1,54 \pm 0,07	1,54 \pm 0,07	,080
IMC (Kg/m ²)	28,10 \pm 4,49	28,13 \pm 4,77	27,72 \pm 3,88	,851
Percentual de Gordura (%)	39,19 \pm 6,38	39,68 \pm 6,13	39,77 \pm 4,99	,823

IMC = Índice de Massa Corporal

A tabela 6 apresenta os valores dos fenótipos musculares, ou seja, MLG e força do quadríceps, para cada um dos três genótipos. A análise de covariância não revelou diferenças significativas entre os grupos, entretanto, houve uma tendência ($P = 0,063$) para a variável MLGA relativa. O *post hoc* LSD apontou que essa tendência foi no sentido do genótipo D/D apresentar valores mais altos quando comparados ao genótipo I/I ($P = 0,20$). A tabela 7 apresenta a mesma análise só que comparando o genótipo D/D com grupo composto pela união dos genótipos I/D e I/I. Foi observado que os indivíduos homocigotos D/D tiveram a MLGA relativa significativamente superior quando comparados ao grupo composto pelos demais genótipos (I/D + I/I). Ademais, foi notada uma tendência ($P = 0,081$) do genótipo D/D também apresentar maiores valores de MLG total relativa.

Tabela 6. Valores ajustados e erros padrão das variáveis relacionadas à massa livre de gordura e força muscular de acordo com os três genótipos da ECA comparados por meio de análise de covariância.

Variáveis	Genótipos			Valor de <i>P</i>
	D/D	I/D	I/I	
MLGA (Kg)	14,84 ± 0,23	14,65 ± 0,10	14,19 ± 0,26	,169
MLGA relativa (Kg/m ²)	6,34 ± 0,08	6,19 ± 0,06	6,06 ± 0,09	,063
MLG total (Kg)	38,19 ± 0,47	37,98 ± 0,37	37,50 ± 0,54	,627
MLG total relativa (Kg/m ²)	16,34 ± 0,14	16,07 ± 0,11	16,00 ± 0,16	,207
MLG ajustada	0,31 ± 0,21	0,05 ± 0,17	-0,34 ± 0,25	,133
PT absolute (Nm)	95,41 ± 2,23	94,63 ± 1,76	95,31 ± 2,58	,995
PT relativo (Nm/kg)	1,46 ± 0,03	1,45 ± 0,02	1,45 ± 0,04	,973

MLGA = Massa Livre de Gordura Apendicular; MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético.

Tabela 7. Valores ajustados e erros padrão das variáveis relacionadas à massa livre de gordura e força muscular para o genótipo D/D a para o grupo composto pela união dos demais genótipos (I/D + I/I) comparados por meio de análise de covariância.

Variáveis	Genótipos		Valor de <i>P</i>
	D/D	I/D + I/I	
MLGA (Kg)	14,84 ± 0,23	14,50 ± 0,15	,219
MLGA relativa (Kg/m ²)	6,34 ± 0,08	6,15 ± 0,05	,044
MLG total (Kg)	38,19 ± 0,47	37,82 ± 0,31	,518
MLG total relativa (Kg/m ²)	16,34 ± 0,14	16,05 ± 0,09	,081
MLG ajustada	0,31 ± 0,21	-0,08 ± 0,14	,127
PT absolute (Nm)	95,41 ± 2,23	94,85 ± 1,45	,834
PT relativo (Nm/kg)	1,46 ± 0,03	1,45 ± 0,02	,816

MLGA = Massa Livre de Gordura Apendicular; MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético.

5.5 Associação entre os genótipos com adaptações ao TR

A Tabela 8 apresenta os valores de força muscular e MLG antes e após as 24 semanas de TR, bem como as alterações em termos absolutos e percentuais para cada um dos três genótipos (D/D, I/D e I/I). Adicionalmente, as alterações são também apresentadas em figuras para uma melhor visualização do leitor (Figura 12). Nenhuma diferença significativa entre os genótipos foi observada para os fenótipos musculares estudados. Entretanto, apenas os portadores do genótipo I/I apresentaram significativo aumento de MLG e foi observada significativa interação treinamento x genótipo ($P = 0,049$). Em relação à MLG total, não se observou significativa interação treinamento x genótipo, mas apenas os portadores do alelo I (I/D e I/I) aumentaram significativamente após a intervenção. Força do quadríceps aumentou significativamente em todos os genótipos, sem nenhuma diferença na linha de base ou após o período de treinamento, bem como não se observou interação treinamento x genótipo.

Os valores dos fenótipos musculares do grupo controle antes e depois da intervenção estão apresentados na Tabela 9. Conforme apresentado no item 5.2, o grupo controle não apresentou alterações de força muscular, mas reduziu significativamente o valor de MLGA. As alterações de força muscular não diferiram significativamente entre os genótipos. Entretanto, quando analisado de acordo com os genótipos, a redução de MLGA mostrou variabilidade. Mais especificamente, nos portadores do alelo I (I/D e I/I) esse declínio foi observado enquanto que no genótipo D/D a MLGA não sofreu alterações significativas. Os valores de MLGT não reduziram significativamente em nenhum dos genótipos.

Tabela 8. Força muscular e massa livre de gordura antes e após 24 semanas de treinamento resistido, bem como as alterações em termos absolutos e relativos nos três genótipos da ECA.

Variável	Genótipos			Valor de P Inter - grupos
	D/D (N = 22)	I/D (N = 35)	I/I (N = 22)	
MLGA pré (kg)	13,51 ± 0,36	13,87 ± 0,28	13,96 ± 0,33	0,630
MLGA pós (kg)	13,81 ± 0,38	13,99 ± 0,30	14,69 ± 0,36*	0,192
Δ (%)	2,35 ± 1,40	1,00 ± 1,09	5,34 ± 1,31	0,048
Δ (kg)	0,30 ± 0,20	0,12 ± 0,16	0,74 ± 0,18	0,049
MLG total pré (kg)	35,91 ± 0,80	35,96 ± 0,61	37,49 ± 0,74	0,228
MLG total pós (kg)	36,33 ± 0,84	36,69 ± 0,65*	38,21 ± 0,78*	0,208
Δ (%)	1,33 ± 0,90	1,99 ± 0,70	1,92 ± 0,84	0,832
Δ (kg)	0,42 ± 0,35	0,73 ± 0,27	0,72 ± 0,32	0,748
PT pré (Nm)	92,62 ± 3,80	87,02 ± 3,01	94,62 ± 3,79	0,260
PT pós (Nm)	106,70 ± 3,78*	99,19 ± 3,00*	107,10 ± 3,78*	0,172
Δ (%)	16,60 ± 2,93	16,27 ± 2,34	13,66 ± 2,93	0,728
Δ (Nm)	14,11 ± 2,30	12,17 ± 1,82	12,50 ± 2,30	0,798
PT relativo pré (Nm/kg)	1,46 ± 0,06	1,37 ± 0,05	1,48 ± 0,06	0,307
PT relativo pós (Nm/kg)	1,71 ± 0,06*	1,57 ± 0,05*	1,66 ± 0,06*	0,159
Δ (%)	17,55 ± 2,75	15,98 ± 2,20	12,62 ± 2,75	0,429
Δ (Nm/kg)	0,25 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,18 ± 0,04	0,346

MLGA = Massa Livre de Gordura Apendicular; MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético; ECA = Enzima Conversora de Angiotensina.

* Diferença significativa em relação à linha de base no mesmo genótipo ($P \leq 0.05$).

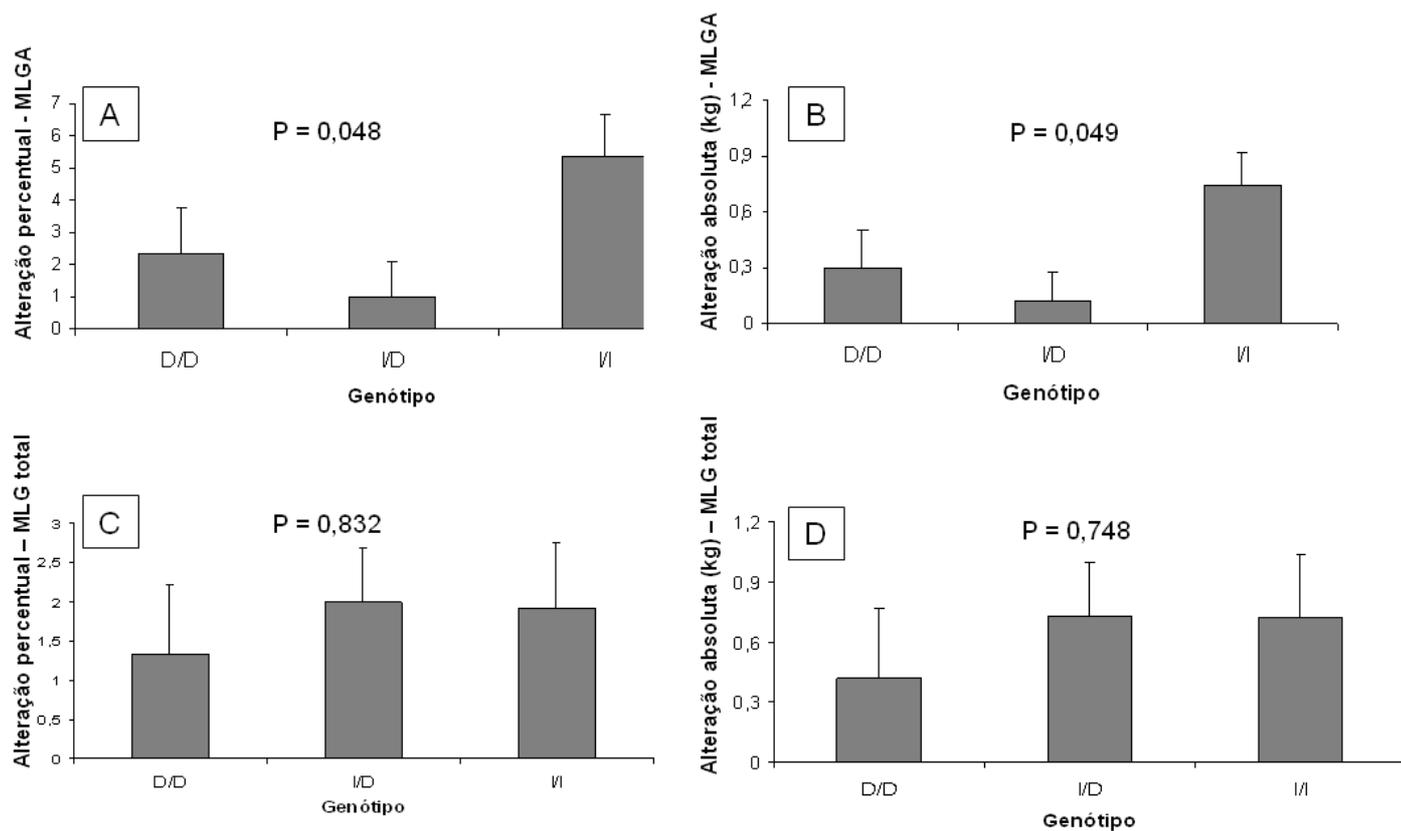


Figura 12. Apresentação gráfica das alterações percentuais e absolutas observadas para massa livre de gordura nos três genótipos da ECA. A) Alteração percentual da massa livre de gordura apendicular; B) Alteração absoluta da massa livre de gordura apendicular; C) Alteração percentual da massa livre de gordura total; e D) Alteração absoluta da massa livre de gordura total.

Tabela 9. Força muscular e massa livre de gordura no grupo controle, antes e após 24 semanas de de intervenção, bem como as alterações em termos absolutos e relativos nos três genótipos da ECA.

Variável	Genótipos			Valor de P Inter - grupos
	D/D (N = 26)	I/D (N = 33)	I/I (N = 16)	
MLGA pré (kg)	15,38 ± 0,33	15.07 ± 0.35	13.86 ± 0.43	0.021
MLGA pós (kg)	15,10 ± 0,30	14.55 ± 0.32*	13.31 ± 0.40*	0.003
Δ (%)	-1,07 ± 1,16	-3.54 ± 1.26	-3.69 ± 1.56	0.255
Δ (kg)	-0,28 ± 0,18	-0.52 ± 0.19	-0.54 ± 0.24	0.555
MLG total pré (kg)	39,80 ± 0,86	40.47 ± 0.93	36.00 ± 1.14	0.009
MLG total pós (kg)	39,46 ± 0,83	40.23 ± 0.90	35.98 ± 1.10	0.011
Δ (%)	-0,67 ± 0,51	-0.63 ± 0.55	-0.09 ± 0.69	0.771
Δ (kg)	-0,36 ± 0,21	-0.23 ± 0.23	-0.02 ± 0.28	0.657
PT pré (Nm)	100,40 ± 4,50	102.40 ± 4.00	98.98 ± 5.97	0.883
PT pós (Nm)	98,95 ± 4,05	102.90 ± 3.60	99.82 ± 5.37	0.753
Δ (%)	-1,02 ± 2,01	1.55 ± 1.78	2.87 ± 2.65	0.455
Δ (Nm)	-1,44 ± 2,03	0.50 ± 1.80	0.84 ± 2.69	0.717
PT relativo pré (Nm/kg)	1,52 ± 0,07	1.50 ± 0.06	1.49 ± 0.09	0.959
PT relativo pós (Nm/kg)	1,53 ± 0,07	1.53 ± 0.06	1.53 ± 0.09	0.999
Δ (%)	0,99 ± 0,02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.617
Δ (Nm/kg)	0,01 ± 0,03	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.03	0.718

MLGA = Massa Livre de Gordura Apendicular; MLG = Massa Livre de Gordura; PT = Pico de Torque Isocinético; ECA = Enzima Conversora de Angiotensina.

* Diferença significativa em relação à linha de base no mesmo genótipo ($P \leq 0.05$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da Amostra

Todas as participantes do presente estudo tiveram a MLG identificada através do DXA, procedimento que tem sido amplamente utilizado em adultos jovens e idosos de ambos os sexos (HEYMSFIELD et al., 1990; GALLAGHER et al., 1997; BAUMGARTNER et al., 1998; BAUMGARTNER et al., 1999; KYLE et al., 2001; ROTH et al., 2004), inclusive um estudo prévio com idosas Brasileiras (LIMA et al., 2007). Adicionalmente, tem sido demonstrado que a MLG avaliada pelo DXA apresenta associação com diversas limitações funcionais, incluindo dificuldade de caminhada, mobilidade e atividades básicas da vida diária (MELTON et al., 2000). A análise da MLG através de um software automático com ajuste fino manual pode ser expressa por diferentes regiões corporais, mais especificamente membros superiores, membros inferiores e tronco. O método permitiu ainda a estimativa da Massa Gorda dos indivíduos.

A MLG total (corpo inteiro) observada na amostra foi, em média, $37,80 \pm 461$ kg. Esses valores, fazendo-se uma comparação descritiva, diferem discretamente do estudo de KYLE et al. (2001), no qual uma amostra de 100 mulheres caucasianas com idade situada entre 60 e 94 anos apresentou uma MLG média de 41,4 Kg. Essa análise nos faria concluir que mulheres caucasianas idosas apresentam maior MLG quando comparadas às brasileiras, entretanto, existe a necessidade de se levar em consideração a estatura desses indivíduos (ROTH et al., 2004). De fato, foi observada uma correlação positiva e significativa ($r = 0,59$; $P < 0,01$) entre estatura e MLG total na presente amostra (resultados não apresentados). Nesse sentido, ao se derivar a MLG pela estatura ao quadrado, de forma análoga a formula do IMC, diferenças associadas à maior ou menor estatura são eliminadas de forma eficiente, como proposto por Baumgartner et al. (1998). De fato, no estudo de Kyle et al. (2001) as idosas caucasianas apresentaram estatura consideravelmente maior quando comparadas às participantes do presente estudo (1,60cm vs. 1,53cm). Portanto, fazendo a comparação entre os estudos da MLG total relativa à estatura, observa-se que a amostra do presente estudo e o de Kyle et al.(2001) apresentaram valores mais próximos: $16,10\text{kg/m}^2$ e $16,23\text{kg/m}^2$, respectivamente. Por outro lado, LAU et al. (2005), em um estudo composto por uma

amostra de idosas chinesas, observaram MLG relativa média de 17,53 Kg/m², fato que pode sugerir uma diferença étnica no citado fenótipo muscular. Dessa forma, outros estudos precisam ser conduzidos com o objetivo de esclarecer essas possíveis diferenças. Como já era esperado, a MLG total e a relativa das mulheres brasileiras envolvidas na presente investigação foram consideravelmente inferiores aos valores observados em homens idosos Afro-Americanos (GALAGHER et al., 1997) e Caucasianos (BAUMGARTNER et al., 1998; ROTH et al., 2004).

Ao se estudar MLG, a importância de se levar em consideração a MLGA, ou seja, o somatório da MLG dos membros superiores e dos membros inferiores, tem sido demonstrada (HEYMSFIELD et al., 1990; BAUMGARTNER et al., 1998; ROTH et al., 2004). Nesse sentido, foi observado que a amostra apresentou MLGA absoluta e relativa à estatura de, em média, 14,26 kg e 6,16, respectivamente. Confrontando com dados apresentados em outros estudos, o valor médio de MLGA relativa do presente estudo se mostrou similar ao observado em idosas chinesas (LAU et al., 2005) e em Caucasianas (KYLE et al., 2001), entretanto, levemente superior ao apresentado por idosas do Novo México (5,9 kg/m²) (BAUMGARTNER et al., 1998) e inferior ao de idosas Afro-Americanas (GALLAGHER et al., 1997). É difícil tirar alguma conclusão dessas diferenças observadas entre alguns dos citados estudos, pois, além de etnias distintas, a multifatorialidade, tais como, os hábitos nutricionais, reposição hormonal e a prática de atividade física, que permeiam o fenótipo, podem explicar parte das diferenças. Como esperado, os valores de MLG total, a MLGA das voluntárias se mostrou inferior quando comparados a dados oriundos de diferentes grupos étnicos formados por homens idosos (GALAGHER et al., 1997; BAUMGARTNER et al., 1998; ROTH et al., 2004).

O fenômeno da perda de massa muscular que acompanha o avançar da idade é atualmente denominado de Sarcopenia. Esse processo tem sido associado a indesejáveis conseqüências à saúde tais como, aumento do número de quedas, declínio da capacidade funcional, osteoporose, disfunção da termorregulação e intolerância à glicose (FIATARONE et al., 1994; KENNEY et al., 1995). De fato, foi observada uma associação entre a MLG da presente amostra com a Densidade Mineral Óssea (LIMA et al., *in press* – ANEXO O) e com índices da aptidão aeróbia (de OLIVEIRA et al., submetido à publicação).

Pontos de corte para a caracterização da sarcopenia na população Brasileira não tem sido analisado. Baumgartner et al. (1998), em um dos poucos estudos epidemiológicos sobre essa temática, definiram a significância clínica da sarcopenia

(patológica) como a MLGA relativa mais do que dois desvios padrão abaixo da média de um grupo referencial de indivíduos jovens. No citado estudo, a amostra foi composta idosos de ambos os sexos. O ponto de corte identificado no estudo de Baumgartner foi uma MLGA relativa menor que 7,26 kg/m² e menor que 5,45 kg/m² para homens e mulheres, respectivamente. Utilizando essa abordagem, foi observado que 41 participantes (17,01%) foram classificadas como sarcopênicas, valor levemente inferior ao relatado por Baumgartner et al. (1998), que foi uma prevalência de 23,1%. Demonstrando a repercussão clínica do acometimento, foi observado que as voluntárias do presente estudo classificadas como sarcopênicas apresentaram valores significativamente mais baixos de densidade mineral óssea (LIMA et al., *in press* – ANEXO O) e de índices da capacidade aeróbia (de OLIVEIRA et al., submetido à publicação). Não obstante, futuros estudos compostos por amostra adequada da população brasileira precisam ser conduzidos para se definir um ponto de bem estabelecido para especificação da sarcopenia. Apesar desses conceitos, tem sido demonstrado que a MLG avaliada pelo DXA apresenta associação com diversas limitações funcionais, incluindo dificuldade de caminhada, mobilidade e atividades básicas da vida diária (MELTON et al., 2000). O método (DXA) vem sendo apontado como um meio prático e preciso para se quantificar um parâmetro de grande importância clínica que é a massa corporal livre de gordura (KIM et al., 2002).

