

## **POLIMORFISMO I/D DO GENE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NA RESPOSTA DE IDOSAS PRÉ-FRÁGEIS AO TREINAMENTO FÍSICO COM JOGOS VIRTUAIS**

Karen Akemi Ferreira Tamashiro (1); Liana Alves de Oliveira (2); Simone Biesek (3); Audrin Said Wojciechoski (4); Anna Raquel Silveira Gomes (5)

1. Centro Universitário Autônomo do Brasil- Unibrasil, [kakatmsr@hotmail.com](mailto:kakatmsr@hotmail.com); 2. Centro Universitário Autônomo do Brasil – Unibrasil, [oliveira.liana@gmail.com](mailto:oliveira.liana@gmail.com); 3. Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEDF) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), [simonebiesek@hotmail.com](mailto:simonebiesek@hotmail.com); 4. Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEDF) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), [asaidvoj@gmail.com](mailto:asaidvoj@gmail.com); 5. Universidade Federal do Paraná (UFPR), [annaraquelsg@gmail.com](mailto:annaraquelsg@gmail.com)

### **Introdução**

A fragilidade é definida como uma síndrome geriátrica caracterizada pela diminuição da força muscular, resistência e função fisiológica, que pode ocorrer como resultado de uma variedade de doenças e condições clínicas, ocasionando aumento da vulnerabilidade de um indivíduo para dependência e/ou mortalidade (MORLEY et al, 2013). Algumas condições clínicas que parecem associadas com a fragilidade são a presença de má nutrição, alteração hormonal, inflamação com aumento de produção de citocinas, resistência à insulina, anemia, sarcopenia, osteopenia, desregulação do sistema imunológico e até mesmo fatores genéticos (HEUBERGER, 2011; BUCH et al, 2016; CLEGG et al, 2013).

A fragilidade foi caracterizada por Fried et al (2001) como uma síndrome marcada pela fraqueza muscular, fadiga, lentidão, baixa atividade física e perda de peso não intencional. Pelos critérios de Fried et al (2001), indivíduos que apresentam de 3 a 5 destes critérios são considerados frágeis; aqueles que apresentam 1 a 2 dos critérios são considerados pré-frágeis; e aqueles que não apresentam nenhuma das características são considerados não frágeis. Indivíduos frágeis e pré-frágeis são mais suscetíveis a quedas, fraturas, comorbidades, declínio funcional, hospitalização e morte prematura (FRIED et al, 2001; DE LABRA et al, 2018; CHEN et al, 2015; BUIGUES et al, 2015). A incidência e prevalência da fragilidade varia de acordo com fatores socioeconômicos e idade, sendo que a incidência e prevalência são maiores em idosos de 80 anos ou mais (CALADO et al, 2016).

A fragilidade física pode ser reversível quando detectada precocemente, e para a prevenção e tratamento da síndrome têm sido indicados a realização de exercícios (aeróbico e resistido), suplementação calórico proteica e vitamina D e redução do uso de medicamentos (MORLEY et al, 2013). O exercício físico mostra ser a intervenção mais eficaz para um envelhecimento saudável (HEUBERGER, 2011; MARTONE et al, 2017) e o treinamento físico com jogos virtuais pode ser uma alternativa para a promoção da atividade física para os idosos. Estudos utilizando jogos virtuais por meio do *Nintendo Wii*, verificaram a viabilidade do uso dessa ferramenta em idosos, com incremento da aderência aos programas de exercícios, estímulo à prática de atividade física e ainda, melhora no equilíbrio, na coordenação, nas capacidades cognitivas e funcionais (RENDON et al, 2012; STUDENSKI et al, 2010).

A contribuição de fatores genéticos ao fenótipo muscular no processo de envelhecimento ainda não foi totalmente esclarecida. Um gene muito estudado é o *ECA*, que codifica a enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta enzima atua diretamente no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), convertendo a Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II). A Ang II atua como potente vasoconstritor, na liberação de catecolaminas e na regulação da ativação de células satélites musculares, responsáveis por fornecer produtos para regeneração muscular. Estudos sugerem também que há um papel da Ang II na hipertrofia do músculo esquelético (GARATACHEA, LUCÍA, 2013; JOHNSTON et al, 2010). O