Foi observado que as participantes do estudo apresentaram um percentual de gordura médio de 39,55%. Utilizando o mesmo método para estimar a gordura corporal (DXA), alguns estudos apresentam dados de mulheres idosas de diferentes grupos étnicos. Em idosas Caucásicas, foi evidenciado um valor médio de 34,6% (KYLE et al., 2001) e de 33,3% (GALLAGHER et al., 1997), em Afro-americanas uma média de 36,0% (GALLAGHER et al., 1997), em idosas do Novo México 38,7% (BAUMGARTNER et al., 1998), em Chinesas 34,9% (LAU et al., 2005) e em mulheres idosas da Dinamarca um percentual de gordura corporal médio de 42,5% (SORENSEN et al., 2001). Em conjunto, os estudos suportam o conceito de que com o avançar da idade existe um acúmulo de gordura corporal.

De fato, tem sido demonstrado que o percentual de gordura corporal se correlaciona positiva e significativamente com a idade (DOUCHI et al., 2002). Tem sido sugerido que a menopausa está relacionada a um aumento da gordura corporal, o que possivelmente está ligado à menor produção de esteróides ovarianos, sobretudo o estrogênio (SORENSEN et al., 2001). Esse processo tem sido apontado como uma das

explicações para a maior incidência de doenças crônicas em mulheres pós-menopausa quando comparadas às pré-menopausa, sendo inclusive o percentual de gordura corporal correlacionado positivamente com a pressão arterial sistólica e diastólica, bem como com resistência à insulina e risco de acometimento cardiovascular (VAN PELT et al., 2002; THE JNC 7, 2003). Dessa forma, fica clara a necessidade de implantação de intervenções objetivando não só a manutenção da massa magra, mas também o controle da gordura corporal em mulheres idosas. Nesse sentido, a combinação da dieta com o exercício físico regular vem sendo apontada como uma conduta eficaz na redução de peso e conseqüente risco metabólico em mulheres obesas (TONACIO et al., 2006).

A força do quadríceps das voluntárias do presente estudo foi avaliada por meio do dinamômetro isocinético, método popular para avaliação da força muscular tanto na rotina clínica com na pesquisa (DROUIN et al., 2004). Ao fazer comparações com dados disponíveis na literatura, os valores observados nesta investigação se aproximam do relatado por Hughes et al. (2001) (98 Nm) e Taaffe et al. (2003) (89,1 Nm). Devido à diferenças no PT obtido por diferentes velocidades de avaliação, as supracitadas comparações foram realizadas com estudos que empregaram a mesma velocidade, isto é, 60 graus/segundo. Conforme esperado, os valores encontrados para as voluntárias foram inferiores ao relatado para homens idosos avaliados sob o mesmo protocolo e equipamento (Bottaro et al., 2005).

É amplamente relatado na literatura que força muscular declina com o envelhecimento. De fato, foi notado que mesmo após os 60 anos, observou-se uma correlação negativa e significativa entre idade e força do quadríceps (- 0,34, $P < 0,01$ - resultados não apresentados). Este fato chama atenção, pois força é uma aptidão física que se relaciona positivamente com aspectos relacionados à qualidade de vida em idosos. Por exemplo, Basseby et al. (1992) encontraram uma relação positiva e significativa entre a força do quadríceps e as funções de levantar de uma cadeira, subir um lance de escadas e também à velocidade de caminhada. Corroborando com esses achados, Alexander et al. (1992) demonstraram que mulheres idosas com baixos níveis de força muscular dos membros inferiores apresentam dificuldade em levantar de uma cadeira. Na presente amostra, nós demonstramos que os níveis de força se relacionam com a densidade mineral óssea (LIMA et al., in press) e com a performance obtida durante um teste de esforço cardiopulmonar (de OLIVEIRA et al., submetido a publicação). Em conjunto, os dados reforçam a necessidade da implantação de condutas que minimizem a redução de força muscular que comumente se observa com o avançar

da idade. O TR constitui um tipo de exercício que não só aumenta os valores de força e massa muscular, mas também interfere positivamente em aspectos relacionados à qualidade de vida de idosos.

6.2 Efeitos do Treinamento Resistido

Nas últimas décadas o TR vem sendo extensamente estudado em amostras compostas por indivíduos idosos. Os resultados positivos das pesquisas fizeram com que esse tipo de atividade transitasse de contra-indicado para recomendado. De uma forma geral, o TR consiste em uma atividade voltada para o desenvolvimento das funções musculares através da aplicação de sobrecargas (FRONTERA et al, 1988), podendo esta ser imposta através de pesos livres (halteres, barras e anilhas), máquinas específicas, elásticos ou a própria massa corporal. Os exercícios resistidos são regidos pelos princípios do treinamento e, portanto, são prescritos em volume e intensidade apropriados aos objetivos pretendidos. O volume é geralmente expresso em número de séries e repetições enquanto que a intensidade é representada por um determinado percentual da maior carga possível de ser vencida em uma única repetição (1-RM).

Muito já se especulou a respeito do TR, mas só nas duas últimas décadas é que a comunidade científica passou a demonstrar maior interesse por esse tipo de treinamento. Embora o TR há muito tempo seja aceito como eficaz no desenvolvimento ou na manutenção da força, da potência e da massa muscular, benefícios relacionados a indicadores de saúde e a doenças crônicas só recentemente foram reconhecidos (POLLOCK et al., 2000). Antes de 1990, o TR não fazia parte da recomendação em programas de exercício físico e reabilitação nem pelo *American Heart Association* (AHA) nem pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM). Em 1990 o ACSM reconheceu pela primeira vez o TR como importante componente em programas de exercícios físicos voltados para adultos de todas as idades e atualmente já se tem um melhor entendimento dos seus benefícios relacionados à saúde, sendo este recomendado por organizações internacionais de saúde (AHA, ACSM) para grande parte da população, inclusive adolescentes, adultos, idosos, e indivíduos portadores de doenças cardiovasculares e neuromusculares (KRAEMER & RATAMESS, 2004). De forma geral, esse tipo de atividade, quando orientado por profissionais capacitados, reveste-se de níveis adequados de segurança (POLLOCK et al., 2000), sendo inclusive compatível

e aconselhável mesmo para idosos com mais de noventa anos de idade (FIATARONE et al., 1990).

Aumento significativo de força muscular em idosos submetidos ao TR é algo consensual na literatura, entretanto, o aumento da massa muscular (hipertrofia) é ainda tema um pouco controverso. Os aumentos de força muscular decorrentes do treinamento são dependentes de adaptações neurais e do aumento do volume muscular, e tais mecanismos foram estudados em idosos submetidos a oito semanas de TR, numa investigação considerada pioneira (MORITANI & de VRIES, 1980). Esses autores concluíram que os aumentos de força obtidos com o treinamento são inteiramente explicados por adaptações neurais, com ausência de hipertrofia muscular. Entretanto, o estudo foi conduzido em uma amostra de cinco indivíduos e a massa magra foi avaliada por meio de dobras cutâneas. O presente estudo utilizou o DXA para avaliar a MLG e os resultados demonstraram que o músculo senescente é capaz de responder com hipertrofia muscular. Na verdade, esse não foi um achado surpreendente uma vez que diversos estudos prévios observaram aumento do volume muscular em adaptação ao TR em idosos.

Por exemplo, Frontera et al. (1988) relataram aumentos da ordem de 11% na área total do músculo avaliada por tomografia computadorizada, após 12 semanas de TR a 80% de 1-RM. Kalapotharakos et al. (2004) observou que a área de secção transversa da coxa aumentou significativamente com 12 semanas de treinamento e Fiatarone et al. (1990) demonstrou que nonagenários respondem com hipertrofia ao TR intenso (80% de 1-RM) realizado por oito semanas. Não obstante, os resultados observados confirmam evidências prévias de que os efeitos do exercício sobre a força são notadamente maiores que na massa muscular (FRONTERA et al 1988; GOODPASTER et al., 2008). O que requer esclarecimentos em futuros estudos é a identificação de genes responsáveis pela variação inter-individual das adaptações obtidas com o TR. De fato, a Figura 11 ilustra que a presente amostra demonstrou alto grau de variabilidade no que concerne a adaptações de força e MLG em resposta à intervenção. Nesse sentido, pode se especular que o componente genético explica, pelo menos em parte, as diferenças observadas.

6.3 Genótipos da ECA, Fenótipos Musculares e Adaptações ao TR

Baseado em observações prévias de associação positiva entre o polimorfismo ID no gene da ECA e fenótipos relacionados ao músculo esquelético em análises transversais (HOPKINSON et al., 2004) bem como em adaptação ao TR (PESCATELLO et al., 2006; GIACCAGLIA et al., 2008), nós ficamos interessados em examinar tais associações em uma população de mulheres idosas. Para tal, um programa de global e progressivo de TR foi conduzido, o qual foi selecionado devido à aplicação prática das suas características e ao fato de que nenhum estudo prévio ter implementado intervenção com características similares ao verificar associação com o polimorfismo em questão. Os resultados encontrados suportam achados prévios, nos quais a variante genética sob investigação não foi associada com força muscular em análises transversais (KRISHEVSKY et al., 2005; PESCATELLO et al., 2006; GIACCAGLIA et al., 2008; CHARBONNEAU., 2008), mas foi sugerida em influenciar a MLG de indivíduos idosos (CHARBONNEAU., 2008). A força do quadríceps aumentou significativamente em resposta à intervenção em todos os genótipos e sem diferenças significativas entre eles. Entretanto, uma interação significativa treinamento x genótipo foi observada para MLG. Em conjunto, o presente resultado sugere que o polimorfismo ID no gene da ECA pode apresentar algum papel na determinação da MLG, mas não parece estar associado com força muscular em análise transversal, nem em adaptação ao TR, em mulheres idosas.

Estudos iniciais examinando o relacionamento entre o polimorfismo ID da ECA e força e massa muscular foram publicados na transição do século 20 para o secular 21 (MONTGOMERY et al., 1999; FOLLAND et al., 2000), portanto, em se tratando de ciência é um tema relativamente recente. Nenhum desses estudos observou associação com os fenótipos estudados, mas Montgomery et al. (1999) relataram que em indivíduos jovens (idade média de 19 anos) os portadores do genótipo I/I apresentaram maiores aumentos de MLG em adaptação a um treinamento de regime militar. Contrariamente, Folland et al. (2000) observaram, também em indivíduos jovens, (idade média de 21,4 anos), que os ganhos obtidos com o TR na força dos extensores do cotovelo foram associadas com a presença do alelo - D quando comparado à sua ausência (I/D + I/I). Mais recentemente, Thomis et al. (2004) não observaram interação genótipo x TR, enquanto que Pescatello et al. (2006), em uma grande amostra de jovens, relataram

maiores aumentos de força muscular nos portadores do alelo - I. Claramente, uma conclusão consensual da associação entre o polimorfismo ID da ECA e fenótipos musculares não pode ser traçada, o que pode ser atribuído, pelo menos em parte, à diferenças no protocolo de treinamento e mensuração dos fenótipos. Alternativamente mas não exclusivamente, a falta de uma forte influência da variação genética sobre os fenótipos pode ser especulada. De fato, Pescatello et al. (2006) concluíram que a contribuição do polimorfismo ID no gene da ECA para fenótipos musculares é consideravelmente pequena.

Massa e força muscular declinam com o avançar da idade (GOODPASTER et al., 2008) e esse processo está associado com repercussões clínicas negativas nos idosos (BAUMGARTNER et al., LIMA et al., in press). O TR tem sido apontado como eficaz não somente no aumento de força e massa muscular (TRAPPE et al., 2002), mas também na melhora do status funcional (HENWOOD et al., 2008). Dessa forma, é de interesse particular examinar a associação de polimorfismos genéticos e características musculares e a interação com as adaptações induzidas pelo TR em amostras compostas por idosos. Esse conhecimento poderá ser útil na identificação de indivíduos mais propensos em desenvolver sarcopenia, bem como na implementação de intervenções preventivas individualizadas. Entretanto, em tal população poucos estudos foram delineados com o intuito de verificar a associação dos genótipos da ECA com força muscular, MLG e suas alterações com TR. Hopkinson et al. (2004) buscaram examinar a associação entre o alelo - D e a preservação da força muscular em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e em um grupo controle de idade similar (idade média de 64,1 anos). Enquanto esses autores demonstraram diferenças significativas entre os pacientes, o mesmo não foi notado entre os controles. Essa falta de associação entre os genótipos da ECA e força do quadríceps em indivíduos idosos está em consonância com outros estudos recentes (KRITHCEVSKY et al., 2005; CHARBONNEAU et al., 2008; GIACCAGLIA et al., 2008). De forma interessante, os estudos mencionados avaliaram a força do mesmo grupo muscular (quadríceps) e os resultados são razoavelmente consensuais. Em conjunto com os resultados do presente estudo, os dados disponíveis na literatura não provém suporte para um papel importante do genótipo da ECA em determinar a força muscular de idosos.

Em relação a fenótipos relacionados à massa muscular de idosos, os estudos disponíveis são mais controversos quando comparados a fenótipos relacionados a força muscular. No presente estudo foi observado que mulheres idosas portadoras do genótipo

D/D apresentam valores de MLG modestamente superiores quando comparadas aos demais genótipos, achados que são congruentes com um recente estudo conduzido por Charbonneau et al. (2008), em homens e mulheres de idade avançada. Contrariamente, outros estudos não observaram diferenças significativas de MLG entre genótipos (HOPKINSON et al., 2004; KRITHCEVSKY et al., 2005). Em relação a interação com os aumentos de MLG induzidos pelo TR, a literatura é limitada e os resultados contraditórios. Enquanto Charbonneau et al. (2008) demonstraram falta de associação entre os genótipos e os aumentos de força e massa muscular em resposta ao TR, Giaccaglia et al. (2008) encontraram que portadores do genótipo D/D experimentaram aumentos significativamente superiores quando comparados aos portadores do genótipo I/I. O presente estudo foi o primeiro a demonstrar uma significativa interação treinamento x genótipo, a qual foi no sentido de adaptações de MLG superiores no genótipo I/I. Razões para incongruência entre os estudos não são claramente evidentes, mas podem estar relacionadas a diferenças no protocolo de treinamento e nas mensurações conduzidas. Por exemplo, Giaccaglia et al. (2008) aplicaram treinamento aeróbio e resistido leve combinados, o que torna comparação complicada com o presente estudo, no qual foi conduzido exclusivamente o TR e de moderada a pesada intensidade. Enquanto as voluntárias do presente estudo foram submetidas a 24 semanas de TR global e tiveram MLG avaliada pelo DEXA, Charbonneau et al. (2008) implementaram 10 semanas de treinamento do quadríceps de forma unilateral e avaliaram o volume muscular por meio da tomografia computadorizada.

Os achados do presente estudo sugerem que as idosas portadoras do alelo - I apresentam MLG levemente inferior em uma análise transversal, mas em contrapartida, demonstraram um ganho maior como decorrência do TR. Essas observações são comparáveis aos achados de Delmonico et al. (2007), os quais relataram que os portadores do genótipo RR no gene *alpha-actin 3* foi associado com valores mais baixos de características musculares na linha de base, entretanto, associado com adaptações ao TR de maior magnitude. A aplicação prática dos nossos achados não pode ser prontamente postulada. Pode ser conjecturado que portadores do genótipo I/I devem ser prioritariamente direcionados ao TR, uma vez que são mais propensos a perda de MLG, mas podem mais eficientemente aprimorar esse perfil como resultado do treinamento, porém, cautela é necessária. Todos os genótipos da ECA aumentaram significativamente e similarmente a força muscular, um variável que tem sido consistentemente correlacionada com tarefas funcionais (MARSH et al., 2006). Dessa

forma, parece que a influência do polimorfismo sob investigação na MLG não foi de magnitude suficiente para interferir na força. É necessário que futuros estudos reproduzam os presentes resultados e definam a relevância clínica da modesta diferença observada. Provavelmente vários genes com pequenas contribuições ao invés de poucos genes com forte influência determinam as diferenças entre os indivíduos no que concerne a fenótipos musculares (THOMPSON et al., 2004; PESCATELLO et al., 2006; De MARS et al., 2008). Assim, esse estudo provê evidência de que o polimorfismo ID no gene da ECA é uma das diversas variantes genéticas que contribuem para MLG. Embora fenótipos musculares estejam sabidamente sob influência genética, (ARDEN & SPECTOR 1997; TIAINEN et al., 2004; SILVENTOINEN et al., 2008), o estabelecimento de um quadro claro dos polimorfismos genéticos que determinam tais características requer futuros estudos.

Os dados aqui apresentados não permitem o estabelecimento dos mecanismos responsáveis pelo possível relacionamento entre o gene da ECA e fenótipos musculares. Tem sido postulado que o alelo - D é associado com maior atividade da ECA, apresentando como consequência maior produção de angiotensina II e degradação de bradicinina. (RIGAT et al., 1990; BAUDIN, 2002). Foi previamente demonstrado que a angiotensina II está envolvida na regulação da proliferação de células no miocárdio (McEWAN et al., 1998) e apresenta papel na resposta das células satélites à sobrecarga nas fibras de contração lenta, mas não nas fibras musculares de contração rápida (WESTERKAMP et al., 2004). Dessa forma, é possível que o genótipo D/D apresente alguma vantagem na preservação da MLG com o avançar da idade, um estágio em que as atividades da vida diária são realizadas predominantemente sob o metabolismo aeróbio. Entretanto, em adaptação a um programa de TR, os portadores do alelo - I apresentaram uma certa vantagem. Nesse sentido, um estudo recente (YAMIN et al., 2007) mostrou que o alelo - I foi significativamente associado com pico e aumento da atividade da creatina quinase em resposta ao exercício envolvendo contrações excêntricas. Os níveis de creatina quinase são relacionados com dano muscular, o qual constitui estímulo para a hipertrofia induzida pelo TR (CLARKSON et al., 2004). Ademais, a bradicinina apresenta um papel no desenvolvimento de inflamação induzido pela contração muscular (BLAIS et al., 1999). Sendo assim, é possível que esse mecanismo esteja exacerbado no alelo - I, devido a maior atividade da bradicinina quando comparado ao alelo - D. Se esses mecanismos estão envolvidos nos maiores

aumentos de MLG observados nas portadoras do genótipo I/I requer resposta em futuros estudos.

6.4 Limitações do Estudo

Algumas limitações da presente investigação precisam ser consideradas. A amostra foi composta por Brasileiras, uma população que apresenta um alto grau de miscigenação. Dessa forma, pode ser argumentado que a associação observada foi influenciada pela ancestralidade genômica. Nesse sentido, a genotipagem de polimorfismos informativos de ancestralidade e a consideração da ancestralidade genética estimada como covariável não alterou a associação observada em um estudo prévio do nosso grupo (LIMA et al., 2007). O número de participantes que completaram o programa de TR foi relativamente pequeno. Esse fato ocorreu devido ao tempo relativamente longo de intervenção (24 semanas) e às características das sessões de treinamento. A prescrição buscou seguir recomendações de órgãos internacionais renomados (ACSM, 2002; KRAEMER & RATAMESS, 2004) e mimetizar o que geralmente é conduzido em centros de atividades físicas, ou seja, foi demandada atenção à validade ecológica do estudo. Em adendo, as participantes foram exclusivamente mulheres, o que isola a bem conhecida influência do gênero em associações genéticas com fenótipos relacionados ao músculo esquelético.

7 CONCLUSÕES

Os resultados observados na presente investigação não suportam um papel importante do polimorfismo ID do gene da ECA na determinação da força muscular em análise transversal nem em adaptação a um programa de TR, em mulheres idosas. Entretanto, os achados fornecem evidência de que o genótipo da ECA apresenta um papel modesto na determinação da MLG. As voluntárias portadoras do alelo - I apresentaram valores mais baixos de MLG na linha de base, entretanto, quando submetidas a 24 semanas de TR apresentaram maiores ganhos. Com base nessas observações, conclui-se que o polimorfismo investigado não é um forte preditor de fenótipos musculares, mas parece ser uma das diversas variantes genéticas que contribuem para MLG em mulheres idosas. A determinação das variações genéticas que determinam fenótipos musculares poderá ser útil na identificação de indivíduos mais suscetíveis a perda de massa e força muscular com o avançar da idade. Tal conhecimento promoverá um melhor entendimento da fisiopatologia da sarcopenia e permitirá a o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e preventivas. Porém, essa informação requer esclarecimento em futuros estudos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER BN, SCHULTZ AB, WARWICK DN. Rising from a chair: effects of age and functional performance in very old men and women. **Clinical Science**: 82:321-332, 1992.

ALLEN TH, ANDERSON EC, LANGHAM WH. Total body potassium and gross body composition in relationship to age. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**: 15:348-357, 1960.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position stand: progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**.; 34:364-380, 2002.

ANIANSOON A, HEDBERG M, HENNING GB, GRIMBY G. Muscle morphology, enzymatic activity, and muscle strength in elderly men. **Muscle Nerve**; 9:585-591, 1986.