polimorfismo *I/D* do gene *ECA* (rs1799752) é caracterizado pela inserção ou deleção (indel) de um fragmento de 287 pares de bases no íntron 16 do gene. O alelo *D* (deleção) está associado a altas concentrações circulatórias da *ECA*, enquanto o alelo *I* (inserção) está associado a baixas concentrações da enzima (FRATTINI et al, 2016; SUMUKADAS, STRUTHERS, MCMURDO, 2006). Indivíduos que fazem uso de inibidores da *ECA* exibem maior massa muscular e aumento na velocidade da marcha. O genótipo *D/D* está relacionado com vantagens em treinos de força. Foi verificado que portadores de genótipo *D/D* possuem maior proporção de fibras musculares do tipo II, responsáveis pela rápida contração muscular, mais exigidas em treinos anaeróbicos (CHEN et al, 2015).

É interessante ressaltar que as frequências dos alelos deste polimorfismo variam em diferentes populações mundiais, com o alelo *D* sendo o mais frequente apenas em populações europeias, de acordo com dados da base de dados Ensembl ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)). Estudos em populações brasileiras são menos comuns e foram localizados poucos estudos deste polimorfismo em idosos brasileiros (FRATTINI et al, 2016; LIMA et al, 2011). Portanto, investigar a associação entre o polimorfismo *I/D* em idosas pré-frágeis, torna-se de grande importância, especialmente se considerada a influência deste genótipo na capacidade de recuperação do quadro de fragilidade física. O objetivo do trabalho foi descrever as frequências genotípicas para o polimorfismo *I/D* do gene *ECA* em idosas pré-frágeis residentes em Curitiba/PR e avaliar se o genótipo da *ECA* influenciou na resposta da função muscular e desempenho da marcha em idosas que realizaram treinamento físico com jogos virtuais.

## Metodologia

Este é um estudo transversal, parte de um projeto maior intitulado “Efeitos de um Programa de Treinamento Físico com Jogos Virtuais e suplementação Proteica na Função Musculoesquelética e Riscos de Quedas em Idosos Pré-Frágeis”. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR, parecer: 1.804.775. As participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Para a realização desse estudo, foram selecionadas 31 idosas com 65 anos ou mais, classificadas como pré-frágeis, de acordo com os critérios de Fried et al (2001). Foram excluídas do estudo idosas que apresentassem: algum tipo de doença aguda e terminal; instabilidade metabólica; doenças cardiovasculares descompensadas; doença tireoidiana não tratada; portadores de diabetes tipo I; disfunção renal; alterações cognitivas; doenças neurológicas e traumato-ortopédicas; insuficiências graves; histórico de fraturas nos membros inferiores e coluna vertebral; utilização de medicamentos que afetassem o equilíbrio; intolerância ou alergia a lactose; e deficientes visuais. As idosas foram randomizadas em 5 grupos (VOJCIECHOWSKI et al, 2018), sendo que em 3 destes grupos houve a prática de atividade física virtual: grupo treino físico (GT, n = 7), grupo treino físico mais suplementação proteica (GTSP, n = 9) e grupo treino físico mais suplementação isoenergética (GTI, n = 5). O protocolo de treinamento físico que as participantes foram submetidas teve duração de 12 semanas, com frequência de treino de duas vezes por semana por 50 minutos, com o uso de equipamento Nintendo Wii Fit Plus® (VOJCIECHOWSKI et al, 2018). As participantes realizavam avaliações no início do estudo e após 12 semanas de intervenção.

Para avaliar a força muscular das participantes do estudo, foi utilizado o teste de força de preensão manual (FPM) com dinamômetro manual (*SH*) com as mesmas especificações que o dinamômetro JAMAR. As participantes foram posicionadas sentadas com os pés apoiados no chão, quadris e joelhos a 90° de flexão, e sem apoios de braços. Os ombros foram posicionados em adução e rotação neutra. O cotovelo foi posicionado a 90° de flexão, com o



antebraço e punho em posição neutra. Foi solicitada a realização de três movimentos máximos da mão dominante com 1 minuto de descanso entre eles. O resultado foi obtido pela média de 3 tentativas, em quilograma de força (Kgf), considerando o índice de massa corporal (IMC) para mulheres. Os valores de referência considerados para a FPM (kgf) foram:  $IMC \leq 23 \leq 17$  kg;  $23,1 > IMC < 26 \leq 17,3$  kg;  $26,1 > IMC < 29 \leq 18$  kg; e  $IMC > 29 \leq 21$  kg (CRUZ-JENTOFT et al, 2010). Para verificar a funcionalidade das idosas, foi utilizado o teste de velocidade da marcha (VM) em 4 metros. A idosa andava em sua velocidade habitual, em um percurso de 8 metros, porém, foram desconsiderados os dois primeiros e os dois últimos metros, eliminando a aceleração e desaceleração da participante, sendo cronometrado apenas o percurso de 4 metros em segundos. Para pontuar fragilidade neste critério, as idosas deveriam apresentar valores mais baixos que 80% de acordo com sua altura. Mulheres com altura  $\leq 159$  cm considerava-se normal velocidade  $\geq 7$ s; e  $\geq 159$  cm de altura velocidade  $\geq 6$ s (CRUZ-JENTOFT et al, 2010).

Amostras de sangue foram coletadas e, posteriormente, centrifugadas para separar as células vermelhas, brancas e o plasma. As células brancas, ou “*buffy-coat*”, foram separadas e armazenadas no refrigerador a  $-20^{\circ}\text{C}$  até à extração do DNA. Para a extração foi utilizado o kit *illustra™ blood genomicPrep Mini Spin Kit* (GE Healthcare), seguindo o protocolo do fabricante. Foram avaliados a quantidade e o grau de pureza do DNA por espectrofotometria, utilizando o equipamento *NanoVue™ Plus Spectrophotometer* (GE Healthcare). O DNA extraído passou por um método de amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Dois *primers*, desenhados por Turet et al (1992), foram utilizados na amplificação do fragmento do polimorfismo *I/D* do *ECA*, sendo o *primer forward* - 5' CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT e o *primer reverse* - 5' GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT, permitindo detectar um fragmento de 190 pares de bases na ausência da inserção (alelo *D*), e um fragmento de 490 pares de bases na presença na inserção (alelo *I*). Quanto às concentrações, foram utilizados tampão 1X, 0,2mM de dNTP, 3mM de  $\text{MgCl}_2$ , 0,2 $\mu\text{M}$  dos *primers forward* e *reverse*, 0,04U/ $\mu\text{l}$  de Taq polimerase e 10 $\mu\text{g/ml}$  de DNA. O volume final da reação foi de 15 $\mu\text{L}$ . A PCR contou com 30 ciclos, sendo a desnaturação a  $94^{\circ}\text{C}$  por um minuto, a hibridização a  $58^{\circ}\text{C}$  por 1 minuto, e a extensão a  $72^{\circ}\text{C}$  por 2 minutos. Após a amplificação, a identificação do polimorfismo *I/D* foi analisada através da eletroforese em gel de agarose 1%. Após a genotipagem, as frequências alélicas e genotípicas foram obtidas por contagem.

Os resultados estão descritos em média $\pm$ desvio padrão, frequência absoluta (número) e relativa (%). Para os grupos que praticaram atividade física virtual, foi verificado a influência da suplementação na resposta ao treino, por ANOVA dois fatores, com medidas repetidas. Para verificar a influência do genótipo na resposta da função muscular e desempenho da marcha ao treinamento físico também foi utilizado o teste de ANOVA dois fatores com medidas repetidas. Foi utilizado o limite de significância de  $p < 0,05$ .

## Resultados e Discussão

As frequências dos genótipos *D/D*, *I/D* e *I/I* foram 25,8% (n=8), 45,2% (n=14) e 29% (n=9), respectivamente. As frequências alélicas *I* e *D* foram 52% (n=32) e 48% (n=30), respectivamente.

Considerando apenas as idosas que praticaram atividade física virtual, a FPM média (em kgf) antes da intervenção foi de  $19,1 \pm 4,3$  no grupo que fez apenas o treinamento físico (GT),  $21,6 \pm 4,7$  no grupo que fez uso de suplementação proteica (GTSP) e  $18,4 \pm 4,3$  no grupo que fez uso de suplementação isoenergética (GTI). Após a intervenção, os valores médios de FPM foram de  $21,8 \pm 5,0$  para GT,  $21,6 \pm 4,6$  para GTSP e  $19,7 \pm 3,7$  para GTI. A diferença média entre as medidas pré e pós treino foram de  $2,7 \pm 4,9$  para GT,  $0 \pm 3,2$  para GTSP e  $1,3 \pm 3,7$  para GTI. Não houve diferença significativa dos valores de FPM entre os grupos ( $p = 0,54$ ), nem