ARDEN NK, SPECTOR TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. **Journal of Bone Mineral Research**;12:2076-2081, 1997.

BASSEY EJ, FIATARONE MA, O'NEILL EF, KELLY M, EVANS WJ, AND LIPSITZ LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. **Clinical Science**; 82(3): 321-7, 1992.

BASSEY, EJ AND HARRIES UJ. Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. **Clinical Science**; 84:331-337, 1993.

BAUDIN B. New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**; 40:256-265, 2002.

BAUMGARTNER RN, KOEHLER KM, GALLAGHER D, ROMERO L, HEYMSFIELD SB, ROSS RR, GARRY PJ, AND LINDEMAN RD. Epidemiology of

Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**;147:755-63, 1998.

BAUMGARTNER RN, STAUBER PM, MCHUGH D, KOEHLER KM, AND GARRY PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+years of age. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences** ;50A(6):M307-M316, 1995.

BEMDALL MJ, BASSEY EJ, PEARSON MB. Factors affecting walking speed of elderly people. **Age and Ageing**; 16:327-332, 1989.

BLAIR SN, KOHL HW, BARLOW CE, PAFFENBARGER RS, GIBBONS LW, AND MACERA CA. Changes in physical fitness and all cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. **JAMA**; 273:1093-1098, 1995.

BLAIS JR C, ADAM A, MASSICOTTE D, PÉRONNET F. Increase in blood bradykinin concentration after eccentric weight-training exercise in men. **Journal of Applied Physiology**; 87: 1197 – 1201, 1999.

BLOESCH D, SCHUTZ Y, BREITENSTEIN E, JEQUIER E, AND FELBER JP. Thermogenic response to an oral glucose load in man: comparison between young and elderly subjects. **Journal American College of Nutrition**; 7: 471 – 483, 1988.

BOTTARO M, RUSSO AF, OLIVEIRA RJ. The effects of rest interval on quadriceps torque during an isokinetic testing protocol in elderly. **Journal of Sports Science and Medicine**; 4:285-290, 2005.

BOUCHARD C AND RANKINEN T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 33(6 Suppl): S446-51, 2001.

BRODSKY IG, BALAGOPAL P, NAIR KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men – a clinical research center study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**; 81:3469-3475, 1996.

BROWN AB, McCARTNEY N, SALE DG. Positive adaptations to wight-lifting training in the elderly. **Journal of Applied Physiology**, 69(5):1725-1733, 1990.

BROWN WF, STRONG MJ, SNOW R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. **Nuscle Nerve**; 11:423-432, 1988.

CAMPBELL MJ, MCCOMAS AJ, PETITO F. Physiological changes in ageing muscles. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**; 36:174-182, 1973.

CARMELI E, REZNICK A. The physiology and biochemistry of skeletal muscle atrophy as a function of age. **Proceedings of the National Academy of Sciences**; 206(2):103-13, 1994.

CARMELLI D AND REED T. Stability and change in genetic and enviromental influences on hand-grip strength in older male twins. **Journal of Applied Physiology**; 89:1879 – 1883, 2000.

CAULEY JA, PETRINI AM, LAPORTE RE, SANDLER RB, BAYLES CM, ROBERTSON RJ, SLEMENDA CW. The decline of grip strength in the menopause: relationship to physical activity, estrogen use, and anthropometric factors. **Journal of Chronic Disease**; 40:115-120, 1987.

CHARBONNEAU DE, HANSON ED, LUDLOW AT, DELMONICO MJ, HURLEY BF, AND ROTH SM. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 40(4): 677-83, 2008.

CLARKSON PM, HOFFMAN EP, ZAMBRASKI E, GORDISH-DRESSMAN H, KEARNS A, HUBAL M, HARMON B, DEVANEY JM. ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. **Journal of Applied Physiology**; 99: 564 – 569, 2005.

COATES D. The angiotensin converting enzyme (ACE). **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**; 35(6): 769-73, 2003.

COGGAN AR, ABDULJALIL AM, SWANSON SC, et al. Muscle metabolism during exercise in young and older untrained and endurance-trained men. **Journal of Applied Physiology**; 75(5):2125-33, 1993.

COSTILL DL, THOMASON H, ROBERTS E. Fractional utilization of the aerobic capacity during distance running. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 5: 248-252, 1973.

CRAIG CL, MARSHALL AL, SJOSTROM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, PRATT M, EKELUND U, YNGVE A, SALLIS JF, OJA P. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 35(8):1381-1395, 2003.

CRAIG, BW, EVERHART J, AND BROWN R. The influence of high-resistance training on glucose tolerance in young and elderly subjects. **Mechanisms of Ageing Development**; 49(2): 147-57, 1989.

DAVY KP, SEALS DR. Total blood volume in healthy young and older men. **Journal of Applied Physiology**; 76:2059-2062; 1994.

DEKONING P, WIENEKE GH, VANDERMOSTVANSPIJK D, VANHUFFELEN AC, GISPEN WH, JENNEKENS FG. Estimation of the number of motor units based on macro-EMG. **Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry**; 51:403-411, 1988.

DELMONICO MJ, KOSTEK MC, DOLDO NA, HAND BD, WALSH S, CONWAY JM, CARIGNAN CR, ROTH SM, HURLEY BF. Alpha-Actinin-3 (ACTN3) R577X Polymorphism Influences Knee Extensor Peak Power Response to Strength Training in Older Men and Women. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 62: 206 – 212, 2007.

DOHERTY T, SIMMONS Z, O'CONNEL B, FELICE KJ, CONWIT R, CHAN KM, KOMORI T, BROWN T, STASHUK DW, BROWN WF. Methods for estimating the numbers of motor units in human muscles. **Journal of Clinical Neurophysiology**; 12:565-584, 1995.

DOHERTY TJ AND BROWN WF. Motor unit number estimation: Methods and applications. **In: Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects**, Edited by Brown WF, Bolton CF, and Aminoff MJ. Philadelphia, PA: Saunders., p. 274-290, 2002.

DOHERTY TJ, VANDERVOORT AA, AND BROWN WF. Effects of ageing on the motor unit: a brief review. **Canadian Journal of Applied Physiology**; 18:331–358, 1993.

DOUCHI T, YAMAMOTO S, YOSHIMITSU N, ANDOH T, MATSUO T, AND NAGATA Y. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. **Maturitas**; 42(4): 301-6, 2002.

DROUIN JM, VALOVICH-MCLEOD TC, SHULTZ SJ, GANSNEDER BM, PERRIN DH. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. **European Journal of Applied Physiology**; 91:22-29, 2004.

EVANS WJ. Effects of exercise on body composition and functional capacity of the elderly. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 50A (special issue):147-50, 1995.

EVANS WJ. Effects of exercise on senescent muscle. **Clinical Orthopedics.**; S211-S220, 2002.

EVANS WJ. Reversing sarcopenia: how weight training can build strength and vitality. **Geriatrics**; 51(5): 46-7, 51-3, 1996.

EVANS WJ. What is sarcopenia. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 50 (special issue):5-8, 1995.

FIATARONE MA, MARKS EC, RYAN ND, MEREDITH CN, LIPSITZ LA, EVANS WJ. High-Intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. **JAMA**; 263:3029-3034, 1990.

FIATARONE MA, O'NEILL EF, RYAN ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. **New England Journal of Medicine**; 330:1769-1775, 1994.

FLEG J L AND LAKATTA E G. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. **Journal of Applied Physiology**; 65: 1147 - 1151, 1988.

FOLLAND J, LEACH B, LITTLE T, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. **Experimental Physiology**; 85:575-579, 2000.

FREDERIKSEN H, GAIST D, PETERSEN HC, HJELMBORG J, MCGUE M, VAUPEL JW, AND CHRISTENSEN K. Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. **Genetic Epidemiology**; 23(2): 110-22, 2002.

FRONTERA WR, HUGHES VA, FIELDING RA, FIATARONE MA, EVANS WJ, ROUBERNOFF R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. **Journal of Applied Physiology**; 88:1321-1326, 2000.

FRONTERA WR, MEREDITH CN, O'REILLY KP, KNUTTGEN HG, AND EVANS WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. **Journal of Applied Physiology**; 64:1038 – 1044, 1988

GALLAGHER D, VISSER M, MEERSMAN RE, SEPÚLVEDA D, BAUMGARTNER RN, PIERSON RN, HARRIS T, AND HEYMSFIELD SB. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. **Journal of Applied Physiology**; 83: 229,1997.

GEISTERFER AA, PEACH MJ, OWENS GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. **Circulation Research**; 62:749 - 756, 1988.

GIACCAGLIA V, NICKLAS B, KRITCHEVSKY S, MYCHALECKY J, MESSIER S, BLEECKER E, AND PAHOR M. Interaction between angiotensin converting enzyme

insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. **International Journal of Sports Medicine**; 29(1): 40-4, 2008.

GONZÁLEZ, A. J., HERNÁNDEZ, D., DE VERA, A., BARRIOS, Y., SALIDO, E., TORRES, A., TERRADOS, N. ACE gene polymorphism and erythropoietin in endurance athletes at moderate altitude. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 38(4): 688-693, 2006.

GOODPASTER BH, CHOMENTOWSKI P, WARD BK, ROSSI A, GLYNN NW, DELMONICO MJ, KRITCHEVSKY SB, PAHOR M, AND NEWMAN AB. Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. **Journal of Applied Physiology**; 105: 1498 – 1503, 2008.

GRIMBY G AND SALTIN B. The ageing muscle. **Clinical Physiology**; 3:209–218, 1983.

HAGBERG JM, ALLEN WK, SEALS DR, HURLEY BF, EHSANI AA, AND HOLLOSZY JO. A hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise. **Journal of Applied Physiology**; 58: 2041 - 2046, 1985.

HANSEN RD, RAJA C, ASLANI A, SMITH RC, AND ALLEN BJ. Determination of skeletal muscle and fat-free mass by nuclear and dual-energy X-ray absorptiometry methods in men and women aged 51–84 y. **American Journal of Clinical Nutrition**; 70: 228 – 233, 1999.

HENWOOD TR, RIEK S, AND TAAFFE DR. Strength Versus Muscle Power-Specific Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 63: 83 – 91, 2008.

HEYMSFIELD SB, SMITH R, AULET M, BENSON B, LICHTMAN S, WANG J, AND PIERSON RN. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. **American Journal of Clinical Nutrition**, 52: 214, 1990.

HOPKINSON NS, NICKOL AH, PAYNE J, HAWES E, MAN WD, MOXHAM J, MONTGOMERY H, POLKEY MI. Angiotensin Converting Enzyme Genotype and

Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**; 170: 395 – 399, 2004.

HUBERT HB, BLOCH DA, AND FRIES JF. Risk factors for physical disability in an aging cohort: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. **Journal of Rheumatology**; 20(3): 480-8, 1993.

HUGHES VA, FRONTERA WR, WOOD M, EVANS WJ, DALLAL GE, ROUBENOFF R, FIATARONE MA. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 56:B209-B217, 2001.

HUGHES VA, FRONTERA WR, WOOD M, EVANS WJ, DALLAL GE, ROUBENOFF R, FIATARONE SINGH MA. Longitudinal Muscle Strength Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 56: 209 - 217, 2001.

IMAMURA K, ASHIDA H, ISHIKAWA T, FUJII M. Human major psoas muscle and sarspinalis muscle in relation to age: a study by computed tomography. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 38:678-681, 1983.

IWAI N, OHMICHI N, NAKAMURA Y, AND KINOSHITA M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. **Circulation**. 90: 2622 – 2628, 1994.

JACOBSON PC, BEAVER W, GRUBB SA, TAFT TN, TALMAGE RV. Bone density in women: college athletes and older athletic women. **Journal of Orthopedics**; 2:328-332, 1984.

JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, ROSS R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **Journal of the American Geriatrics Society**; 50:889-896, 2002.

JETTE AM AND BRANCH LG. The Framingham Disability Study: II. Physical disability among the aging. **American Journal of Public Health**; 71:1211 – 1216, 1981.

KALAPOTHARAKOS VI, MICHALOPOULOU M, GODOLIAS G, TOKMAKIDIS SP, MALLIOU PV, AND GOURGOULIS V. The effects of high- and moderate-resistance training on muscle function in the elderly. **Journal of Ageing & Physical Activity**; 12(2): 131-43, 2004.

KAMEL HK, MAAS D, DUTHIE EH. Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. **Drugs Aging**; 19:865-877, 2002.

KENNEY WI, BUSKIRK ER. Functional consequences of sarcopenia: effects on thermoregulation. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 50:78-85, 1995.

KRAEMER WJ & FRY AC. Strength testing: **Development and evaluation of methodology**. In: Maud PJ, Fosters C. **Physiological Assessment of Human Fitness**. Champaign, IL: Human Kinetics, 1995; 115-135.

KRAEMER WJ & RATAMESS NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 36: 674-688, 2004.

KRITCHEVSKY SB, NICKLAS BJ, VISSER M, SIMONSICK EM, NEWMAN AB, HARRIS TB, LANGE EM, PENNINX BW, GOODPASTER BH, SATTERFIELD S, COLBERT LH, RUBIN SM, PAHOR M. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Genotype, Exercise, and Physical Decline. **JAMA**; 294: 691 – 698, 2005.

KYLE UG, GENTON L, HANS D, KARSEGARD VL, MICHEL JP, SLOSMAN DO, PICHARD C. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. **Journal of the American Geriatrics Society**; 49:1633-1640, 2001.

LARSSON L, GRIMBY G, KARLSSON J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. **Journal of Applied Physiology**; 46:451-456, 1979.

LAU EM, LYNN HS, WOO JW, KWOK TC, AND MELTON LJ. Prevalence of and Risk Factors for Sarcopenia in Elderly Chinese Men and Women. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**, 60: 213 – 216, 2005.

LEXELL J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 50A:11-16, 1995.

LIMA RM, BEZERRA LM, RABELO HT, SILVA MAF, SILVA AJR, BOTTARO M, DE OLIVEIRA RJ. Fat-Free Mass, Strength, and Sarcopenia are Related to Bone Mineral Density in Older Women. **Journal of Clinical Densitometry**; In Press

LIMA RM, GENTIL P, ABREU BS, LINS TCL, GRATTAPAGLIA D, PEREIRA RW, DE OLIVEIRA RJ. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and haplotypes with fat free mass in postmenopausal Brazilian women. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 62:966-971, 2007.

LINDLE RS, METTER EJ, LYNCH NA, FLEG JL, FOZARD JL, TOBIN J, ROY TA, HURLEY, BF. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93yr. **Journal of Applied Physiology**; 83:1581-1587, 1997.

MARS D, WINDELINCKX A, HUYGENS W, PEETERS MW, BEUNEN GP, AERSSSENS J, VLIETINCK R, THOMIS MAI. Genome-wide linkage scan for contraction velocity characteristics of knee musculature in the Leuven Genes for Muscular Strength Study. **Physiological Genomics**; 35: 36 – 44, 2008.

MARSH AP, MILLER ME, SAIKIN AM, REJESKI WJ, HU N, LAURETANI F, BANDINELLI S, GURALNIK JM, FERRUCCI L. Lower Extremity Strength and Power Are Associated With 400-Meter Walk Time in Older Adults: The InCHIANTI Study. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 61(11): 1186 – 1193, 2006.

MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE D, ANDRADE E, OLIVEIRA LC, BRAGGION G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**;6(2):05-18; 2001.

McCOMAS AJ. Invited review: motor unit estimation: methods, results, and present status. **Muscle Nerve**; 14:585-597, 1991.

McEWAN PE, GRAY GA, SHERRY L, WEBB DJ, KENYON CJ. Differential Effects of Angiotensin II on Cardiac Cell Proliferation and Intramyocardial Perivascular Fibrosis In Vivo. **Circulation**; 98: 2765 – 2773, 1998.

MELTON LJ 3rd, KHOSLA S, CROWSON CS, O'CONNOR MK, O'FALLON WM, RIGGS BL. Epidemiology of sarcopenia. **Journal of American Geriatrics Society**; 48:625-630, 2000.

MILLER SA, DYKES DD, POLESKY HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**; 16:1215, 1988.

MILLER WJ, SHERMAN WM, AND IVY JL. Effect of strength training on glucose tolerance and post-glucose insulin response. **Medicine & Science in Sports & Exercise**; 16(6): 539-43, 1984.

MONTGOMERY H, CLARKSON P, BARNARD M, BELL J, BRYNES A, DOLLERY C, HAJNAL J, HEMINGWAY H, MERCER D, JARMAN P, MARSHALL R, PRASAD K, RAYSON M, SAEED N, TALMUD P, THOMAS L, JUBB M, WORLD M, AND HUMPHRIES S. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. **Lancet**; 353(9152): 541-545, 1999.

MONTOMERY, H. E., R. MARSHALL, AND H. HEMINGWAY. Human gene for physical performance. **Nature**; 393:221-222, 1998.

MORITANI T AND DeVRIES HA. Potential for gross muscle hypertrophy in older men. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 35(5): 672-82, 1980.

MORLEY JE. Anorexia, body-composition, and ageing. **Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care**; 4:9-13, 2001.

MURRAY MP, DUTHIE EH JR, GAMBERT SR, SEPIC SB, MOLLINGER LA. Age-related differences in knee muscle strength in normal women. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 40:275-280, 1985.

MYERSON SG, MONTGOMERY HE, WHITTINGHAM M, JUBB M, WORLD MJ, HUMPHRIES SE, PENNELL DJ. Left Ventricular Hypertrophy With Exercise and ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism : A Randomized Controlled Trial With Losartan. **Circulation**; 103: 226 – 230, 2001.

MYERSON, S., H. HEMINGWAY, R. BUDGET, J. MARTIN, S. HUMPIIRMS, H. MONRGOMERY. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. **Journal of Applied Physiology**; 87: 1313-1316, 1999.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. 1991. Current estimates from the National Health Interview Survey. **Vital and Health Statistics**; 10 (184): 1 - 232, 1992.

NEWMAN AB, KUPELIAN V, VISSER M. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. **Journal of the American Geriatric Society**; 51:1602–1609, 2003.

OVERAND TJ, CUNNINGHAM DA, PATERSON DH, LEFCOE S. Thigh composition in young and elderly men determined by computed tomography. **Clinical Physiology**; 12:629-640, 1992.

PAFFENBERGER RS, JUNG DL, LEUNG RW E HYDE RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. **Annals Medicine**; 23(3): 319-27, 1991.

PESCATELLO LS, KOSTEK MA, GORDISH-DRESSMAN H, THOMPSON PD, SEIP RL, PRICE TB, ANGELOPOULOS TJ, CLARKSON PM, GORDON PM, MOYNA NM, ISICH PS, ZOELLER RF, DEVANEY JM, HOFFMAN EP. ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. **Medicine & Sciences in Sports & Exercise**; 38(6): 1074-81, 2006.

POEHLMAN ET, GORAN MI, GARDNER AW, ADES PA, ARCIERO PJ, KATZMAN-ROOKS SM, MONTGOMERY SM, TOTH MJ, AND SUTHERLAND PT. Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**; 264: 450 – 455, 1993.

POLLOCK ML, FRANKLIN BA, BALADY GJ, CHAITMAN BL, FLEG JL, FLETCHER B, LIMACHER M, PIÑA IL, STEIN RA, WILLIAMS M, BAZARRE T. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease. Benefits, rationale, safety, and prescription. An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, Council on clinical cardiology, American Heart Association. **Circulation**; 101: 828 – 833, 2000.

PORTER MM, VANDERVOORT AA, LEXELL J. Aging of humans muscle: structure, function and adaptability. **Scand J Med Sci Sports**; 5:129-142, 1995.

Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Atividade Física e Saúde no Idoso. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**; 5, 1999.

PROCTOR DN AND JOYNER MJ. Skeletal muscle mass and the reduction of $\dot{V}O_{2\max}$ in trained older subjects. **Journal of Applied Physiology**; 82: 1411 – 1415, 1997.

RABELO HT, OLIVEIRA RJ, BOTTARO M. Effects of resistance training on activities of daily living in older women. **Biology of Sports**; 21:325-336, 2004.

RATTIGAN S, DORA KA, TONG AC, CLARK MG. Perfused skeletal muscle contraction and metabolism improved by angiotensin II-mediated vasoconstriction **American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolism**; 271: E96 - E103, 1996.

RENELAND R, LITHELL H. Angiotensin-converting enzyme in human skeletal muscle. A simple in vitro assay of activity in needle biopsy specimens. **Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation**; 54(2): 105-11, 1994.

RICE CL, CUNNINGHAM DA, PATERSON DH, LEFCOE MS. Arm and leg composition determined by computed tomography in young and elderly men. **Clinical Physiology**; 9:207-220, 1989.

RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F, CAMBIEN F, CORVOL P, SOUBRIER F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**; 86(4): 1343-6, 1990.

ROOS MR, RICE CL, AND VANDERVOORT AA. Age-related changes in motor unit function. **Muscle Nerve**; 20: 679–690, 1997.

ROSENBERG IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. **American Journal of Clinical Nutrition**; 50:1231–1233, 1989.

ROTH SM, FERRELL RE, AND HURLEY BF. Strength training for prevention and treatment of sarcopenia. **Journal of Nutrition Health and Aging**; 4: 143-155, 2000.

ROTH SM, SCHRAGER MA, FERRELL RE, RIECHMAN SE, METTER EJ, LYNCH NA, LINDLE RS, HURLEY BF. CNTF genotype is associated with muscular strength and quality in humans across the adult age span. **Journal of Applied Physiology**; 90: 1205-1210; 2001.

ROTH SM, ZMUDA JM, CAULEY J A, SHEA PR, FERREL RE. Vitamin D Receptor Genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 59^A(1):10-15, 2004.

ROUBENOFF R AND HUGHES VA. Sarcopenia: current concepts. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 55:716-724, 2000.

ROUBENOFF R, HEYMSFIELD SB, KEHAYIAS JJ, CANNON JG, ROSENBERG IH. Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. **American Journal of Clinical Nutrition**;66:192–196. 1997.

SAKATA Y, MASUYAMA T, YAMAMOTO K, DOI R, MANO T, KUZUYA T, MIWA T, TAKEDA H, HORI M. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. **Journal of American College Cardiology**; 37: 293 – 299, 2001.

SAYER AA, SYDDALL H, O'DELL SD, CHEN X, BRIGGS PJ, BRIGGS R, DAY IN, AND COOPER C. Polymorphism of the IGF2 gene, birth weight and grip strength in adult men. **Age and Ageing**; 31: 468 – 470, 2002.

SEIBERT MJ, XUE QL, FRIED LP, WATSON JD. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort. **Journal of the American Geriatrics Society**; 46: 1093-6, 2001.

SHANMUGAM, V., SELL, K.W., SAHA, B.K. Mistyping ACE heterozygotes. **PCR Methods and Application**; 120-121, 1993.

SHORT KR, NAIR KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. **Journal of Endocrinology Investigation**; 22:95-105, 1999.

SILVENTOINEN K, MAGNUSSON PK, TYNELIUS P, KAPRIO J, RASMUSSEN F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. **Genetic Epidemiology**; 32(4): 341-9, 2008.

SILVERSTEIN DK, CONNER EB. Grip Strength and bone mineral density in older women. **Journal of Bone mineral Research**; 9:45-52, 1994.

SORENSEN MB, ROSENFALCK AM, HOJGAARD L, AND OTTESEN B. Obesity and Sarcopenia after Menopause Are Reversed by Sex Hormone Replacement Therapy. **Obesity Research**; 9: 622 - 626, 2001.

STALBERG E. Macro EMG, a new recording technique. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**; 43:475-482, 1980.

TAAFFE DR., SIMONSICK EM, VISSER M, VOLPATO S, NEVITT MC, CAULEY JA, TYLAVSKY FA, HARRIS TB. Lower Extremity Physical Performance and Hip Bone Mineral Density in Elderly Black and White Men and Women: Cross-Sectional Associations in the Health ABC Study. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 58: 934 - 942, 2003.

TATARANNI PA & RAVUSSIN E. Variability in metabolic rate: biological sites of regulation. **International Journal of Obesity Metabolism Disorder**; 19 Suppl 4: S102-6, 1995.

TENOVER JS, MATSUMOTO AM, PLYMATE SR, BREMNER WJ. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**; 65:1118-1126, 1987.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. **JAMA**; 289: 2560 – 2571, 2003.

THOMIS, M. A. I., W. HUYGENS, S. HEUNINCKX, et al. Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. **European Journal of Applied Physiology**; 92:267-274, 2004.

THOMPSON PD, MOYNA N, SEIP R, PRICE T, CLARKSON P, ANGELOPOULOS T, GORDON P, PESCATELLO L, VISICH P, ZOELLER R, DEVANEY JM, GORDISH H, BILBIE S, HOFFMAN EP. Functional polymorphisms associated with human muscle size and strength. **Medicine and Science in Sports and Exercise**; 36(7): 1132-9, 2004.

TIAINEN K, SIPILÄ S, ALEN M, HEIKKINEN E, KAPRIO J, KOSKENVUO M, TOLVENEN A, PAJALA S, RANTANEN T. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. **Journal of Applied Physiology**; 96: 173-180, 2004.

TONER MM, SAWKA MN, FOLEY ME, PANDOF KB. Effects of body mass and morphology on thermal responses in water. **Journal of Applied Physiology**; 60:521-525, 1986.

TRAPPE S, WILLIAMSON D, AND GODARD M. Maintenance of Whole Muscle Strength and Size Following Resistance Training in Older Men. **Journal of Gerontology Biological Sciences and Medical Sciences**; 57:138 - 143, 2002.

TZANKOFF SP AND NORRIS AH. Longitudinal changes in basal metabolism in man **Journal of Applied Physiology**; 45: 536 – 539, 1978.

URBAN RJ, BODENBURG YH, GILKISON C, FOXWORTH J, COGAN AR, WOLFE RR, FERRANDO A. Testosterone administration to elderly men increase skeletal muscle strength and protein synthesis. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**; 269: E820-E826, 1995.

VAN PELT RE, EVANS EM, SCHECHTMAN KB, EHSANI AA, AND KOHRT WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**; 282: 1023, 2002.

VAN POTTELBERGH I, GOEMAERE S, NUYTEN L, DE PAEPE A, KAUFMAN JM. Association of the type I collagen alpha I SpI polymorphism, bone density and upper limb muscle strength in community-dwelling elderly men. **Osteoporosis International**; 12:895-901, 2001.

VANDERVOORT AA. Aging of the human neuromuscular system. **Muscle Nerve**; 25: 17–25, 2002.

WANG ZM, VISSER M, MA R, BAUMGARTNER RN, KOTLER D, GALLAGHER D, AND HEYMSFIELD SB. Skeletal muscle mass: evaluation of neutron activation

and dual-energy X-ray absorptiometry methods. **Journal of Applied Physiology**; 80: 824, 1996.

WESTERKAMP CM, GORDON SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates myonuclear addition in overloaded slow-twitch skeletal muscle. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**; 289: R1223 - R1231, 2005.

WHIPPLE RH, WOLFSON LI, AMERMAN PM. The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. **Journal of the American Geriatrics Society**; 35:13-20, 1987.

WHO Expert Committee. Report of a rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Geneva: **Bulletin of the World Health Organization**, 1993.

WILLIAMS, A. G., S. H. DAY, J. P. FOLLAND, P. GOHLKE, S. DHANRAIT, and H. E. MONTGOMERY. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. **Medicine & Sciences in Sports & Exercise**; 37:944-948, 2005.

WOODS D, ONAMBELE G, WOLEDGE R, SKELTON D, BRUCE S, HUMPHRIES SE, MONTGOMERY H. Angiotensin-I Converting Enzyme Genotype-Dependent Benefit from Hormone Replacement Therapy in Isometric Muscle Strength and Bone Mineral Density. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; 86: 2200 – 2204, 2001.

YAMIN C, AMIR O, SAGIV M, ATTIAS E, MECKEL Y, EYNON N, SAGIV M, AMIR RE. *ACE ID* genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. **Journal of Applied Physiology**; 103: 2057 – 2061, 2007.

YOUNG A, STOKES M, CROWE M. Size and strength of the quadriceps muscle of old and young men. **Clinical Physiology**; 5:145-154. 1985.

ZMUDA JM, CAULEY JA, FERRELL RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. **Epidemiologic Reviews**; 22:203–217, 2000.

ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA (UCB). PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LÍVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores Responsáveis:

- **Docentes Internos**

Ricardo Jacó de Oliveira (Coordenador)

Rinaldo Wellerson Pereira – Professor do programa de pós-graduação em Educação Física.

Adriana Cardoso Furtado Jacó de Oliveira – Aluna do Doutorado em Educação Física

- **Alunos Pós-Graduação**

Lidia Mara Aguiar Bezerra – Aluna do Doutorado em Educação Física

Maria Alcione Freitas e Silva - Aluna do Mestrado em Educação Física

Heloisa Thomaz Rabelo - Aluna do Doutorado em Educação Física

Tailce Kaley Moura Leite - Aluna do Mestrado em Educação Física

Ricardo Moreno Lima – Aluno do Doutorado em Educação Física

Carlos Ernesto Santos Ferreira – Aluno do Mestrado em Educação Física

Denize Faria Terra – Aluna do Mestrado em Educação Física

ESCLARECIMENTO DAS AVALIAÇÕES

Eu

_____, estou sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada: “Genética e atividade física em idosas brasileiras: estudos de associação e respostas ao exercício entre polimorfismos dos genes VDR, IGF-2, GDF-8, Col1 A1, ACE e a variação nos fenótipos massa e força muscular, controle motor, densidade mineral óssea, respostas hormonais e VO_2 max”. Este é um estudo que pretende investigar se as minhas características genéticas podem estar associadas a possíveis alterações na força e na massa muscular, densidade mineral óssea, respostas hormonais, o consumo máximo de oxigênio, o comportamento da pressão arterial após o exercício e o controle motor. Fui informado que essa pesquisa poderá auxiliar melhor o entendimento de como as minhas

características genéticas podem variar em relação as minhas capacidades físicas e como responderão ao treinamento de força. Esses dados são importantes não só para prescrição de atividade física, na terceira idade, bem como auxiliar no entendimento da evolução ou manifestações de doenças desde o nascimento.

Para que eu possa decidir sobre minha participação, fui suficientemente esclarecido que os testes a serem realizados serão:

- **Avaliação da composição corporal:** será realizada por um profissional de Educação Física, avaliando-se a estatura (altura) e a massa corporal em uma balança digital. Trata-se de uma medida indolor e não-invasiva, tem como objetivo determinar o Índice de Massa Corporal, o qual classifica o indivíduo como normal, sobre-pesado e obeso. Para isso, eu realizarei a avaliação com roupas leves e descalço para que não ocorram medidas alteradas. Sendo uma avaliação que não apresenta nenhum risco.
- **Coleta Sangüínea:** Estou ciente e concordei em participar de coletas sangüíneas, que serão realizadas por pessoas qualificadas, com treinamento específico na área de manipulação de material biológico. A coleta realizar-se-á com materiais descartáveis que serão manipulados na minha presença. Trata-se de um método invasivo e dolor (dependendo da pessoa), os possíveis riscos seriam mal estar e síncope (tontura) no momento da coleta, além de hematomas ou dor local após a coleta. A avaliação será feita através de uma amostra sangüínea retirada da veia situada no antebraço. Também fui informado que o sangue coletado será armazenado para análises genéticas, hormonais e do metabolismo ósseo. Esta avaliação tem o objetivo de identificar qual grupo de genótipo eu pertencço, para isso minha amostra sangüínea será cuidadosamente armazenada e analisada no Laboratório de Estudos em Biotecnologia da UCB, campus II. Além disso, também serão analisados, por meio dessa mesma amostra, os marcadores bioquímicos que demonstram a remodelação óssea, níveis de cálcio e vitamina D. Estas análises serão realizadas no LEEFS. Sendo que, todos os resultados dessas análises me serão entregues.
- **Avaliação da Densitometria Óssea e Metabolismo Ósseo:** também serei submetida a avaliações da minha densidade mineral óssea através do método de absorptometria de raio X de dupla energia (DXA), que é um método não-invasivo no qual permanecerei deitada na maca do aparelho por 5-10 minutos, enquanto o raio-X atravessa a área a ser examinada. Esta técnica é indolor, muito segura, de

alta precisão e a exposição à radiação é de apenas 1 % e, com uma margem de erro de apenas 1-2% entre medidas repetidas. Este exame será realizado no laboratório de imagem da Universidade Católica de Brasília. Não existe nenhum risco a minha saúde possivelmente causado pela radiação, sendo um procedimento seguro e que não apresenta efeitos adversos.

- **Avaliação da Potência Aeróbia:** a capacidade cardiovascular será avaliada através da ergoespirometria direta, que é um exame no qual eu terei de caminhar ou correr em uma esteira elétrica, conectado a aparelhos de avaliação, tais como eletrodos para avaliar o comportamento do coração e máscara para captar amostras do ar respirado. Os possíveis riscos ao realizar os exercícios na esteira incluem: dor no peito, tonturas, náuseas, dores musculares, alterações da pressão arterial. Caso um ou mais dos sintomas citados venham a ocorrer, os equipamentos e cuidados de primeiros socorros proporcionarão toda a segurança necessária; sendo o eletrocardiograma monitorado continuamente pelo médico cardiologista, porém as chances de haver intercorrências são mínimas, sendo esse um procedimento seguro.
- **Avaliação da Força Muscular:** a força muscular dos membros inferiores (coxa) e superiores (braço) será avaliada por um aparelho isocinético, no qual terei que realizar movimentos simples com a perna, até atingir as medidas requisitadas pelo pesquisador. Os riscos deste teste seriam o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, dor e fadiga muscular, porém, todos os testes serão acompanhados por profissionais capacitados a me auxiliarem, caso algum desses sintomas venham a ocorrer.
- **Teste de 1 RM:** será aplicado, também, o teste de uma repetição máxima (1 RM), cuja finalidade é mensurar a força máxima dinâmica para determinar com precisão a sobrecarga de treinamento e melhor prescrição do exercício. Inicialmente será selecionado um peso, o qual eu consiga realizar o movimento, após um aquecimento no próprio aparelho, em seguida será adicionado peso até que se chegue a um valor que não permita que eu consiga realizar um movimento completo. Com isso, será considerado 50% do total de peso para realização dos exercícios e quando houver adaptação neuro-muscular será realizado re-teste para ajuste de carga aumentando até 80% de 1RM. Serão realizadas 3 séries de 8 a 10 repetições para cada exercício, em intervalos entre

as séries de 1 minuto e entre os exercícios. Assim como no teste anterior podem aparecer sintomas de dor e fadiga na musculatura, porém, a presença do profissional de Educação Física garantirá a minha segurança durante a realização deste teste.

Além dos testes acima descritos também fui esclarecido que, caso seja da minha vontade, tomarei parte em um grupo de treinamento físico, como descrito abaixo:

- **Treinamento de Força:** consistirá em exercitar a musculatura com aparelhos específicos, os quais estabilizam as articulações e possuem cargas externas. Os exercícios devem ser realizados de acordo com as orientações dos profissionais de Educação Física, devidamente qualificados, para realizar trabalhos com esta população. Esta atividade tem como objetivo melhorar e/ou preservar a massa muscular, o que poderá também influenciar nas variáveis hormonais, no metabolismo ósseo, na aptidão cardio-respiratória e na pressão arterial. O programa terá duração de 6 meses, com frequência de 3 vezes por semana e com duração de uma hora por sessão. O local de treinamento será na sala de musculação, devidamente equipada e dentro das normas de segurança, do LEEFS da Universidade Católica de Brasília.
- **Mensuração da pressão arterial pós-exercício:** Após a sessão de treinamento de força, a pressão arterial será monitorada a cada 10 minutos, durante 1 hora. Portanto, deverei me programar para permanecer por mais 1 hora após o exercício, em apenas 2 vezes ao mês.

Fui informado de que o pesquisador responsável suspenderá a pesquisa imediatamente, e em qualquer fase, ao perceber algum risco ou dano à saúde do participante, incluindo riscos não previstos neste termo de consentimento. Além disso, o pesquisador assumirá a responsabilidade de dar assistência integral aos danos decorrentes dos riscos. Contudo, me foi informado que a pesquisa na qual participarei não envolve mais do que risco mínimo; e que serei acompanhado em tempo integral por profissionais capacitados, que se esforçarão ao máximo para me manterem seguro e confortável.

As informações obtidas neste experimento, por meio dos resultados de todos os testes, poderão ser utilizadas como dados de pesquisa científica, podendo ser publicados e divulgados, sendo resguardada a identidade e privacidade das

participantes. Portanto, os dados coletados estarão acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos, não sendo permitido o acesso a terceiros, tais como seguradoras e empregadores. Além disso, será mantido o sigilo individual visando proteger os participantes de qualquer tipo de discriminação ou estigmatização. O material biológico (sangue) obtido de cada participante será armazenado no banco de dados da Universidade Católica de Brasília, com a possibilidade de ser usado em novas pesquisas. Para isso, será indispensável que o sujeito seja contatado para conceder nova autorização para uso do material em novos projetos. Também é necessária aprovação do Comitê Ética em Pesquisa (CEP) para utilizar o material armazenado em novas pesquisas.

Além disso, a minha participação desta pesquisa é voluntária. Concordei em estar presente no local dos testes nos dias e horários marcados, informar ao professor pesquisador qualquer desconforto que por acaso venha a perceber. Fui informada que poderei, a qualquer momento, desligar-me da presente pesquisa sem nenhum constrangimento. Eu estou livre para negá-la ou para, em qualquer momento, desistir da mesma se assim desejar.

Declaro ter lido este termo de consentimento e compreendido os procedimentos nele descritos. Informo também que todas as minhas dúvidas foram respondidas de forma clara e de fácil compreensão. Estou ciente e estou de acordo em participar da referida pesquisa. Caso tenha alguma dúvida, poderei entrar em contato com os pesquisadores do projeto pelo telefone 3356-9444.

Brasília, ___ de _____ de 2007.

Nome: _____

RG: _____

Assinatura do Participante _____

Nome: _____

RG: _____

Assinatura da Testemunha _____

Nome: _____

RG: _____

Assinatura da Testemunha _____

Anexo B: Questionário de caracterização da amostra

Muito obrigado por participar de nosso estudo. Por favor, preencha a ficha abaixo para podermos conhecê-la melhor.

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Cidade/Estado de nascimento: _____

Em que país você nasceu?

Em que país seus pais nasceram?

Em que país seus avós nasceram?

Você fuma?

() Não () Sim. Há quanto

tempo? _____

Qual a cor de sua pele?

() Branca () Negra

() Morena () Vermelho (indígena)

Você faz terapia de reposição hormonal

() Não () Sim. Há quanto

tempo? _____

Marque um “X” caso você tenha alguma das patologias abaixo

() Hipertensão () Diabetes () Osteoporose

() Outros:_____

Você está tomando algum medicamento?

() Não () Sim.

Qual (is)?_____

Muito Obrigado!

Anexo C: IPAQ



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO LONGA -

Nome: _____ Data: ___ / ___ /

Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.
Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você estudou: ____
De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **ultima semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2:**
Transporte

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **ultima semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **menos 10 minutos contínuos:**

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na ultima semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

- 3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**

- 3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

- 4a. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4c**

- 4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

- 4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre**

por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4e.**

- 4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

- 4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre**

por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer

Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total
você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**
_____ horas ____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**
_____ horas ____ minutos

**CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL - CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
011-42298980 ou 42299643. celafiscs@celafiscs.com.br
www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se**

Anexo D: Carta de aceitação

CARTA DE ACEITAÇÃO

Prezado(a) **Ricardo Moreno Lima,**

Comunicamos que Vossa Senhoria foi aprovado(a) e aceito(a) no Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física da Universidade Católica de Brasília em nível de Doutorado.

Informamos que o Programa é recomendado pela CAPES com conceito 4. A matrícula deverá ser realizada nos dias 12 e 13 de dezembro de 2006 das 14h às 19h30 na Secretaria Acadêmica da Pós-Graduação, sito à SGAN 916 Módulo B (Asa Norte) – campus II, fone (61) 3448-7114.

Brasília, 08 de dezembro de 2006

Atenciosamente,



Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira
Diretor do Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Educação Física

Anexo E: Carta de aceite do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Católica de Brasília - UCB Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Brasília, 20 de março de 2007

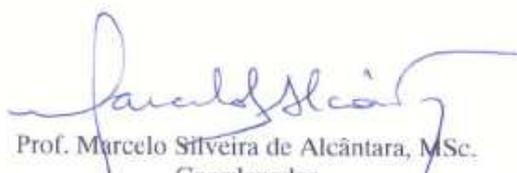
Ofício CEP/UCB N° 024/2007

Prezado senhor,

É com satisfação que informamos formalmente a V. Sa. que o projeto "Genética e atividade física em idosos brasileiros: estudo de associação e respostas ao exercício entre polimorfismos dos genes VCR, GDF-8, Col1 A1, ACE e a variação nos fenótipos massa e força muscular, controle motor, densidade mineral óssea, respostas hormonais e VO₂ max. proposto por Rinaldo Wellerson, Adriana Cardoso Furtado, Lídia Mara Aguiar Bezerra, Maria Alcione Freitas e Silva, Heloisa Thomaz Rabelo, Tailce Kaley Moura Leite, Ricardo Moreno Lima, Carlos Ernesto Santos Ferreira, Túlio César de Lima Lins, Breno Silva de Abreu, Ana Claudia de Jesus Teixeira, Meiriele Luisa da Silva, Priscila Álvares Lasse e Rodrigo Gomes Vieira, orientados pelo prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira", foi aprovado por este CEP, em sua 61ª Reunião, realizada em 20 de março do corrente., podendo, portanto, o projeto ter a sua fase de coleta de dados iniciada. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar desta data deverá ser enviado a este CEP um relatório sucinto sobre o andamento da presente pesquisa.