entre indivíduos pré e pós treino ( $p=0,19$ ), sem haver interação significativa entre estes fatores ( $p=0,42$ ). Para a VM, os valores médios (em m/s) antes da intervenção foram de  $4,4\pm 1,9$  para GT,  $4,3\pm 1,2$  para GTSP e  $3,8\pm 0,7$  para GTI. Os dados após a intervenção foram de  $3,3\pm 0,9$  para GT (redução média de  $1,1\pm 1,1$ ),  $3,3\pm 0,4$  para GTSP (redução média de  $1,0\pm 1,1$ ) e  $3,0\pm 0,1$  para GTI (redução média de  $0,7\pm 0,6$ ). Neste caso, não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,74$ ), mas houve diferença significativa entre pré e pós treino ( $p=0,0003$ ), que não foi influenciada pela existência ou não de suplementação ( $p=0,89$ ). Devido a estes resultados, os grupos GT, GTSP e GTI foram considerados conjuntamente para avaliar a influência do genótipo das idosas na resposta ao treino.

A resposta a intervenção foi avaliada considerando-se cada genótipo (*D/D*, *I/D* e *D/D*) e também considerando-se idosas com genótipo *D/D* versus idosas portadoras do alelo *I* (*I/D+I/I*). Para os dados de FPM (em kgf), nenhuma diferença significativa foi observada, sendo que a diferença média entre pré e pós treino foi de  $-0,5\pm 1,3$  para *I/I*,  $3,1\pm 5,0$  para *I/D*,  $-0,1\pm 2,9$  para *D/D* (entre grupos com  $p=0,74$ ; entre pré e pós com  $p=0,16$ ; e interação com  $p=0,12$ ) e  $1,7\pm 4,3$  para portadoras de *I* (entre grupos com  $p=0,57$ ; entre pré e pós com  $p=0,19$ ; e interação com  $p=0,34$ ).

Nestas mesmas idosas, a VM (em m/s) apresentou resposta diferencial dependendo do genótipo. Nas idosas *D/D*, a VM inicial média era de  $5,5\pm 2,1$ , enquanto que idosas *I/I* tiveram VM inicial média de  $3,6\pm 0,5$  e idosas *I/D* de  $3,8\pm 0,5$ . Considerando-se portadoras do alelo *I*, a VM inicial média foi de  $3,7\pm 0,5$ . Já após a intervenção, a VM média para idosas *D/D* era de  $3,5\pm 0,9$  (redução média de  $1,9\pm 1,5$ m/s), enquanto que idosas *I/I* tiveram VM média de  $3,1\pm 0,3$  (redução de  $0,5\pm 0,4$ m/s) e idosas *I/D* de  $3,1\pm 0,3$  (redução média de  $0,7\pm 0,3$ m/s). Considerando-se portadoras do alelo *I*, a VM final média foi de  $3,1\pm 0,3$  (redução média de  $0,6\pm 0,3$ m/s). Assim, houve diferença significativa entre indivíduos antes e após a intervenção ( $p<0,0001$ ), mas também foi observada diferença entre os grupos, tanto quando comparadas, tanto quanto comparados os três genótipos ( $p=0,035$ ), quanto quando comparadas portadoras do alelo *I* contra *D/D* ( $p=0,0085$ ). Esta diferença entre os grupos parece ter ocorrido devido à alta velocidade inicial das idosas com genótipo *D/D*. Além disso, foi também observado um valor significativo ( $p=0,004$ ) para a interação genótipo e intervenção, na comparação entre *D/D* e portadoras de *I*, mostrando que houve uma melhora mais acentuada nas idosas com genótipo *D/D*.