Informamos ainda que para efeito de utilização em publicações, o referido projeto encontra-se registrado sob o número **CEP/UCB 014/2007**.

Atenciosamente,



Prof. Marcelo Silveira de Alcântara, MSc.
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa - UCB

Ilmo Sr

Anexo F: Documento da Qualificação



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **Ricardo Moreno Lima**, matrícula n.º UC07014009, aluno regular do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física, em nível de Doutorado, teve seu projeto de Tese: **Associação entre o Polimorfismo Inserção/Deleção do Gene ACE com Força, Massa Livre de Gordura e Resposta ao Treinamento Resistido em Idosas Brasileiras** submetido à qualificação em 10 de fevereiro de 2008, sendo **aprovado** pela banca examinadora.

Brasília, 15 de abril de 2008.

Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira
Diretor do Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Educação Física
UCB/UBEC

Anexo G: Requisição de orientador estrangeiro e plano de atividades a ser desenvolvido no exterior



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA

To Dr. Stephen M. Roth

Brasília - Brazil, August 17th, 2008.

By this letter we'd like to formalize our interest in establish collaboration with your research group through a sandwich PhD program. Our research group is composed by the association between Genomic Science and Physical Education Groups from Universidade Católica de Brasília, Brazil, respectively under Dr. Rinaldo W Pereira and Dr. Ricardo Jacó de Oliveira coordination. Dr. Rinaldo Pereira has his background on human population genetics and Dr. Ricardo Jacó de Oliveira has his background aging, health and exercise physiology. The PhD student that is interested in and that accomplishes basic requisites for such program is named Ricardo Moreno Lima. Ricardo Moreno conducted his Master degree in exercise physiology, aging and genetics, more specifically, studying the association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fat-free mass in Brazilian older women. During the PhD program, the effort of the aforementioned student is to examine the association between the angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism not only with fat-free mass but also with muscle strength evaluated by an isokinetic dynamometer in a slightly larger sample size when compared to the Master degree study (260 vs 190). In addition, is in the scope of the study verify the association between the ACE genotypes with the fat-free mass and strength response to a six month resistance training program. We are confident that this collaboration would be helpful for the student formation, as well as for both institutions. Dr. Stephen Roth is expert in this research area; therefore, we really think that a six month period working for his laboratory would be a much valuable experience.



Universidade
Católica de Brasília

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA

Project overview

In this project, we are attempting to search for an association between fat-free mass and muscle strength with the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism. For this purpose, we genotyped 242 older women, measured fat-free mass by dual energy x-ray absorptiometry and evaluated muscle strength by an isokinetic dynamometer. As a second objective, we examined the association of the ACE polymorphism with the fat-free mass and strength response to six months of resistance training. For this, we applied the intervention in approximately 80 subjects and re-evaluated the phenotypes after. A control group was also re-evaluated. We are now working on data tabulation for a subsequent analysis and finally writing. That's the part that I'd like to perform under your supervision together to any other work you judge necessary.

Activities to be performed under Dr. Stephen Roth supervision

- Data tabulation and analysis;
- Writing the thesis;
- Writing the article;
- Find a Journal for article submission;
- Format the article into the journal rules;
- Submit the article;
- Participation in the activities conducted in Dr. Stephen's laboratory.



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA

Chronological distribution of the activities

Activity	Month					
	September/2008	October/2008	November/2008	December/2008	January/2009	February/2009
Arrive at Maryland	X					
Data tabulation and analysis	X	X				
Writing Thesis		X	X	X	X	
Writing Article		X	X	X	X	
Search for a journal				X		
Format the article					X	
Submit the article						X
Participation in Laboratory activities	X	X	X	X	X	X
Back to Brazil						X

We hope we can materialize Ricardo Moreno's visit to your University and that it would be positive for both sides. We will be thankful for your appreciation in this possibility and wait for your decision.

Sincerely

RICARDO MORENO LIMA

Student Candidate

RICARDO JACÓ DE OLIVEIRA

Ricardo Moreno's advisor and current Director of the Physical Education Post Graduation Program at
Universidade Católica de Brasília

Anexo H: Carta do co-orientador estrangeiro aprovando o plano e cronograma das atividades no exterior



UNIVERSITY OF
MARYLAND

SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
Department of Kinesiology

Stephen M. Roth, Ph.D., FACSM
Assistant Professor
2134B School of Public Health Building
College Park, Maryland 20742-2611
TEL 301.405.2504 FAX 301.405.5578
www.sph.umd.edu/knes

4 April 2008

To Whom It May Concern:

I am extremely pleased to support the application of Ph.D. Candidate Mr. Ricardo Moreno Lima of the Universidad Católica de Brasília to visit my laboratory at the University of Maryland (USA) between September 2008 and February 2009 (6 months). Mr. Lima and I have communicated extensively about the possibility of a visit, and I am excited about the potential opportunity for him to spend time in my laboratory and work with my research group.

I direct the Functional Genomics Laboratory at the University of Maryland's Department of Kinesiology. Mr. Lima and I have discussed two primary activities in which he will participate during his time in the USA. First, I will supervise Mr. Lima's data analysis and writing of an on-going thesis project being performed under the direction of his Brazilian mentors, Drs. Ricardo Jacó de Oliveira and Rinaldo W. Pereira. In that work, Mr. Lima has performed extensive genotyping and phenotyping of 242 older women, with the goal of determining the association of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism with skeletal muscle traits. Such work is the focus of my laboratory, so I am in an excellent position to provide guidance and supervision of his data analysis and writing in this area. I will assist Mr. Lima with all aspects of the project, including submission of a manuscript for publication after the writing has been completed.

The second aspect of Mr. Lima's visit will include both observational and hands-on experiences in a number of laboratory settings in our Department of Kinesiology. These will include such activities as exercise testing and training in our Exercise Physiology Laboratory, cell biology and molecular biology techniques in our Molecular Systems Laboratory, genetics and epigenetic analysis in my Functional Genomics Laboratory, and observation in our Cardiovascular Physiology and Metabolism Laboratory. The breadth of these experiences is designed to provide Mr. Lima with an excellent overview of the many types of research on-going by our excellent faculty, which will complement his Ph.D. training. I will provide mentorship during the entire period.

I want to emphasize my full support for Mr. Lima's application and look forward to his visiting my laboratory and spending time with my research group later this year. If I can be of any further assistance, please do not hesitate to ask. Thank you for your consideration.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'SMR'.

Stephen M. Roth, Ph.D., FACSM
Director, Functional Genomics Laboratory

Anexo I: Termo de Aprovação e de Responsabilidade, preenchido e assinado pelo orientador brasileiro.



Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Ministério da Educação – Anexos I e II – 2º andar – Caixa Postal 365
70359-970 – Brasília, DF – Brasil

TERMO DE APROVAÇÃO E DE RESPONSABILIDADE – PDEE

Pelo presente termo (nome), **Ricardo Jacó de Oliveira** de nacionalidade **Brasileira**, residente e domiciliado à **Rua 19 sul, lote 11, Ap. 301, 71940720**, na cidade **Águas Claras - DF**, portador do CPF **395137776-34**, orientador da tese/dissertação de (nome aluno) **Ricardo Moreno Lima** em programa de Doutorado na (IES brasileira) **Universidade Católica de Brasília**, aprova o plano e o cronograma de atividades a serem realizadas pelo orientando, na (Instituição Exterior) **University of Maryland**, no período **01/09/2008** a **28/02/2009**, como parte dos estudos que desenvolve no Brasil, sobre o tema **Polimorfismo I/D no gene ACE e associação com força, massa muscular e resposta ao treinamento resistido em idosas brasileiras**.

Assume o compromisso de manter a orientação e o acompanhamento do estudante, durante o período de realização do estágio no exterior, em conjunto com o co-orientador da instituição estrangeira, na condução das atividades propostas no plano e cronograma ora aprovados, envidando esforços para que o estudante apresente o empenho desejado, visando tornar proveitosas as atividades desenvolvidas no exterior, que serão avaliadas por meio de relatórios periódicos.

Caso o estudante obtenha bolsa pelo PDEE, o Orientador assume também a responsabilidade de realçar a relevância do atendimento pelo doutorando dos compromissos e obrigações assumidos quando da assinatura de termo próprio perante a CAPES, à época da implementação dos benefícios.

Local: Brasília

Data: 08/04/20
08

Assinatura do
Orientador:

Anexo J: Declaração de ciência da obrigatoriedade de proficiência na língua estrangeira

DECLARAÇÃO

Assunto: Ciência à obrigatoriedade de comprovação de proficiência no idioma.

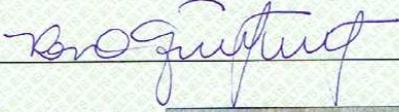
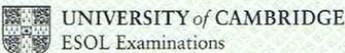
Eu, Ricardo Moreno Lima, aluno de Doutorado em Educação Física no Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Católica de Brasília e matriculado sob o registro UC07014009, de nacionalidade Brasileira, residente no SMPW, Quadra 26, Conjunto 04, Lote zero, CEP 71745-600, portador do CPF 856496435 04, declaro para os devidos fins possuir total ciência à obrigatoriedade de comprovação de proficiência no idioma, como um dos requisitos necessários para obtenção da bolsa referente ao Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior – PDEE.

Brasília, 10 de abril de 2008.



Ricardo Moreno Lima
Candidato PDEE

Anexo K: Resultado do exame de proficiência na língua estrangeira

INTERNATIONAL ENGLISH LANGUAGE TESTING SYSTEM					
Test Report Form				ACADEMIC	
<p>NOTE Admission to undergraduate and postgraduate courses should be based on the ACADEMIC Reading and Writing Modules. GENERAL TRAINING Reading and Writing Modules are not designed to test the full range of language skills required for academic purposes. It is recommended that the candidate's language ability as indicated in this Test Report Form be re-assessed after two years from the date of the test.</p>					
Centre Number	BR051	Date	06/SEP/2008	Candidate Number	001550
Candidate Details					
Family Name	LIMA				
First Name	RICARDO MORENO				
Candidate ID	05595483 97				
Date of Birth	12/07/1974	Sex (M/F)	M	Scheme Code	Private Candidate
Country or Region of Origin	Brazil	First Language	Portuguese		
Repeating IELTS (Y/N)	N	Previous Test Date		Previous Test Centre	
Test Results					
Listening	5.5	Reading	7.5	Writing	6.5
Speaking	5.5	Overall Band Score	6.5		
Administrator Comments					
			Centre stamp British Council Rua Ferreira de Araújo, 741 3º andar 05428-002 São Paulo-SP Brasil	Validation stamp 	
Writing Examiner Number	003573	Administrator's Signature			
Speaking Examiner Number	982482	Date	18/09/2008	Test Report Form Number	08BR001550LIMR051A
					
The validity of this IELTS Test Report Form can be verified online by recognising organisations at https://ielts.ucl.ac.uk					

Anexo L: Carta de concessão da Bolsa emitida pela CAPES

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Ministério da Educação - Anexos I e II - 2º Andar
Caixa postal 365
70359-970 - Brasília, DF
Brasil



June 26, 2008

TO WHOM IT MAY CONCERN

We hereby certify that Mr./Mrs. RICARDO MORENO LIMA has been awarded a scholarship from the CAPES Foundation, an agency under the Ministry of Education of Brazil, in order to conduct part of his doctoral research as a Visiting graduate student at UNIVERSITY OF MARYLAND.

The scholarship includes:

- . up to 6 monthly stipends of US\$ 1.100,00;
- . a one-time settling-in allowance of US\$ 600,00;
- . a health insurance allowance, paid directly to the grantee, of US\$ 420,00 /year;
- . one international air ticket:
BRASILIA(BR)/MARYLAND(EUA)/BRASILIA(BR);

The scholarship is valid from September/2008 to February/2009.

Sincerely,


Maria Luiza de Santana Lombas
General Coordinator of Scholarships Abroad

Anexo M: Carta da Capes

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Ministério da Educação - Anexos I e II - 2º Andar
Caixa postal 365
70359-970 - Brasília, DF
Brasil



RICARDO MORENO LIMA

Brasília, 7 de Novembro de 2008
Processo:1789/08-2

Prezado(a) Senhor(a),

Recebemos, via correio tradicional, o(s) bilhete(s) aéreo(s) e o(s) cartão(ões) de embarque de ida ao exterior.

A Capes deseja pleno êxito em seus estágio e espera que os investimentos feitos em sua formação contribuam para o desenvolvimento científico brasileiro, mediante sua atuação como profissional altamente qualificado e produtivo, quando retornar ao Brasil.

SANDRA LOPES HUGO DE JESUS
Coordenadora de Acompanhamento de Bolsas no Exterior

Original Article

Fat-Free Mass, Strength, and Sarcopenia are Related to Bone Mineral Density in Older Women

Ricardo M. Lima,^{*1} Lídia M. A. Bezerra,¹ Heloisa T. Rabelo,¹ Maria A. F. Silva,¹
Antonio J. R. Silva,² Martim Bottaro,³ and Ricardo J. de Oliveira¹

¹Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brazil; ²Departamento de Ciências do Desporto, Exercício e Saúde, Universidade de Trás os Montes de Alto Douro, Portugal; and ³Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

Abstract

This study examined the association between fat-free mass (FFM) and muscle strength with bone mineral density (BMD), and compared the BMD values between sarcopenic and nonsarcopenic older women. After the exclusion criteria were applied, a total of 246 volunteers (age: 66.51 ± 6.37 yr) participated in the analysis. Subjects underwent FFM and BMD evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry and quadriceps strength by an isokinetic dynamometer. To address the potential for confounding by height, FFM values were considered relative to body height squared. For fat mass correction, fat-adjusted FFM was calculated. Individuals were classified as sarcopenic if their appendicular FFM was less than 5.45 kg/m^2 . All the evaluated FFM indexes were significantly correlated with the measured BMD sites. Sarcopenic individuals presented significantly lower whole body and trochanter BMD, and were significantly more prone to have low BMD. Muscle strength was also correlated with BMD sites; however, when it was expressed relative to body weight, the significance disappeared. Nevertheless, volunteers with low relative strength had higher risk of having low trochanter BMD. It can be concluded, in older women, that FFM is significantly correlated with BMD independently of height and fat mass. Muscle strength was also correlated with BMD, although the correlation was weaker when corrected for body weight. Finally, sarcopenic elderly women were more likely to have low BMD and muscle strength.

Key Words: Bone mineral density; Osteoporosis; Sarcopenia; Strength.

Introduction

The aging process is associated with a progressive loss of leanbody mass, particularly skeletal muscle mass, and a parallel decline in muscle strength (1). In 1989, Rosenberg (2) referred to this process as sarcopenia, and this term is now broadly used to refer to the involuntary decline of muscle mass and strength that commonly occurs with advancing age. Previous observations provide evidence that sarcopenia has relevant health care cost implications (3). This phenomenon has been described in both elderly men and women (4), and has been

linked to disability (5), increased risk of falls (6), metabolic impairments (7), and decrements in functional capacity (8). In addition, some reports have documented an association between losses of muscle strength with the well-described age-associated decline in bone mass (9).

Osteoporosis is an age-related disorder characterized by deterioration of skeletal micro architecture, increasing bone fragility, and fracture risk (10). Complications associated with osteoporosis lead to disability among elderly, and its related treatments represent a burden for public health costs (11). Among the phenotypes that characterize bone mass loss, BMD has been reported as the best predictor of fractures (12). Therefore, information about the mechanisms driving BMD loss is required for development of efficient prophylactic and therapeutic interventions (13). Pathways leading to osteoporosis are multifactorial, involving nutritional,

Received 06/24/08; Revised 10/12/08; Accepted 10/15/08.

*Address correspondence to: Ricardo Moreno Lima, MD, Universidade Católica de Brasília—UCB, Mestrado em Educação Física, QS 07, Lote 01, Prédio São João Bosco, Sala 119, CEP: 71.996-700, Taguatinga, DF, Brazil. E-mail: ricardom@pos.ucb.br

environmental, hormonal, and genetic factors, in addition to their interactions (14). The question remains whether sarcopenia is associated with osteoporosis.

Although muscle and bone tissues are morphologically and physiologically differentiated, their functioning is intrinsically coupled. It has been accepted that muscle contraction forces promote a mechanical stress on the bones, thus providing an osteogenic stimulus. In accordance with this assumption, positive and significant relationships between muscle strength and bone mineral density (BMD) of nearby structures have been reported (15). It has also been reported that this relationship occurs with nonproximal skeletal sites (16,17); however, these observations are not consensual (18). Other muscle phenotypes, such as fat-free mass (FFM), have been reported to be positively related to BMD (19). Further studies are required to clearly establish the muscle-bone association, which will be helpful for screening and for assignment of prophylactic and therapeutic interventions.

Although a variety of studies have been conducted to investigate the etiology and consequences of sarcopenia, few studies examined its clinical definition. Baumgartner et al (5) proposed a method to estimate the prevalence of sarcopenia; however, we are not aware of studies comparing the BMD values between sarcopenic and nonsarcopenic women in a sample of postmenopausal women. The purposes of the present study were to examine the association between FFM and muscle strength with BMD sites and to compare the BMD values between sarcopenic and nonsarcopenic older women.

Materials and Methods

Participants

Volunteers were resident in the Brasília DC area and were recruited from a social project developed at the University, which offers physical activity, psychological and medical assistance, nutritional counseling as well as English and computer classes to the local elderly population, independently of their socioeconomic status. The members of the study sample was invited to participate in this investigation by telephone calls. Initially, approx 500 telephone calls were made with 313 acceptances. The main reasons for declining of invitation were telephone number alteration, acute illness, and lack of interest. After the application of exclusion criteria, a total of 246 volunteers (age: 66.51 ± 6.37 yr) participated in the analysis. Exclusion criteria were as follows: metallic prosthesis implants, artificial pacemakers, hip replacement surgery, do not walk without assistance, smoking, and any metabolic or endocrine disorder known to affect the musculoskeletal system. Each volunteer answered a face-to-face questionnaire addressing medical history, hormonal replacement therapy, lifestyle habits, and medication use. Furthermore, another questionnaire was applied to assess the participant's physical activity level.

After a brief verbal communication covering the objectives, procedures involved, and possible risks and benefits of the study protocol, free acceptance consent in writing

was obtained from each participant. The study design and procedures were submitted and subsequently approved by the University's Ethics Committee before the beginning of data acquisition.

Physical Activity Level

The official Portuguese short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was applied to assess the physical activity level of each volunteer. The questionnaire was administered at face-to-face interviews, as is recommended for use in developing countries. Investigators from all over the world, supported by the World Health Organization, developed the IPAQ. It has been reported as an instrument that has acceptable measurement properties in various countries (20), and it has been previously applied in a postmenopausal Brazilian population study (21). Based on the questionnaire results, all individuals were categorized as sedentary, insufficiently active, active, or very active.

Anthropometry and Body Composition

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated electronic scale with women dressed in light T-shirt and shorts. Height was determined without shoes to the nearest 0.1 cm using a wall stadiometer, after a voluntary deep inspiration. Body mass index (BMI) was derived as body weight divided by height squared (kg/m^2).

Body composition measurements were conducted at the University's Image Laboratory using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (DPX-L; Lunar Radiation Corporation, Madison, WI). For the procedure, volunteers laid face-up on the DXA scanner with body carefully centered. The software provided FFM and fat mass for whole body and specific regions. Appendages were isolated from the trunk and head by using computer-generated lines with subsequent manual adjustment. Regional measurements (arms, legs, and trunk) were determined on the basis of bone landmarks, with vertical boundaries separating the arms from the body at the shoulder, and angled boundaries separating the legs from the trunk at the hips. Appendicular fat-free mass (AFFM) was calculated as the sum of both arm and leg FFM. Besides the use of absolute FFM and AFFM, these variables were considered relative to body height squared (kg/m^2) as previously described (22), analogous to the use of BMI. Sarcopenic individuals were defined as those with a relative AFFM below $5.45 \text{ kg}/\text{m}^2$, as previously suggested by Baumgartner et al (5). A single individual was scanned 8 times in 8 consecutive days, and the fat mass and FFM coefficients of variation found were 2.1% and 1.9%, respectively. The equipment was calibrated daily, and all examinations were done by the same trained technician. In addition, a second measure of relative FFM, named fat-adjusted AFFM, was defined with the use of a linear regression that predicted volunteers' AFFM from height (in m) and whole-body fat mass (in kg), as proposed by Newman et al (23). The difference between the regression equation and the actually measured AFFM represented the fat-adjusted AFFM value. This measure is shown

Table 1
Participant's Characteristics. Values are Expressed as the Mean \pm SD

Variable	Mean \pm SD
N: 246	
Age (yr)	66.70 \pm 5.54
Weight (kg)	65.86 \pm 11.81
Height (m)	1.53 \pm 0.07
BMI (kg/m ²)	28.03 \pm 4.49
Whole body BMD (g/cm ²)	1.101 \pm 0.92
Femoral neck BMD (g/cm ²)	0.882 \pm 0.14
Ward's triangle BMD (g/cm ²)	0.697 \pm 0.15
Trochanter BMD (g/cm ²)	0.792 \pm 0.13
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	1.001 \pm 0.17
Knee extensor peak torque (Nm)	94.31 \pm 22.51
Relative knee extensor peak torque (Nm/kg)	1.43 \pm 0.32
AFFM (kg)	14.26 \pm 3.07
Relative AFFM (kg/m ²)	6.16 \pm 0.75
Whole body FFM (kg)	37.80 \pm 4.61
Relative whole body FFM (kg/m ²)	16.10 \pm 1.58
Percent body fat (%)	39.55 \pm 5.96

Abbr: SD, standard deviation; BMI, body mass index; BMD, bone mineral density; AFFM, appendicular fat-free mass; FFM, fat-free mass.

Relative knee extension peak torque (Nm/kg) = knee extensor peak torque (Nm) divided by body weight (kg).

to be related to functional limitations (23) and to markers of inflammation (24) in older individuals.

Bone Mineral Density

Measurements of BMD (in grams per centimeters squared [g/cm²]) were conducted at the same laboratory and on the same equipment of body composition measurements. Assessments were made for whole body BMD, in addition to femoral neck, Ward's triangle, and lumbar spine (L2-L4) sites. A single individual was scanned daily for 8 d, and the coefficient of variation was 0.7% for lumbar spine and whole body BMD, 2.4% for femoral neck BMD, 1.6% for trochanter BMD, and 2.2% for Ward's triangle BMD. The DXA scanner was calibrated daily against an aluminum spine phantom provided by the manufacturer.

Isokinetic Muscle Peak Torque

Dominant knee extensor isokinetic muscle peak torque was evaluated using the Biodex System 3 dynamometer (Biodex Medical System, Shirley, NY) and was assumed as a muscle strength index. Before testing, a 5-min warm-up was performed on a stationary cycle ergometer at a comfortable rate and low workload. After a full explanation of the procedures, participants were seated on the dynamometer, which was then carefully adjusted. The rotation axis of the dynamometer arm was oriented with the lateral condyle of participant's dominant femur. Velcro belts were used at the thigh, pelvis, and trunk to avoid any compensatory movement. Gravity correction was obtained by measuring the torque exerted on the dynamometer with the knee in a relaxed state at full extension. Testing protocol consisted of 3 sets of 4 knee extensor contractions at 60°/s with 30 s between sets (25). The recorded value was the highest achieved peak torque in Newtons (N) throughout the 3 series, which was expressed both in absolute values (Nm) and relative to body weight (Nm/kg). Participants were asked to perform the movement with their maximal strength, and verbal encouragements were offered by the examiner during the measurement. Calibration of the equipment was performed according to manufacturer's specifications before every testing session.

Isokinetic testing has become a popular method to assess dynamic muscle strength in both clinical and research settings (26), and is widely used for injury rehabilitation and measurements of muscle torque (25,27). Furthermore, the isokinetic dynamometer has been broadly used to characterize and/or evaluate older individuals (25).

Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify data distribution normality. Descriptive statistical was done to present the results, which are expressed as the mean \pm standard deviation. Linear regressions and Pearson coefficient were used to examine the relationship between FFM indexes and BMD as well as muscle strength and BMD. Muscle strength values were divided into quartiles, and an analysis of covariance (ANCOVA) with Bonferroni post hoc was performed to examine differences across quartiles. To examine BMD differences between sarcopenic and nonsarcopenic volunteers, another ANCOVA was conducted. Covariates included age, hormonal replacement therapy, physical activity level, height,

Table 2
Correlations Between Absolute and Relative Knee Extensor Peak Torque With BMD

Variable	Whole body BMD (g/cm ²)	Femoral neck BMD (g/cm ²)	Ward's triangle BMD (g/cm ²)	Trochanter BMD (g/cm ²)	Lumbar spine BMD (g/cm ²)
Absolute peak torque (Nm)	0.50*	0.37*	0.41*	0.43*	0.36*
Relative peak torque (Nm/kg)	0.10	0.09	0.12	0.10	0.07

Abbr: BMD, bone mineral density.

*Correlation was significant ($p < 0.05$).

Table 3
Correlations Between FFM Variables and BMD

Variable	Whole body BMD (g/cm ²)	Femoral neck BMD (g/cm ²)	Ward's triangle BMD (g/cm ²)	Trochanter BMD (g/cm ²)	Lumbar spine BMD (g/cm ²)
AFFM (kg)	0.40*	0.30*	0.30*	0.28*	0.33*
Relative AFFM (kg/m ²)	0.28*	0.17*	0.15*	0.25*	0.17*
Whole body FFM (kg)	0.51*	0.35*	0.36*	0.44*	0.39*
Relative whole body FFM (kg/m ²)	0.35*	0.20*	0.19*	0.42*	0.16*
Fat-adjusted AFFM (kg)	0.18*	0.12	0.11	0.15*	0.13*

Abbr: BMD, bone mineral density; AFFM, appendicular fat-free mass; FFM, fat-free mass; BMD = bone mineral density.

*Correlation was significant ($p < 0.05$).

weight, BMI, and percent body fat. Analyses were considered significant at $p < 0.05$, and all statistical procedures were performed using the SPSS 12.0 software.

Results

The participant's characteristics are presented in Table 1. The Pearson correlation coefficients between dominant knee extensor isokinetic peak torque and BMD sites are displayed in Table 2. Isokinetic peak torque was considered to be an indicator of muscle strength and was analyzed both in absolute values and relative to body weight. Absolute peak torque was significantly and positively correlated with all the evaluated BMD sites. On the other hand, peak torque relative to body weight did not show significant relationship with any BMD site. The correlations between FFM variables and BMD are presented in Table 3. All the FFM variables presented significant and positive correlations with all the evaluated BMD sites, except for fat-adjusted AFFM, which was significantly correlated with whole body, trochanter, and lumbar spine BMD. Body weight was also positively correlated with all BMD sites.

Table 4 presents participant's age, muscle strength, and BMD according to Baumgartner et al's (5) definition of sarcopenia. The prevalence of individuals classified as sarcopenic in the present study was 17.07%. Independent samples *t*-test revealed that sarcopenic older women presented lower fat-adjusted AFFM as well as lower absolute and relative knee extensor peak torque when compared with their nonsarcopenic pairs. In addition, sarcopenic individuals presented lower whole body and trochanter BMD, independently of age, percent body fat, weight, BMI, physical activity level, and hormonal replacement therapy.

Tables 5 and 6, respectively, show adjusted BMD values by absolute and relative isokinetic peak torque quartiles. In general, BMD values tended to increase from the lower quartile to the higher quartile of both absolute and relative quadriceps peak torque. In most of the situations, ANCOVA demonstrated significant differences between quartiles, which are specifically illustrated in the right column of the aforementioned tables.

Discussion

The present study was designed to test the relationship between muscle-related phenotypes and BMD of postmenopausal women using different approaches. Overall, the results presented here confirm previous findings of a positive association between muscle and bone tissues, and provide evidence

Table 4
Participant's Characteristics and Adjusted BMD Values in Relation to Sarcopenia Classification

Variables	Classification	
	Sarcopenic	Nonsarcopenic
N (%)	42 (17.07)	204 (82.93)
Age (yr)	67.62 ± 5.81	66.48 ± 5.45
Whole body BMD (g/cm ²)	1.067 ± 0.83*	1.108 ± 0.92
Femoral neck BMD (g/cm ²)	0.875 ± 0.19	0.885 ± 0.13
Ward's triangle BMD (g/cm ²)	0.679 ± 0.14	0.703 ± 0.16
Trochanter BMD (g/cm ²)	0.756 ± 0.12*	0.800 ± 0.13
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	0.984 ± 0.16	1.006 ± 0.18
Fat-adjusted AFFM (kg)	-2.106 ± 1.07*	0.436 ± 1.72*
Knee extensor peak torque (Nm)	74.48 ± 16.73*	98.38 ± 21.59
Relative knee extensor peak torque (Nm/kg)	1.26 ± 0.24*	1.47 ± 0.33
Percent body fat (%)	38.60 ± 6.49	39.75 ± 5.84

Abbr: BMD, bone mineral density; AFFM, appendicular fat-free mass.

*Denotes significant difference in relation to nonsarcopenic values ($p < 0.05$).

Table 5
Adjusted BMD Values by Absolute Quadriceps Isokinetic Peak Torque Quartiles

Variables	Quartiles of absolute torque				Between quartiles ($p < 0.05$)
	1 (lowest to 81.00 Nm)	2 (81.01–94.50 Nm)	3 (94.51–111.17 Nm)	4 (111.18 to highest Nm)	
Whole body BMD (g/cm^2)	1.08 \pm 0.01	1.09 \pm 0.01	1.10 \pm 0.01	1.14 \pm 0.01	4 > 1,2,3
Femoral neck BMD (g/cm^2)	0.86 \pm 0.02	0.88 \pm 0.02	0.88 \pm 0.02	0.92 \pm 0.02	4 > 1
Ward's triangle BMD (g/cm^2)	0.68 \pm 0.02	0.67 \pm 0.02	0.70 \pm 0.02	0.75 \pm 0.02	4 > 2
Trochanter BMD (g/cm^2)	0.76 \pm 0.02	0.79 \pm 0.01	0.79 \pm 0.01	0.84 \pm 0.02	4 > 1
Lumbar spine BMD (g/cm^2)	0.98 \pm 0.02	0.98 \pm 0.02	0.98 \pm 0.02	1.05 \pm 0.02	NS

Abbr: BMD, bone mineral density; NS, not significant.

that sarcopenia is accompanied by a concomitant reduction of BMD in older women.

Kritz-Silverstein and Barrett-Connor (16) examined the association between grip strength and BMD in 649 postmenopausal women aged 65 years and older. These authors demonstrated that the strength index was related not only to forearm BMD, bone structure adjacent to the evaluated muscle, but also to all the measured BMD sites. More recently, Dixon et al (17) reported that, in women aged 50 years and above, low grip strength was associated with low BMD at the spine and hip, with an increased risk of fractures. Walsh et al (28) compared bone mineral content between normal and sarcopenic postmenopausal women, and observed that sarcopenic individuals had significantly lower values. Liang et al (29) corroborated these observations in an ethnically

diverse young women population. All the aforementioned results were corroborated by the present study, in which relationship, association, and comparison between sarcopenic and nonsarcopenic individuals were conducted in the same study sample.

Foley et al (18) demonstrated the importance of considering the influence of anthropometric variables when searching for association between muscle strength and BMD, thus, avoiding spurious relationships. In fact, the significant correlation between peak torque and BMD did not occur when it was considered relative to body weight. However, individuals in the lower quartile of relative peak torque presented significantly lower BMD values (Table 6), thus, showing that even considering body weight, some association between strength and BMD was detected. In accordance with previous findings

Table 6
Adjusted BMD Values by Quadriceps Isokinetic Peak Torque Relative to Body Weight Quartiles

Variables	Quartiles of peak torque relative to body weight				Between quartiles ($p < 0.05$)
	1 (lowest to 1.23 Nm/kg)	2 (1.23–1.41 Nm/kg)	3 (1.41–1.66 Nm/kg)	4 (1.66 to highest Nm/kg)	
Whole body BMD (g/cm^2)	1.08 \pm 0.01	1.09 \pm 0.01	1.10 \pm 0.01	1.14 \pm 0.01	4 > 1,2
Femoral neck BMD (g/cm^2)	0.86 \pm 0.02	0.86 \pm 0.02	0.89 \pm 0.02	0.92 \pm 0.02	NS
Ward's triangle BMD (g/cm^2)	0.67 \pm 0.02	0.67 \pm 0.02	0.72 \pm 0.02	0.73 \pm 0.02	NS
Trochanter BMD (g/cm^2)	0.75 \pm 0.01	0.79 \pm 0.01	0.81 \pm 0.01	0.82 \pm 0.01	4,3 > 1
Lumbar spine BMD (g/cm^2)	0.96 \pm 0.02	1.00 \pm 0.02	1.01 \pm 0.02	1.04 \pm 0.02	NS

Abbr: BMD, bone mineral density; NS, not significant.

of Gentil et al (19), the relationship between FFM and BMD was also significant. After accounting for height, analogous to the use of BMI, these correlations remained significant. In fact, this correlation has been reported even in a group of healthy young women (30) and account for a greater variance in BMD than does muscle strength (31). Furthermore, using the cutpoint to define sarcopenia proposed by Baumgartner et al (5), we observed significantly lower trochanter and whole body BMD in sarcopenic when compared with nonsarcopenic individuals. This observation was independent of age, percent body fat, weight, BMI, physical activity level, and hormonal replacement therapy.

It should be mentioned that fat individuals have higher FFM; therefore, they would not appear to be sarcopenic even though their FFM may be inadequate for their body size. In that sense, Bolotin (32) reported that correlations between BMD, fat mass, and FFM are artifacts, and are unlikely to be of biological genesis. Conversely, Hansen et al (33) and others (1,4,5) demonstrated that assessment of sarcopenia by DXA constitutes a potential and accessible method for elderly individuals. Newman et al (23) proposed an alternative approach based on a low AFFM adjusted for height and fat mass, fat-adjusted AFFM, as an index of sarcopenia. Using this variable, it was observed in the present study that its correlation with BMD was significant for whole body, trochanter, and lumbar spine. Therefore, it is improbable that the presented associations between FFM and BMD were spurious. In addition, sarcopenic individuals had significantly lower fat-adjusted AFFM and both absolute and relative quadriceps peak torque.

The annual cost attributable to osteoporosis is approx \$14 billions in the United States, and those who experience hip fracture have an increased risk of death (34). On the other hand, low quadriceps strength, typical of sarcopenic individuals, increases the risks of falls (6), and therefore, of fractures too. Thus, when older women go into bone densitometry evaluation by DXA, attention should also be demanded to muscle-related variables, because the method provides a concurrent determination BMD and FFM. Furthermore, it should be mentioned that besides the well-described benefits of resistance training on muscle mass and strength of older individuals (35,36), previous evidence suggest improvement in BMD and bone turnover markers (37,38). For that reason, resistance training should be included in a global approach for osteoporosis and sarcopenia prevention/treatment.

There are some recognized limitations in the present study. The used cutoff values to define sarcopenia was originally proposed by Baumgartner et al (5) in a sample of Caucasian, a distinct ethnicity, than the present-study volunteers, who were Brazilians. Therefore, the applicability of such criteria would be questionable; however, it was not in the scope of the present study to establish prevalence, etiology, or consequences of sarcopenia. The cutoff point was used to establish 2 groups based on the participant's status of relative AFFM, a procedure that made possible intergroup comparison of BMD and muscle strength. In conjunction with the fact that other approaches were used to evaluate the relationship

between BMD, FFM, and strength, we are confident that the criteria used for sarcopenia definition enabled us to reach the investigation purpose, and did not bias the observed results. Nevertheless, this study highlights the importance of a consensual definition of sarcopenia.

In conclusion, based on the present findings, FFM is positively and significantly related to BMD in older women. This relation remained significant for fat-adjusted AFFM, a variable that accounts for height and body fat. Quadriceps strength, as evaluated through isokinetic peak torque, also presents a significant relationship with BMD; however, when it is expressed relative to body weight, the correlation is weaker. Individuals with low level of muscle strength are more prone to have low BMD values, and those classified as sarcopenic presented lower whole body and trochanter BMD in addition to lower muscle strength. When combined, these observations provide evidence that the well-recognized loss of muscle and bone phenotypes with advancing age occurs in a parallel fashion. Future information regarding a consensual definition of sarcopenia will turn possible a better understanding of sarcopenia-osteoporosis association.

References

1. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. 2002 Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57:772–777.
2. Rosenberg IH. 1989 Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 50:1231–1233.
3. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. 2004 The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 52:80–85.
4. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, et al. 1999 Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 107(2):123–136.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. 1998 Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755–763.
6. Whipple RH, Wolfson LI, Amerman PM. 1987 The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. *J Am Geriatr Soc* 35(1):13–20.
7. Bloesh D, Schutz Y, Breitenstein E, et al. 1988 Thermogenic response to an oral glucose load in man: comparison between young and elderly subjects. *J Am Coll Nutr* 7:471–483.
8. Fleg JL, Lakatta EG. 1988 Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. *J Appl Physiol* 65:1147–1151.
9. Bayramoglu M, Sozay S, Karatas M, Kilinc S. 2005 Relationships between muscle strength and bone mineral density of three body regions in sedentary postmenopausal women. *Rheumatol Int* 25(7):513–517.
10. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, et al. 1985 Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 7:178–208.
11. Johnell O, Kanis JA. 2004 An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 15:897–902.
12. Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996 Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254–1259.

13. Nguyen TV, Eisman JA. 2006 Pharmacogenomics of osteoporosis: opportunities and challenges. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:62–72.
14. Gentil P, Lima RM, Lins TC, et al. 2007 Physical activity, Cdx-2 genotype, and BMD. *Int J Sports Med* 28(12):1065–1069.
15. Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B, et al. 1990 Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* 5:589–595.
16. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. 1994 Grip strength and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 9(1):45–51.
17. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, et al. 2005 Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology* 44:642–646.
18. Foley KT, Owings TM, Pavol MJ, Grabiner MD. 1999 Maximum grip strength is not related to bone mineral density of the proximal femur in older adults. *Calcif Tissue Int* 64(4):291–294.
19. Gentil P, Lima RM, Oliveira RJ, et al. 2007 Association between femoral neck bone mineral density and lower limb fat-free mass in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 10(2):174–178.
20. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, et al. 2003 International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35:1381–1395.
21. da Silva RB, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM, et al. 2005 Association between habitual physical activity and parameters of physical fitness in postmenopausal women. *Climacteric* 8:360–370.
22. Lima RM, Abreu BS, Gentil P, et al. 2007 Lack of association between vitamin D receptor genotypes and haplotypes with fat-free mass in postmenopausal Brazilian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:966–972.
23. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. 2003 Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 51:1602–1609.
24. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. 2005 Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 82:428–434.
25. Bottaro M, Russo AF, Oliveira RJ. 2005 The effects of rest interval on quadriceps torque during an isokinetic testing protocol in elderly. *J Sports Sci Med* 4:285–290.
26. Drouin JM, Valovich-mcLeod TC, Shultz SJ, et al. 2004 Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *Eur J Appl Physiol* 91:22–29.
27. Gur H, Cakin N, Akova B, et al. 2003 Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 83:308–316.
28. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. 2006 Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 17(1):61–67.
29. Liang MT, Bassin S, Dutto D, et al. 2007 Bone mineral density and leg muscle strength in young Caucasian, Hispanic, and Asian women. *J Clin Densitom* 10(2):157–164.
30. Kerr DA, Papalia S, Morton A, et al. 2007 Bone mass in young women is dependent on lean body mass. *J Clin Densitom* 10(3):319–326.
31. Segal NA, Torner JC, Yang M, et al. 2008 Muscle mass is more strongly related to hip bone mineral density than is quadriceps strength or lower activity level in adults over age 50 year. *J Clin Densitom*. Epub ahead of print.
32. Bolotin HH. 1998 A new perspective on the causal influence of soft tissue composition on DXA-measured *in vivo* bone mineral density. *J Bone Miner Res* 13(11):1739–1746.
33. Hansen RD, Williamson DA, Finnegan TP, et al. 2007 Estimation of thigh muscle cross-sectional area by dual-energy X-ray absorptiometry in frail elderly patients. *Am J Clin Nutr* 86:952–958.
34. US Department of Health and Human Services. 2000 Healthy people 2010: understanding and improving health. US Government Printing Office, Washington, DC.
35. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, et al. 1990 High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *JAMA* 263:3029–3034.
36. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. 1988 Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64:1038–1044.
37. Menkes A, Mazel S, Redmond RA, et al. 1993 Strength training increases regional bone mineral density and bone remodeling in middle-aged and older men. *J Appl Physiol* 74:2478–2484.
38. Westerlind KC, Fluckey JD, Gordon SE, et al. 1998 Effect of resistance exercise training on cortical and cancellous bone in mature male rats. *J Appl Physiol* 84:459–464.