Apesar do gene *ECA* ser muito estudado para a avaliação da capacidade física, ainda não está completamente esclarecido seu papel no fenótipo, função muscular e desempenho da marcha. Em um estudo de revisão feito por Puthuchery et al (2011), foi observada maior frequência do alelo *I* em indivíduos que realizam corridas de longa distância, nadadores de elite de ultradistância, remadores e ciclistas de longa distância. O alelo *D*, entretanto, era mais frequente em atletas que realizavam competições de curta distância. Em um estudo realizado por Papadimitriou et al (2016), foi realizada análise com velocistas, mostrando que portadores do alelo *D* apresentaram melhores resultados na corrida de 200m e 400m do que indivíduos com genótipo *I/I*. Estudos em idosos encontraram resultados não significativos. Bustamante-Ara et al (2010) estudaram idosas da Espanha, com idade entre 90 e 97 anos, e não observaram diferenças no fenótipo muscular quando comparado ao polimorfismo *I/D*. Garatachea et al (2012) estudaram grupos de idosas espanholas entre 71 a 93 anos de idade, avaliaram o fenótipo e a força muscular, habilidades funcionais em atividades diárias e densidade mineral óssea, relacionando com o polimorfismo, e também nenhum resultado significativo foi encontrado (GARATACHEA et al, 2012).

Em relação a síndrome da fragilidade física do idoso, Chen et al (2015) observaram em um estudo com indivíduos chineses idosos que, em comparação aos portadores do alelo *D*, indivíduos com genótipo *I/I* apresentaram menor risco de desenvolver a fragilidade (CHEN et al, 2015). Outro estudo avaliou a associação do uso de inibidores da ECA e a incidência da



fragilidade em idosas com 65 anos ou mais, classificadas inicialmente como não-frágeis. Foram avaliadas mais de 25 mil mulheres que usavam inibidores da ECA por até 3 anos e foi observado que a duração de uso e suas concentrações (leve, moderada e alta) não tiveram relação significativa com o desenvolvimento da fragilidade física (GRAY et al, 2009). Foi observado que indivíduos idosos que não faziam uso de inibidores da ECA, possuíam níveis mais elevados da atividade da ECA do que aqueles que faziam uso do inibidor, porém nenhuma diferença na função muscular, força de prensão manual e atividade física foi observada nos grupos (KOSTKA, SIKORA, KOSTKA, 2017).

São recomendados mais estudos deste polimorfismo em idosas pré-frágeis, que avaliem a força muscular e a marcha com outros métodos, por exemplo, dinamômetro isocinético; avaliação cinemática da marcha, para investigação de outros fatores envolvidos com a resposta ao treinamento físico por meio de jogos virtuais.

### Conclusões

O estudo mostrou que idosas pré-frágeis homozigotas *D/D* apresentaram melhor resposta ao treinamento físico com jogos virtuais, no desempenho da marcha, que idosas portadoras do alelo *I* (*I/I* e *I/D*). Sugere-se que as idosas pré-frágeis homozigotas *D/D* apresentavam altas concentrações de ECA, que pode ter favorecido a resposta ao treinamento físico, incrementando o desempenho físico da marcha.

### Referências

- BUIGUES, Cristina; PADILLA-SÁNCHEZ, Celia; GARRIDO, Julio F.; et al. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review. **Aging & Mental Health**, v. 19, n. 9, p.762-772. 2015.
- BUCH, Assaf; CARMELI, Eli; BOKER, Lital K.; et al. Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age. **Experimental gerontology**, v. 76, p.25-32. Abr, 2016.
- BUSTAMANTE-ARA, N.; SANTIAGO, C.; VERDE, Z.; et al. ACE and ACTN3 Genes and Muscle Phenotypes in Nonagenarians. **Int J Sports Med**, v. 31, n. 4, p.221-4, 10 Fev, 2010.
- CALADO, Larissa B.; FERRIOLLI, Eduardo; MORIGUTI, Julio C.; et al. Frailty syndrome in an independent urban population in Brazil (FIBRA study): a cross-sectional populational study. **Sao Paulo Med. J.**, v. 134, n. 5, p. 385-392. Out, 2016.
- CHEN, Shanping M. M. S.; HAO, Qiukui; YANG, Ming; et al. Association Between Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphisms and Frailty Among Chinese Older People. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 5, p.438.e1-6, 1 Mai, 2015.
- CLEGG, Andrew; YOUNG, John; ILIFFE, Steve; et al. Frailty in elderly people. **The lancet**, v. 381, n. 9868, p. 752-762. 2 Mar, 2013.
- CRUZ-JENTOFT, Alfonso J.; BAEYENS, Jean P.; BAUER, Jürgen M.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul, 2010.
- DE LABRA, Carmen; MASEDA, Ana; LORENZO-LÓPES, Laura.; et al. Social factors and quality of life aspects on frailty syndrome in community-dwelling older adults: the VERISAÚDE study. **BMC Geriatrics**, v. 18, n. 1. 7 Mar, 2018.
- ENSEMBL genome browser 93. Disponível em: <<https://www.ensembl.org>>. Acesso em: 23/09/18
- FRATTINI, Isabele R.; FERRARI, Gustavo D.; FERREZIN, Letícia P.; et al. Associação de polimorfismos genéticos da ECA e da ACTN3 com capacidade funcional e prevalência de quedas em mulheres no final da idade adulta e início da terceira idade. **J. Phys. Educ**, v. 27, e2713. 2016 .