Anexo P: Artigo submetido para publicação – Medicine & Science in Sports &

Exercise

Dear Researcher Lima,

Your submission MSSE-D-08-01005, "ACE GENOTYPE IN OLDER WOMEN: MUSCLE PHENOTYPES AND RESISTANCE TRAINING ADAPTATIONS," has been assigned to Associate Editor Dr. Michael R. Deschenes. Dr. Deschenes will preview the manuscript and assign reviewers to it.

The manuscript will be read by two individuals, either members of the Editorial Board, Associate Editors, or consultant reviewers, who are chosen for their expertise in the subject of your manuscript. They are requested to return their reviews within 21 days, but occasionally this may take longer. You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an Author.

You may also contact Dr. Deschenes at mrdesc@wm.edu if you have questions regarding the review of your manuscript. You should receive comments from the Associate Editor within six weeks of this letter.

On the basis of these reviews and the Associate Editor's assessment, your manuscript will be placed in one of the following categories:

1. REVISE: The manuscript cannot be accepted for publication in its present form. The comments of one or both reviewers will be sent to you. A revision submission is encouraged if the concerns and criticisms can be addressed in a satisfactory fashion.
2. REJECT: The manuscript is rejected. The major reasons for this adverse decision will be explained in the correspondence to come from the Associate Editor. Rejected manuscripts are not to be resubmitted unless the Associate Editor indicates otherwise. Resubmitted manuscripts without prior approval will not enter the peer-review process.
3. ACCEPT: The manuscript is accepted. Notification will come from the Associate Editor with a follow-up from the MSSE Editorial Office.

If you have any questions concerning the editorial process, feel free to contact the MSSE Editorial Office.

Regards,

MSSE Editorial Office
401 West Michigan Street
Indianapolis, IN 46202-3233
USA
P (317) 634-8932
F (317) 634-8927
msse@acsm.org

TITLE PAGE

ACE I/D GENOTYPE IN OLDER WOMEN: MUSCLE PHENOTYPES AND RESISTANCE TRAINING ADAPTATIONS

Ricardo Moreno Lima^{1,2}

Tailce Kaley Moura Leite¹

Marcelo Guido Silveira da Silva¹

Rinaldo Welerson Pereira³

Stephen Roth²

Ricardo Jacó de Oliveira¹

¹ Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brazil.

² Department of Kinesiology, School of Public Health, University of Maryland, College Park, Maryland, United States.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brazil.

RUNNING TITLE: ACE I/D POLYMORPHISM AND MUSCULAR PHENOTYPES

Corresponding Author:

Name: Ricardo Moreno Lima – e mail: rlima@umd.edu

Address: Universidade Católica de Brasília – UCB, Mestrado em Educação Física, QS 07, Lote 01, Prédio São João Bosco, Sala 119. CEP: 71.996-700, Taguatinga – DF – Brazil. Phone: +55 (61) 3356 9350

ABSTRACT

Purpose: The present study examined the association between the *ACE* gene insertion/deletion (I/D) polymorphism and fat-free mass (FFM), muscle strength and their adaptation to resistance training in older women. **Methods:** After exclusion criteria were applied, 246 volunteers (age 66.7 ± 5.5 years) underwent dominant knee extension peak torque assessment using an isokinetic dynamometer and FFM measurements by dual energy X-ray absorptiometry. From this baseline sample, 79 volunteers performed a 24-week whole body RT program and 75 were studied as controls. Both exercised and control subjects had FFM and knee extensor strength reevaluated at the end of the intervention. Genotypes were identified for the whole sample by polymerase chain reaction. **Results:** The *ACE* I/D genotype distribution (D/D: 30.1%; I/D: 47.6%; I/I: 22.3%) was in Hardy-Weinberg equilibrium. No associations were observed for quadriceps strength; however, women carrying the D/D genotype tended to have higher appendicular FFM relative to body weight compared to the I/I genotype (6.34 ± 0.08 vs. 6.01 ± 0.09 kg/m²; $P = 0.063$). The difference reached statistical significance when the D/D genotype was compared to the I-allele carriers (i.e., I/D + I/I) (6.34 ± 0.08 vs. 6.15 ± 0.05 kg/m²; $P = 0.044$) and whole body FFM also tended to be higher in the D/D genotype ($P = 0.08$). In response to RT, only the I-allele carriers significantly increased FFM and a significant training x genotype interaction was noted ($P = 0.048$). **Conclusions:** Consistent with recent reports, the present findings do not support a pivotal role for the *ACE* I/D polymorphism in determining muscle strength in older women, but indicate a modest role in FFM determination.

Key Words: Angiotensin-Converting Enzyme Gene; Genetic Variation; Genetics; Aging; Skeletal Muscle.

INTRODUCTION

Paragraph Number 1 The aging process is associated with a progressive loss of lean body mass, particularly skeletal muscle mass, and a concomitant decline in muscle strength (3,16). In 1989, Rosenberg (31) referred to this process as sarcopenia, and this term is now broadly used to refer to the involuntary decline of muscle mass and strength that commonly occurs with advancing age. This phenomenon has been described in both elderly men and women (3) and has been linked to multiple negative clinical outcomes (2,18,22). Thus, sarcopenia has significant health care cost implications (20) that warrant efforts to understand and counteract this age-related muscle mass and strength decline. Resistance training (RT) is well recognized as an effective intervention to restore muscle mass and strength (6,18).

Paragraph Number 2 The mechanisms leading to sarcopenia are multifactorial, including sedentary lifestyle, neurological, hormonal and nutritional factors (3). Twin studies demonstrate that genetic factors partially explain the inter-individual variation of fat-free mass (FFM) and muscle strength (1,32,36). Moreover, exercise training-induced adaptations in general (4) and the adaptations of skeletal muscle to RT in particular (33) are partially determined by genetic factors. On the other hand, despite advances in human genomics technology, a clear picture of the association between muscle-related phenotypes with specific genes and polymorphisms has yet to emerge. Allelic variants in a small number of genes have been examined, but little agreement has been reached on significant contributors (5).

Paragraph Number 3 The renin-angiotensin system is a hormonal cascade that is essential for cardiovascular homeostasis (8). Angiotensin-converting enzyme (ACE) is a key component in this system, acting in the conversion of angiotensin I to vasoconstrictor angiotensin II and inactivating vasodilator bradykinin (8). A functional

insertion/deletion (I/D) polymorphism in the human *ACE* gene has been identified and is characterized by the presence (I) or absence (D) of 287 base pairs within intron 16, thus generating three possible *ACE* I/D genotypes: I/I, I/D and D/D (30). The D-allele has been associated with higher ACE activity, resulting in greater production of angiotensin II and bradykinin degradation (30). The description of ACE activity in skeletal muscle (29) and the increased muscle tension development after angiotensin II infusion in rats (28) introduced the *ACE* gene as a candidate in association studies with muscle-related phenotypes (6,13,14,19,24,27,38). Evidence for a role of angiotensin II in skeletal muscle size development (17,37) suggest an advantage for the D/D genotype carriers.

Paragraph Number 4 In cross-sectional analyses, Hopkinson et al. (19), Williams et al. (38) and Charbonneau et al. (6) demonstrated that the D-allele is associated with greater muscle-related phenotypes (e.g., muscle volume, muscle strength), while Pescatello et al. (27) and Giaccaglia et al. (14) observed that muscle mass and strength did not differ among genotype groups. With regard to RT, the *ACE* D-allele was associated with greater muscle strength improvements in response to isometric quadriceps training (13), but later studies failed to corroborate these findings (27,38). Few investigations have attempted to examine the association between *ACE* I/D genotypes and FFM and/or strength adaptations to RT in older individuals (6,14) and the results are inconsistent. Moreover, no previous studies implemented a typical whole body RT program in an attempt to examine training-induced differences among genotype groups. Thus, the purpose of the present study was to examine the association between the *ACE* I/D polymorphism and muscle-related phenotypes both at baseline and in response to 24-week whole body RT program. Based on previous association studies (6,13,14,19) and on the rationale suggested to mediate these observations

(17,28,37), we hypothesized that the allelic variant under study would be associated with muscle-related phenotypes, in the direction of higher baseline values and greater adaptations to RT in the D/D genotype carriers.

METHODS

Participants

Paragraph Number 5 Volunteers were resident in the Brasília (Capital city of Brazil) area and were invited to participate in this investigation by phone calls as previously described (22). After exclusion criteria were applied, a total of 246 women (age 66.7 ± 5.5 years) participated voluntarily in the present study. Exclusion criteria included metallic prosthesis implants, artificial pacemakers, smoking, hip replacement surgery, walking only with assistance, and any metabolic or endocrine disorder known to affect the musculoskeletal system. Each volunteer answered a face-to-face questionnaire addressing medical history, hormone replacement therapy, lifestyle habits and medication use. In addition, each participant's physical activity level was assessed by questionnaire (see below).

Paragraph Number 6 After a brief verbal communication covering the objectives, procedures involved, and possible risks and benefits of the study protocol, written informed consent was obtained from each participant. The study design and procedures were approved by the University's Ethics Committee under the protocol CEP/UCB No 024/2007.

Study Design

Paragraph Number 7 Initially, potential participants were invited to a presentation covering the relationship between physical activity and health that included a description of the study's procedures. Those older women who demonstrated an interest in the study were then invited to a second visit in which informed consent was

provided and questionnaires were administered. Volunteers then participated in baseline measurement sessions (e.g. body composition, muscle strength, blood sample). Volunteers who were not engaged in regular physical exercises for the last six months were invited to complete the 24-week RT program. Participants who completed the RT program repeated body composition and strength measurements at the end of the 24 weeks. In addition, 75 volunteers who were not enrolled in the intervention were randomly selected to be reevaluated after 24 weeks as controls. Except for the implementation of the RT program, all volunteers were asked to maintain their habitual physical activity throughout the study.

Physical Activity Level

Paragraph Number 8 The official Portuguese long version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to determine the physical activity level of each volunteer. The questionnaire was performed in face-to-face interviews as recommended. The questions ask the time that the individual spends doing physical activity including occupation, transportation, leisure, sports, exercise and housework activities. The IPAQ was developed by investigators from various countries with the support of the World Health Organization. It has been reported as an instrument with acceptable measurement properties in various countries (9).

Anthropometry and Body Composition

Paragraph Number 9 Body weight was measured to the nearest 0.1 Kg using a calibrated electronic scale with the volunteers dressed in light T-shirt and shorts. Height was determined without shoes to the nearest 0.1 cm using a wall stadiometer, after a voluntary deep inspiration. Body Mass Index (BMI) was derived as body weight divided by height squared (Kg/m^2).

Paragraph Number 10 Body composition measurements were conducted at the Image Laboratory of the University using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (DPX-L, Lunar Radiation Corporation, Madison, WI). All measurements were carried out by the same trained technician according to the procedures described previously (23). Besides total FFM (TFFM) and fat mass, computer-generated lines with subsequent manual adjustment enabled specification of FFM values for the arms, legs, and trunk. Appendicular FFM (AFFM) was calculated as the sum of both arms and legs FFM. In addition the use of absolute TFFM and AFFM, these variables were considered relative to body height squared (Kg/m^2), analogous to the use of BMI (2). Coefficients of variation observed for the DXA were 2.1% and 1.9% for fat mass and FFM, respectively. As an additional effort to account for the potential influence of fat mass on FFM, a second measure of relative FFM, the fat-adjusted AFFM, was calculated by using a linear regression that predicted each volunteer's AFFM from height (in meters) and whole-body fat mass (in kg) (26). The difference between the regression-generated equation prediction and the measured AFFM represented the fat-adjusted AFFM value. This measure has been previously shown to be related to functional limitations among older individuals (26).

Isokinetic Muscle Torque

Paragraph Number 11 Dominant knee extensor isokinetic peak torque was evaluated using the Biodex System 3 dynamometer (Biodex Medical System, Shirley, NY). The procedure has become a widely used approach for measuring dynamic muscle strength in research settings and was reported to have acceptable reliability and validity (12). Before testing, a five-minute warm-up was performed on a stationary cycle ergometer at a comfortable rate and low work load. After a full explanation of the procedures, participants were seated on the dynamometer, which was then carefully

adjusted so that the rotational axis of the dynamometer arm was oriented with the lateral epicondyle of the participant's dominant femur. Velcro belts were used at the thigh, pelvis and trunk to avoid compensatory movements. Gravity correction was obtained by measuring the torque exerted on the dynamometer with the limb in a relaxed state. The testing protocol consisted of three sets of four knee extensor contractions at 60 degrees/second with 30 seconds rest between sets. The recorded value was the single muscle contraction that elicited the highest peak torque throughout the protocol, which is expressed in absolute values (Nm) as well as relative to body weight and FFM (Nm/kg). Participants were asked to perform the movement with their maximal strength and verbal encouragement was offered by the examiner during the measurement. Calibration of the equipment was performed according to the manufacturer's specifications before every testing session.

Resistance Training Program

Paragraph Number 12 All volunteers interested in participating in the RT program underwent physician screening at rest and under cardiopulmonary exercise test conditions. Following a three-week familiarization period with the equipment and proper exercise techniques, participants underwent one repetition maximum (1-RM) testing for each of the exercises of the training program. This procedure was used to determine the exercise load and was repeated in four-week intervals during the RT program. Volunteers in the RT group trained three times per week (Mondays, Wednesday and Fridays) for 24 weeks. All training sessions and 1-RM measurements were carried out in the RT training room of the Physical Education and Health Study Laboratory (LEEFS) and were under supervision of proficient professionals. The training program involved the following exercises: chest press, lat pulldown, knee extension, hamstrings curl, leg press, hip abduction (all using machines with plates -

High on, Righeto Fitness Equipment, Brazil), shoulder abduction (using dumbbells) and orthostatic toe raises. Participants also performed 3 sets of 15 repetitions of sit-ups. The program followed a progressive intensity, with training loads of 60% of 1-RM in the first four weeks, 70% in the following four weeks, and 80% in the remaining 16 weeks, with repetitions respectively decreased from 12, 10 and 8. Each exercise was performed in three sets with approximately one minute rest between sets. Exercises involved concentric and eccentric contractions, with movement conducted at moderate rates. Volunteers were asked to breathe comfortably, avoiding the valsalva maneuver. Participants who did not complete at least 75% of the training sessions were excluded from analyses.

Genotyping

Paragraph Number 13 For genotype analysis, blood samples were obtained using EDTA vacutainer tubes from each volunteer. High molecular weight DNA was extracted from peripheral venous blood leukocytes using a salting out protocol. The *ACE* I/D polymorphism was identified by polymerase chain reaction (PCR) using the forward (5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT - 3') and reverse (5' - GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT - 3') primers described by Zhao et al. (40). Amplicons were electrophoresed on 1% agarose gel and fragments were visualized by ethidium bromide staining and ultraviolet transillumination. The PCR product is a 190 bp fragment in the presence of the deletion (D) allele and a 490 bp fragment in the presence of the insertion (I) allele. Therefore, three *ACE* I/D genotypes were possible: I/I – a 490 bp band; D/D – a 190 bp band; and heterozygote I/D – the presence of both 490 and 190 bp bands. As an attempt to avoid mistyping of I/D as D/D, all samples classified as homozygous D/D were subjected to a second amplification reaction using forward (5'- TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC - 3') and reverse (5' -

TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA - 3') primers that anneal to an insertion-specific sequence as described by Gonzales et al. (15). Negative and positive controls were included in this second PCR and the presence of a 335 bp fragment demonstrates mistyping whereas a real D/D genotype shows no amplification. All genotypes were determined by two independent investigators.

Statistical Analysis

Paragraph Number 14 Distribution of *ACE* genotypes was analyzed by chi-square to verify agreement with Hardy-Weinberg equilibrium. To test for differences in age, height, BMI, percent body fat and years of menopause among genotype groups, one way Analysis of Variance (ANOVA) was performed. Genotype differences in categorical variables such as physical activity levels, hormonal replacement therapy and calcium supplementation were evaluated by chi-square test. Analyses of Covariance (ANCOVA) with LSD post hoc were used when examining differences among *ACE* genotype groups in AFFM, relative AFFM, TFFM, relative TFFM and fat-adjusted AFFM. The same procedure was used to examine absolute and relative peak torque differences. The effects of RT on dependent variables were analyzed using a repeated-measures ANOVA (time x group) where the within-subjects factors were the pre and post values and the between fixed factor was group (exercise and control). To examine the association between the *ACE* I/D genotypes and the RT-induced adaptations, a repeated-measures ANCOVA (time x genotype) was performed, in which the within-subjects factors were pre and post values of the phenotypes under study and the between fixed factors the genotypes (D/D, I/D and I/I). Covariates included age, height, weight, percent body fat, years of menopause and hormonal replacement therapy, as appropriate for specific models. Hormone replacement therapy, calcium supplements, and physical activity were never found to be significant contributors to any model. Relative

percentage change was calculated for the dependent variables (i.e. muscle-related traits) using the following equation: [(Post values – Pre values)/Pre values x 100]. Percent change was compared among genotypes through ANCOVA. Data were considered significant at $P < 0.05$ and statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences 15.0 software (SPSS, Chicago, IL). Data are expressed as means \pm Standard Error unless otherwise noted.

RESULTS

Baseline Characteristics

Paragraph Number 15 The subjects' physical characteristics are displayed in Table 1. Nineteen (7.7%) and 57 (23.2%) women were using hormone replacement therapy and calcium supplements, respectively. Physical activity levels according to IPAQ classification were as follows: 5 (2.0%) were sedentary, 71 (28.9%) were insufficiently active, 166 (67.5%) were active and 4 (1.6%) were very active.

Paragraph Number 16 The *ACE* I/D genotype was successfully determined for the 246 volunteers. Except for one sample, all samples genotyped as D/D in the first PCR were confirmed to lack the I-allele by using the confirmatory assay; that one sample was genotyped again and confirmed to be heterozygous I/D. The observed genotype distribution was in expected Hardy-Weinberg equilibrium ($P = 0.46$), with 74 (30.1%) and 55 (22.4%) individuals being typed as homozygous D/D and I/I, respectively, and 117 (47.5%) as heterozygous I/D. Allelic frequencies were 0.54 and 0.46 for the D- and I-alleles, respectively.

ACE Genotype and Baseline Characteristics

Paragraph Number 17 Subject characteristics according to *ACE* genotype groups are displayed in Table 2. No significant differences were observed among

genotypes for age, weight, height, BMI or percent body fat. Also, no differences were observed for physical activity levels or hormone replacement therapy use.

Paragraph Number 18 Values of FFM phenotypes in relation to *ACE* I/D genotypes are presented in Table 3, including values for I-allele carriers (I/D + I/I genotypes). Women carrying the D/D genotype tended to have higher relative AFFM ($P = 0.063$). Pairwise comparisons revealed that this tendency was driven by higher values in the D/D genotype when compared to the I/I group. In addition, the D/D genotype exhibited significantly higher values of relative AFFM compared to I-allele carriers (i.e., I/D + I/I; $P = 0.044$), as well as a tendency for higher relative whole body FFM ($P = 0.081$). No association was found between the *ACE* I/D polymorphism and absolute or relative peak torque.

***ACE* Genotype and RT Adaptation**

Paragraph Number 19 Ninety volunteers began the training program with 79 satisfactorily completing the protocol, though only 70 underwent post-training DXA analysis. Table 4 presents the characteristics of the subjects who completed the training protocol before and after the intervention. The exercised group significantly increased all the FFM indexes, and absolute and relative peak torque (all $P < 0.05$; Table 4). The control group did not increase any of the evaluated phenotypes and a significant time x group interaction was observed for all the evaluated muscle-related phenotypes, thus demonstrating an advantage of the RT program when compared to the changes observed during the control trial.

Paragraph Number 20 Table 5 shows muscle strength and FFM values before and after 24 weeks of RT, as well as absolute and percent changes in these values, for the three *ACE* I/D genotype groups. Among *ACE* genotype groups, only the I/I genotype significantly increased AFFM ($P < 0.001$), and repeated measures ANCOVA

revealed a significant time x genotype interaction ($P = 0.049$). In relation to TFFM, no significant time x genotype was detected, but only the I/I and I/D genotypes presented significant pre to post increases ($p = 0.008$ and 0.028 , respectively). Muscle strength indexes were significantly enhanced for all genotypes, with no significant difference at baseline or after training, and no significant time x genotype interaction for either absolute or relative PT.