- FRIED, Linda P.; TANGEN, Catherine M.; WALSTON, Jeremy; et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 56A, n. 3, p.146-156. 2001.
- GARATACHEA, Nuria; FIUZA-LUCES, Carmen; TORRES-LUQUE, Gema; et al. Single and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes in octogenarians. **European Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 7, p.2409-20, Jul, 2012.
- GARATACHEA, Nuria; LUCÍA, Alejandro. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. **Age**, v. 35, n. 1, p.207-33. Fev, 2013.
- GRAY, Shelly L.; LACROIX, Andrea Z.; ARAGAKI, Aaron K.; et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use and Incident Frailty in Women Ages 65 and Older: Prospective Findings from the Women's Health Initiative Observational Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 2, p. 297-303, Feb, 2009.
- HEUBERGER, Roschelle A. The Frailty Syndrome: A Comprehensive Review. **Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics**, v. 30, n. 4, p.315-368, 18 Nov, 2011.
- JOHNSTON, Adam P. W.; BAKER, Jeff; BELLAMY, Leeann M.; et al. Regulation of Muscle Satellite Cell Activation and Chemotaxis by Angiotensin II. **PLoS One**, v. 5, n. 12. 21 Dez, 2010.
- KOSTKA, Joanna; SIKORA, Joanna; KOSTKA, Tomasz. Relationship of quadriceps muscle power and optimal shortening velocity with angiotensin-converting enzyme activity in older women. **Clinical interventions in aging**, v.12, p.1753-1760, 19 Out, 2017.
- LIMA, R. M.; LEITE, T. K. M.; PEREIRA R. W.; et al. ACE and ACTN3 genotypes in older women: muscular phenotypes. **International journal of sports medicine**, v. 32, n. 1, p. 66–72, Jan, 2011.
- MARTONE, Anna M.; MARZETTI, Emanuele; CALVANI, Riccardo; et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. **BioMed Research International**, v. 2017. 2017.
- MORLEY, John E.; VELLAS, Bruno; VAN KAN, G. Abellan.; et al. Frailty Consensus: A Call to Action. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 3, p. 392-397, 2013.
- PAPADIMITRIOU, Ioannis D.; LUCIA, Alejandro; PITSILADIS, Yannis P.; et al. ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. **BMC Genomics**, 2016.
- PUTHUCHEARY, Zudin; SKIPWORTH James R A; RAWAL, Jai; et al. The ACE Gene and Human Performance 12 Years On. **Sports Med**, v. 41, n. 6. P.433-448, 2011.
- RENDON, Abel A.; LOHMAN, Everett B.; THORPE, Donna; et al. The effect of virtual reality gaming on dynamic balance in older adults. **Age and Ageing**, v. 41, p. 549–552, 2012.
- STUDENSKI, S.; PERERA, S.; HILE, E.; et al. Interactive video dance games for healthy older adults. **J Nutrit Health Aging**, v. 14, n. 10, p. 851-852, 2010
- SUMUKADAS, Deepa; STRUTHERS, Allan D.; MCMURDO, Marion E. T. Sarcopenia – A Potential Target for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition?. **Gerontology**, v. 52, n. 4, p.237-42. 2006.
- TIRET, Laurence; RIGAT, Brigitte; VISVIKIS, Sophie; et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. **American Journal of Human Genetics**, v. 51, n. 1, p.197-205, 1992.
- VOJCIECHOWSKI, Audrin S.; BIESEK, Simone; FILHO, Jarbas M.; et al. Effects of physical training with the Nintendo Wii Fit Plus® and protein supplementation on musculoskeletal function and the risk of falls in pre-frail older women: Protocol for a randomized controlled clinical trial (the WiiProtein study). **Maturitas**, v. 111, p. 53-60. Mai, 2018.