DISCUSSION

Paragraph Number 21 Based on previous observations of an association between the *ACE* I/D polymorphism and muscle-related phenotypes in cross-sectional analyses (6,19) as well as in adaptation to RT (14,27), we sought to examine this relationship in a population of older women. The results presented here support earlier studies in which the *ACE* I/D polymorphism was not associated with muscle strength at baseline (6,14,21,24,27), but was associated with FFM of older individuals (6,25). In the present study, quadriceps muscle strength significantly increased in response to the intervention for all genotype groups to the same extent, but a training x genotype interaction was noted for AFFM. Taken together, these findings suggest that the *ACE* I/D polymorphism may play a modest role in FFM determination, but does not seem to interact with muscle strength at baseline or in response to RT in older women.

Paragraph Number 22 None of the initial studies examining the relationship between the *ACE* I/D polymorphism and muscle strength and mass observed baseline associations with the traits under study (13,25), but Montgomery et al. (25) reported that in young individuals (mean age of 19 years) I/I genotype carriers exhibited a greater increase in FFM in response to an Army training regimen. Conversely, Folland et al. (13) observed, also in young subjects (mean age of 21.4 years), that resistance training-induced gains in elbow flexors strength were greater in carriers of the D-allele when

compared to its absence (I/D + I/I). More recently, Thomis et al. (34) did not observe genotype x RT interaction, whereas Pescatello et al. (27), in a large sample of young people, reported higher strength improvements in the I-allele carriers. A consistent consensus of the association between the *ACE* I/D polymorphism and muscle-related traits in young individuals has not been reached, which can be attributed in part to differences in training program protocols and phenotype measurements. Ultimately, the *ACE* gene appears to contribute little to the adaptation of muscle phenotypes. Similarly, both Pescatello et al. (27) and Charbonneau et al. (6) concluded that the contribution of the *ACE* I/D polymorphism for muscle strength and size adaptation is small.

Paragraph Number 23 Muscle mass and strength decline with advancing age (16) and this process is associated with negative clinical outcomes in the elderly (2,22). Fortunately, RT has been shown not only to increase muscle mass and strength, but also to positively affect functional status (18). Therefore, it is of particular interest to examine the association of gene polymorphisms and muscular characteristics as well as its interaction with resistance training-induced adaptations in the elderly. Such knowledge may enable identification of individuals who are more prone to undergo sarcopenia and benefit from early implementation of individually tailored preventive interventions. But in such populations, few studies were designed to address the influence of the *ACE* I/D genotypes on muscle strength, FFM and its change with RT. Hopkinson et al. (19) sought to examine the association between the *ACE* I/D polymorphism and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease patients and in healthy age-matched controls (mean age of 64.1 years). While these authors demonstrated significantly greater muscle strength in the patients carrying the D-allele, this was not observed in the controls. This lack of association between *ACE* I/D genotype and quadriceps strength in older individuals is in agreement with other

recent studies (6,14,21). Of note, the aforementioned studies evaluated the same muscular group (quadriceps) and the results are reasonably consistent. In conjunction with the present findings, available literature does not support a pivotal role for the *ACE* I/D genotype in determining muscle strength in the elderly.

Paragraph Number 24 In relation to elderly muscle mass phenotypes, available results are more ambiguous than for muscle strength. The present study found that D/D genotype older women present slightly higher FFM values when compared to I-allele carriers, an observation that is congruent with recent findings by Charbonneau et al. (6) in both older men and women. Conversely, others showed no baseline muscle mass differences across genotypes (19,21). With regard to genotype interaction with RT-induced improvements in muscle mass and strength in the elderly, literature is limited and results contradictory. While Charbonneau et al. (6) showed no significant differences in muscle mass and strength improvements among genotypes, Giaccaglia et al. (14) found that the D/D genotype carriers experienced significantly greater improvement in muscle strength when compared to the I/I genotype. The present study is the first to present a borderline significant FFM training x genotype interaction, which was driven by greater improvements in the I/I genotype. Reasons for incongruities among studies are not clearly evident, but can be related to differences in the training program protocols and measurements. For example, Giaccaglia et al. (14) employed aerobic and light RT together, which renders comparisons difficult with the present study, which exclusively adopted RT and at moderate to heavy resistance. While the present volunteers were engaged in 24 weeks of whole body RT and had FFM measured by DXA, Charbonneau et al. (6) implemented 10 weeks of unilateral quadriceps training and evaluated muscle volume through computed tomography.

Paragraph Number 25 The present results suggest that I-allele carriers have slightly lower FFM values at baseline but, on the other hand, present a greater FFM increase as result of RT. These observations are comparable to findings by Delmonico et al. (11), who showed that carriers of RR genotype in the alpha-actin 3 (*ACTN3*) gene exhibited lower muscle-related phenotypes at baseline, but demonstrated greater adaptations to RT. The practical applications of our findings can not be readily postulated. One could speculate that I/I genotype carriers should be primarily directed to RT programs since they are prone to lower FFM but demonstrate greater improvements in response to RT. In contrast, however, all the *ACE* I/D genotypes similarly improved quadriceps strength in the present study, a variable that is consistently correlated with functional tasks (18). Thus, it seems that the observed influence of the studied polymorphism on human FFM does not appear to be of sufficient magnitude to influence muscle strength. Probably many genes with small contributions rather than few genes with strong influence are expected to determine the inter-individual differences of muscle-related phenotypes (10,27,35). Thus, the present study provides evidence that the *ACE* I/D polymorphism is one of the many genetic variants that contribute to FFM in cross-sectional analyses and possibly in response to RT, though clinical relevance is likely minimal.

Paragraph Number 26 The data presented here do not address potential mechanisms responsible for a relationship between the *ACE* gene and skeletal muscle traits. It has been suggested that the D-allele is associated with higher ACE activity, resulting in greater production of angiotensin II and bradykinin degradation (8,30). Angiotensin II mediates the satellite cell response to overload in slow-twitch but not in fast-twitch skeletal muscle fibers (37). Thus, it is possible that the D/D genotype carriers have an advantage in preserving FFM with advancing age, a stage in which

routine activities are likely to be performed under oxidative metabolism. However, in adaptation to a RT program, the I-allele carriers presented a modest advantage. In this regard, a recent report (39) showed that the I-allele was significantly associated with creatine kinase activity in response to eccentric exercise. Creatine kinase levels are associated with skeletal muscle damage, which is suggested to be a stimulus for muscle hypertrophy induced by RT (7). Whether these mechanisms contribute to explain the present observations will require future research.

Paragraph Number 27 The present study is not without limitations. The sample was composed of Brazilians, which is a population characterized by high admixture. Thus, it can be argued that the association observed in the present study was influenced by genetic ancestry. However, genotyping ancestry-informative single nucleotide polymorphisms and taking the estimated genetic ancestry values as covariates did not alter the observed association with muscle-related phenotypes in our previous report, which included 25% of the same subjects (23). The number of participants that performed the RT program was relatively small ($n = 79$), due to the relatively long period of intervention (24 weeks) and to the characteristics of the training sessions. We attempted to follow literature recommendations for resistance exercise prescription and to mimic its general use in physical activity centers, that is, to address the ecological validity. Also, the participants were limited to women, what removes the well known influence of sex in genetic association with muscular phenotypes.

CONCLUSIONS

Paragraph Number 28 The present findings do not support a pivotal role for the *ACE* I/D polymorphism in determining muscle strength phenotypes either at baseline or in adaptation to a RT program, in older women. The results provide evidence that *ACE* I/D genotype may play a modest role in FFM determination.

Individuals carrying the I-allele exhibited lower FFM values at baseline but showed a greater increase in response to 24 weeks of RT. Based on the observations presented here, we conclude that the *ACE* I/D polymorphism is not a strong predictor of muscle-related phenotypes but seems to be one of various minor genetic variants that contribute to FFM in older women. Determination of genetic variants associated with muscular phenotypes in the elderly may be useful in identifying individuals who are more susceptible to lose muscle mass and strength with advancing age. Such knowledge will allow a better understanding of sarcopenia pathophysiology and the development of efficient individualized preventive tools.

Acknowledgments:

We thank the participants of the study and acknowledge the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES) for support provided to R. Lima. Funding was provided by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) grant 301086/2007-9 and by the Research Direction from Universidade Católica de Brasília.

REFERENCES

1. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1997;12(12):2076-81.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.

3. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999;107(2):123-36.
4. Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S446-S451.
5. Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;in press.
6. Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(4):677-83.
7. Clarkson PM, Hoffman EP, Zambraski E, Gordish-Dressman H, Kearns A, Hubal M, Harmon B, Devaney JM. ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):564-9.
8. Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):769-73.
9. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
10. De Mars G., Windelinckx A, Huygens W, Peeters MW, Beunen GP, Aerssens J, Vlietinck R, Thomis MA. Genome-wide linkage scan for contraction velocity

- characteristics of knee musculature in the Leuven Genes for Muscular Strength Study. *Physiol Genomics*. 2008;35(1):36-44.
11. Delmonico MJ, Kostek MC, Doldo NA, Hand BD, Walsh S, Conway JM, Carignan CR, Roth SM, Hurley BF. Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(2):206-12.
 12. Drouin JM, Valovich-mcLeod TC, Shultz SJ, Gansneder BM, Perrin DH. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(1):22-9.
 13. Folland J, Leach B, Little T, Hawker K, Myerson S, Montgomery H, Jones D. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol*. 2000;85(5):575-9.
 14. Giaccaglia V, Nicklas B, Kritchevsky S, Mychalecky J, Messier S, Bleecker E, Pahor M. Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med*. 2008;29(1):40-4.
 15. Gonzalez AJ, Hernandez D, De VA, Barrios Y, Salido E, Torres A, Terrados N. ACE gene polymorphism and erythropoietin in endurance athletes at moderate altitude. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):688-93.
 16. Goodpaster BH, Chomentowski P, Ward BK, Rossi A, Glynn NW, Delmonico MJ, Kritchevsky SB, Pahor M, Newman AB. Effects of physical activity on

- strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1498-503.
17. Gordon SE, Davis BS, Carlson CJ, Booth FW. ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(1):E150-E159.
 18. Henwood TR, Riek S, Taaffe DR. Strength versus muscle power-specific resistance training in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(1):83-91.
 19. Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, Hawe E, Man WD, Moxham J, Montgomery H, Polkey MI. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):395-9.
 20. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):80-5.
 21. Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Visser M, Simonsick EM, Newman AB, Harris TB, Lange EM, Penninx BW, Goodpaster BH, Satterfield S, Colbert LH, Rubin SM, Pahor M. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype, exercise, and physical decline. *JAMA*. 2005;294(6):691-8.
 22. Lima RM, Bezerra LMA, Rabelo HT, Silva MAF, Silva AJR, Bottaro M, Oliveira RJ. Fat-free mass, strength and sarcopenia are related to bone mineral density in older women. *J Clin Densitom*. 2009;in press.

23. Lima RM, Silva de AB, Gentil P, Cesar de Lima LT, Grattapaglia D, Pereira RW, Jaco de OR. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and haplotypes with fat-free mass in postmenopausal Brazilian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(9):966-72.
24. Mc Cauley T, Mastana S, Hossack J, Mac DM, Folland JP. ACE I/D and ACTN3 R577X genotypes and human muscle functional and contractile properties. *Exp Physiol*. 2008;in press.
25. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, Hajnal J, Hemingway H, Mercer D, Jarman P, Marshall R, Prasad K, Rayson M, Saeed N, Talmud P, Thomas L, Jubb M, World M, Humphries S. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*. 1999;353(9152):541-5.
26. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1602-9.
27. Pescatello LS, Kostek MA, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Seip RL, Price TB, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM, Moyna NM, Visich PS, Zoeller RF, Devaney JM, Hoffman EP. ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(6):1074-81.

28. Rattigan S, Dora KA, Tong AC, Clark MG. Perfused skeletal muscle contraction and metabolism improved by angiotensin II-mediated vasoconstriction. *Am J Physiol.* 1996;271(1 Pt 1):E96-103.
29. Reneland R, Lithell H. Angiotensin-converting enzyme in human skeletal muscle. A simple in vitro assay of activity in needle biopsy specimens. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994;54(2):105-11.
30. Rigat B, Hubert C, henc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-6.
31. Rosenberg I. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5 Suppl):1121-235.
32. Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Kaprio J, Rasmussen F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol.* 2008;32(4):341-9.
33. Thomis MA, Beunen GP, Maes HH, Blimkie CJ, Van LM, Claessens AL, Marchal G, Willems E, Vlietinck RF. Strength training: importance of genetic factors. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(5):724-31.
34. Thomis MA, Huygens W, Heuninckx S, Chagnon M, Maes HH, Claessens AL, Vlietinck R, Bouchard C, Beunen GP. Exploration of myostatin polymorphisms

- and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(3):267-74.
35. Thompson PD, Moyna N, Seip R, Price T, Clarkson P, Angelopoulos T, Gordon P, Pescatello L, Visich P, Zoeller R, Devaney JM, Gordish H, Bilbie S, Hoffman EP. Functional polymorphisms associated with human muscle size and strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(7):1132-9.
 36. Tiainen K, Sipila S, Alen M, Heikkinen E, Kaprio J, Koskenvuo M, Tolvanen A, Pajala S, Rantanen T. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):173-80.
 37. Westerkamp CM, Gordon SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates myonuclear addition in overloaded slow-twitch skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(4):R1223-R1231.
 38. Williams AG, Day SH, Folland JP, Gohlke P, Dhamrait S, Montgomery HE. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(6):944-8.
 39. Yamin C, Amir O, Sagiv M, Attias E, Meckel Y, Eynon N, Sagiv M, Amir RE. ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103(6):2057-61.
 40. Zhao B, Mochhala SM, Tham S, Lu J, Chia M, Byrne C, Hu Q, Lee LK. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂(max) of Chinese males. *Life Sci.* 2003;73(20):2625-30.

Table 1. Subject characteristics.

Variable	
<i>N</i>	246
Age (years)	66.7 ± 5.5
Weight (Kg)	65.9 ± 11.8
Height (m)	1.53 ± 0.1
BMI (Kg/m ²)	28.0 ± 4.5
AFFM (Kg)	14.3 ± 3.1
Relative AFFM (Kg/m ²)	6.2 ± 0.8
TFFM (Kg)	37.8 ± 4.6
Relative TFFM (Kg/m ²)	16.1 ± 1.6
Absolute PT (Nm)	94.3 ± 22.5
PT Relative to Body Weight (Nm/kg)	1.4 ± 0.3
PT Relative to TFFM (Nm/kg)	2.5 ± 0.5
PT Relative to AFFM (Nm/kg)	6.5 ± 1.3
Percent Body Fat (%)	39.5 ± 6.0
Years of Menopause	18.0 ± 7.6

Values are expressed as means ± SD. BMI = Body Mass Index; AFFM = Appendicular Fat-Free Mass; TFFM = Total Fat-Free Mass; PT = Peak Torque.

Table 2. Age and anthropometric values for the three *ACE* I/D genotype groups.

Variables	D/D	I/D	I/I	<i>P</i> Values
<i>N</i>	74	117	55	
Age (years)	67.1 ± 6.0	66.1 ± 5.3	67.5 ± 5.3	0.236
Menopause (years)	19.1 ± 7.3	17.0 ± 7.7	18.4 ± 5.3	0.167
Weight (Kg)	64.8 ± 11.7	66.7 ± 12.9	65.4 ± 9.4	0.523
Height (m)	1.52 ± 0.1	1.54 ± 0.1	1.54 ± 0.1	0.080
BMI (Kg/m ²)	28.1 ± 4.5	28.1 ± 4.8	27.7 ± 3.9	0.851
Percent Body Fat (%)	39.2 ± 6.4	39.7 ± 6.1	39.8 ± 5.0	0.823

Values are expressed as means ± SD. BMI = Body Mass Index

Table 3. Fat-Free Mass and strength variables by ACE I/D genotype groups compared by analysis of covariance.

Variables	ACE Genotypes			P values	ACE Genotypes		P values
	D/D	I/D	I/I		D/D	I/D + I/I	
<i>N</i>	74	117	55		74	172	
AFFM (Kg)	14.8 ± 0.2	14.6 ± 0.1	14.2 ± 0.3	0.169	14.8 ± 0.2	14.5 ± 0.1	0.219
Relative AFFM (Kg/m ²)	6.3 ± 0.1	6.2 ± 0.1	6.1 ± 0.1	0.063	6.3 ± 0.1	6.1 ± 0.1	0.044
TFFM (Kg)	38.2 ± 0.5	38.0 ± 0.4	37.5 ± 0.5	0.627	38.2 ± 0.5	37.8 ± 0.3	0.518
Relative TFFM (Kg/m ²)	16.3 ± 0.1	16.1 ± 0.1	16.0 ± 0.2	0.207	16.3 ± 0.1	16.0 ± 0.1	0.081
Fat-Adjusted AFFM	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	0.133	0.3 ± 0.2	-0.1 ± 0.1	0.127
Absolute PT (Nm)	95.4 ± 2.2	94.6 ± 1.8	95.3 ± 2.6	0.995	95.4 ± 2.2	94.8 ± 1.4	0.834
PT relative to Body Weight (Nm/kg)	1.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.973	1.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.816
PT relative to TFFM (Nm/kg)	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1	0.945	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1	0.943
PT relative to AFFM (Nm/kg)	6.5 ± 0.1	6.5 ± 0.1	6.6 ± 0.2	0.842	6.5 ± 0.1	6.5 ± 0.1	0.865

AFFM = Appendicular Fat-Free Mass; TFFM = Total Fat-Free Mass; PT = Peak Torque; ACE = Angiotensin Converting Enzyme.

Table 4. Subject characteristics before and after the 24 weeks of resistance training.

Variables	Exercise Group	
	Pre	Post
<i>N</i>	79 ^a	
Body weight (kg)	63.5 ± 10.2	63.1 ± 9.8
Height (m)	1.53 ± 0.1	1.53 ± 0.1
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 4.0	27.0 ± 3.8
Body fat (%)	39.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4 *
TFFM (kg)	36.4 ± 4.1	37.1 ± 4.4 *
AFFM (kg)	13.8 ± 1.8	14.2 ± 2.0 *
Relative TFFM (kg/m ²)	15.5 ± 1.4	15.8 ± 1.5 *
Relative AFFM (kg/m ²)	5.9 ± 0.6	6.1 ± 0.7 *
Absolute PT (Nm)	90.7 ± 22.7	103.5 ± 22.9 *
PT Relative to Body Weight (Nm/kg)	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.3 *
PT Relative TFFM (Nm/kg)	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.4 *
PT Relative to AFFM (Nm/kg)	6.5 ± 1.1	7.3 ± 1.1 *

^a N = 70 for post measurements of FFM and body composition variables.

* Significantly different from baseline (P ≤ 0.05).

BMI = Body Mass Index; AFFM = Appendicular Fat-Free Mass; TFFM = Total Fat-Free Mass; PT = Peak Torque.

Table 5. Muscle strength and fat-free mass before and after 24 weeks of resistance training, including absolute and percent change values, across the three *ACE* I/D genotypes.

Variable	<i>ACE</i> ID Genotype			P Value Between Genotypes
	D/D (N = 22)	I/D (N = 35)	I/I (N = 22)	
AFFM before (kg)	13.5 ± 0.4	13.9 ± 0.3	14.0 ± 0.3	0.630
AFFM after (kg)	13.8 ± 0.4	14.0 ± 0.3	14.7 ± 0.4*	0.192
Change (%)	2.3 ± 1.4	1.0 ± 1.1	5.3 ± 1.3	0.048
Change (kg)	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.049
TFFM before (kg)	35.9 ± 0.8	36.0 ± 0.6	37.4 ± 0.7	0.228
TFFM after (kg)	36.3 ± 0.8	36.7 ± 0.6*	38.2 ± 0.8*	0.208
Change (%)	1.3 ± 0.9	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.832
Change (kg)	0.4 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.748
PT before (Nm)	92.6 ± 3.8	87.0 ± 3.0	94.6 ± 3.8	0.260
PT after (Nm)	106.7 ± 3.8*	99.2 ± 3.0*	107.1 ± 3.8*	0.172
Change (%)	16.6 ± 2.9	16.3 ± 2.34	13.7 ± 2.9	0.728
Change (Nm)	14.1 ± 2.3	12.2 ± 1.8	12.5 ± 2.3	0.798
PT/Body Weight before (Nm/kg)	1.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.307
PT/Body Weight after (Nm/kg)	1.7 ± 0.1*	1.6 ± 0.1*	1.7 ± 0.1*	0.159
Change (%)	17.6 ± 2.7	16.0 ± 2.2	12.6 ± 2.8	0.429
Change (Nm/kg)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.346

AFFM = Appendicular Fat-Free Mass; TFFM = Total Fat-Free Mass; PT = Peak Torque; ACE = Angiotensin Converting Enzyme.

* Significant difference in relation to baseline in the same genotype group ($P \leq 0.05$).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)